Avis de sécurité

SomaHRD v1.x (SeqOne Platform) – changement possible du statut d'instabilité génomique (GI) pour les profils tumoraux proches du seuil de décision – revue des résultats rendus et passage à SomaHRD v2.1

Référence	FSN-2026-001
Date d'émission	[JJ/MM/AAAA] – Projet soumis à l'ANSM le 17/11/2026
À l'attention de	Directeurs de laboratoire et biologistes responsables des tests HRD réalisés avec SomaHRD v1.x. L'annexe D, contenant les résultats propres à votre site, est envoyée séparément au directeur du laboratoire
Type d'action	Passer à SomaHRD v2.1 (disponible depuis le 03/11/2026) dès que possible · Revoir vos résultats listés dans l'annexe D, envoyée séparément au directeur de votre laboratoire via un lien sécurisé · SomaHRD v1.x reste disponible jusqu'au 7 janvier 2027 et sera retiré le 8 janvier 2027
Suivi	SeqOne émettra un avis de suivi si de nouvelles informations modifient le risque ou les actions décrites ici.

RÉSUMÉ – ACTIONS DEMANDÉES. Veuillez lire l'intégralité de cet avis.

Quel est le problème. SomaHRD v1.x (v1.2 à v1.5.14) ne fournit pas toujours un statut d'instabilité génomique (GI) stable : pour une proportion limitée d'échantillons, de faibles variations des données – par exemple entre deux runs de séquençage du même ADN tumoral – peuvent faire passer le statut de « Positive » à « Negative » ou inversement, même lorsque tous les contrôles qualité sont validés. Un statut rendu pour un tel échantillon peut donc être erroné. Les échantillons concernés sont principalement ceux dont le profil tumoral est proche du seuil de décision. De tels profils s'observent en particulier dans des tumeurs différentes de celles sur lesquelles SomaHRD a été validé : ses performances n'ont été établies que sur des échantillons de l'essai PAOLA-1 (carcinomes ovariens de haut grade avancés, nouvellement diagnostiqués), et non sur d'autres profils tumoraux tels que les tumeurs de stade précoce, de bas grade, borderline ou d'autres types de cancer. SomaHRD v1.5 et v2.1 ont chacun été comparés au test de référence (Myriad MyChoice CDx) sur des échantillons de l'essai PAOLA-1 et concordent avec lui aussi souvent l'un que l'autre (sensibilité 96,5 % et 96,3 %). Cette concordance a été mesurée sur des échantillons de l'essai ; elle ne montre pas comment chaque version se comporte sur les échantillons de routine, qui présentent plus souvent un profil proche du seuil ou diffèrent des tumeurs de PAOLA-1, et pour lesquels il n'existe pas de résultat de référence. SeqOne a donc utilisé SomaHRD v2.1, plus stable dans ces conditions, pour identifier les résultats à revoir (section 2.1 et annexe A). Dans le premier laboratoire, 88,6 % des statuts « Positive » ou « Negative » étaient inchangés. Un statut différent signale un résultat à revoir ; il ne montre pas quel statut est le bon. Aucun préjudice pour les patients n'a été signalé (section 3).

Résultats les plus à risque. Profils tumoraux dans lesquels l'instabilité génomique n'est pas clairement

caractérisée : probabilité GI proche du seuil, dispersion GI élevée en v1.5 (les 100 prédicteurs de la v1.5 sont en désaccord sur l'échantillon), résultats « Positive » sans perte de copie parentale (LPC = 0), et profils de nombre de copies faibles ou plats (Section 2.2).

Patients concernés. Principalement les patientes sans variant pathogène BRCA1/2, pour lesquelles le statut GI détermine l'éligibilité aux schémas à base d'inhibiteurs de PARP, en particulier lorsque la tumeur diffère de celles sur lesquelles SomaHRD a été validé (sections 2.2 et 3).

Ce que nous vous demandons de faire. (1) Si vous utilisez encore SomaHRD v1.x après réception de cet avis, nous recommandons de vérifier chaque nouveau résultat avec SomaHRD v2.1 avant de le rendre (section 4.1). (2) Revoyez les résultats discordants et ceux devenus « Non-conclusive » listés dans l'annexe D, envoyée séparément au directeur de votre laboratoire via un lien sécurisé, et informez les médecins prescripteurs de tout résultat modifié conformément à votre procédure de compte rendu rectificatif (sections 4.2 et 5). (3) Passez à SomaHRD v2.1 dès que possible, après l'avoir vérifié dans votre laboratoire ; SomaHRD v1.x sera retiré le 8 janvier 2027 (section 4.3). (4) Interprétez le statut GI conjointement avec le statut BRCA1/2 tumoral et dans les conditions de séquençage vérifiées dans votre laboratoire (section 4.4). (5) Transmettez cet avis à tous les utilisateurs concernés et accusez-en réception via le formulaire en ligne sous dix (10) jours ouvrés, même si aucune analyse n'est concernée. Le directeur de votre laboratoire confirme les actions mises en œuvre sur un second formulaire, envoyé avec l'annexe D (sections 4.5 et 8).

