



Junio de 2026

Resumen de seguridad y rendimiento del kit *ipsogen*[®] IDH1 RGQ PCR



Versión 1



Para uso en diagnóstico in vitro

Para uso con el instrumento Rotor-Gene Q[®]

Para uso con el kit QIAamp[®] DSP DNA Blood Mini



675223



QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, ALEMANIA

R1

Resumen de seguridad y rendimiento

El presente resumen de seguridad y rendimiento (Summary of Safety and Performance, SSP) tiene como objetivo proporcionar acceso público a un resumen actualizado de los principales aspectos de la seguridad y el rendimiento del producto.

El SSP no tiene como fin sustituir a las instrucciones de uso como documento principal para garantizar el uso seguro del producto, ni proporcionar sugerencias diagnósticas o terapéuticas a los usuarios previstos.

La siguiente información está destinada a usuarios profesionales.

Revisión del documento: 001

Fecha de emisión: Junio de 2026

Número de referencia del fabricante para el SSP: HB-3824-SPR

1. Identificación del dispositivo e información general	
1.1 Nombre comercial del producto sanitario	Kit <i>ipsogen</i> ® IDH1 RGQ PCR
1.2 Nombre y dirección del fabricante	QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Alemania
1.3 Número de registro único (SRN) del fabricante	DE-MF-000004949
1.4 UDI-DI básico	4053228RIDH100000000001BZ
1.5 Descripción/ texto de la Nomenclatura Europea de Productos Sanitarios (EMDN)	W01060299 PRUEBAS DE ALTERACIONES GENÉTICAS O CROMOSÓMICAS ADQUIRIDAS - OTRAS
1.6 Clase de riesgo del producto sanitario	Clase C

1.7 Año de emisión del primer certificado en virtud del Reglamento (UE) 2017/746 relativo al producto	2026
1.8 Representante autorizado, si procede; nombre y SRN	No procede, ya que el fabricante se encuentra en la UE.
1.9 Organismo notificado y número de identificación único (SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH NB 0197
2. Finalidad prevista y otras indicaciones	
2.1 Finalidad prevista	El kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR es un ensayo de PCR en tiempo real cualitativo para la detección de variantes de nucleótido único (SNV) que codifican cinco mutaciones en IDH1 (R132C, R132H, R132G, R132S y R132L), utilizando ADN genómico extraído de muestras primarias humanas frescas o congeladas de sangre completa o aspirado de médula ósea, recogidas en tubos con K2-EDTA de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). La prueba está destinada a utilizarse como producto sanitario de diagnóstico complementario para ayudar a los médicos a identificar a los pacientes con LMA que pueden ser aptos para el tratamiento con TIBSOVO® (ivosidenib), basándose en la detección de una mutación en

	IDH1. TIBSOVO puede administrarse en combinación con azacitidina, de acuerdo con sus indicaciones autorizadas. La prueba no está destinada a orientar las decisiones de tratamiento con azacitidina. Las muestras primarias humanas frescas o congeladas de sangre completa o de aspirado de médula ósea, recogidas en tubos con K2-EDTA, se procesan manualmente utilizando el kit QIAamp® DSP DNA Blood Mini. El instrumento QIAGEN® Rotor-Gene® Q MDx 5plex HRM se utiliza para la amplificación y detección automatizadas. El kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR no es un dispositivo automatizado; sin embargo, el análisis se realiza con la ayuda de un software específico. El kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR debe ser utilizado por personal con formación en un entorno de laboratorio profesional. El kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR está indicado para uso diagnóstico in vitro.
2.2 Indicaciones y poblaciones objetivo	El kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR es un producto sanitario para diagnóstico complementario indicado como ayuda para los médicos en la identificación de pacientes con LMA en la UE que puedan ser aptos para el tratamiento con TIBSOVO (ivosidenib), basándose en la detección de una mutación en IDH1. TIBSOVO puede administrarse en combinación con azacitidina, de acuerdo con sus indicaciones autorizadas. La prueba no está destinada a orientar las decisiones de tratamiento con azacitidina. Se trata de una prueba cualitativa de PCR en tiempo real utilizada para analizar el ADN genómico, extraído de muestras primarias humanas frescas o congeladas de sangre completa o de aspirado de médula ósea, recogidas en tubos con K2-EDTA, de pacientes con leucemia mieloide aguda.
2.3 Indicación si se trata de un producto para realizar pruebas de diagnóstico inmediato o diagnóstico comple- mentario	El kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR es un producto sanitario para diagnóstico complementario.

2.4 Limitaciones o contraindicaciones

- La prueba no está indicada para utilizarse como producto sanitario para diagnóstico complementario para ayudar a los médicos a identificar a pacientes con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico que puedan ser aptos para el tratamiento con TIBSOVO basándose en la detección de una mutación en IDH1.
- La detección de las mutaciones depende de la integridad de la muestra y del volumen de ADN amplificable que contiene el material de muestra.
- La prueba está diseñada para detectar cinco mutaciones en el codón 132 del gen IDH1. Es posible que las muestras con resultados notificados como «No Mutation Detected» (Mutación no detectada) contengan mutaciones en IDH1 no detectadas por el ensayo.
- El kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR utiliza un procedimiento de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Al igual que con todos los procedimientos de PCR, las muestras pueden contaminarse con fuentes externas de ADN del entorno del análisis y con ADN del control positivo. Extrema la precaución para evitar la contaminación de las muestras y los reactivos de la mezcla de reacción.
- El kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR solo debe utilizarse con muestras de sangre completa (SC) y aspirado de médula ósea (AMO) recogidas en tubos con K2-EDTA.
- El kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR solo debe utilizarse con el kit QIAGEN QIAamp DSP DNA Blood Mini.
- Es necesario el cumplimiento estricto del manual de uso del kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR para obtener resultados óptimos. No se recomienda la dilución de reactivos distintos a los descritos en este manual. De lo contrario, el rendimiento se verá disminuido.
- El kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR solo puede utilizarse si se usa junto con todos los componentes de reacción del mismo lote del kit.
- El producto está indicado exclusivamente para su uso en el instrumento Rotor-Gene Q MDx.
- El kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR es una prueba cualitativa. La prueba no sirve para realizar mediciones cuantitativas del porcentaje de mutación.
- Se desconoce el rendimiento del kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR en caso de que se produzca contaminación microbiana durante los procedimientos del ensayo.

	El rendimiento del kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR podría verse afectado por la presencia de citarabina, decitabina, triglicéridos, etopósido, hidroclicloruro de idarubicina, hidroclicloruro de daunorubicina o azacitidina en las muestras de ensayo.
3. Descripción del producto	
3.1 Descripción del producto, incluidas las condiciones de uso del producto	Uso previsto El kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR es un ensayo de PCR en tiempo real cualitativo para la detección de variantes de nucleótido único (SNV) que codifican cinco mutaciones en IDH1 (R132C, R132H, R132G, R132S y R132L), utilizando ADN genómico extraído de muestras primarias humanas frescas o congeladas de sangre completa o de aspirado de médula ósea, recogidas en tubos con K2-EDTA de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). Esta prueba está indicada para su uso como producto sanitario de diagnóstico complementario para ayudar a los médicos a identificar a pacientes con LMA que puedan ser aptos para el tratamiento con TIBSOVO (ivosidenib), basándose en la detección de una mutación en IDH1. TIBSOVO puede administrarse en combinación con azacitidina, de acuerdo con sus indicaciones autorizadas. La prueba no está destinada a orientar las decisiones de tratamiento con azacitidina. Las muestras primarias humanas frescas o congeladas de sangre completa o aspirado de médula ósea, recogidas en tubos con K2-EDTA, se procesan manualmente utilizando el kit QIAamp DSP DNA Blood Mini. El instrumento QIAGEN Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM se utiliza para la amplificación y detección automatizadas. El kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR es un producto sanitario para diagnóstico in vitro. Usuario previsto El kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR debe ser utilizado por personal con formación en un entorno de laboratorio profesional.

