

ipsogen[®] IDH1 RGQ PCR Kit Kurzbericht über Sicherheit und Leistung



24

Version 1



Zur Verwendung in der In-vitro-Diagnostik

Zur Verwendung mit dem Rotor-Gene Q[®]-Gerät

Zur Verwendung mit dem QIAamp[®] DSP DNA Blood Mini Kit



675223



QIAGEN GmbH, QIAGEN Straße 1, 40724 Hilden, DEUTSCHLAND

R1

Kurzbericht über Sicherheit und Leistung

Dieser Kurzbericht über Sicherheit und Leistung (SSP) soll der Öffentlichkeit eine aktualisierte Zusammenfassung der wichtigsten Aspekte der Sicherheit und Leistung des Produkts zugänglich machen.

Der SSP ist weder dazu bestimmt, die Gebrauchsanweisung als Hauptdokument zur Gewährleistung der sicheren Anwendung des Produkts zu ersetzen, noch soll er den vorgesehenen Anwendern diagnostische oder therapeutische Vorschläge unterbreiten.

Die nachfolgenden Informationen richten sich an berufsmäßige Anwender.

Dokumentenrevision: 001

Erstellungsdatum: Juni 2026

Referenznummer des Herstellers für den SSP: HB-3824-SPR

1. Produktidentifikation und allgemeine Informationen	
1.1 Handelsname(n) des Produkts	<i>ipsogen</i> ® IDH1 RGQ PCR Kit
1.2 Name und Anschrift des Herstellers	QIAGEN GmbH, QIAGEN Straße 1, 40724 Hilden, Deutschland
1.3 Einmalige Registrierungsnummer (SRN) des Herstellers	DE-MF-000004949
1.4 Basis-UDI-DI	4053228RIDH100000000001BZ
1.5 Europäische Nomenklatur für Medizinprodukte (EMDN) – Beschreibung/Text	W01060299 TESTS AUF ERWORBENE GENETISCHE ODER CHROMOSOMALE VERÄNDERUNGEN – SONSTIGE
1.6 Risikoklasse des Produkts	Klasse C

1.7 Jahr der Ausstellung der ersten Bescheinigung gemäß Verordnung (EU) 2017/746 für das Produkt	2026
1.8 Bevollmächtigter (falls zutreffend); Name und SRN	Nicht zutreffend, da der Hersteller innerhalb der EU ansässig ist.
1.9 Benannte Stelle und einmalige Kennnummer (SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH NB 0197
2. Zweckbestimmung und sonstige Indikationen	
2.1 Zweckbestimmung	Das <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit ist ein qualitativer Realtime PCR Assay zum Nachweis von Einzelnukleotidvarianten (SNVs), die für fünf IDH1-Mutationen kodieren (R132C, R132H, R132G, R132S und R132L). Dabei wird genomische DNA verwendet, die aus frischen oder gefrorenen menschlichen Vollblut- oder Knochenmarkaspiratproben extrahiert wurde, welche von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) stammen und in K2-EDTA -Röhrchen gesammelt wurden. Der Test ist als Begleitdiagnostikum (Companion Diagnostic Device) vorgesehen, um Kliniker bei der Identifizierung von AML-Patienten zu unterstützen, die auf der Grundlage des Nachweises einer IDH1-Mutation für eine Behandlung mit TIBSOVO® (Ivosidenib) infrage kommen könnten. TIBSOVO kann entsprechend seinen zugelassenen Indikationen in

	Kombination mit Azacitidin verabreicht werden. Der Test ist nicht dazu bestimmt, Behandlungsentscheidungen für Azacitidin zu unterstützen. Frische oder gefrorene menschliche Vollblut- oder Knochenmarkaspiratproben, die in K2-EDTA Röhrchen gesammelt wurden, werden manuell unter Verwendung des QIAamp® DSP DNA Blood Mini Kit verarbeitet. Das QIAGEN® Rotor-Gene® Q MDx 5plex HRM-Gerät wird zur automatisierten Amplifikation und Detektion verwendet. Das <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit ist kein automatisiertes Gerät; die Analyse wird jedoch durch eine spezielle Software unterstützt. Das <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit ist für die Verwendung durch geschultes Personal in einer professionellen Laborumgebung bestimmt. Das <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit ist für die In-vitro-Diagnostik bestimmt.
2.2 Indikation(en) und Zielpopulation(en)	Das <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit ist ein Begleitdiagnostikum, das als Hilfsmittel für Kliniker zur Identifizierung von AML-Patienten in der EU vorgesehen ist, die auf Grundlage des Nachweises einer IDH1-Mutation für eine Behandlung mit TIBSOVO (Ivosidenib) infrage kommen könnten. TIBSOVO kann entsprechend seinen zugelassenen Indikationen in Kombination mit Azacitidin verabreicht werden. Der Test ist nicht dazu bestimmt, Behandlungsentscheidungen für Azacitidin zu unterstützen. Es handelt sich um einen qualitativen Realtime PCR Assay zur Analyse genomischer DNA, die aus frischen oder gefrorenen menschlichen Vollblut- oder Knochenmarkaspiratproben extrahiert wurde, welche in K2-EDTA-Röhrchen gesammelt wurden und von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie stammen.
2.3 Angabe, ob es sich um ein Produkt für patientennahe Tests und/oder ein therapiebegleitendes Diagnostikum handelt	Das <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit ist ein Begleitdiagnostikum.

2.4 Einschränkungen und/oder Kontraindikationen

- Der Test ist nicht zur Verwendung als Begleitdiagnostikum zur Unterstützung von Klinikern bei der Identifizierung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom bestimmt, die auf der Grundlage des Nachweises einer IDH1-Mutation für eine Behandlung mit TIBSOVO infrage kommen könnten.
- Ob Mutationen nachgewiesen werden, hängt von der Qualität der Proben und der Menge an amplifizierbarer DNA in der Probe ab.
- Der Test ist für den Nachweis von fünf Mutationen innerhalb von Codon 132 des IDH1-Gens konzipiert. Proben, für die das Ergebnis „Keine Mutation nachgewiesen“ angegeben wird, können IDH1-Mutationen enthalten, die vom Assay nicht erkannt werden.
- Das *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit verwendet ein Polymerase-Kettenreaktions-Verfahren (PCR-Verfahren). Wie bei allen PCR-Verfahren können Proben durch externe DNA-Quellen in der Testumgebung und DNA aus der Positivkontrolle kontaminiert werden. Beachten Sie daher bei der Arbeit alle Vorsichtsmaßnahmen, um eine Kontamination der Proben und Reaktionsgemisch-Reagenzien zu vermeiden.
- Das *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit ist nur für die Verwendung mit Vollblut-(WB) und Knochenmarkaspiratproben (BMA) bestimmt, die in K2-EDTA-Röhrchen gesammelt wurden.
- Das *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit ist nur zur Verwendung mit dem QIAGEN QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit bestimmt.
- Die strikte Einhaltung des Handbuchs für das *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit ist erforderlich, um optimale Ergebnisse zu erzielen. Eine Verdünnung der Reagenzien, die nicht wie in diesem Handbuch beschrieben erfolgt, wird nicht empfohlen und führt zu einer Leistungsminderung.
- Das *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit darf nur verwendet werden, wenn alle Reaktionskomponenten aus derselben Kit-Charge zusammen verwendet werden.
- Das Produkt ist ausschließlich zur Verwendung mit dem Rotor-Gene Q MDx-Gerät bestimmt.
- Das *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit ist ein qualitativer Test. Der Test dient nicht zur quantitativen Messung des prozentualen Mutationsanteils.
- Die Leistungsfähigkeit des *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kits ist unbekannt, wenn während der Assay-Durchführung eine mikrobielle Kontamination eingebracht wird.

	Die Leistungsfähigkeit des <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kits könnte durch das Vorhandensein von Cytarabin, Decitabin, Triglyceriden, Etoposid, Idarubicinhydrochlorid, Daunorubicinhydrochlorid oder Azacitidin in den Testproben beeinträchtigt werden.
3. Produktbeschreibung	
3.1 Beschreibung des Produkts, einschließlich der Bedingungen für die Verwendung des Produkts	Verwendungszweck Das <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit ist ein qualitativer Realtime PCR Assay zum Nachweis von Einzelnukleotidvarianten (SNVs), die für fünf IDH1-Mutationen kodieren (R132C, R132H, R132G, R132S und R132L). Dabei wird genomische DNA verwendet, die aus frischen oder gefrorenen menschlichen Vollblut- oder Knochenmarkaspiratproben extrahiert wurde, welche von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) stammen und in K2-EDTA-Röhrchen gesammelt wurden. Dieser Test ist als Begleitdiagnostikum vorgesehen, um Kliniker bei der Identifizierung von AML-Patienten zu unterstützen, die auf der Grundlage des Nachweises einer IDH1-Mutation für eine Behandlung mit TIBSOVO (Ivosidenib) in Frage kommen können. TIBSOVO kann entsprechend seinen zugelassenen Indikationen in Kombination mit Azacitidin verabreicht werden. Der Test ist nicht dazu bestimmt, Behandlungsentscheidungen für Azacitidin zu unterstützen. Frische oder gefrorene humane Vollblut- oder Knochenmarkaspiratproben, die in K2-EDTA-Röhrchen gesammelt wurden, werden manuell unter Verwendung des QIAamp DSP DNA Blood Mini Kits verarbeitet. Das QIAGEN Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Gerät wird für die automatisierte Amplifikation und Detektion eingesetzt. Das <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit ist ein In-vitro-Diagnostikum (Medizinprodukt). Vorgesehene Benutzer Das <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit ist für die Verwendung durch geschultes Personal in einer professionellen Laborumgebung bestimmt. Verfahrensprinzip Das <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit basiert auf dem Nachweis durch selektive Amplifikation von fünf IDH1-Mutationen in genomischer DNA (gDNA), die aus WB- oder BMA-Proben extrahiert wurde. Die allelspezifische Technologie