1. Dispositifs concernés

Dispositif	SeqOne Platform – workset SomaHRD (statut d'instabilité génomique à partir du séquençage du génome entier à faible profondeur de l'ADN tumoral) – IUD-ID de base : 03770028804016
Fabricant	SeqOne SAS, 22 rue Durand, 34000 Montpellier, France – SRN: FR-MF-000028525
Versions concernées	Toutes les versions SomaHRD v1.x : v1.2, v1.3, v1.4 et v1.5 (jusqu'à v1.5.14), sur toutes les versions de SeqOne Platform sur lesquelles elles sont déployées
Période concernée	Du [JJ/MM/AAAA] (première utilisation de SomaHRD v1.x sur votre site) jusqu'à votre passage à SomaHRD v2.1, et au plus tard le 7 janvier 2027
Non concernés	Analyses SomaHRD v2.x. Autres worksets de SeqOne Platform. Résultats de variants BRCA1/2 et TP53 issus d'une analyse de panel de gènes liée (SomaVar, SomaCGP).

2. Description du problème

2.1 Ce qui se produit

SomaHRD v1.x rend un statut d'instabilité génomique (GI) – « Positive », « Negative » ou « Non-conclusive » – dérivé d'une probabilité GI (appelée probabilité HRD en v1.2 et v1.3). Le statut GI est utilisé, avec le statut BRCA1/2 et le contexte clinique, pour établir le statut HRD de la patiente.

Il n'existe pas de vérité de référence pour le statut HRD : un test HRD est évalué par sa concordance avec un test de référence (Myriad MyChoice CDx), et aucun test ne concorde totalement avec lui. Sur les échantillons PAOLA-1, SomaHRD v1.5 et v2.1 concordent avec lui aussi souvent l'un que l'autre (annexe A). Les performances de SomaHRD, dans toutes ses versions, ont été établies sur des échantillons tumoraux de l'essai PAOLA-1 : carcinomes ovariens de haut grade avancés (stade FIGO III–IV), nouvellement diagnostiqués, presque tous séreux et fortement aneuploïdes. Elles n'ont pas été établies sur d'autres profils tumoraux que les laboratoires reçoivent également en routine – par exemple les

tumeurs de stade précoce, de bas grade ou borderline, d'autres types histologiques, ou des échantillons prélevés après chimiothérapie ou en rechute (annexe A).

Pour les échantillons proches du seuil de décision, SomaHRD v1.x peut rendre un statut GI erroné même lorsqu'aucun contrôle qualité n'est en échec : de faibles variations des données, par exemple entre deux runs de séquençage du même ADN tumoral, peuvent conduire à des statuts opposés. Cela concerne les profils tumoraux dans lesquels l'instabilité génomique n'est pas clairement caractérisée, observés en particulier dans des tumeurs différentes de celles de PAOLA-1 (section 2.2). SomaHRD v1.x rend un statut « Non-conclusive » principalement lorsque la cellularité tumorale est inférieure à 20 %, lorsque la couverture est inférieure à 0,1×, ou, en v1.4 et v1.5, lorsque les scores du modèle sont dispersés autour du seuil (v1.4 : intervalle de confiance incluant 0,5 ; v1.5 : dispersion GI supérieure à 2,7 avec une probabilité GI comprise entre 0,37 et 0,59). Ses autres alertes, comme l'alerte de faible fraction tumorale, ne modifient pas le statut et peuvent ne pas apparaître pour les échantillons concernés.

2.2 Profils tumoraux concernés

Au cours de l'investigation (section 3 et annexe C), les changements de statut ont été associés au profil de nombre de copies de la tumeur : des profils dans lesquels l'instabilité génomique n'est pas clairement caractérisée, où le modèle SomaHRD v1.x peut basculer d'un côté ou de l'autre de son seuil. Il s'agit :

- des profils faibles ou presque plats, sur lesquels SomaHRD v1.x peut compter du bruit comme des altérations génomiques à grande échelle et rendre un statut « Positive » ;
- des résultats « Positive » sans perte de copie parentale (LPC = 0) ;
- des niveaux d'instabilité intermédiaires, avec une probabilité GI proche du seuil.

De tels profils s'observent en particulier dans des tumeurs différentes de celles de la cohorte PAOLA-1 sur laquelle SomaHRD a été validé (carcinomes séreux de haut grade avancés, nouvellement diagnostiqués, fortement aneuploïdes) : par exemple les tumeurs borderline, de bas grade ou de stade précoce, d'autres types histologiques, ou des échantillons prélevés après chimiothérapie. Un échantillon issu d'une telle tumeur peut présenter une cellularité tumorale élevée mais peu de variations du nombre de copies : la fraction tumorale mesurée à partir des données de séquençage n'est pas la même que la cellularité observée par le pathologiste, et les profils d'instabilité génomique de ces tumeurs peuvent différer de ceux des tumeurs de PAOLA-1.