	Principio del procedimiento El kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR se basa en la detección mediante amplificación selectiva de cinco mutaciones de IDH1 en ADN genómico (ADNg) extraído de muestras primarias de SC o AMO. La tecnología específica de alelos permite una detección exacta y altamente reproducible de las mutaciones de IDH1 específicas, basándose en el uso de conjuntos de sondas y cebadores sentido y antisentido específicos; los cebadores específicos de la mutación se unen selectivamente al ADN diana, lo que favorece la extensión y la amplificación en la reacción de PCR. Los informes de resultados están totalmente automatizados. Si los resultados tanto de los controles de la serie como de las muestras son válidos y la amplificación de la diana del ensayo se encuentra por debajo del umbral de corte predeterminado, el informe mostrará la mutación o mutaciones en IDH1 detectadas en cada muestra.																												
3.2 En caso de que el producto sanitario sea un kit, descripción de los componentes (incluido el estado reglamentario de los componentes, por ejemplo, IVD, productos sanitarios y cualquier UDI-DI básico)	Contenido del kit <table><tr><th>Reactivo</th><th>Color de la tapa</th><th>ID de tubo</th><th>Volumen</th></tr><tr><td>IDH1 Reaction Mix 1 (Mezcla de reacción 1 para IDH1)</td><td>Green</td><td>IDH1 Mix 1</td><td>950 µl</td></tr><tr><td>IDH1 Reaction Mix 2 (Mezcla de reacción 2 para IDH1)</td><td>Morado</td><td>IDH1 Mix 2</td><td>950 µl</td></tr><tr><td>IDH1 Positive Control (Control positivo de IDH1)</td><td>Rojo</td><td>PC</td><td>120 µl</td></tr><tr><td>Taq DNA Polymerase (ADN polimerasa Taq)</td><td>Menta</td><td>Taq</td><td>85 µl</td></tr><tr><td>Agua para NTC</td><td>Blanco</td><td>NTC</td><td>1,9 ml</td></tr><tr><td>Agua para la dilución de la muestra</td><td>Blanco</td><td>Dil.</td><td>1,9 ml</td></tr></table>	Reactivo	Color de la tapa	ID de tubo	Volumen	IDH1 Reaction Mix 1 (Mezcla de reacción 1 para IDH1)	Green	IDH1 Mix 1	950 µl	IDH1 Reaction Mix 2 (Mezcla de reacción 2 para IDH1)	Morado	IDH1 Mix 2	950 µl	IDH1 Positive Control (Control positivo de IDH1)	Rojo	PC	120 µl	Taq DNA Polymerase (ADN polimerasa Taq)	Menta	Taq	85 µl	Agua para NTC	Blanco	NTC	1,9 ml	Agua para la dilución de la muestra	Blanco	Dil.	1,9 ml
Reactivo	Color de la tapa	ID de tubo	Volumen																										
IDH1 Reaction Mix 1 (Mezcla de reacción 1 para IDH1)	Green	IDH1 Mix 1	950 µl																										
IDH1 Reaction Mix 2 (Mezcla de reacción 2 para IDH1)	Morado	IDH1 Mix 2	950 µl																										
IDH1 Positive Control (Control positivo de IDH1)	Rojo	PC	120 µl																										
Taq DNA Polymerase (ADN polimerasa Taq)	Menta	Taq	85 µl																										
Agua para NTC	Blanco	NTC	1,9 ml																										
Agua para la dilución de la muestra	Blanco	Dil.	1,9 ml																										

3.3 Referencia a las generaciones anteriores o variantes, si existen, y descripción de las diferencias	No aplicable.
3.4 Descripción de los accesorios destinado a su uso en combinación con el producto	No se incluyen accesorios con el kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR.
3.5 Descripción de otros dispositivos y productos destinados a su uso en combinación con el producto	Plataforma y software El kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR está específicamente diseñado para su uso con: • Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform* (n.º de cat. 9002032 [plataforma] o 9002033 [sistema]), que funciona con un ordenador personal con lo siguiente instalado: • Software Rotor-Gene AssayManager® v2.1 (versión 2.1.1 o posterior) (n.º de cat. 9024203) • Gamma Plug-in v1.0 (o posterior) (n.º de cat. 9025511) • <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit Assay Profile («AP_ipsogen_IDH1_Blood_BMA_V1_0_x.iap», donde $x \geq 0$) Nota: <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit Assay Profile solo es compatible con Rotor-Gene AssayManager v2.1 o posterior.

Materiales necesarios pero no suministrados

En las instrucciones de uso también figura la lista completa de los materiales necesarios pero no suministrados con el kit, como se indica a continuación:

Reactivos adicionales

- QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit (n.º de cat. 61104)
- Soluciones de degradación de ADN para PCR DNAZap™ o soluciones de limpieza equivalentes
- Desinfectante de alto nivel para laboratorio Distel y solución de lavado con alcohol isopropílico (IPA) o solución de limpieza equivalente

Consumibles

- Tubos y tapones en tiras (0,1 ml), para uso con rotor de 72 pocillos (n.º de cat. 981103 o n.º de cat. 981106)
- Tubos de microcentrifugadora libres de nucleasas y de baja unión al ADN para la preparación de mezclas maestras
- Puntas de pipeta libres de nucleasas con filtros para aerosoles

Equipo

- Plataforma y software según lo descrito anteriormente
- Marcador permanente
- Pipetas exclusivas* (ajustables) para la preparación de muestras
- Pipetas exclusivas* (ajustables) para la preparación de la mezcla maestra para PCR
- Pipetas exclusivas* (ajustables) para la dispensación de ADN del molde
- Centrífuga de sobremesa* con rotor para tubos de 1,5 ml
- Termomezclador*, incubador orbital térmico*, bloque calefactor* o baño de agua* que permita la incubación a 37 °C y 56 °C
- Bloque de carga para 72 tubos de 0,1 ml, bloque de aluminio para la preparación manual de las reacciones (n.º de cat. 9018901)
- Rotor para 72 pocillos para alojar tubos y tapones en tiras, 0,1 ml, con volúmenes de reacción de 10-50 µl (n.º de cat. 9018903); requiere un rotor para 72 pocillos con anillo de bloqueo

	• Rotor para 72 pocillos con anillo de bloqueo para fijar tubos y tapones en tiras, 0,1 ml en un rotor para 72 pocillos (n.º de cat. 9018904) • Instrumento de cuantificación espectrofotométrica* • Agitador vórtex de mesa * Antes de su uso, el usuario debe asegurarse de que los instrumentos se hayan verificado y calibrado siguiendo las recomendaciones del fabricante.
4. Referencia a cualquier norma armonizada y a las especificaciones comunes (EC) aplicadas	
4.1 Normas armonizadas y especificaciones comunes (EC) aplicadas	Normas armonizadas • EN ISO 13485:2016+AC:2018+A11:2021 – Medical devices – Quality management systems - Requirements for regulatory purposes (Productos sanitarios. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos para fines reglamentarios) (ISO 13485:2016) • EN ISO 14971:2019+A11:2021 – Medical devices – Application of risk management to medical devices (Dispositivos médicos/productos sanitarios (MD). Aplicación de la gestión de riesgos a los MD) • EN ISO 15223-1:2021 – Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labeling and information to be supplied – Part 1: Requisitos generales • EN ISO 20916:2024 – In vitro diagnostic medical devices – Clinical performance studies using specimens from human subjects – Good study practice (Productos sanitarios para diagnóstico in vitro. Estudios de rendimiento clínico con muestras primarias de sujetos humanos. Buenas prácticas de estudio) (ISO 20916:2019) Especificaciones comunes (EC) No procede, ya que las EC solo son aplicables a algunos productos sanitarios de clase D.