	ermöglicht einen genauen und hochgradig reproduzierbaren Nachweis von IDH1-Zielmutationen basierend auf der Verwendung spezifischer Forward- und Reverse-Primer- sowie SONDENSETS; mutationsspezifische Primer binden selektiv an die Ziel-DNA, was die Elongation und Amplifikation in der PCR-Reaktion fördert. Die Meldung der Ergebnisse erfolgt vollständig automatisiert. Wenn sowohl die Laufkontrollen als auch die Probenergebnisse gültig sind und die Amplifikation des Assay-Ziels unterhalb des vorab festgelegten Cutoff-Schwellenwerts liegt, werden im Bericht die in jeder Probe nachgewiesenen IDH1-Mutation(en) angezeigt.																												
3.2 Falls es sich bei dem Produkt um ein Kit handelt, Beschreibung der Komponenten (einschl. Zulassungsstatus der Komponenten, z. B. IVD, Medizinprodukte und ggf. Basis-UDI-DI)	Kit contents (Kit-Inhalt) <table><tr><th>Reagenz</th><th>Farbe des Deckels</th><th>Röhrchen-ID</th><th>Volumen</th></tr><tr><td>IDH1 Reaction Mix 1 (IDH1-Reaktionsmix 1)</td><td>Grün</td><td>IDH1 Mix 1 (IDH1-Mischung 1)</td><td>950 µl</td></tr><tr><td>IDH1 Reaction Mix 2 (IDH1-Reaktionsgemisch 2)</td><td>Lila</td><td>IDH1 Mix 2 (IDH1-Gemisch 2)</td><td>950 µl</td></tr><tr><td>IDH1 Positive Control (IDH1-Positivkontrolle)</td><td>Rot</td><td>PC</td><td>120 µl</td></tr><tr><td>Taq DNA Polymerase</td><td>Mintgrün</td><td>Taq</td><td>85 µl</td></tr><tr><td>Wasser für NTC</td><td>Weiß</td><td>NTC</td><td>1,9 ml</td></tr><tr><td>Water for sample dilution (Wasser zur Probenverdünnung)</td><td>Weiß</td><td>Dil.</td><td>1,9 ml</td></tr></table>	Reagenz	Farbe des Deckels	Röhrchen-ID	Volumen	IDH1 Reaction Mix 1 (IDH1-Reaktionsmix 1)	Grün	IDH1 Mix 1 (IDH1-Mischung 1)	950 µl	IDH1 Reaction Mix 2 (IDH1-Reaktionsgemisch 2)	Lila	IDH1 Mix 2 (IDH1-Gemisch 2)	950 µl	IDH1 Positive Control (IDH1-Positivkontrolle)	Rot	PC	120 µl	Taq DNA Polymerase	Mintgrün	Taq	85 µl	Wasser für NTC	Weiß	NTC	1,9 ml	Water for sample dilution (Wasser zur Probenverdünnung)	Weiß	Dil.	1,9 ml
Reagenz	Farbe des Deckels	Röhrchen-ID	Volumen																										
IDH1 Reaction Mix 1 (IDH1-Reaktionsmix 1)	Grün	IDH1 Mix 1 (IDH1-Mischung 1)	950 µl																										
IDH1 Reaction Mix 2 (IDH1-Reaktionsgemisch 2)	Lila	IDH1 Mix 2 (IDH1-Gemisch 2)	950 µl																										
IDH1 Positive Control (IDH1-Positivkontrolle)	Rot	PC	120 µl																										
Taq DNA Polymerase	Mintgrün	Taq	85 µl																										
Wasser für NTC	Weiß	NTC	1,9 ml																										
Water for sample dilution (Wasser zur Probenverdünnung)	Weiß	Dil.	1,9 ml																										
3.3 Hinweis auf frühere Generationen oder Varianten des Produkts, fall vorhanden, und Beschreibung der Unterschiede	Nicht zutreffend.																												

3.4 Beschreibung des Zubehörs, das für eine Verwendung in Kombination mit dem Produkt bestimmt ist	Im Lieferumfang des <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit ist kein Zubehör enthalten.
3.5 Beschreibung anderer Geräte und Produkte, die für eine Verwendung in Kombination mit dem Produkt bestimmt sind	Plattform und Software Das <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit ist speziell für die Verwendung mit: • Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Plattform* (Kat.-Nr. 9002032 [Plattform] oder 9002033 [System]), betrieben mit einem Personal Computer, auf dem Folgendes installiert ist: • Rotor-Gene AssayManager® v2.1 (Version 2.1.1 oder höher) Software (Kat.-Nr. 9024203) • Gamma Plug-in v1.0 (oder höher) (Kat.-Nr. 9025511) • <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit Assay-Profil („AP_ipsogen_IDH1_Blood_BMA_V1_0_x.iap“, wobei $x \geq 0$) Hinweis: Das <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit Assay-Profil ist nur mit dem Rotor-Gene AssayManager v2.1 oder höher kompatibel. Erforderliche, nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien Die Gebrauchsanweisung enthält außerdem die vollständige Liste der erforderlichen, aber nicht im Lieferumfang des Kits enthaltenen Materialien: Zusätzliche Reagenzien • QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit (Kat.-Nr. 61104) • DNAZap™ PCR-abbauende Lösungen oder gleichwertige Reinigungslösungen

- Distel High Level Laboratory Desinfektionsmittel und Isopropylalkohol (IPA)-Waschlösung oder eine gleichwertige Reinigungslösung

Verbrauchsmaterialien

- Röhrchenstreifen und Deckel (0,1 ml), zur Verwendung mit einem 72-Well Rotor (Kat.-Nr. 981103 oder Kat.-Nr. 981106)
- Nukleasefreie, DNA-bindungsarme Mikrozentrifugenröhrchen zur Herstellung von Master-Mixes
- Nukleasefreie Pipettenspitzen mit Aerosolfiltern

Ausrüstung

- Plattform und Software wie oben beschrieben
- Permanentmarker
- Spezielle (einstellbare) Pipetten* zur Probenvorbereitung
- Spezielle (einstellbare) Pipetten* zur Herstellung des PCR-Master-Mix
- Spezielle (einstellbare) Pipetten* zur Dispensierung von Template-DNA
- Tischzentrifuge* mit Rotor für 1,5-ml-Röhrchen
- Thermomixer*, beheizter Orbitalinkubator*, Heizblock* oder Wasserbad* zur Inkubation bei 37 °C und 56 °C
- Ladeblock 72 x 0,1 mL Röhrchen, Aluminiumblock für den manuellen Reaktionsaufbau (Kat.-Nr. 9018901)
- 72-Well Rotor, zur Aufnahme von Röhrchenstreifen und Deckeln, 0,1 mL, mit Reaktionsvolumina von 10–50 µl (Kat.-Nr. 9018903); erfordert einen Locking Ring 72-Well Rotor (Fixierring für 72-Well Rotor)
- Locking Ring 72-Well Rotor (Fixierring für 72-Well-Rotor), zum Fixieren von Röhrchenstreifen und Deckeln, 0,1 mL im 72-Well Rotor (Kat.-Nr. 9018904)
- Spektrophotometrisches Gerät zur Quantifizierung*
- Tisch-Vortexer

* Vor dem Gebrauch muss der Anwender sicherstellen, dass die Geräte gemäß den Empfehlungen des Herstellers geprüft und kalibriert wurden.