2.3 Cause racine

SomaHRD v1.x classe un résultat « Positive » ou « Negative » de part et d'autre d'un seuil unique (probabilité 0,5) et dispose de peu de règles pour rendre un statut « Non-conclusive » à proximité de ce seuil. De faibles variations des données – entre deux runs de séquençage, ou entre deux profondeurs de séquençage – peuvent donc modifier le statut. Sa segmentation du nombre de copies suppose un génome diploïde et dépend de la profondeur de séquençage, et sur les profils faibles ou plats, son étape de fusion des segments peut compter du bruit comme des altérations à grande échelle. SomaHRD v1.x n'estime pas la fraction tumorale à partir des données de séquençage. Ses performances n'ont été établies que sur des échantillons PAOLA-1, et sa documentation n'indiquait pas cette limite de façon suffisamment claire.

2.4 Comment le problème a été identifié

Au fil du temps, SeqOne a reçu des signalements isolés de résultats SomaHRD v1.x discordants, le plus souvent sur des échantillons de validation ou de contrôle. En mars 2026, un autre laboratoire a également signalé que le statut GI de certains échantillons variait avec la profondeur de séquençage après un changement de séquenceur (environ 1,7× et 3,5× pour les mêmes échantillons). Ces signalements ont d'abord été traités comme des cas techniques individuels. En septembre 2026, deux cas signalés par un laboratoire en France ont conduit SeqOne à rechercher la cause racine et à ré-analyser l'ensemble des résultats SomaHRD de ce laboratoire. Dans le premier cas, le même extrait

d'ADN a donné un statut GI « Positive », puis « Negative », lors de deux runs de séquençage ; son profil de nombre de copies était presque plat. Dans le second cas, un échantillon rendu « Negative » avec SomaHRD v1.x était « Positive » lorsque les mêmes données ont été ré-analysées avec SomaHRD v2.

3. Risque pour les patients

Aucun préjudice pour les patients n'a été signalé à ce jour, et la plupart des résultats sont inchangés après ré-analyse (voir ci-dessous). Dans le traitement d'entretien de première ligne du carcinome ovarien de haut grade avancé, le statut GI détermine l'éligibilité à l'association olaparib + bévacizumab chez les patientes sans variant pathogène BRCA1/2, ou dont le statut BRCA1/2 est inconnu. Il ne détermine pas l'éligibilité à l'olaparib seul chez les patientes porteuses d'un variant pathogène BRCA1/2, ni aux inhibiteurs de PARP autorisés quel que soit le statut HRD.

- Un faux positif peut conduire à ajouter l'olaparib chez une patiente peu susceptible d'en bénéficier, avec ses effets indésirables connus (voir le Résumé des caractéristiques du produit).
- Un faux négatif peut priver une patiente de l'association olaparib + bévacizumab, qui chez les patientes HRD-positives prolonge la survie sans progression et, dans l'analyse finale de PAOLA-1, la survie globale.

Les 959 résultats SomaHRD v1.x (v1.3 à v1.5) du laboratoire concerné ont été ré-analysés avec SomaHRD v2.1 à partir des mêmes données de séquençage. Sur les 883 statuts v1.x « Positive » ou « Negative », 782 (88,6 %) étaient inchangés, 66 (7,5 %) ont basculé vers le statut opposé – 40 de « Positive » à « Negative » et 26 de « Negative » à « Positive » – et 35 (4,0 %) sont devenus « Non-conclusive ». 59 des 66 résultats modifiés avaient été rendus. Il n'existe pas de résultat de référence pour ces échantillons : un changement montre que les deux versions sont en désaccord, pas laquelle a raison. La proportion sur votre site peut être différente : la ré-analyse de vos propres analyses figure dans l'annexe D, envoyée séparément au directeur de votre laboratoire.

Un statut HRD erroné est rarement identifiable chez une patiente donnée ; la revue clinique des résultats déjà rendus par le laboratoire concerné est en cours. Les résultats de variants BRCA1/2 ne sont pas concernés. Un statut GI « Negative » n'exclut pas un statut HRD-positif chez une patiente porteuse d'un variant BRCA1/2 probablement pathogène ou pathogène.

4. Actions à mettre en œuvre par l'utilisateur

4.1 Nouveaux résultats obtenus avec SomaHRD v1.x après réception de cet avis

Si vous continuez à utiliser SomaHRD v1.x après réception de cet avis, nous recommandons de revérifier chaque nouveau résultat avec SomaHRD v2.1 avant de le rendre ; vous pouvez lancer vous-même SomaHRD v2.1 sur les mêmes fichiers de séquençage dans SeqOne Platform, gratuitement, jusqu'au retrait de SomaHRD v1.x. Nous recommandons de ne rendre un statut GI SomaHRD v1.x « Positive » ou « Negative » que si SomaHRD v2.1 donne le même statut et que la probabilité GI v1.x se situe en dehors de l'intervalle 0,30 à 0,70. Dans le cas contraire, rendez le statut GI comme « Non-conclusive » et, si la décision thérapeutique en dépend, envisagez de tester l'échantillon avec un autre test HRD validé. Tant que vous n'avez pas vérifié SomaHRD v2.1 dans votre laboratoire (section 4.3), utilisez son résultat uniquement comme contrôle, et non comme résultat rendu.