5. Riesgos y advertencias

5.1 Riesgos residuales y efectos adversos

Los riesgos se han mitigado en la medida de lo posible y se han considerado aceptables.

Consulte las Instrucciones de uso (manual de uso) y el *Manual del usuario de la plataforma HRM Rotor-Gene Q MDx 5plex* para obtener información adicional sobre advertencias, precauciones y procedimientos para controlar los riesgos residuales.

Sigue existiendo un riesgo residual si el usuario no sigue las instrucciones para el uso seguro del instrumento RGQ. El riesgo residual se comunica a los usuarios a través del *Manual del usuario de la plataforma Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM*, que contiene advertencias contra el uso incorrecto. Se han implementado medidas de mitigación en el instrumento RGQ para reducir y, en la medida de lo posible, eliminar el riesgo de descarga eléctrica. Sin embargo, no es posible eliminar por completo todas las fuentes de descarga eléctrica, especialmente en situaciones en las que el instrumento se utiliza de una forma distinta a la detallada en el manual. Se trata de un riesgo inherente que no puede eliminarse ni reducirse más.

5.2 Avisos y precauciones

Avisos y precauciones

Tenga en cuenta que es posible que deba consultar la normativa local para notificar los incidentes graves que se hayan producido en relación con el producto al fabricante o a su representante autorizado y a la autoridad reguladora en el que esté establecido el usuario o el paciente.

Avisos

Para uso diagnóstico in vitro.

Para uso con la plataforma Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM.

Para uso con el kit QIAamp DSP DNA Blood Mini, mediante el procedimiento manual de aislamiento y purificación de ADN genómico mediante microcentrifugación.

Información de seguridad

Cuando trabaje con productos químicos, utilice siempre una bata de laboratorio adecuada, guantes desechables y gafas protectoras. Para

obtener más información, consulte las hojas de datos sobre seguridad (SDS) pertinentes. Están disponibles en línea en un cómodo y compacto formato PDF en www.qiagen.com/safety, donde puede encontrar, consultar e imprimir la SDS de cada kit y componente de kit de QIAGEN.

- Los materiales de muestra y las muestras son potencialmente infecciosos. Deseche los residuos de muestras y ensayos conforme a los procedimientos de seguridad local.
- Para obtener información de seguridad relativa al equipo Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM, consulte el manual del usuario que se entrega con el equipo.
- Para obtener información de seguridad sobre el kit QIAamp DSP DNA Blood Mini (n.º de cat. 61104), consulte el *Manual de uso del kit QIAamp DSP DNA Blood Mini*.

Información de emergencia

CHEMTREC

Fuera de EE. UU. y Canadá +1 703-527-3887

Precauciones

El usuario debe respetar siempre las siguientes precauciones al utilizar el kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR:

- La prueba está indicada para su uso con muestras primarias de sangre completa o de aspirado de médula ósea recogidas en tubos con K2-EDTA.
- Todos los materiales químicos y biológicos son potencialmente peligrosos. Los materiales de muestra son material potencialmente infeccioso y deben tratarse como material biopeligroso.
- Deseche los residuos de muestras y ensayos conforme a los procedimientos de seguridad local.
- Los reactivos del kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR están diluidos de forma óptima. No debe realizarse una mayor dilución de los reactivos, puesto que pueden perder eficacia. No utilice volúmenes de reacción (mezcla de reacción más muestra) inferiores a 25 µl.

	• Todos los reactivos del kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR se han formulado específicamente para su uso con las pruebas incluidas en el kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR. • Todos los reactivos suministrados en el kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR están previstos para su uso exclusivo con los demás reactivos suministrados en el mismo kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR. No sustituya los reactivos del kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR ni los intercambie entre distintos kits <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR, ya que esto puede afectar al rendimiento. • Utilice únicamente la ADN polimerasa Taq (tubo Taq) suministrada en el kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR. No la sustituya por ADN polimerasa Taq de otros kits del mismo o de cualquier otro tipo, ni por ADN polimerasa Taq de otro proveedor. • Consulte el <i>Manual del usuario de la plataforma Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM</i> para obtener información sobre advertencias, precauciones y procedimientos adicionales. • Coloque el equipo Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM según los procedimientos de instalación y los requisitos de emplazamiento. • No utilice componentes caducados o mal almacenados. • Extreme la precaución para evitar la contaminación de los reactivos de control y de la mezcla de reacción con los materiales sintéticos contenidos en el reactivo de control positivo. • Extreme la precaución para evitar la contaminación cruzada entre muestras. Tape los tubos inmediatamente después de añadir cada muestra. • Descontamine bien el bloque de carga antes de usarlo para la preparación de las mezclas maestras del ensayo. Se recomienda el uso de soluciones de degradación de ADN para PCR DNAZap, seguidas del desinfectante de alto nivel para laboratorio Distel y una solución de lavado con alcohol isopropílico (IPA). El bloque de carga debe estar seco antes de su uso. • Utilice pipetas individuales exclusivas para preparar las mezclas de reacción y añadir reactivos para el control positivo. • Lleve a cabo la preparación y dispensación de las mezclas de reacción en una área diferente de la utilizada para añadir el control positivo.
--	---

	● Las moléculas marcadas con fluorescencia incluidas en los reactivos de la mezcla de reacción son sensibles a la luz. Proteja los reactivos de control y de la mezcla de reacción de la luz para evitar el blanqueamiento. ● No abra el instrumento Rotor-Gene Q MDx hasta que haya finalizado el procesamiento. ● No abra los tubos Rotor-Gene Q hasta que haya finalizado la serie. Si se produce un error durante el procesamiento, las muestras cargadas en el instrumento Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM deben desecharse y no volver a analizarse. ● Es importante controlar que las pruebas de las muestras se realicen correctamente para evitar la introducción incorrecta de muestras, los errores de carga y los errores de pipeteo. ● Para minimizar los avisos de los controles y las muestras, se deben seguir estrictamente las <i>Instrucciones de uso del kit ipsogen IDH1 RGQ PCR</i>, lo que incluye, entre otros, los siguientes aspectos: ○ Debe garantizarse la mezcla correcta de reactivos en cada paso de mezclado durante la configuración del ensayo.
5.3 Otros aspectos pertinentes de seguridad, incluido un resumen de cualquier acción correctiva de seguridad en campo (FSCA, incluidas FSN), si procede	No aplicable.