4. Bezug auf angewandte harmonisierte Normen und gemeinsame Spezifikationen (GS)	
4.1 Angewandte harmonisierte Normen und Gemeinsame Spezifikationen (GS)	Harmonisierte Normen • EN ISO 13485:2016+AC:2018+A11:2021 – Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke (ISO 13485:2016) • EN ISO 14971:2019 + A11:2021 – Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte • EN ISO 15223-1:2021 – Medizinprodukte – Symbole zur Verwendung auf Etiketten von Medizinprodukten, Kennzeichnung und bereitzustellende Informationen – Teil 1: Allgemeine Anforderungen • EN ISO 20916:2024 – In-vitro-Diagnostika – Klinische Leistungsmerkmale unter Verwendung von Proben von menschlichen Probanden – Gute Studienpraxis (ISO 20916:2019) Gemeinsame Spezifikationen (CS) Nicht zutreffend, da CS nur für bestimmte Medizinprodukte der Klasse D gelten.
5. Risiken und Warnhinweise	
5.1 Restrisiken und unerwünschte Wirkungen	Die Risiken wurden soweit wie möglich gemindert und als annehmbar erachtet. Siehe die Gebrauchsanweisung (Handbuch) sowie das Benutzerhandbuch der <i>Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform</i> für zusätzliche Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Verfahren zur Kontrolle von Restrisiken. Ein Restrisiko verbleibt, wenn der Benutzer die Anweisungen zur sicheren Verwendung des RGQ-Instruments nicht befolgt. Das Restrisiko wird den Anwendern durch das <i>Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform User Manual</i> mitgeteilt, das Warnungen vor unsachgemäßem Gebrauch enthält. Am RGQ-Instrument wurden Maßnahmen zur Risikominderung implementiert, um das Risiko eines Stromschlags zu verringern und, sofern möglich, auszuschließen. Es ist jedoch nicht möglich, alle Stromschlagquellen vollständig auszuschließen, insbesondere in Szenarien,

	in denen das Instrument auf eine andere Weise als im Handbuch beschrieben betrieben wird. Dies ist ein inhärentes Risiko, das weder beseitigt noch weiter reduziert werden kann.
5.2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen Bitte beachten Sie, dass Sie bei der Meldung schwerwiegender Gerätevorkommnisse an den Hersteller und/oder seinen autorisierten Vertreter und die Aufsichtsbehörde, die für den Benutzer und/oder Patienten zuständig ist, möglicherweise Ihre lokalen Vorschriften beachten müssen. Warnungen Zur Verwendung in der In-vitro-Diagnostik. Zur Verwendung mit der Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform. Zur Verwendung mit dem QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit unter Anwendung des manuellen Verfahrens zur Isolierung und Aufreinigung genomischer DNA mittels Mikrozentrifuge. Sicherheitshinweise Tragen Sie beim Umgang mit Chemikalien immer einen geeigneten Laborkittel, Einmal-Handschuhe und eine Schutzbrille. Weitere Informationen sind den entsprechenden Sicherheitsdatenblättern (SDB) zu entnehmen. Diese sind online als praktische und kompakte PDF unter www.qiagen.com/safety verfügbar, wo Sie die Sicherheitsdatenblätter (SDS) für jedes QIAGEN Kit und jede Kit-Komponente einsehen, anzeigen und ausdrucken können. • Die Proben sind potenziell infektiös. Proben- und Assay-Abfälle sind gemäß den örtlichen Sicherheitsbestimmungen zu entsorgen. • Sicherheitshinweise zum Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Gerät finden Sie im zugehörigen Benutzerhandbuch. • Sicherheitshinweise zum QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit (Kat.-Nr. 61104) finden Sie im <i>QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit Handbuch</i>.

Notfallinformationen

CHEMTREC

Außerhalb der USA und Kanadas +1 703-527-3887

Vorsichtsmaßnahmen

Die Anwender müssen bei der Verwendung des *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kits stets die folgenden Vorsichtsmaßnahmen beachten:

- Der Test ist zur Verwendung mit Vollblut- oder Knochenmarkaspiratproben bestimmt, die in K2-EDTA-Röhrchen entnommen wurden.
- Alle chemischen und biologischen Materialien sind potenziell gefährlich. Die Proben sind potenziell infektiös und müssen als biologische Gefahrstoffe behandelt werden.
- Proben- und Assay-Abfälle sind gemäß den örtlichen Sicherheitsbestimmungen zu entsorgen.
- Die Reagenzien für das *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit sind optimal verdünnt. Die Reagenzien dürfen nicht weiter verdünnt werden, da dies die Leistung beeinträchtigen könnte. Verwenden Sie keine Reaktionsvolumina (Reaktionsgemisch plus Probe) von weniger als 25 µl.
- Alle Reagenzien im *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit wurden speziell für die Verwendung mit den im *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit enthaltenen Tests formuliert.
- Alle im *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit enthaltenen Reagenzien sind ausschließlich für die Verwendung mit den anderen Reagenzien aus demselben *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit vorgesehen. Die Reagenzien im *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit dürfen weder durch andere Reagenzien ersetzt noch zwischen *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kits ausgetauscht werden, da dies die Leistungsfähigkeit beeinträchtigen kann.
- Verwenden Sie nur die im *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit enthaltene Taq-DNA-Polymerase (Röhrchen Taq). Nicht durch Taq-DNA-Polymerase aus anderen Kits desselben oder eines anderen Typs oder durch Taq-DNA-Polymerase eines anderen Herstellers ersetzen.

- Weitere Informationen zu Warnungen, Vorsichtsmaßnahmen und Verfahren finden Sie im Benutzerhandbuch *Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform User Manual*.
- Die Positionierung des Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Instruments hat gemäß den Installationsverfahren und Standortanforderungen zu erfolgen.
- Abgelaufene oder falsch gelagerte Komponenten dürfen nicht verwendet werden.
- Äußerste Vorsicht ist geboten, um eine Kontamination der Kontroll- und Reaktionsgemisch-Reagenzien mit synthetischem Material, das im Positivkontrollreagenz enthalten ist, zu vermeiden.
- Äußerste Vorsicht ist geboten, um Kreuzkontamination zwischen Proben zu verhindern. Verschließen Sie die Röhrchen unmittelbar nach der Zugabe jeder Probe.
- Dekontaminieren Sie den Ladeblock gründlich, bevor er zur Vorbereitung der Assay-Master-Mixes benutzt wird. Die Verwendung von DNAZap PCR-abbauenden Lösungen, gefolgt von Distel High Level Laboratory Disinfectant und einer IPA-Waschlösung, wird empfohlen. Der Ladeblock muss vor Gebrauch trocknen.
- Verwenden Sie für die Vorbereitung der Reaktionsgemische und die Zugabe von Positivkontrollreagenzien speziell dafür reservierte Pipetten.
- Führen Sie die Vorbereitung und Dispensierung der Reaktionsgemische in einem Bereich durch, der von dem Bereich, in dem die Positivkontrolle zugegeben wird, physisch getrennt ist.
- In den Reagenzien des Reaktionsgemischs enthaltene fluoreszenzmarkierte Moleküle sind lichtempfindlich. Kontroll- und Reaktionsgemisch-Reagenzien müssen vor Licht geschützt werden, um Photobleichung zu vermeiden.
- Öffnen Sie das Rotor-Gene Q MDx-Gerät erst, nachdem der Lauf abgeschlossen ist.
- Rotor-Gene Q Röhrchen dürfen nach dem Lauf nicht geöffnet werden. Wenn während des Laufs ein Fehler aufgetreten ist, müssen die Proben im Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM-Gerät entsorgt werden und dürfen nicht erneut getestet werden.

	● Es müssen alle Vorsichtsmaßnahmen zur Sicherstellung einer korrekten Analyse der Proben ergriffen werden, um falsches Einsetzen der Proben, Beladungsfehler und Pipettierfehler zu vermeiden. ● Zur Minimierung von Flags für die Kontrollen und Proben sollte die <i>Gebrauchsanweisung des ipsogen IDH1 RGQ PCR Kits</i> strikt eingehalten werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: ○ Bei jedem Mischschritt während der Assay-Vorbereitung muss eine korrekte Durchmischung der Reagenzien sichergestellt werden.
5.3 Weitere sicherheitsrelevante Aspekte, einschließlich einer Zusammenfassung jeglicher Korrekturmaßnahmen im Feld (FSCA einschließlich FSN), falls zutreffend	Nicht zutreffend.
6. Zusammenfassung der Leistungsbewertung und Nachbeobachtung der Leistung nach dem Inverkehrbringen (PMPF)	
6.1 Bericht über die wissenschaftliche Validität des Produkts	Da es sich bei diesem Produkt um ein Begleitdiagnostikum handelt, ist der Nachweis der wissenschaftlichen Validität zweifach: 1) Der Zusammenhang zwischen dem Analyten (IDH1-Mutationen an Position R132) und dem klinischen Zustand, der neu diagnostizierten AML. 2) Der klinische Nutzen des Therapeutikums TIBSOVO (Ivosidenib) in Kombination mit Azacitidin bei den identifizierten Patienten mit neu diagnostizierter AML mit den Varianten IDH1 R132C, R132H, R132G, R132S und R132L.

Wissenschaftliche Validität des Zusammenhangs zwischen den identifizierten Varianten und AML

Zusammenfassend empfehlen die Leitlinien ein Screening auf Genmutationen bei AML, um die Diagnose zu stellen und therapeutisch relevante Zielstrukturen zu identifizieren. Ein Mutationsscreening bei AML ist mittels molekularer Techniken auch bei der Überwachung der minimalen Resterkrankung (MRD) erforderlich. Die IDH1-Mutation ist in allen Leitlinien als eine der relevanten Mutationen aufgeführt und wird als Option für alle Patienten empfohlen. Ebenso wird IDH1 in den untersuchten klinischen Studien als relevante Mutation identifiziert, da sie als prognostischer Faktor für AML-Patienten dient, was eine frühere Vorhersage eines AML-Rezidivs und die Messung der Wirksamkeit der Behandlung ermöglicht. Eine IDH1-Mutation wird in 6–10 % der AML-Fälle beobachtet.

Die Literaturrecherche bestätigte zudem, dass IDH1-Mutationen den Aminosäurerest 132 betreffen und dass die häufigsten Veränderungen R132C und R132H sind. Darüber hinaus werden auch R132G, R132L und R132S nachgewiesen. Die in der Literatur zur Untersuchung auf IDH1-Mutationen identifizierten Patientenprobentypen sind Knochenmark und peripheres Blut. Die Literatur bestätigt die Eignung der im *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit ausgewählten IDH1-Mutationen R132C, R132H, R132G, R132S und R132L sowie des ausgewählten Patientenprobentyps zur Untersuchung auf IDH1-Mutationen, nämlich WB- oder BMA-Proben. Die Relevanz der R132H-Mutation wird zudem durch Steinhäuser et al. gestützt. 2023.