4.2 Résultats déjà rendus – revue par ordre de priorité

L'annexe D, envoyée séparément au directeur de votre laboratoire via un lien sécurisé, présente le résultat de la ré-analyse de vos analyses SomaHRD v1.x avec SomaHRD v2.1 : elle liste les résultats à revoir avec leurs informations clés. Le fichier Excel de l'analyse rétrospective, fourni séparément, liste toutes vos analyses avec leur détail. Les résultats concordants ne nécessitent aucune action supplémentaire. Revoyez les résultats discordants et ceux devenus « Non-conclusive » dans l'ordre

suivant, avec les médecins prescripteurs :

Priorité	Patientes	Que faire et quand
1	BRCA1/2 sauvage ou inconnu, décision de traitement d'entretien de première ligne en attente, y compris les patientes avec un résultat v1.x « Non-conclusive »	Revoir le dossier avant la décision, à l'aide de la ré-analyse SomaHRD v2.1 de l'annexe D. Pour une analyse non listée dans l'annexe D (réalisée après la ré-analyse de SeqOne), vous pouvez lancer vous-même SomaHRD v2.1 dans SeqOne Platform à partir des mêmes fichiers de séquençage, gratuitement.
2	BRCA1/2 sauvage ou inconnu, actuellement en traitement d'entretien : olaparib + bévacizumab après un statut « Positive », ou bévacizumab seul ou surveillance après un statut « Negative »	Revoir chaque résultat discordant ou douteux sur la base du résultat SomaHRD v2.1 et des autres informations disponibles sur le dossier (histopathologie, profil de la patiente, etc.), avec l'oncologue prescripteur et, le cas échéant, en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) moléculaire.

Ré-analyse. SeqOne a ré-analysé toutes les analyses SomaHRD v1.x réalisées sur votre site jusqu'au [date de clôture]. L'annexe D liste les résultats à revoir avec leurs informations clés. Le fichier Excel de l'analyse rétrospective, fourni séparément, indique pour chaque analyse les deux statuts et probabilités, le résultat de la comparaison et les valeurs estimées par SomaHRD v2.1 ; le profil de nombre de copies SomaHRD v2.1 de chaque résultat listé dans l'annexe D est fourni avec ce fichier. Pour une analyse réalisée après cette date, vous pouvez lancer vous-même SomaHRD v2.1 dans SeqOne Platform, gratuitement.

Lorsque les deux versions sont en désaccord. Prenez le résultat SomaHRD v2.1 comme base de la revue, et examinez le profil de l'échantillon avant de modifier un compte rendu. SomaHRD v2.1 concorde avec le test de référence sur PAOLA-1 aussi souvent que SomaHRD v1.5, et il est plus stable en conditions de routine : les mêmes données donnent toujours le même résultat, et le statut GI est resté stable selon les profondeurs de séquençage et entre librairies répliquées lors des tests listés dans l'annexe B. Il rend également un statut « Non-conclusive » lorsque la probabilité GI est proche du seuil ou que le signal tumoral est insuffisant. Il présente toutefois des limites : il n'existe pas de vérité de référence pour le statut HRD ; SomaHRD v2.1 a été validé sur le carcinome ovarien de haut grade avancé ; et son résultat est moins certain pour une fraction tumorale estimée inférieure à 20 % ou une ploïdie estimée supérieure ou égale à 2,6 (annexe B). Pour chaque résultat discordant, examinez donc le profil de nombre de copies, la fraction tumorale et la ploïdie estimées, l'histologie et le statut BRCA1/2, avec l'oncologue prescripteur et, le cas échéant, en RCP moléculaire. Si le résultat reste incertain et pourrait modifier le traitement, modifiez le compte rendu en « Non-conclusive ». Pour chaque résultat modifié, informez le médecin prescripteur conformément à votre procédure de compte rendu rectificatif (section 5).

4.3 Passage à SomaHRD v2.1 – retrait de SomaHRD v1.x le 8 janvier 2027

Vérifiez SomaHRD v2.1 sur vos propres échantillons conformément à votre système qualité (par exemple ISO 15189), y compris vos contrôles positifs et négatifs, votre préparation de librairies, votre séquenceur et votre profondeur de séquençage, puis utilisez-le pour toutes les nouvelles analyses. SomaHRD v2 utilise une méthode et des seuils différents : comparez les statuts, et non les probabilités, entre v1.x et v2.1 ; les critères de dispersion de la v1.x ne s'appliquent pas à la v2. Les limites de SomaHRD v2.1 figurent dans l'annexe B. SomaHRD v1.x reste disponible jusqu'au 7 janvier 2027 et sera retiré le 8 janvier 2027. Si vous ne pouvez pas achever la vérification d'ici là, contactez SeqOne avant le 15 décembre 2026. Après le retrait, vos résultats SomaHRD v1.x restent consultables.