6. Resumen de la evaluación del funcionamiento y del seguimiento del funcionamiento poscomercialización (PMPF)

6.1 Resumen de la validez científica del producto

Dado que este producto es un producto sanitario de diagnóstico complementario, la demostración de la validez científica es doble:

- 1) La asociación entre el analito (mutaciones de IDH1 en R132) y la afección clínica, LMA recién diagnosticada.
- 2) La utilidad clínica del tratamiento con TIBSOVO (ivosidenib) en combinación con azacitidina en los pacientes con LMA recién diagnosticada identificados con las variantes R132C, R132H, R132G, R132S y R132L de IDH1.

Validez científica de la asociación entre las variantes identificadas y la LMA

En resumen, las guías recomiendan el cribado de mutaciones génicas en la LMA para establecer el diagnóstico e identificar dianas terapéuticas tratables. El cribado de mutaciones en la LMA también es necesario en el seguimiento de la enfermedad mínima residual mediante técnicas moleculares. La mutación de IDH1 figura en todas las guías como una de las mutaciones de interés y se recomienda como opción para todos los pacientes. Del mismo modo, IDH1 se identifica como una mutación relevante en los estudios clínicos revisados, ya que sirve como factor pronóstico para los pacientes con LMA, lo que permite la predicción precoz de la recaída de la LMA y la medición de la eficacia del tratamiento. La mutación en IDH1 se observa en el 6-10 % de los casos de LMA.

La búsqueda bibliográfica también confirmó que las mutaciones en IDH1 afectan al residuo de aminoácido 132, y que las alteraciones más frecuentes son R132C y R132H. Además, también se detectan R132G, R132L y R132S. Los tipos de muestras de pacientes identificados en la bibliografía para el cribado de IDH1 son la médula ósea y la sangre periférica. La bibliografía confirma la idoneidad de las mutaciones de IDH1 seleccionadas en el kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR (R132C, R132H, R132G, R132S y R132L), así como el tipo de muestra de paciente seleccionada para el cribado de la mutación de IDH1 (muestras primarias de SC o AMO). La relevancia de la mutación R132H se ve respaldada además en la publicación de Steinhäuser et al. 2023.

Se identificaron varias técnicas como viables para detectar mutaciones de IDH1 en la LMA. La bibliografía se centra en las técnicas más recientes, incluida la secuenciación de nueva generación (NGS); sin embargo, la técnica de RT-PCR también se identifica como relevante y se utiliza en la práctica clínica, ya que proporciona niveles de sensibilidad superiores en comparación con la NGS y la citometría de flujo multiparamétrica. Esto demuestra el carácter de vanguardia de la evaluación de la mutación de IDH1 por el producto en cuestión.

Un producto similar al ensayo *ipsogen* IDH1 RGQ PCR de QIAGEN es el ensayo Abbott® RealTime IDH1, que también puede utilizarse para la detección cualitativa de variantes de nucleótido único (SNV) que codifican cinco mutaciones de IDH1 en R132 (R132C, R132H, R132G, R132S y R132L) en ADN extraído de sangre (EDTA) o médula ósea (EDTA) humanas. El ensayo Abbott RealTime IDH1 presenta ventajas y limitaciones, entre las que se incluyen el tiempo de respuesta, el número de muestras evaluables en cada serie, la cantidad necesaria de ADN o de muestra de partida, la experiencia de laboratorio necesaria para los flujos de trabajo de procesamiento de muestras, la cobertura de mutaciones y las diferencias en el límite de detección (LoD). Como se muestra en la bibliografía (Dash et al. 2019), el ensayo Abbott RealTime IDH1 detectó de forma fiable mutaciones de IDH1 a niveles de frecuencia de alelos variantes (VAF) de tan solo el 1 % en pacientes con LMA recidivante/resistente (R/R). El ensayo Abbott RealTime IDH1 fue más sensible (100 %) que el ensayo de secuenciación Sanger basado en PCR y el panel de NGS, que presentaban límites de sensibilidad del 20 % y el 10 %, respectivamente.

Por lo tanto, la validez científica del analito para la afección clínica se ha demostrado mediante guías clínicas, una revisión bibliográfica sistemática y basándose en productos similares.

Rendimiento clínico del tratamiento en la población identificada

En el caso de un producto sanitario de diagnóstico complementario, la validez científica del producto debe tener en cuenta la estratificación de la población y el resultado del tratamiento en la población seleccionada. Para este producto, esto será el tratamiento con TIBSOVO en combinación con azacitidina en pacientes con LMA recién diagnosticada con las variantes R132C, R132H, R132G, R132S y R132L de IDH1.

	La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aprobado TIBSOVO para su uso en la LMA y también en el cáncer de las vías biliares (nota: el cáncer de las vías biliares queda fuera del alcance de este informe de validez científica), aunque solo para su uso en pacientes con una mutación IDH1 R132. Por lo tanto, la validez científica para el uso del tratamiento de la afección clínica se ha demostrado mediante las directrices más recientes de la EMA y cuenta, además, con el respaldo de la bibliografía revisada anterior. Las evidencias clínicas del tratamiento con TIBSOVO de pacientes con LMA están respaldadas por Choe et al. 2020, Roboz et al. 2020 y NCT 02074839. Además, QIAGEN, en colaboración con Servier (el titular de la autorización de comercialización de TIBSOVO), ha desarrollado, suministrado y validado el kit ipsogen IDH1 RGQ PCR como diagnóstico complementario (CDx), como alternativa al CDx Abbott Realtime IDH1 (CTA), ya aprobado por la FDA y con marcado CE (bajo la directiva IVDD). El estudio clínico puente demuestra que, en pacientes con LMA recién diagnosticada, la eficacia clínica en términos de supervivencia libre de eventos (SLE) (y otros criterios de valoración clínicos) coincidía con los resultados resumidos en el informe del estudio AG120-C-009 del fármaco. Además, el porcentaje de concordancia positiva (PPA) y negativa (NPA) para el producto en cuestión frente al producto Abbott Realtime IDH1 cumplieron los requisitos de concordancia de PPA y NPA ≥ 95 %. Por lo tanto, se ha demostrado la validez científica del tratamiento en la población estratificada. Conclusión En general, se ha demostrado la validez científica en términos de relevancia de la población estratificada para la afección clínica y la eficacia terapéutica del fármaco en esta población estratificada. Esta se mantendrá durante todo el ciclo de vida del producto sanitario.
6.2 Resumen de los datos de rendimiento del producto equivalente, si procede	No procede; no se utilizan datos de rendimiento de un producto equivalente.

Rendimiento analítico

Límite de blanco

El límite de blanco (LoB) se define en la guía EP17-A2 del CLSI como «el resultado de medición más elevado que es probable observar (con una probabilidad establecida) en una muestra en blanco». Para el kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR, este es el punto de datos que corresponde al percentil 95 superior en las muestras en blanco (tipo natural, es decir, negativas para la mutación en R132).

El LoB se ha determinado midiendo los niveles de señal inespecífica (breakthrough) para cada uno de los cinco ensayos de mutación de IDH1 del kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR, donde la señal inespecífica se define como la amplificación inespecífica de bajo nivel de un molde de ADN. Para el kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR, esto hace referencia a la unión inespecífica de una sonda mutante al ADN de tipo natural.

Tabla 1. Resumen de resultados del LoB

Ensayo de IDH1	LoB (valor de Ct)
R132H	Sin amplificación
R132C	Sin amplificación
R132S	Sin amplificación
R132G	Sin amplificación
R132L	Sin amplificación

A partir de este análisis, el LoB para el ensayo se ha determinado como la ausencia de un valor de Ct.