Für den Nachweis von IDH1-Mutationen bei AML wurden mehrere Verfahren als geeignet identifiziert. Die Literatur konzentriert sich auf neuere Techniken, einschließlich NGS; allerdings wird auch die RT-PCR-Technik als relevant eingestuft und in der klinischen Praxis verwendet, da sie im Vergleich zu NGS und Multiparameter-Durchflusszytometrie eine höhere Sensitivität bietet. Dies belegt den Stand der Technik bei der Bestimmung von IDH1-Mutationen durch das betreffende Produkt.

Ein dem QIAGEN *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Assay ähnliches Produkt ist der Abbott® RealTime IDH1 Assay, der ebenfalls für den qualitativen Nachweis von Einzelnukleotidvarianten (SNVs), die für fünf IDH1-R132-Mutationen (R132C, R132H, R132G, R132S und R132L) kodieren, in DNA verwendet werden kann, die aus menschlichem Blut (EDTA) oder Knochenmark (EDTA)

extrahiert wurde. Der Abbott RealTime IDH1 Assay weist Vorteile und Einschränkungen auf, darunter die Durchlaufzeit, die Anzahl der pro Lauf auswertbaren Proben, die erforderliche DNA- oder Probenmenge, die für die Arbeitsabläufe der Probenverarbeitung erforderliche Laborerfahrung, die Abdeckung von Mutationen sowie Unterschiede bei der Nachweisgrenze (LoD). Wie in der Literatur gezeigt (Dash et al. 2019), detektierte der Abbott RealTime IDH1 Assay IDH1-Mutationen bei Patienten mit R/R AML zuverlässig bei Variant Allele Frequency (VAF)-Werten von nur 1 %. Der Abbott RealTime IDH1 Assay war sensitiver (100 %) als der PCR-basierte Sanger-Sequenzierungs-Assay und das NGS-Panel, die Sensitivitätsgrenzen von jeweils 20 % bzw. 10 % aufwiesen.

Daher wurde die wissenschaftliche Validität des Analyten für das klinische Krankheitsbild durch klinische Leitlinien, eine systematische Literaturübersicht und auf der Grundlage ähnlicher Produkte nachgewiesen.

Klinische Leistungsmerkmale der Behandlung in der identifizierten Population

Bei einem Companion-Diagnostic-Produkt muss die wissenschaftliche Validität des Produkts die Stratifizierung der Population und das Therapieergebnis in der ausgewählten Population berücksichtigen. Für dieses Produkt ist dies die Behandlung mit TIBSOVO in Kombination mit Azacitidin bei Patienten mit neu diagnostizierter AML mit den IDH1-Varianten R132C, R132H, R132G, R132S und R132L.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat TIBSOVO für die Behandlung von AML und auch von Gallengangskrebs zugelassen (**Hinweis:** Gallengangskrebs fällt nicht in den Anwendungsbereich dieser SVR), allerdings nur für Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation. Daher wurde die wissenschaftliche Validität für die Anwendung bei der Behandlung der klinischen Erkrankung durch die aktuellen Leitlinien der EMA nachgewiesen und zusätzlich durch die oben überprüfte Literatur gestützt.

Die klinische Evidenz für die Behandlung von AML-Patienten mit TIBSOVO wird durch Choe et al. 2020, Roboz et al. 2020 und NCT 02074839 gestützt. Darüber hinaus hat QIAGEN in Zusammenarbeit mit Servier (dem Zulassungsinhaber für TIBSOVO) das ipsogen IDH1 RGQ PCR Kit als Begleitdiagnostikum (CDx) entwickelt, bereitgestellt und validiert, als

	Alternative zum bereits FDA-zugelassenen und CE-gekennzeichneten (gemäß IVDD) CDx Abbott Realtime IDH1 (CTA). Die klinische Bridging-Studie zeigt, dass bei neu diagnostizierten AML-Patienten die klinische Wirksamkeit hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens (event free survival, EFS) (sowie anderer klinischer Endpunkte) mit den zusammenfassenden Ergebnissen im Studienbericht der Studie AG120-C-009 übereinstimmte. Darüber hinaus erfüllten die PPA und NPA für das betreffende System im Vergleich zum Abbott Real Time IDH1 System die Konkordanzanforderungen von PPA und NPA $\geq 95\%$. Somit wurde die wissenschaftliche Validität für die Behandlung in der stratifizierten Population nachgewiesen. Schlussfolgerung Insgesamt wurde die wissenschaftliche Validität im Hinblick auf die Relevanz der stratifizierten Population für das Krankheitsbild und die Wirksamkeit des Therapeutikums in dieser stratifizierten Population nachgewiesen. Dies wird über den gesamten Lebenszyklus des Produkts hinweg aufrechterhalten.
6.2 Zusammenfassung der Leistungsdaten des gleichwertigen Produkts, falls zutreffend	Nicht zutreffend, es werden keine Leistungsdaten eines gleichwertigen Produkts verwendet.
6.3 Zusammenfassung der Leistungsdaten für das Produkt aus vor der CE-Kennzeichnung durchgeführten Untersuchungen	Analytische Leistung Leerwertgrenze (Limit of Blank) Die Leerwertgrenze (Limit of Blank, LoB) ist in der CLSI-Richtlinie EP17-A2 definiert als „das höchste Messergebnis, von dem anzunehmen ist, dass es in einer Leerprobe (mit einer angegebenen Wahrscheinlichkeit) beobachtet wird“. Für das <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit ist dies der Datenpunkt, der dem oberen 95. Perzentil in Leerproben vom Wildtyp (d. h. R132-mutationsnegativ) entspricht.

Der LoB wurde durch Messung der Durchbruchswerte für jeden der fünf IDH1-Mutations-Assays des *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kits bestimmt, wobei der Durchbruch als die nicht spezifische, geringfügige Amplifikation einer DNA-Matrize definiert ist. Für das *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit bezieht sich dies auf die unspezifische Bindung einer Mutationssonde an die Wildtyp-DNA.

Tabelle 1. Zusammenfassung der LoB-Ergebnisse

IDH1-Assay	LoB (Ct-Wert)
R132H	Keine Amplifikation
R132C	Keine Amplifikation
R132S	Keine Amplifikation
R132G	Keine Amplifikation
R132L	Keine Amplifikation

Basierend auf dieser Analyse wurde der LoB für den Assay als das Fehlen eines Ct-Werts bestimmt.

Nachweisgrenze

Der LoD ist definiert als die niedrigste Allelfrequenz der IDH1-R132-Mutation (vor dem Hintergrund von Wildtyp-DNA), die in 95 % der Fälle nachgewiesen werden kann. Genomische DNA wurde aus WB- und BMA-Proben extrahiert, die mit DNA der R132-mutierten Zelllinie gespikert waren, und mit normalisierter DNA verdünnt, die aus klinischen Wildtyp-WB- und BMA-Proben extrahiert wurde. Die genomische DNA wurde seriell auf %-MAF-Werte oberhalb, auf Höhe des und unterhalb des geschätzten LoD für jeden Assay verdünnt.

Mindestens 60 Replikate jeder prozentualen MAF-Verdünnung in der Serie bei einem niedrigen DNA-Input wurden mit drei Chargen des *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kits getestet. Die LoD für jeden Assay wurde mithilfe eines Probit Modells bestimmt (Table 2).

Tabelle 2. Zusammenfassung der LoD-Ergebnisse

IDH1-Assay	LoB (% MAF)
R132H	1,25
R132C	2,70
R132S	4,70

	R132G	3,20
	R132L	2,90
Die LoD wurde über den gesamten Gültigkeitsbereich der Chargen des <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kits verifiziert.		
Assay-Cutoff		
Der Assay-Cutoff ist ein spezifischer ΔC_t -Wert zur Bestimmung, ob eine Probe als positiv oder negativ für eine IDH1-R132-Mutation eingestuft wird. Proben, die ΔC_t -Werte auf oder unterhalb des Cutoffs erzeugen, werden als R132-mutationspositiv (d. h. R132-Mutation nachgewiesen) klassifiziert, und ΔC_t -Werte, die oberhalb des Cut-offs erzeugt werden, werden als R132-mutationsnegativ (d. h. keine Mutation nachgewiesen) klassifiziert. Die falsch-negativen und falsch-positiven Raten für jeden IDH1-mutationsspezifischen Assay wurden verwendet, um einen Cut-off-Wert für jeden Mutations-Assay zu bestimmen, sodass ein Ergebnis, das dem Cut-off entspricht oder darunter liegt, zu einer Klassifizierung als „IDH1-Mutation nachgewiesen“ führt. Der Cutoff für jeden Assay innerhalb des <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kits ist in Table 3 aufgeführt.		
Tabelle 3. Zusammenfassung der Assay-Cutoff-Werte		
	IDH1-Assay	Assay-Cutoff (ΔC_t-Wert)
	R132H	14,75
	R132C	14,75
	R132S	14,75
	R132G	14,75
	R132L	14,75
Bereich der genomischen DNA-Eingabemenge		
Die DNA-Eingangsmenge ist definiert als die Gesamtmenge amplifizierbarer DNA in einer Probe, bestimmt anhand des C_t -Werts der Kontrollreaktion. Um zu zeigen, dass die Leistung des <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kits über den Arbeitsbereich der Kontrollreaktion (control reaction working range, CWR) (21,54–25,25 C_t) konsistent ist, wurde eine serielle 7-Stufen-Verdünnung mit variierenden DNA-Eingangsmengen getestet, wobei die höchsten und niedrigsten Werte außerhalb des CWR lagen. Dies		

wurde für den Wildtyp sowie für jede der fünf R132-Mutationen (bei 1,5x LoD) und sowohl für WB als auch für BMA durchgeführt.