4.4 Interprétation – en continu, toutes versions

SomaHRD (toutes versions, y compris v2.1) a été validé par rapport au test de référence (Myriad MyChoice CDx) uniquement sur le carcinome ovarien de haut grade avancé de l'essai PAOLA-1 : interprétez avec prudence un statut GI obtenu sur un autre profil tumoral, pour lequel les performances n'ont pas été établies (annexe B). SomaHRD v2.1 a en outre été développé sur 297 échantillons provenant de six centres en France et au Royaume-Uni avec un statut Myriad MyChoice connu, et sa stabilité a été vérifiée sur des échantillons de plusieurs laboratoires (annexe B) ; ces données ne constituent pas une validation sur d'autres profils tumoraux. Interprétez le statut GI avec le statut BRCA1/2 tumoral obtenu par une méthode validée ; une minorité de tumeurs porteuses d'un variant BRCA1/2 probablement pathogène ou pathogène présentent un statut GI « Negative », c'est pourquoi SeqOne recommande de lier SomaHRD à une analyse de panel de gènes couvrant BRCA1/2. Maintenez la profondeur de séquençage dans l'intervalle vérifié dans votre laboratoire (environ 1× recommandé), et vérifiez à nouveau après tout changement de séquenceur, de profondeur de séquençage ou de sous-échantillonnage in silico. Avec SomaHRD v2.1, interprétez avec prudence un statut GI obtenu avec une fraction tumorale estimée inférieure à 20 %, et n'interprétez pas un statut GI « Negative » sur un échantillon dont le contrôle de cellularité est en échec comme HRD-négatif (voir les Caractéristiques techniques de SomaHRD v2.1).

4.5 Signaler, transmettre et accuser réception

- Transmettez cet avis, dès réception, à tous les utilisateurs concernés au sein de votre organisation et à toute organisation à laquelle des résultats ou le dispositif ont pu être transférés. SeqOne envoie cet avis d'abord au distributeur, lorsqu'il y en a un, puis directement à chaque utilisateur de SomaHRD v1.x dans chaque laboratoire. L'annexe D est envoyée uniquement au directeur du laboratoire. Distributeurs : transmettez-le sans délai à tout laboratoire que vous approvisionnez et qui ne l'a pas reçu, et informez-en SeqOne.
- Conservez cet avis jusqu'à ce que toutes les actions soient achevées, et accusez-en réception via le formulaire en ligne (section 8) sous dix (10) jours ouvrés, même si aucune analyse n'est concernée. Le directeur du laboratoire renvoie le second formulaire, relatif aux actions mises en œuvre, sous dix (10) jours ouvrés à compter du jour où le lien vers l'annexe D est disponible.

5. Information destinée aux médecins prescripteurs

Vous pouvez transmettre cet encadré aux médecins prescripteurs concernés.

La plupart des résultats d'instabilité génomique HRD obtenus avec SomaHRD v1.x sont inchangés lorsqu'ils sont ré-analysés avec SomaHRD v2.1. Une minorité peut être erronée, principalement lorsqu'ils étaient proches du seuil de décision ou obtenus sur une tumeur présentant peu de variations du nombre de copies. Votre laboratoire vous contactera au sujet des résultats concernés.

SomaHRD a été validé sur le carcinome ovarien de haut grade avancé (essai PAOLA-1) ; ses performances ne sont pas établies sur d'autres profils tumoraux. (1) Une ré-analyse SomaHRD v2.1 identifie un résultat à revoir. Elle constitue le point de départ de cette revue, et non à elle seule une raison de débuter, d'arrêter ou de modifier un traitement par inhibiteur de PARP : il n'existe pas de vérité de référence pour le statut HRD, et un désaccord entre deux versions ne montre pas laquelle a raison. (2) Discutez chaque patiente dont le résultat est signalé avec le laboratoire, en RCP ou en RCP moléculaire, avec le biologiste et le pathologiste : les deux résultats et leur niveau de confiance, le statut BRCA1/2 tumoral et constitutionnel, l'histologie et le stade de l'échantillon testé, la réponse au platine, la tolérance et la durée de traitement. (3) Si la décision en dépend, envisagez un nouveau test avec un autre test HRD validé. (4) Chez les patientes porteuses d'un variant pathogène BRCA1/2, le statut GI ne modifie pas l'éligibilité. (5) Informez la patiente si un résultat est corrigé ou si un traitement est reconsidéré. (6) Pour toute question sur un résultat, contactez le laboratoire qui l'a émis ; SeqOne accompagne le laboratoire dans la revue.

6. Actions mises en œuvre par SeqOne

Correction	SomaHRD v2.1 remplace la méthode SomaHRD v1.x : le profilage du nombre de copies, les caractéristiques génomiques, le classificateur, la règle de statut « Non-conclusive » et les seuils qualité ont tous été modifiés. Méthode, limites et performances : annexe B et Caractéristiques techniques de SomaHRD v2.1 (date d'émission 03/11/2026).
Version corrigée	SomaHRD v2.1.8 sur SeqOne Platform v2.2
Déploiement	SomaHRD v2.1 disponible depuis le 03/11/2026. SomaHRD v1.x (toutes versions) disponible jusqu'au 7 janvier 2027 et retiré le 8 janvier 2027.
Accompagnement jusqu'au retrait	Exécution gratuite de SomaHRD v2.1 sur vos fichiers de séquençage SomaHRD v1.x, lancée par votre laboratoire ou par SeqOne sur demande. Ré-analyse avec SomaHRD v2.1 de toutes les analyses SomaHRD v1.x historiques de votre site, résultats à revoir dans l'annexe D, ensemble des résultats dans le fichier Excel de l'analyse rétrospective. Revue conjointe des cas discordants. Formation de vos biologistes à SomaHRD v2.1.
Suivi	Un avis de suivi sera émis si de nouvelles informations modifient le risque ou les actions.