Límite de detección

El LoD se define como la frecuencia alélica más baja de la mutación IDH1 R132 (en un contexto de ADN de tipo natural) que es posible detectar el 95 % de las veces. Se extrajo ADN genómico de muestras de SC y AMO a las que se añadió ADN de una línea celular con mutación en R132 y se diluyó en ADN normalizado extraído de muestras clínicas primarias de SC y AMO de tipo natural. Se hizo una dilución en serie del ADN genómico a niveles de % de frecuencia de alelos mutantes (MAF) por encima, en el nivel y por debajo del LoD estimado para cada ensayo.

Se analizaron al menos 60 réplicas de cada dilución en serie del % de MAF con un nivel bajo de ADN de partida utilizando tres lotes del kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR. El LoD de cada ensayo se determinó mediante un modelo Probit (Table 2).

Tabla 2. Resumen de resultados del LoD

Ensayo de IDH1	LoB (% de MAF)
R132H	1,25
R132C	2,70
R132S	4,70
R132G	3,20
R132L	2,90

El LoD se verificó en todo el rango de validez de los lotes del kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR.

Valor de corte del ensayo

El valor de corte del ensayo es un valor de ΔC_t específico utilizado para determinar si una muestra se clasifica como positiva o negativa para una mutación IDH1 R132. Las muestras que generan valores de ΔC_t iguales o inferiores al valor de corte se clasifican como positivas para la mutación R132 (es decir, mutación R132 detectada) y los valores de ΔC_t generados por encima del valor de corte se clasifican como negativas para la mutación R132 (es decir, mutación no detectada). Las tasas de falsos negativos y falsos positivos de cada ensayo específico para la mutación IDH1 se utilizaron para determinar un valor de corte para cada ensayo de mutación, de modo que un resultado igual o inferior al valor de corte dará lugar a una clasificación de «IDH1 Mutation Detected» (Mutación IDH1 detectada). El valor de corte para cada ensayo del kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR se muestra en la Table 3.

Tabla 3. Resumen de los valores de corte del ensayo

Ensayo de IDH1	Valor de corte del ensayo (Δvalor de C_t)
R132H	14,75
R132C	14,75
R132S	14,75

	R132G 14,75 R132L 14,75
	Rango de ADN genómico de partida El nivel de ADN de partida se define como la cantidad total de ADN amplificable en una muestra, determinada a partir del valor de Ct de la reacción de control. Para demostrar que el rendimiento del kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR es uniforme en todo el rango de trabajo de la reacción de control (CWR) (21,54-25,25 Ct), se analizó una dilución en serie de 7 niveles con diferentes niveles de ADN de partida (con los niveles más alto y más bajo fuera del CWR). Esto se realizó para el tipo natural y para cada una de las cinco mutaciones en R132 (a 1,5 veces el LoD), tanto para SC como para AMO. La evaluación se realizó utilizando tres lotes del kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR con seis réplicas analizadas por nivel de ADN de partida (dos réplicas por lote del kit). Los datos se analizaron mediante análisis de regresión para determinar el intervalo lineal. Para determinar la linealidad del ensayo en todo el rango de ADN de partida, no debe haber cambios en ΔCt en todo el rango para las muestras positivas para la mutación, es decir, no debe haber un efecto lineal, cuadrático o cúbico estadísticamente significativo. En el caso de la muestra de tipo natural, para determinar la linealidad del ensayo en todo el rango de ADN de partida, debe haber un efecto lineal estadísticamente significativo en el Ct de control con respecto al nivel de dilución, y ningún efecto cuadrático o cúbico estadísticamente significativo. Las estimaciones de los parámetros para las diluciones analizadas demostraron linealidad en todas las muestras. Se observó un rango lineal de ΔCt y de Ct de control en todo el rango de ADN de partida analizado para el ensayo. Precisión La repetibilidad del kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR se evaluó mediante el análisis de muestras artificiales en dos niveles de mutación (1 x LoD y 2 x LoD) con el nivel estándar de ADN de partida de 5 ng/μl; asimismo, se analizaron muestras de tipo natural con los niveles de ADN de partida estándar (5 ng/μl) y bajo (3,5 ng/μl) en un centro (ubicado en Reino Unido). Las muestras se analizaron por triplicado con cuatro series por día

durante varios días, con diferentes instrumentos Rotor-Gene Q MDx y operadores, y utilizando tres lotes del kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR para generar un total de un mínimo de 106 réplicas por muestra (Tabla 4 y Tabla 5).

Tabla 4. Repetibilidad del ensayo para muestras de aspirado de médula ósea*

Mutación	Nivel	Proporción fraccional de resultados válidos	Asignaciones correctas (%)	Límite inferior del IC del 95 % bilateral
Tipo nativo	3,5 ng/μl	108/108	100,00	96,64
	5 ng/μl	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

* Número de asignaciones correctas y límites inferiores de confianza del 95 % bilaterales para cada mutación de IDH1 a 1 × LoD y 2 × LoD, y muestras de tipo natural analizadas en un solo centro

Tabla 5. Repetibilidad del ensayo para muestras de sangre completa*

Mutación	Nivel	Proporción fraccional de resultados válidos	Asignaciones correctas (%)	Límite inferior del IC del 95 % bilateral
Tipo nativo	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

* Número de asignaciones correctas y límites inferiores de confianza del 95 % bilaterales para cada mutación de IDH1 a 1 × LoD y 2 × LoD, y muestras de tipo natural analizadas en un solo centro.

Precisión intermedia

Se evaluó la precisión del kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR intralaboratorio (repetibilidad). La precisión de los valores Δ Ct (la diferencia en los valores Ct entre una reacción de mutación y la reacción de control) para las muestras de ensayo positivas y los valores Ct de control para las muestras de ensayo negativas se indican en la Table 6.

Tabla 6. Precisión intermedia de Δ Ct y Ct de control*

Tipo de muestra	Variable de análisis	Mutación diana	Ensayo	N	Media	Precisión intermedia (DE)
AMO	Δ Ct	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
	Ct de control	WT	RM1	106	23,67	0,0903
SC	Δ Ct		RM2	106	23,72	0,1277
		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
	Ct de control	WT	RM1	108	23,67	0,0890
			RM2	108	23,76	0,1123

* Media y desviación estándar (precisión intermedia) para el Δ Ct de cada ensayo de mutación para muestras positivas para la mutación 2 × LoD, y para el Ct de control para muestras de SC con 5 ng/μl de ADN de partida, incluidos los tipos de muestra de AMO y SC.

Reproducibilidad

La reproducibilidad del kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR se evaluó mediante el análisis de muestras artificiales en dos niveles de mutación (1 × LoD y 2 × LoD) con el nivel estándar de ADN de partida de 5 ng/μl, y se analizaron muestras de tipo natural con los niveles de ADN de partida

estándar (5 ng/μl) y bajo (3,5 ng/μl) en tres centros (uno ubicado en Reino Unido y dos en EE. UU.). Las muestras se analizaron por duplicado con seis series por muestra a lo largo de varios días, varios instrumentos Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM y varios operadores, y utilizando tres lotes del kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR para generar un total de un mínimo de 178 réplicas por muestra (Table 7 y Table 8).

Tabla 7. Reproducibilidad del ensayo para muestras de aspirado de médula ósea*

Mutación	Nivel	Proporción fraccional de resultados válidos	Asignaciones correctas (%)	Límite inferior del IC del 95 % bilateral
Tipo nativo	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

* Número de identificaciones correctas y límites inferiores de confianza del 95 % bilaterales para cada mutación de IDH1 a 1 × LoD y 2 × LoD, y muestras de tipo natural analizadas en tres centros.