Die Evaluierung wurde mit drei Chargen des *ipsogen* IDH1 RGQ PCR-Kits durchgeführt, wobei sechs Replikate pro DNA-Inputmenge getestet wurden (zwei Replikate pro Kit-Charge). Die Datenauswertung erfolgte mittels Regressionsanalyse zur Bestimmung des linearen Bereichs. Damit der Assay über den gesamten DNA-Eingangsbereich als linear eingestuft werden kann, sollte sich der ΔC_t -Wert für mutationspositive Proben über den Bereich hinweg nicht verändern, d. h. es sollte kein statistisch signifikanter linearer, quadratischer oder kubischer Effekt vorliegen. Damit der Assay bei Wildtyp-Proben als linear über den DNA-Inputbereich bestimmt werden kann, sollte ein statistisch signifikanter linearer Effekt beim Kontroll- C_t in Bezug auf die Verdünnungsstufe und kein statistisch signifikanter quadratischer oder kubischer Effekt vorliegen.

Parameterschätzungen für die getesteten Verdünnungen zeigten Linearität für alle Proben. Über den für den Assay getesteten DNA-Inputbereich wurde ein linearer ΔC_t - und Kontroll- C_t -Bereich beobachtet.

Präzision

Die Wiederholpräzision des *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kits wurde durch die Untersuchung künstlich hergestellter Proben auf zwei Mutationsniveaus (1x LoD und 2x LoD) bei der Standard-DNA-Eingabekonzentration von 5 ng/ μ l bewertet. Zusätzlich wurden Wildtyp-Proben bei der Standard-DNA-Eingabekonzentration (5 ng/ μ l) und bei einer niedrigen DNA-Eingabekonzentration (3,5 ng/ μ l) an einem Standort im Vereinigten Königreich getestet. Die Proben wurden in dreifacher Ausführung mit vier Läufen pro Tag über mehrere Tage, auf verschiedenen Rotor-Gene Q MDx-Geräten, durch verschiedene Bediener und unter Verwendung von drei Chargen des *ipsogen* IDH1 RGQ PCR-Kits getestet, um insgesamt mindestens 106 Replikate pro Probe zu erzielen (Tabelle 4 und Tabelle 5).

Tabelle 4. Assay-Wiederholbarkeit für Knochenmarkaspirat-Proben*

Mutation	Stufe	Anteil gültiger Ergebnisse	Korrekte Bestimmungen (%)	Untergrenze zweiseitiges 95 %-KI
Wildtyp	3,5 ng/ μ l	108/108	100,00	96,64
	5 ng/ μ l	106/106	100,00	96,58

	R132H	1 × LoD	106/108	98,15	93,47
		2 × LoD	107/107	100,00	96,61
	R132C	1 × LoD	105/106	99,06	94,86
		2 × LoD	108/108	100,00	96,64
	R132S	1 × LoD	99/106	93,40	86,87
		2 × LoD	108/108	100,00	96,64
	R132G	1 × LoD	107/108	99,07	94,95
		2 × LoD	108/108	100,00	96,64
	R132L	1 × LoD	107/108	99,07	94,95
		2 × LoD	108/108	100,00	96,64
* Anzahl der korrekten Ergebnisse und untere zweiseitige 95 %-Konfidenzgrenzen für jede IDH1-Mutation bei 1 × und 2 × LoD sowie für Wildtyp-Proben, die an einem Standort getestet wurden.					
Tabelle 5. Assay-Wiederholbarkeit für Vollblutproben*					
Mutation	Stufe	Anteil gültiger Ergebnisse	Korrekte Bestimmungen (%)	Untergrenze zweiseitiges 95 %-KI	
Wildtyp	3,5 ng/µl	107/107	100,00	96,61	
	5 ng/µl	108/108	100,00	96,64	
R132H	1 × LoD	108/108	100,00	96,64	
	2 × LoD	107/107	100,00	96,61	
R132C	1 × LoD	107/108	99,07	94,95	
	2 × LoD	107/107	100,00	96,61	
R132S	1 × LoD	97/108	89,81	82,51	
	2 × LoD	107/107	100,00	96,61	
R132G	1 × LoD	106/107	99,07	94,90	
	2 × LoD	108/108	100,00	96,64	
R132L	1 × LoD	105/106	99,06	94,86	
	2 × LoD	106/106	100,00	96,58	
* Anzahl der korrekten Ergebnisse und untere zweiseitige 95 %-Konfidenzgrenzen für jede IDH1-Mutation bei 1 × und 2 × LoD sowie für Wildtyp-Proben, die an einem Standort getestet wurden.					
Zwischenpräzision					
Die Präzision des <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kits innerhalb eines Labors (Wiederholbarkeit) wurde bewertet. Die Präzision der ΔC_t -Werte (der Unterschied der C_t -Werte zwischen einer Mutationsreaktion und der					

Kontrollreaktion) für positive Testproben sowie der Ct-Werte der Kontrolle für negative Testproben ist in Table 6 angegeben.

Tabelle 6. Zwischenpräzision von Δ Ct und Kontroll-Ct*

Probe-nart	Analy-sevariable	Zielmu-tation	Assay	N	MW	Zwischenprä-zision (SD)	
BMA (KMA)	ΔCt	R132C	RM1	108	6,17	0,8177	
		R132G	RM2	108	7,22	0,6411	
		R132H	RM1	107	5,92	0,6161	
		R132L	RM2	108	6,54	0,3887	
		R132S	RM1	108	7,68	0,5616	
	Kontroll-Ct	WT	RM1	106	23,67	0,0903	
			RM2	106	23,72	0,1277	
	WB	ΔCt	R132C	RM1	107	6,77	1,4127
			R132G	RM2	108	6,40	1,1413
			R132H	RM1	107	6,15	0,8026
R132L			RM2	106	7,03	0,4312	
R132S			RM1	107	7,00	0,6764	
Kontroll-Ct		WT	RM1	108	23,67	0,0890	
			RM2	108	23,76	0,1123	

* Mittelwert und Standardabweichung (Zwischenpräzision) für den Δ Ct jedes Mutationsassays bei mutationspositiven Proben mit 2x LoD sowie für den KontrollCt von WT-Proben bei einer DNA-Eingabekonzentration von 5 ng/ μ l, einschließlich der Probenotypen BMA und WB.

Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit des *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kits wurde durch die Untersuchung künstlich hergestellter Proben auf zwei Mutationsniveaus (1x LoD und 2x LoD) bei der Standard-DNA-Eingabekonzentration von 5 ng/ μ l bewertet. Zusätzlich wurden Wildtyp-Proben bei der Standard-DNA-Eingabekonzentration (5 ng/ μ l) und bei einer niedrigen DNA-Eingabekonzentration (3,5 ng/ μ l) an drei Standorten getestet (einer im Vereinigten Königreich und zwei in den USA). Die Proben wurden als Doppelbestimmungen mit sechs Läufen pro Probe über mehrere Tage, mit verschiedenen Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM-Geräten und Bedienern sowie unter Verwendung von drei Chargen des *ipsogen* IDH1 RGQ PCR-Kits getestet, um insgesamt mindestens 178 Replikate pro Probe zu erzielen (Table 7 und Table 8).

Tabelle 7. Reproduzierbarkeit des Assays für Knochenmarkaspiratproben*

Mutation	Stufe	Anteil gültiger Ergebnisse	Korrekte Ergebnisse (%)	Untergrenze zweiseitiges 95%-KI
Wildtyp	3,5 ng/µl	179/179	100	97,96
	5 ng/µl	178/178	100	97,95
R132H	1 × LoD	178/180	98,89	96,04
	2 × LoD	179/179	100	97,96
R132C	1 × LoD	177/178	99,44	96,91
	2 × LoD	179/180	99,44	96,94
R132S	1 × LoD	167/178	93,82	89,21
	2 × LoD	179/180	99,44	96,94
R132G	1 × LoD	179/180	99,44	96,94
	2 × LoD	180/180	100	97,97
R132L	1 × LoD	179/180	99,44	96,94
	2 × LoD	180/180	100	97,97

* Anzahl der korrekten Ergebnisse und untere zweiseitige 95 %-Konfidenzgrenzen für jede IDH1-Mutation bei 1 × und 2 × LoD sowie für Wildtyp-Proben, die an drei Standorten getestet wurden.