7. Contact et informations réglementaires

Pour toute question, contactez le Support client SeqOne à support@seqone.com, en mentionnant la référence FSN-2026-001, ou votre interlocuteur SeqOne [nom, e-mail, téléphone].

Cette mesure corrective de sécurité a été notifiée à l'autorité compétente française (ANSM) [et aux autorités compétentes des autres pays concernés].

Nous vous prions de nous excuser pour le travail supplémentaire que cet avis représente pour les laboratoires et les cliniciens, et nous vous remercions de votre coopération. Nos équipes sont à votre disposition pour vous accompagner dans le passage à SomaHRD v2.1.

Amélie Martinez, Personne chargée de veiller au respect de la réglementation, SeqOne

8. Formulaire d'accusé de réception

Formulaire 1, pour chaque utilisateur : accuser réception sous dix (10) jours ouvrés à compter de cet avis (https://share-eu1.hsforms.com/1SVc4_yauQQee5KbpfUTWNQ2b8os3).

Formulaire 2, pour le directeur du laboratoire, envoyé avec le lien vers l'annexe D : actions mises en œuvre et engagements, signé, sous dix (10) jours ouvrés à compter du jour où le lien est disponible : (https://share-eu1.hsforms.com/16jiMbBJpQ9SiR21Pt0Pudw2b8os3).

Annexe A – Contexte sur les tests d'instabilité génomique

Ce contexte aide à la lecture des résultats.

Ce que mesure le statut GI. L'instabilité génomique est un marqueur de substitution du déficit de recombinaison homologue (HRD), et il n'existe pas de référence parfaite. Les tests HRD sont validés par leur concordance avec un test de référence, Myriad MyChoice CDx, principalement sur des échantillons de l'essai PAOLA-1, et par le bénéfice des inhibiteurs de PARP dans les essais cliniques. Les recommandations de l'ESMO soulignent que les méthodes de test HRD sont diverses et que les tests existants manquent de valeur prédictive négative pour le bénéfice des inhibiteurs de PARP [1]. Les comparaisons publiées de tests HRD avec Myriad MyChoice CDx rapportent une concordance globale d'environ 76 % à 98 %, selon le test et la cohorte [2–5]. La validation clinique de SomaHRD v1 sur des échantillons PAOLA-1 a été publiée dans une revue à comité de lecture [6]. Sur la cohorte de validation PAOLA-1, SomaHRD v1.5 et v2.1 présentent une concordance similaire avec Myriad MyChoice CDx pour le statut GI (sensibilité 96,5 % et 96,3 %, précision 95,9 % et 95,8 % ; Caractéristiques techniques).

Échantillons de validation et échantillons de routine. Les échantillons PAOLA-1 proviennent de carcinomes ovariens de haut grade avancés (FIGO III–IV), nouvellement diagnostiqués, séreux chez 94 % à 97 % des patientes, fortement aneuploïdes et présentant pour la plupart une cellularité tumorale élevée : seuls 10 des 329 échantillons de validation avaient une fraction tumorale estimée inférieure à 20 %, contre environ un échantillon de routine sur cinq dans le laboratoire concerné. En routine, les laboratoires reçoivent également des tumeurs borderline, de bas grade ou de stade précoce, d'autres types histologiques, de petites biopsies et des échantillons prélevés après chimiothérapie. Les taux de détection HRD sont plus faibles dans les types histologiques autres que le carcinome séreux de haut grade [7], et une minorité de tumeurs mutées BRCA1/2 présentent un score d'instabilité génomique faible [8].

Conditions de séquençage. La profondeur de séquençage, le modèle de séquenceur, la préparation des librairies et le sous-échantillonnage in silico varient entre laboratoires, et au sein d'un laboratoire lorsqu'il change de méthode. Un séquenceur à plus haut débit peut doubler la profondeur pour un même nombre d'échantillons par run. SomaHRD v1.x a été développé à une profondeur d'environ 1 à 2×, et sa segmentation du nombre de copies dépend de la profondeur ; les Caractéristiques techniques de SomaHRD v1.5 indiquaient un minimum recommandé de 1× mais aucune limite supérieure.

Références : [1] Miller RE, et al. Ann Oncol 2020, doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2102. [2] Loverix L, et al. Eur J Cancer 2023, doi:10.1016/j.ejca.2023.04.020. [3] Callens C, et al. Oncogene 2023, doi:10.1038/s41388-023-02839-8. [4] Roma C, et al. Eur J Cancer 2024, doi:10.1016/j.ejca.2024.114127. [5] Yarunin A, et al. Gynecol Oncol 2026, doi:10.1016/j.ygyno.2026.05.027. [6] Boidot R, et al. Eur J Cancer 2024, doi:10.1016/j.ejca.2024.113978. [7] Witjes VM, et al. Virchows Arch 2026, doi:10.1007/s00428-026-04432-2. [8] Barnicle A, et al. Genome Med 2024;16:145.