Tabla 8. Reproducibilidad del ensayo para muestras de sangre completa*

Mutación	Nivel	Proporción fraccional de resultados válidos	Asignaciones correctas (%)	Límite inferior del IC del 95 % bilateral
Tipo nativo	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
	* Número de asignaciones correctas y límites inferiores de confianza del 95 % bilaterales para cada mutación de IDH1 a 1 × LoD y 2 × LoD, y muestras de tipo natural analizadas en tres centros.				
	Intercambiabilidad entre lotes El objetivo de este estudio fue demostrar que, independientemente de los lotes del kit QIAamp DSP DNA Blood Mini y del kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR (kit IDH1) que se utilicen, el resultado de la asignación de mutaciones para todas las muestras, tanto en sangre periférica (SP) como en aspirado de médula ósea (AMO), es coherente para todas las dianas. Para evaluar la intercambiabilidad entre lotes de los kits, en este estudio se utilizaron cinco muestras con mutaciones (una para cada diana de mutación detectada por el kit IDH1) y una muestra de tipo natural, para cada tipo de muestra (12 muestras en total). Se extrajeron cuatro réplicas de extracción para cada muestra utilizando tres lotes independientes del kit de extracción. Se cuantificó la concentración de ADN de cada réplica y posteriormente se normalizó a 5 ng/μl (si no estaba ya dentro de un rango de 1-6 ng/μl). A continuación, cada réplica se evaluó mediante PCR, con una réplica por mezcla de reacción utilizando tres lotes independientes del kit IDH1.				

Para verificar la intercambiabilidad entre lotes, se requirió que en todas las combinaciones de lotes de kits QIAamp DSP DNA Blood Mini e *ipsogen* IDH1 RGQ PCR se observara una tasa de asignación correcta >90 % para cada diana en cada tipo de muestra (SP y AMO).

Se observó que todas las dianas presentaban una tasa de asignación correcta >90 %. A excepción de R132H en el tipo de muestra de SP, se obtuvo una tasa de asignación correcta del 100 % (36/36). El tipo de muestra de SP con R132H arrojó una tasa de asignación correcta del 91,67 % (33/36). Esto cumplía el requisito de intercambiabilidad entre lotes del kit QIAamp DSP DNA Blood Mini y el kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR.

Contaminación cruzada/arrastre analítico

El objetivo de este estudio fue evaluar el kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR para detectar la presencia de arrastre cuando se analizan muestras positivas para la mutación de IDH1 junto a muestras negativas para la mutación de IDH1 (tipo natural). En este estudio se examinó el sistema IDH1 completo, desde la extracción hasta la amplificación por PCR, y se investigó si se producía arrastre entre muestras, entre extracciones y dentro de las series analíticas o entre ellas.

Este estudio se realizó con muestras de SC y AMO positivas para la mutación (R132C o R132L) y de tipo natural. Se extrajeron dos conjuntos independientes de muestras siguiendo una matriz de extracción predefinida diseñada para introducir el riesgo de contaminación cruzada entre muestras.

La contaminación cruzada por extracción se analizó en seis extracciones y la contaminación cruzada por PCR se analizó en seis series de PCR, siguiendo una matriz de series diseñada para introducir el riesgo de contaminación cruzada entre muestras. Las series de extracción y de PCR fueron preparadas consecutivamente por el mismo operador (un operador por cada conjunto independiente de muestras) utilizando el mismo equipo, sin que se prepararan entre ellas otras series con este instrumento y utilizando instrumentos distintos para cada conjunto de muestras. En todo este estudio se utilizaron un lote del kit QIAamp DSP DNA Blood Mini y un lote del kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR.

Se analizaron un total de 144 réplicas de tipo natural, y ninguna de ellas se detectó una mutación R132C o R132L. Por lo tanto, esto demuestra la ausencia de contaminación cruzada de las muestras de tipo natural por parte de muestras positivas para la mutación que comparten el mismo procedimiento de extracción de ADN y de preparación del ensayo.

Manipulación de las muestras primarias

En este estudio se evaluó la variabilidad de la manipulación de las muestras durante el proceso de extracción de ADN utilizando el kit QIAamp DSP DNA Blood Mini. Se analizaron muestras de sangre completa (SC) y de aspirado de médula ósea (AMO) en tres laboratorios independientes. Cada uno de los tres centros procesó cuatro extracciones por muestra (12 muestras: cinco muestras con mutación en IDH1 y una muestra de tipo natural, para ambos tipos de muestra), lo que dio como resultado un total de 144 extracciones individuales de ADNg.

Todas las muestras se anonimizaron antes de la extracción. Cada muestra se extrajo, cuantificó y normalizó en los centros respectivos, y luego se analizó utilizando el kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR en QIAGEN Manchester.

En todas las muestras con mutación y de tipo natural, la proporción de asignaciones correctas fue del 100 %, lo que respalda la reproducibilidad y repetibilidad del kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR en la fase preanalítica de extracción de ADN.

Sustancias interferentes (especificidad analítica)

El estudio tenía como objetivo evaluar el impacto de las sustancias exógenas y endógenas en el rendimiento del kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR. El estudio incluyó al menos nueve réplicas para cada tipo de muestra (sangre completa y aspirado de médula ósea) y estado de mutación (tipo natural, R132H y R132G), en combinación con cada sustancia interferente.

Las sustancias exógenas presentes en el proceso de extracción de ADN se analizaron inoculando el eluido de ADNg tras la extracción y normalización del ADN. Las muestras analizadas con posibles interferentes exógenos se inocularon con concentraciones que representaban el nivel más alto factible de arrastre de la sustancia interferente en una muestra. Las sustancias exógenas analizadas incluyeron:

- K2-EDTA
- Tampón de lisis
- QIAGEN Protease
- Etanol
- Buffer AW1
- Tampón AW2

Se inocularon sustancias endógenas, incluidos fármacos y sustancias biológicas naturales, en muestras de sangre completa o de aspirado de médula ósea antes de la extracción del ADN. Las concentraciones de ensayo se determinaron basándose en los valores de $C_{m\acute{a}x}$ (el triple de la concentración de una sustancia esperada en la muestra del paciente) o en las recomendaciones de la guía EP07-ED3 del CLSI. Las sustancias endógenas analizadas incluyeron:

- Citarabina
- Decitabina
- Etopósido
- Clorhidrato de idarubicina
- Clorhidrato de daunorubicina
- Azacitidina
- Fosfato de fludarabina
- Hemoglobina
- Bilirrubina no conjugada
- Colesterol
- Albúmina
- Triglicéridos

Se mezclaron hasta cuatro sustancias exógenas o cuatro sustancias endógenas utilizando un único disolvente, y las muestras inoculadas se compararon con una muestra de control solo con disolvente. En caso necesario, las sustancias individuales de una mezcla que mostraron un efecto de interferencia se analizaron de forma aislada.

Se observó que citarabina, decitabina, etopósido, clorhidrato de idarubicina, clorhidrato de daunorubicina, azacitidina y triglicéridos reducían potencialmente las tasas de validez de las muestras en muestras con baja cantidad de ADN de partida, pero no daban lugar a resultados incorrectos.

El fosfato de fludarabina, hemoglobina, bilirrubina no conjugada, colesterol, albúmina y todas las sustancias exógenas analizadas cumplieron los criterios de aceptación, lo que demuestra que no tienen un impacto significativo en el rendimiento del kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR.