Tabelle 8. Assay-Reproduzierbarkeit für Vollblutproben*

Mutation	Stufe	Anteil gültiger Ergebnisse	Korrekte Bestimmungen (%)	Untergrenze zweiseitiges 95%-KI
Wildtyp	3,5 ng/µl	179/179	100	97,96
	5 ng/µl	180/180	100	97,97
R132H	1 × LoD	180/180	100	97,97
	2 × LoD	179/179	100	97,96
R132C	1 × LoD	178/180	98,89	96,04
	2 × LoD	179/179	100	97,96

R132S	1 × LoD	159/180	88,33	82,72
	2 × LoD	179/179	100	97,96
R132G	1 × LoD	178/179	99,44	96,93
	2 × LoD	180/180	100	97,97
R132L	1 × LoD	177/178	99,44	96,91
	2 × LoD	178/178	100	97,95

* Anzahl der korrekten Ergebnisse und untere zweiseitige 95 %-Konfidenzgrenzen für jede IDH1-Mutation bei 1 × LoD und 2 × LoD sowie für Wildtyp-Proben, die an drei Standorten getestet wurden.

Chargenaustauschbarkeit

Ziel dieser Studie war es zu zeigen, dass unabhängig davon, welche Chargen des QIAamp DSP DNA Blood Mini Kits und des *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kits (IDH1 Kit) verwendet werden, der Status der Mutationsbestimmung für alle Proben sowohl aus peripherem Blut (PB) als auch aus Knochenmarkaspirat (BMA) für alle Zielsequenzen konsistent ist.

Zur Bewertung der Chargenaustauschbarkeit der Kits wurden in dieser Studie fünf Mutationsproben (eine für jede vom IDH1 Kit nachgewiesene Zielmutation) und eine WT-Probe für jeden Probenotyp verwendet (insgesamt 12 Proben). Für jede Probe wurden vier Extraktionsreplikate mit drei unabhängigen Chargen des Extraktionskits extrahiert. Die DNA-Konzentration für jedes Replikat wurde quantifiziert und anschließend auf 5 ng/µl normalisiert (sofern sie nicht bereits im Bereich von 1–6 ng/µl lag). Jedes Replikat wurde dann mittels PCR untersucht, ein Replikat pro Reaktionsmix unter Verwendung von drei unabhängigen IDH1-Kit-Chargen.

Zur Überprüfung der Chargenaustauschbarkeit war es erforderlich, dass über alle Kombinationen von Chargen des QIAamp DSP DNA Blood Mini Kits und des *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kits hinweg für jede Zielsequenz in jedem Probenotyp (PB und BMA) eine korrekte Ergebnisrate von > 90 % beobachtet wurde.

Es wurde beobachtet, dass für alle Zielsequenzen eine korrekte Ergebnisrate von > 90 % erreicht wurde. Mit Ausnahme von R132H im Probenotyp PB wurde eine korrekte Ergebnisrate von 100 % (36/36) erzielt. Der Probenotyp PB mit der Mutation R132H erzielte eine korrekte Ergebnisrate von 91,67 % (33/36). Damit wurde die Anforderung an die Chargenaustauschbarkeit des QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit und des *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit erfüllt.

Kreuzkontamination/analytische Verschleppung

Ziel dieser Studie war es, das *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit hinsichtlich einer analytischen Verschleppung zu bewerten, wenn IDH1-mutationspositive Proben unmittelbar neben IDH1-mutationsnegativen (Wildtyp-)Proben getestet werden. In dieser Studie wurde das gesamte IDH1-System von der Extraktion bis zur PCR-Amplifikation untersucht und geprüft, ob Verschleppungen zwischen Proben, Extraktionen sowie innerhalb von oder zwischen Läufen auftraten.

Diese Studie wurde mit mutationspositiven (entweder R132C oder R132L) und Wildtyp-WB- oder BMA-Proben durchgeführt. Zwei unabhängige Probensätze wurden gemäß einer vordefinierten Extraktionsmatrix extrahiert, die darauf ausgelegt war, ein Risiko für Kreuzkontaminationen zu erzeugen.

Die Kreuzkontamination während der Extraktion wurde über sechs Extraktionen hinweg untersucht, und die Kreuzkontamination während der PCR wurde über sechs PCR-Läufe hinweg untersucht, wobei eine Laufmatrix verwendet wurde, die darauf ausgelegt war, ein Risiko für Kreuzkontaminationen zwischen Proben zu erzeugen. Die Extraktionen und PCR-Läufe wurden nacheinander vom selben Anwender angesetzt (ein Anwender pro unabhängigem Probensatz), wobei dieselbe Ausrüstung verwendet wurde. Zwischen diesen Läufen wurden auf diesem Gerät keine anderen Läufe angesetzt, und für jeden Probensatz wurden separate Geräte verwendet. Während der gesamten Studie wurden eine Charge des QIAamp DSP DNA Blood Mini Kits und eine Charge des *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kits verwendet.

Insgesamt wurden 144 Wildtyp-Replikate getestet, wobei kein Wildtyp-Replikat das Ergebnis „Mutation nachgewiesen“ für R132C oder R132L erzeugte. Daher wurde gezeigt, dass keine Kreuzkontamination der

Wildtyp-Proben durch mutationspositive Proben auftrat, die demselben DNA-Extraktions- und Testansatz unterzogen wurden.

Probenhandhabung

Diese Studie bewertete die Variabilität der Probenhandhabung während des DNA-Extraktionsprozesses unter Verwendung des QIAamp DSP DNA Blood Mini Kits. Vollblut (WB) und Knochenmarkaspiratproben (BMA) wurden in drei unabhängigen Laboren getestet. Jeder der drei Standorte führte vier Extraktionen pro Probe durch (12 Proben – fünf IDH1-Mutationsproben und eine Wildtyp-Probe für beide Probentypen), was insgesamt 144 individuelle gDNA-Extrakte ergab.

Alle Proben wurden vor der Extraktion verblindet. Jede Probe wurde an den jeweiligen Standorten extrahiert, quantifiziert und normalisiert und anschließend mit dem *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit bei QIAGEN Manchester getestet.

Über alle Mutations- und WT-Proben hinweg betrug der Anteil korrekter Ergebnisse 100 %, was die Reproduzierbarkeit und Wiederholbarkeit des *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kits im präanalytischen Schritt der DNA-Extraktion belegt.

Störsubstanzen (analytische Spezifität)

Ziel der Studie war die Bewertung des Einflusses exogener und endogener Substanzen auf die Leistung des *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kits. Die Studie umfasste mindestens neun Replikate für jeden Probentyp (Vollblut und Knochenmarkaspirat) und Mutationsstatus (Wildtyp, R132H und R132G) in Kombination mit jeder Störsubstanz.

Exogene Substanzen, die im DNA-Extraktionsprozess vorkommen können, wurden durch Versetzen (Spiking) des gDNA-Eluats nach der DNA-Extraktion und Normalisierung untersucht. Proben, die mit potenziellen exogenen Störsubstanzen untersucht wurden, wurden mit Konzentrationen der jeweiligen Störsubstanz versetzt, die der höchstmöglichen realistisch zu erwartenden Verschleppung in eine Probe entsprachen. Zu den getesteten exogenen Substanzen gehörten:

- K2-EDTA
- Lysis Buffer (Lysepuffer)
- QIAGEN Protease

- Ethanol
- Buffer AW1
- Buffer AW2 (Puffer AW2)

Endogene Substanzen, einschließlich Arzneimitteln und natürlich vorkommenden biologischen Substanzen, wurden Vollblut- oder Knochenmarkaspiratproben vor der DNA-Extraktion zugesetzt. Die Testkonzentrationen wurden auf der Grundlage von C_{max} -Werten (3-fache Konzentration einer in der Patientenprobe erwarteten Substanz) oder CLSI EP07-ED3-Empfehlungen bestimmt. Zu den getesteten endogenen Substanzen gehörten:

- Cytarabin
- Decitabin
- Etoposid
- Idarubicinhydrochlorid
- Daunorubicinhydrochlorid
- Azacitidin
- Fludarabinphosphat
- Hämoglobin
- Unkonjugiertes Bilirubin
- Cholesterin
- Albumin
- Triglyceride

Bis zu vier exogene oder vier endogene Substanzen wurden unter Verwendung eines einzigen Lösungsmittels gepoolt, und mit den Substanzen versetzte Proben wurden mit einer Kontrollprobe verglichen, die ausschließlich das Lösungsmittel enthält. Falls erforderlich, wurden einzelne Substanzen aus einem Pool, der eine störende Wirkung gezeigt hatte, anschließend einzeln getestet.

Es wurde festgestellt, dass Cytarabin, Decitabin, Etoposid, Idarubicinhydrochlorid, Daunorubicinhydrochlorid, Azacitidin und Triglyceride die Validitätsrate von Proben mit geringer DNA-Eingabemenge potenziell verringern können, jedoch nicht zu fehlerhaften Ergebnissen führten.

Fludarabinphosphat, Hämoglobin, unkonjugiertes Bilirubin, Cholesterin, Albumin sowie alle getesteten exogenen Substanzen erfüllten die

Akzeptanzkriterien, was zeigt, dass sie keinen signifikanten Einfluss auf die Leistung des *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kits hatten.

Klinische Leistungsmerkmale

Diagnostische Sensitivität und Spezifität

Das *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit (IDH1 Kit) wurde mit einem Referenztest mittels Next-Generation-Sequenzierung (NGS), dem Archer VariantPlex Core Myeloid Panel (validiert durch ICON), bei Patienten mit neu diagnostizierter AML verglichen (Table 9) (unter Verwendung von sowohl BMA- als auch PB-Proben). Die diagnostische Gesamtsensitivität betrug 98,48 % (Clopper-Pearson-[exaktes]) binomiales 95 %-Konfidenzintervall [KI]: (91,84 %, 99,96 %) und die diagnostische Spezifität betrug 100 % (95 % KI: (96,11 %, 100 %) (Table 10).