Annexe B – SomaHRD v2.1 : ce qui a changé et ses limites

Toutes les informations de cette annexe proviennent des Caractéristiques techniques de SomaHRD v2.1, sauf mention contraire.

Méthode. Le profil de nombre de copies est construit à une résolution de 1 Mb avec un modèle qui estime la fraction tumorale et la ploïdie à partir des données de séquençage. Un classificateur figé convertit 8 mesures en probabilité GI : fraction tumorale, ploïdie, fraction du génome altérée, fraction altérée pondérée par l'amplitude, nombre de segments altérés, altérations génomiques à grande échelle (LGA), et pertes de copie parentale (LPC) de 7–10 Mb et de 10–50 Mb. Il a été entraîné sur 297 échantillons provenant de six centres en France et au Royaume-Uni, distincts de la cohorte de validation. Ré-analyser les mêmes données de séquençage donne le même résultat.

Règles de statut « Non-conclusive ». SomaHRD v2.1 rend un statut GI « Non-conclusive » lorsque la couverture est inférieure à 0,1×, lorsque le bruit du profil (MAD) est supérieur à 0,20, lorsque le signal tumoral est insuffisant (fraction tumorale estimée inférieure à 5 %, profil quasi diploïde et moins de 3

segments altérés), lorsque la probabilité GI est supérieure à 0,404 et inférieure à 0,596 (affichée 0,40 à 0,60 dans le compte rendu), ou lorsqu'une métrique requise ne peut pas être calculée. La cellularité saisie par l'utilisateur n'est qu'un indicateur qualité : en dessous de 20 % le contrôle est en échec, de 20 % à 30 % une alerte s'affiche.

Ce que voit l'utilisateur. L'onglet HRD de l'analyse affiche la probabilité GI sur une échelle de 0 à 1 avec la zone « Non-conclusive » ; les contrôles qualité avec leur statut (cellularité saisie, couverture, bruit du profil et, le cas échéant, signal tumoral insuffisant) ; la fraction tumorale et la ploïdie estimées ; les valeurs LGA et LPC ; les nombres de copies de CCNE1 et RAD51B à titre informatif ; les variants BRCA1/2 et TP53 issus d'un panel lié ; et un graphique du profil de nombre de copies sur l'ensemble du génome. La plateforme ne fixe pas le statut HRD final : le biologiste sélectionne le statut HRD affiché dans le compte rendu (« Positive », « Negative » ou « Non-conclusive ») à partir du statut GI, du statut BRCA1/2 et de toute autre information pertinente. Le graphique n'est pas encore inclus dans le compte rendu PDF. Avec SomaHRD v1.x, le profil de nombre de copies n'était disponible que sous forme d'image dans les fichiers de l'analyse.

Performances sur PAOLA-1 (329 échantillons, référence Myriad MyChoice CDx, statut GI seul) : sensibilité 96,3 % (158/164), précision 95,8 % (158/165), taux de « Non-conclusive » 6,4 % (21/329). Stabilité en conditions de routine : ré-analyser les mêmes données de séquençage donne le même résultat. 17 des 18 librairies (9 échantillons de carcinome ovarien, chacun séquencé deux fois) ont conservé le même statut GI après sous-échantillonnage de jusqu'à 8× à 0,3× ; la librairie restante, avec une probabilité GI proche du seuil, était le plus souvent « Non-conclusive ». 5 échantillons d'un autre laboratoire ont conservé le statut GI attendu d'après un autre test HRD aux 42 points de profondeur de 8× à 0,34×. Les 10 librairies répliquées de 2 patientes (5 chacune) ont donné le même statut GI. Reproductibilité entre deux centres de séquençage : Caractéristiques techniques de SomaHRD v2.1, section 5.3.

Limites. Les performances n'ont été établies que sur le carcinome ovarien de haut grade avancé de PAOLA-1 ; elles n'ont pas été établies pour les carcinomes ovariens de bas grade, à cellules claires ou mucineux, pour d'autres types tumoraux ni pour la maladie en rechute. Seuls 10 des 329 échantillons de validation avaient une fraction tumorale estimée inférieure à 20 % : un statut GI obtenu en dessous de 20 % doit être interprété avec prudence, et SomaHRD v2.1 rend encore un statut « Positive » ou « Negative » entre 5 % et 20 %. Dans le premier cas décrit à la section 2.4, SomaHRD v2.1 a rendu un statut « Negative » pour les deux runs de séquençage avec une fraction tumorale estimée de 4 à 6 % ; un tel résultat ne doit pas être interprété comme HRD-négatif. La sensibilité peut être légèrement plus faible pour une ploïdie estimée supérieure ou égale à 2,6, et les tumeurs quasi tétraploïdes n'étaient pas représentées. Les performances ont été établies sur des données Illumina ; les données Element Biosciences ont été vérifiées sur un nombre limité d'échantillons ; les données MGI ne sont pas validées, et des profils sous-segmentés pouvant conduire à un statut faux négatif ont été observés. La concordance entre modèles de séquenceurs n'a pas été établie.