Rendimiento clínico

Sensibilidad y especificidad diagnósticas

El kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR (kit IDH1) se comparó con una prueba de referencia de secuenciación de nueva generación (NGS), el panel Archer VariantPlex Core Myeloid (validado por ICON) en pacientes con LMA recién diagnosticada (Table 9) (utilizando muestras de AMO y SP). La sensibilidad diagnóstica global fue del 98,48 % (intervalo de confianza [IC] del 95 % binomial [exacto] de Clopper-Pearson): (91,84 %; 99,96 %) y la especificidad diagnóstica fue del 100 % (IC del 95 %: (96,11 %; 100 %) (Table 10).

Tabla 9. Kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR frente a la prueba de referencia (ICON NGS) para LMA recién diagnóstica: análisis de todas las mutaciones

Frecuencia		Prueba de referencia		
		Mutación en IDH1 detectada	Mutación en IDH1 no detectada	Total
Kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR	Mutación en IDH1 detectada	65	0	65
	Mutación en IDH1 no detectada	1	93	94
	Total	66	93	159

Tabla 10. Sensibilidad y especificidad diagnósticas para la LMA recién diagnóstica: análisis de todas las mutaciones

	Frecuencias	Rendimiento clínico	Límite inferior del IC del 95 % bilateral	Límite superior del IC del 95 % bilateral
Sensibilidad diagnóstica	65/66	98,48	91,84	99,96
Especificidad diagnóstica	93/93	100,00	96,11	100,00

El análisis del rendimiento clínico también se realizó por mutación, tal como se presenta en la Table 11 y la Table 12.

Tabla 11. Kit ipsogen IDH1 RGQ PCR frente a la prueba de referencia (ICON NGS) para LMA recién diagnosticada: análisis por mutación

Frecuencia		Prueba de referencia							
		Mutación no detectada	R132C	R132G	R132H	R132H y R132C	R132L	R132S	Total
Kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR	Mutación no detectada	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 y 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
Total		93	40	5	16	1	1	3	159

Tabla 12. Sensibilidad y especificidad diagnósticas para la LMA recién diagnosticada: análisis por mutación

Mutación	Sensibilidad diagnóstica	IC del 95% bilateral	Especificidad diagnóstica	IC del 95% bilateral
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 %

Rendimiento clínico: utilidad o eficacia clínica del kit *ipsogen* IDH1 RGQ PCR con el tratamiento con TIBSOVO en combinación con azacitidina en la LMA recién diagnosticada

Se seleccionaron los sujetos cribados en el estudio clínico AG120-C-009 que disponían de resultados de Abbott RealTime IDH1 CTA para evaluar la concordancia entre el ensayo de Abbott (CTA) y el kit IDH1 (CDx). En el análisis del estudio puente se incluyó el número máximo de muestras sobrantes positivas para mutaciones en IDH1 según el ensayo CTA y que cumplieran los criterios de inclusión/exclusión del estudio.

A fecha de corte de los datos del 18 de marzo de 2021, se habían identificado 146 sujetos positivos para la mutación en IDH1 (con CTA) y se habían aleatorizado para recibir ivosidenib (TIBSOVO) + azacitidina (N = 72) o placebo + azacitidina (N = 74).

De este conjunto de análisis completo (FAS), se excluyeron sujetos por los siguientes motivos:

- Retirada del ensayo clínico: 12 sujetos y falta de consentimiento para análisis futuros: 8 sujetos
- Muestras recogidas en China: 12 sujetos, excluidos debido a restricciones de exportación
- Falta de muestras sobrantes disponibles: 2 sujetos

Tras estas exclusiones, quedaron 112 muestras disponibles para el estudio puente.

De estas 112 muestras, 111 fueron positivas para la mutación en IDH1 con CTA y formaron el conjunto puente positivo. Una muestra había sido aleatorizada basándose en una prueba local y dio negativo con CTA, por lo que sirvió como muestra puente negativa. Cabe señalar que dos muestras no fueron evaluables y otras dos se analizaron fuera del flujo de trabajo, lo que dio como resultado un total de 107 muestras evaluables.

Además, se utilizó un subconjunto independiente de sujetos negativos con CTA para generar el conjunto de muestras negativas. Se dispuso de un total de 148 muestras negativas con CTA para su análisis con el kit IDH1.

Tenga en cuenta que, de estas muestras, solo 145 tenían un resultado de CDx correspondiente, por lo que eran evaluables y podían utilizarse en el análisis de concordancia.

El estudio puente consistía en un análisis retrospectivo no intervencionista en el que se utilizaron muestras sobrantes de AMO y SP de pacientes con LMA recién diagnosticada. Los objetivos principales del estudio puente eran evaluar la concordancia entre el kit IDH1 y el CTA de Abbott, así como evaluar la capacidad del kit IDH1 para identificar a los pacientes aptos para el tratamiento con ivosidenib (TIBSOVO) más azacitidina. Además, se pretendía determinar la eficacia clínica mediante el uso del kit IDH1, tal y como se demuestra por la mejora de la supervivencia libre de eventos (SLE) y otros resultados clínicos coherentes con el estudio clínico AG120-C-009.

La población del estudio era representativa con respecto a los datos demográficos, las características de la enfermedad y el tipo de muestra. No se observaron desequilibrios significativos entre los sujetos evaluables y no evaluables con el CDx.

Concordancia clínica

El estudio clínico puente demostró que el porcentaje de concordancia positiva (PPA) y el porcentaje de concordancia negativa (NPA) cumplieron el umbral de concordancia predefinido de $\geq 95\%$, lo que establece la concordancia entre el kit IDH1 y el CTA de Abbott.

Los resultados de concordancia fueron los siguientes:

- PCP: 95,33 % (102/107; IC del 95 %: 89,43–98,47)
- PCN: 99,31 % (144/145; IC del 95 %: 96,22–99,98)
- Porcentaje de concordancia global (OPA): 97,62 % (246/252; IC del 95 %: 94,89–99,12)

Tabla 13. Concordancia entre el kit IDH1 (CDx) y el CTA de Abbott con el CTA como método de referencia

Estado de mutación con CDx	Estado de mutación con CTA		
	Mutación detectada	Mutación no detectada	Total
Mutación detectada	102	1	103
Mutación no detectada	5	144	149
Total	107	145	252

Eficacia clínica

La eficacia clínica del kit IDH1 se evaluó mediante el análisis de los resultados del tratamiento en pacientes con LMA recién diagnosticada identificados como positivos para la mutación en IDH1 mediante el CDx. Estos resultados, incluido la supervivencia libre eventos (SLE), se compararon con la eficacia clínica observada en el estudio AG120-C-009, en el que la selección de pacientes se realizó mediante el CTA Abbott RealTime IDH1.

En la Table 14 se muestra la SLE para los dos grupos de tratamiento de AG120-C-009 basada en la eficacia clínica, y en la Table 15 para los dos grupos de tratamiento de AG120-C-009 basada en los resultados positivos con CDx.