Tabelle 9. *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit vs. Referenztest (ICON NGS) bei neu diagnostizierter AML – Analyse für alle Mutationen

Frequenz		Referenztest		
		IDH1-Mutation nachgewiesen	IDH1-Mutation nicht nachgewiesen	Gesamt
<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit	IDH1-Mutation nachgewiesen	65	0	65
	IDH1-Mutation nicht nachgewiesen	1	93	94
	Gesamt	66	93	159

Tabelle 10. Diagnostische Sensitivität und Spezifität bei neu diagnostizierter AML – Analyse für alle Mutationen

	Häufigkeiten	Klinische Leistungsmerk- male	Untergrenze zweiseitiges 95%-KI	Obere zweiseitige 95 %-KI
Diagnostische Sensitivität	65/66	98,48	91,84	99,96
Diagnostische Spezifität	93/93	100,00	96,11	100,00

Die Analyse der klinischen Leistungsmerkmale wurde auch auf Basis der einzelnen Mutationen durchgeführt, wie in Table 11 und Table 12 dargestellt.

Tabelle 11. ipsogen IDH1 RGQ PCR Kit vs. Referenztest (ICON NGS) bei neu diagnostizierter AML – Analyse pro Mutation

Frequenz		Referenztest							
		Mutation nicht nachgewiesen	R132C	R132G	R132H	R132H und R132C	R132L	R132S	Gesamt
ipsogen IDH1 RGQ PCR Kit	Mutation nicht nachgewiesen	93	1	0	0	0	0	0	94
	R132C	0	39	0	0	0	0	0	39
	R132G	0	0	5	0	0	0	0	5
	R132H	0	0	0	16	0	0	0	16
	R132H und R132C	0	0	0	0	1	0	0	1
	R132L	0	0	0	0	0	1	0	1
	R132S	0	0	0	0	0	0	3	3
Gesamt		93	40	5	16	1	1	3	159

Tabelle 12. Diagnostische Sensitivität und Spezifität bei neu diagnostizierter AML – Analyse pro Mutation

Mutation	Diagnostische Sensitivität	Zweiseitiges 95%-KI	Diagnostische Spezifität	Zweiseitiges 95%-KI
R132C	97,6 % (40/41)	87,1 %, 99,9 %	100,00 % (118/118)	96,92 %, 100,00 %
R132G	100,0 % (5/5)	47,8 %, 100,0 %	100,00 % (154/154)	97,63 %, 100,00 %
R132H	100,0 % (17/17)	80,5 %, 100,0 %	100,00 % (142/142)	97,44 %, 100,00 %
R132L	100,0 % (1/1)	2,5 %, 100,0 %	100,00 % (158/158)	97,69 %, 100,00 %
R132S	100,0 % (3/3)	29,2 %, 100,0 %	100,00 % (156/156)	97,66 %, 100,00 %

Klinische Leistungsmerkmale – Klinischer Nutzen/Wirksamkeit des *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kits bei einer Behandlung mit TIBSOVO in Kombination mit Azacitidin bei neu diagnostizierter AML

Patienten, die in der klinischen Studie AG120 C 009 gescreent wurden und für die Abbott RealTime IDH1 CTA-Ergebnisse vorlagen, wurden ausgewählt, um die Konkordanz zwischen dem Abbott-Assay (CTA) und dem IDH1-Kit (CDx) zu bewerten. Die maximal verfügbare Anzahl an Restproben, die gemäß dem CTA-Assay positiv für IDH1-Mutationen waren und die Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie erfüllten, wurde in die Bridging-Analyse eingeschlossen.

Mit dem Datenstichtag 18. März 2021 wurden 146 IDH1-mutationspositive Patienten (gemäß CTA) identifiziert und randomisiert, um entweder Ivosidenib (TIBSOVO) + Azacitidin (N = 72) oder Placebo + Azacitidin (N = 74) zu erhalten.

Aus diesem Full Analysis Set (FAS) wurden Patienten aus den folgenden Gründen ausgeschlossen:

- Ausscheiden aus der Studie: 12 Probanden und fehlende Einwilligung für zukünftige Tests: 8 Probanden
- In China entnommene Proben: 12 Probanden, aufgrund von Exportbeschränkungen ausgeschlossen
- Keine Restproben verfügbar: 2 Probanden

Nach diesen Ausschlüssen standen 112 Proben für die Bridging-Studie zur Verfügung.

Von diesen 112 Proben waren 111 gemäß CTA IDH1-mutationspositiv und bildeten das positive Bridging-Set. Eine Probe war auf der Grundlage eines lokalen Tests randomisiert worden, war CTA-negativ und diente daher als negative Bridging-Probe. Beachten Sie, dass zwei Proben nicht auswertbar waren und weitere zwei Proben außerhalb des vorgesehenen Workflows getestet wurden, sodass insgesamt 107 auswertbare Proben vorlagen.

Darüber hinaus wurde eine separate Teilmenge CTA-negativer Patienten verwendet, um das negative Probenaset zu generieren. Insgesamt standen

148 CTA-negative Proben für die Testung mit dem IDH1 Kit zur Verfügung. Hinweis: Von diesen Proben wiesen nur 145 ein entsprechendes CDx-Ergebnis auf, sodass sie auswertbar waren und in der Konkordanzanalyse verwendet werden konnten.

Bei der Bridging-Studie handelte es sich um eine nicht-interventionelle, retrospektive Analyse unter Verwendung von verbleibenden BMA- und PB-Proben von Patienten mit neu diagnostizierter AML. Die primären Ziele der Bridging-Studie waren die Bewertung der Übereinstimmung zwischen dem IDH1 Kit und dem Abbott CTA sowie die Bewertung der Fähigkeit des IDH1 Kits, Patienten zu identifizieren, die für eine Behandlung mit Ivosidenib (TIBSOVO) plus Azacitidin geeignet sind. Zusätzlich sollte die klinische Wirksamkeit unter Verwendung des IDH1 Kits bestimmt werden, wie sie durch ein verbessertes ereignisfreies Überleben (EFS) und andere klinische Endpunkte im Einklang mit der klinischen Studie AG120-C-009 gezeigt wurde.

Die Studienpopulation war in Bezug auf Demografie, Krankheitsmerkmale und Probenart repräsentativ. Es wurden keine signifikanten Ungleichgewichte zwischen CDx-auswertbaren und nicht auswertbaren Probanden beobachtet.

Klinische Konkordanz

Die klinische Bridging-Studie zeigte, dass die prozentuale positive Übereinstimmung (PPA) und die prozentuale negative Übereinstimmung (NPA) den vordefinierten Übereinstimmungsschwellenwert von $\geq 95\%$ erfüllten, wodurch die Übereinstimmung zwischen dem IDH1 Kit und dem Abbott CTA nachgewiesen wurde.

Konkordanzergebnisse waren wie folgt:

- PPA: 95,33 % (102/107; 95 %-KI: 89,43–98,47)
- NPA: 99,31 % (144/145; 95 %-KI: 96,22–99,98)
- Prozentuale Gesamtübereinstimmung (OPA): 97,62 % (246/252; 95 %-KI: 94,89–99,12)

Tabelle 13. Übereinstimmung zwischen dem IDH1 Kit (CDx) und dem Abbott CTA, wobei der CTA als Referenzmethode dient.

CDx-Mutationsstatus		CTA-Mutationsstatus	
Frequenz	Mutation nachgewiesen	No Mutation Detected (Keine Mutation nachgewiesen)	Gesamt
Mutation nachgewiesen	102	1	103
No Mutation Detected (Keine Mutation nachgewiesen)	5	144	149
Gesamt	107	145	252

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit des IDH1 Kit wurde durch die Bewertung der Behandlungsergebnisse bei neu diagnostizierten AML-Patienten untersucht, die durch den CDx als IDH1-mutationspositiv identifiziert wurden. Diese Ergebnisse, einschließlich des ereignis-freien Überlebens (EFS), wurden mit der klinischen Wirksamkeit verglichen, die in der Studie AG120-C-009 beobachtet wurde, in der die Patientenauswahl mit dem Abbott RealTime IDH1 CTA durchgeführt wurde.

Table 14 zeigt das EFS für die beiden Behandlungsgruppen der Studie AG120-C-009 basierend auf der klinischen Wirksamkeit Table 15 sowie für die beiden Behandlungsgruppen der Studie AG120-C-009 basierend auf den CDx-positiven Ergebnissen.