Annexe C – Ré-analyse dans le laboratoire concerné : changements de statut par profil tumoral

848 résultats étaient « Positive » ou « Negative » avec SomaHRD v1.x et v2.1 ; 66 d'entre eux ont changé de statut. 58 des 76 résultats v1.x « Non-conclusive » ont obtenu un statut « Positive » (19) ou « Negative » (39) avec SomaHRD v2.1. 93 des 297 échantillons d'entraînement de SomaHRD v2 provenaient de ce laboratoire.

Annexe D – Ré-analyse de vos analyses SomaHRD v1.x avec SomaHRD v2.1 – [NOM DU SITE]

Cette annexe est propre à votre site. SeqOne a ré-analysé avec SomaHRD v2.1 [v2.1.x], à partir des mêmes données de séquençage, toutes les analyses SomaHRD v1.x réalisées sur votre site du [JJ/MM/AAAA] au [date de clôture]. Un changement de statut montre que les deux versions sont en désaccord, pas laquelle a raison : revoyez les résultats concernés comme décrit à la section 4.2. Cette annexe liste uniquement les résultats discordants et les résultats devenus « Non-conclusive », pour les analyses dont le compte rendu a été validé dans la plateforme, avec les informations clés nécessaires pour démarrer la revue. Le détail figure dans les fichiers fournis séparément avec cet avis :
– le fichier Excel de l'analyse rétrospective [nom du fichier] : une ligne par analyse pour toutes les analyses ré-analysées, y compris les résultats concordants, les résultats devenus conclusifs et les analyses sans compte rendu validé, avec toutes les valeurs SomaHRD v1.x et v2.1 ; une première feuille explique chaque colonne ;
– le profil de nombre de copies SomaHRD v2.1 de chaque résultat listé dans cette annexe [noms des fichiers].
Ces fichiers contiennent des identifiants d'échantillons : SeqOne les met à disposition de votre laboratoire via un canal sécurisé, et non en pièce jointe d'e-mail.
Synthèse pour votre site : [N] analyses ré-analysées, dont [N] avec un compte rendu validé. Parmi ces [N] résultats rendus : [N] concordants ([x] %) · [N] discordants ([x] % : [N] « Positive » → « Negative », [N] « Negative » → « Positive ») · [N] devenus « Non-conclusive » ([x] %) · [N] devenus conclusifs ([x] %, listés uniquement dans le fichier Excel). Résultats à revoir : [N] (discordants et devenus « Non-conclusive »). [Si aucun : aucune revue des résultats passés n'est nécessaire sur votre site ; les sections 4.1, 4.3 et 4.4 restent applicables.] [N] analyses n'ont pas pu être ré-analysées (données de séquençage non conservées).
Groupes de résultats :

Concordant = même statut avec les deux versions. Aucune action ; listé uniquement dans le fichier Excel.

Discordant = statut opposé. Listé en premier, en deux parties : rendu « Positive » et SomaHRD v2.1 « Negative » (la patiente reçoit peut-être olaparib + bévacizumab), puis rendu « Negative » et SomaHRD v2.1 « Positive » (l'association n'a peut-être pas été proposée à la patiente).

Devenu « Non-conclusive » = « Positive » ou « Negative » avec v1.x, « Non-conclusive » avec v2.1. Listé en second.

Devenu conclusif = « Non-conclusive » avec v1.x, « Positive » ou « Negative » avec v2.1. Non listé dans cette annexe : voir le fichier Excel. Un résultat est désormais disponible pour une patiente qui n'en avait pas ; revoyez-le si une décision thérapeutique est en attente.

Lecture du tableau : un tableau pour chacun des trois groupes listés dans cette annexe (discordant « Positive » → « Negative », discordant « Negative » → « Positive », devenu « Non-conclusive »). Au sein de chaque groupe, les analyses les plus récentes figurent en premier, et les analyses d'un même échantillon sont regroupées. La fraction tumorale et la ploïdie sont celles estimées par SomaHRD v2.1 ; * signale un statut SomaHRD v2.1 « Negative » obtenu avec une fraction tumorale estimée inférieure à 20 % ou une ploïdie estimée supérieure ou égale à 2,6, pour lequel le résultat SomaHRD v2.1 est moins certain (annexe B). BRCA1/2 : résultat du panel de gènes lié lorsqu'il y en avait un ; sinon à compléter par votre laboratoire. La dernière colonne est réservée à votre laboratoire : situation de la patiente (priorité 1 ou 2 de la section 4.2, ou non concernée), décision prise et date.

ID échantillon et run	**Date d'analyse**	**Version v1.x**	Statut GI v1.x rendu (probabilité)	**Statut GI v2.1 (probabilité)**	Fraction tumorale / ploïdie v2.1 (*)	BRCA1/2 (panel lié)	Laboratoire : situation de la patiente, décision, date

[ID]	[JJ/MM/AAAA]	[v1.x]	[« Positive » / « Negative » / « Non-conclusive »] ([0,00])	[« Positive » / « Negative » / « Non-conclusive »] ([0,00])	[00 %] / [0,0] [*]	[Aucun variant / Variant pathogène / Pas de panel]	[à compléter par le laboratoire]
[…]	[…]	[…]	[…]	[…]	[…]	[…]	[…]