Tabelle 14. Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben (Wirksamkeit in der klinischen Studie AG120-C-009)

	TIBSOVO + Azacitidin (N = 72)	Placebo + Azacitidin (N = 74)
Patienten (%) mit Ereignissen	46 (63,9 %)	62 (83,8 %)
EFS-Rate (%) (95 %-KI)		
Tag 1	41,7 % (30,2 %, 52,7 %)	20,3 % (12,0 %, 30,0 %)
3 Monate	41,7 % (30,2 %, 52,7 %)	20,3 % (12,0 %, 30,0 %)

6 Monate	39,9 % (28,6 %, 51,0 %)	20,3 % (12,0 %, 30,0 %)
9 Monate	39,9 % (28,6 %, 51,0 %)	20,3 % (12,0 %, 30,0 %)
12 Monate	37,4 % (25,9 %, 48,9 %)	12,2 % (4,3 %, 24,4 %)
18 Monate	33,3 % (20,9 %, 46,2 %)	6,1 % (0,7 %, 20,9 %)
24 Monate	22,2 % (6,6 %, 43,4 %)	0,0 % (–, –) NE*
36 Monate	0,0 % (–, –) NE	0,0 % (–, –) NE*
Hazard-Ratio (im Vergleich zu Placebo + Azacitidin) (stratifiziert)	0,33	
95%-KI	(0,16; 0,69)	
p-Wert für HR=1 (einseitig)	0,0011	
* NE = Nicht auswertbar.		
Tabelle 15. Zusammenfassung des gesamten ereignisfreien Überlebens basierend auf den CDx-Ergebnissen für Population 1		
	Tibsovo + Azacitidin (N = 50)	Placebo + Azacitidin (N = 52)
Patienten (%) mit Ereignissen	32 (64 %)	46 (88,5 %)
Probanden (%) ohne Ereignis (zensiert)	18 (36,0 %)	6 (11,5 %)
EFS-Rate (%) (95 %-KI)		
Tag 1	40,0 % (26,5 %, 53,1 %)	13,5 % (5,9 %, 24,1 %)
3 Monate	40,0 % (26,5 %, 53,1 %)	13,5 % (5,9 %, 24,1 %)
6 Monate	37,8 % (24,5 %, 51,0 %)	13,5 % (5,9 %, 24,1 %)
9 Monate	37,8 % (24,5 %, 51,0 %)	13,5 % (5,9 %, 24,1 %)
12 Monate	37,8 % (24,5 %, 51,0 %)	9,0 % (2,4 %, 21,1 %)
18 Monate	37,8 % (24,5 %, 51,0 %)	9,0 % (2,4 %, 21,1 %)

24 Monate	25,2 % (7,4 %, 48,2 %)	0,0 % (–, –) NE*
36 Monate	0,0 % (–, –) NE	0,0 % (–, –) NE*
Hazard-Ratio (im Vergleich zu Placebo + Azacitidin) (stratifiziert)	0,438	
95%-KI	(0,254; 0,757)	
p-Wert für HR=1 (einseitig)	0,0016	
* NE = Nicht auswertbar.		
Im Vergleich zur klinischen Wirksamkeitspopulation der Studie zeigte sich bei den CDx+-Patienten eine gleichmäßige Verteilung zwischen den Behandlungsgruppen, und der Anteil der Ereignisse zwischen den Gruppen war vergleichbar mit dem der klinischen Wirksamkeitspopulation. Die Hazard-Ratio (HR) für die klinische Studie betrug 0,33 und war statistisch signifikant (0,0011) (Table 14), die HR für die Wirksamkeit für die CDx+-Population betrug 0,438 und war statistisch signifikant (0,0016) (Table 15). Obwohl die CDx-HR höher ist als die HR der Wirksamkeitspopulation der klinischen Studie, zeigt sich dennoch eine Verbesserung gegenüber Placebo, da sowohl die CTA- als auch die CDx-HR < 1 sind, was bedeutet, dass die Behandlung wirkt und beide Ergebnisse statistisch signifikant sind. Das EFS und die sekundären Endpunkte bei CDx-positiven Patienten stimmten mit den Ergebnissen der klinischen Hauptstudie überein. Das <i>ipsogen</i> IDH1 RQG PCR Kit zeigte eine hohe Übereinstimmung mit dem Assay im Rahmen der klinischen Studie und identifizierte wirksam Patienten mit neu diagnostizierter AML, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet waren.		

6.4 Zusammenfassung der Leistungsdaten aus anderen Quellen, falls zutreffend	Nicht zutreffend.
6.5 Gesamtzusammenfassung der Leistung und Sicherheit	Die Leistungsfähigkeit und Sicherheit des <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kits basieren auf: Die wissenschaftliche Validität wurde auf der Grundlage einer systematischen Literaturrecherche, der Bewertung verfügbarer Daten, die für das <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit und seine Zweckbestimmung relevant sind, der Zweckbestimmung medizinischer Alternativen und der Expertenmeinungen/ Positionen aus internationalen Leitlinien nachgewiesen. Der Bericht über die wissenschaftliche Validität kommt zu dem Schluss, dass ausreichende klinische Evidenz vorliegt, um die wissenschaftliche Validität des <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kits für seine Zweckbestimmung zu belegen. Die analytische Leistungsfähigkeit auf Grundlage von Untersuchungen nachgewiesen, die die vorgesehenen analytischen Leistungskennzahlen (analytische Spezifität, Messgenauigkeit [Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit], Chargenaustauschbarkeit, Nachweisgrenze, Leerwertgrenze, Eingabebereich/Arbeitsbereich, Kreuzkontamination, Kriterien für Probenentnahme und -handhabung sowie Gerätestabilität) gemäß dem Leistungsbewertungsplan erfüllten. Der Bericht zur analytischen Leistungsfähigkeit kam zu dem Schluss, dass ausreichende klinische Evidenz für die analytische Leistungsfähigkeit des <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kits für seinen vorgesehenen Verwendungszweck vorliegt. Die klinischen Leistungsmerkmale wurden anhand klinischer Leistungsstudien nachgewiesen, in denen die klinischen Leistungsindikatoren (diagnostische Sensitivität, diagnostische Spezifität und klinischer Nutzen des Therapeutikums in der stratifizierten Population) wie im Leistungsbewertungsplan vorgesehen bestimmt wurden.

	Es wurde auch eine systematische Literaturrecherche durchgeführt; es wurde jedoch keine klinische Evidenz identifiziert. Die Bewertung der wissenschaftlichen Validität, der analytischen Leistung und der klinischen Leistungsmerkmale bildet den klinischen Nachweis für das <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit. Die klinische Evidenz bietet zudem eine valide Gewähr dafür, dass die relevanten Allgemeinen Anforderungen (GR 1–20) der Allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen (GSPR) gemäß Anhang I der IVDR 2017/746/EU erfüllt sind, wenn das Produkt entsprechend der vom Hersteller (QIAGEN) vorgesehenen Zweckbestimmung und gemäß der Gebrauchsanweisung verwendet wird. Einschlägige harmonisierte Normen und andere relevante Normen zum Nachweis der Konformität mit den GSPR wurden angewandt. Die Nutzen-Risiko-Bewertung auf der Grundlage einer systematischen Literatur- und Datenbankrecherche, die Risikobewertungsaktivitäten (medizinische Risikobewertung, Risikobewertung von Produkten und Herstellungsprozessen), die von QIAGEN durchgeführten Vigilanzmaßnahmen und die Erfahrungen aus der Routinediagnostik belegen unter Berücksichtigung des Stands der Technik ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für das <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit. Insgesamt ergab die Leistungsbewertung des <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kits bei bestimmungsgemäßem Gebrauch und gemäß der Gebrauchsanweisung keine Lücken für das <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit. Die in der SVR und im PER dargestellte Analyse entspricht dem aktuellen Stand der Technik, und es wurden keine verbleibenden ungeklärten Probleme oder Lücken in der klinischen Evidenz identifiziert. Es wurde keine Gleichwertigkeit geltend gemacht.
6.6 Fortlaufende oder geplante Nachbeob- achtung der Leistung nach dem	PMPF ist ein kontinuierlicher Prozess, der die laufende Bewertung der Produktleistung unterstützt und zur Bestätigung der Sicherheit, Leistung und wissenschaftlichen Validität während des gesamten Lebenszyklus des Produkts beiträgt. Die kontinuierliche und systematische Überwachung der klinischen Leistungsmerkmale und Sicherheit des Produkts wird durch das etablierte PostMarket-Surveillance-System von QIAGEN sichergestellt.

Inverkehr- bringen	Auf Grundlage der gesammelten Nachweise, die zeigen, dass dieses Produkt die Anforderungen an die Leistungsbewertung erfüllt, gilt der Assay als sicher und wirksam für seinen vorgesehenen Verwendungszweck, und es verbleiben keine inakzeptablen Restrisiken. Es wurde der Schluss gezogen, dass für das Produkt keine ungeklärten Probleme oder Lücken identifiziert wurden, die durch PMPF-Studien zu beheben wären.
7. Messtechnische Rückverfolgbarkeit der zugewiesenen Werte	
7.1 Erklärung der Maßeinheit, falls zutreffend	Nicht zutreffend.
7.2 Identifi- zierung über- geordneter Referenz- materialien und/ oder Referenz- mess- verfahren, die vom Hersteller für die Kalibrierung des Produkts verwendet werden	Nicht zutreffend.

8. Vorgeschlagenes Profil und Schulung der Anwender

8.1 Vorge- schlagenes Profil und Schulung der Anwender

Das Produkt darf nur von geschultem Personal in einer professionellen Laborumgebung verwendet werden.

Revisionsverlauf

SSP-Revisions- nummer	Erstellungs- datum	Änderungs- beschreibung	Revision von der benannten Stelle validiert
01	Juni 2026	CE-Zertifikat ausgestellt	☒ Ja Validierungssprache: Deutsch ☐ Nein (nur anwendbar für Klasse C (IVDR, Artikel 48 (7)), für die die SSP noch nicht von der Benannten Stelle validiert wurde)