Tabla 14. Resultados de supervivencia libre de eventos de eficacia del ensayo clínico (AG120-C-009)

	TIBSOVO + azacitidina (N = 72)	Placebo + azacitidina (N = 74)
Sujetos (%) con eventos	46 (63,9 %)	62 (83,8 %)
Tasa de SLE (%) (IC del 95 %)		
1 día	41,7 % (30,2 %; 52,7 %)	20,3 % (12,0 %; 30,0 %)
3 meses	41,7 % (30,2 %; 52,7 %)	20,3 % (12,0 %; 30,0 %)
6 meses	39,9 % (28,6 %; 51,0 %)	20,3 % (12,0 %; 30,0 %)

9 meses	39,9 % (28,6 %; 51,0 %)	20,3 % (12,0 %; 30,0 %)
12 meses	37,4 % (25,9 %; 48,9 %)	12,2 % (4,3 %; 24,4 %)
18 meses	33,3 % (20,9 %; 46,2 %)	6,1 % (0,7 %; 20,9 %)
24 meses	22,2 % (6,6 %; 43,4 %)	0,0 % (-; -) NE*
36 meses	0,0 % (-; -) NE	0,0 % (-; -) NE*
Cociente de riesgos (en relación con placebo + azacitidina) (estratificado)	0,33	
IC del 95 %	(0,16; 0,69)	
Valor p para el HR = 1 (unilateral)	0,0011	
* NE = no evaluable.		
Tabla 15. Resumen de la supervivencia libre de eventos global basada en los resultados del CDx para la población 1		
	Tibsovo + azacitidina	Placebo + azacitidina
	(N = 50)	(N = 52)
Sujetos (%) con eventos	32 (64 %)	46 (88,5 %)
Sujetos (%) sin eventos (censurados)	18 (36,0 %)	6 (11,5 %)
Tasa de SLE (%) (IC del 95 %)		
1 día	40,0 % (26,5 %; 53,1 %)	13,5 % (5,9 %; 24,1 %)
3 meses	40,0 % (26,5 %; 53,1 %)	13,5 % (5,9 %; 24,1 %)
6 meses	37,8 % (24,5 %; 51,0 %)	13,5 % (5,9 %; 24,1 %)
9 meses	37,8 % (24,5 %; 51,0 %)	13,5 % (5,9 %; 24,1 %)
12 meses	37,8 % (24,5 %; 51,0 %)	9,0 % (2,4 %; 21,1 %)
18 meses	37,8 % (24,5 %; 51,0 %)	9,0 % (2,4 %; 21,1 %)

	24 meses	25,2 % (7,4 %; 48,2 %)	0,0 % [-; -] NE*
	36 meses	0,0 % [-; -] NE	0,0 % [-; -] NE*
	Cociente de riesgos (en relación con placebo + azacitidina) (estratificado)	0,438	
	IC del 95 %	(0,254; 0,757)	
	Valor p para el HR = 1 (unilateral)	0,0016	
* NE = no evaluable.			
Al realizar la comparación con la población de eficacia del ensayo clínico, se observó una distribución uniforme entre los grupos de tratamiento en los sujetos CDx+ y el porcentaje de eventos entre los grupos fue similar al compararlo con la población de eficacia del ensayo clínico. El hazard ratio (HR, cociente de riesgos) para el ensayo clínico fue de 0,33 y estadísticamente significativo (0,0011) (Table 14), el HR para la eficacia en la población CDx+ fue de 0,438 y estadísticamente significativo (0,0016) (Table 15). Aunque el HR de CDx es superior a la eficacia del ensayo clínico, sigue habiendo una mejora con respecto al placebo, ya que tanto el HR de CTA como el de CDx son <1, lo que significa que el tratamiento es eficaz y ambos son estadísticamente significativos. • La SLE y los criterios de valoración secundarios en los pacientes CDx positivos fueron coherentes con los resultados del ensayo clínico principal. El kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR demostró una alta concordancia con el ensayo clínico e identificó eficazmente a los pacientes con LMA recién diagnosticada elegibles para terapia dirigida.			
6.4 Resumen de los datos de funcionamiento de	No aplicable.		

otras fuentes, si procede	
6.5 Resumen general del funcionamiento y la seguridad	El rendimiento y la seguridad del kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR se basan en: La validez científica se demostró sobre la base de una revisión bibliográfica sistemática, la evaluación de los datos disponibles relevantes para el kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR y su finalidad prevista, la finalidad prevista de las alternativas médicas y las opiniones o posiciones de consenso de expertos de las guías internacionales. El informe de validez científica concluye que existen evidencias clínicas suficientes para demostrar la validez científica del kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR para su uso previsto. El rendimiento analítico se demostró basándose en las investigaciones que alcanzaron los indicadores de rendimiento analítico requeridos (especificidad analítica, exactitud de la medición [repetibilidad y reproducibilidad], intercambiabilidad entre lotes, límite de detección, límite de blanco, intervalo de cantidad de partida/intervalo de trabajo, contaminación cruzada, criterios para la recogida y manipulación de muestras y estabilidad del producto) según lo previsto en el plan de evaluación del rendimiento. El informe de rendimiento analítico concluyó que existe suficiente evidencia clínica sobre el rendimiento analítico del kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR para su uso previsto. El rendimiento clínico se demostró basándose en estudios de rendimiento clínico para determinar los indicadores de funcionamiento clínico (sensibilidad diagnóstica, especificidad diagnóstica y la utilidad clínica del tratamiento en la población estratificada) según lo previsto en el plan de evaluación del rendimiento. También se realizó una revisión bibliográfica sistemática; sin embargo, no se identificaron evidencias clínicas. La evaluación de la validez científica, el rendimiento analítico y el rendimiento clínico constituye la evidencia clínica para el kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR. La evidencia clínica también proporciona una garantía válida de que se cumplen los requisitos generales pertinentes (GR 1-20) de los

	Requisitos generales de seguridad y funcionamiento (GSPR) establecidos en el anexo I del IVDR 2017/746/UE cuando se utiliza según lo previsto por el fabricante (QIAGEN) y de acuerdo con las instrucciones de uso. Se han aplicado las normas armonizadas pertinentes y otras normas pertinentes para demostrar la conformidad con los GSPR. La evaluación de la relación beneficio-riesgo basada en la revisión bibliográfica sistemática y de las bases de datos, las actividades de evaluación de riesgos (evaluación de riesgos médicos, evaluación de riesgos del producto y del proceso de fabricación), las actividades de vigilancia realizadas por QIAGEN y la experiencia adquirida en las pruebas diagnósticas rutinarias respaldan una relación beneficio-riesgo favorable para el kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR, teniendo en cuenta el estado de la técnica. En general, la evaluación del rendimiento del kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR cuando se utiliza según lo previsto y de acuerdo con las instrucciones de uso no identificó deficiencias para el kit <i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR. El análisis proporcionado en el informe de validez científica y el informe de evaluación del rendimiento está en consonancia con el estado actual de la técnica y no se identificaron problemas pendientes o lagunas en la evidencia clínica. No se ha alegado ninguna equivalencia.
6.6 Seguimiento continuo o previsto del rendimiento poscomercialización	El PMPF es un proceso continuo que sustenta la evaluación permanente del rendimiento del producto y contribuye a la confirmación de la seguridad, el rendimiento y la validez científica durante todo el ciclo de vida del producto. El seguimiento continuo y sistemático del rendimiento clínico y la seguridad del producto sanitario se garantiza mediante el marco de vigilancia poscomercialización establecido por QIAGEN. Sobre la base de las pruebas recopiladas, que demuestran que este producto cumple los requisitos de la evaluación del rendimiento, el ensayo se considera seguro y eficaz para el uso previsto y no quedan riesgos residuales inaceptables. Se ha llegado a la conclusión de que no se han identificado problemas o lagunas no abordados para el producto que requieran ser tratados mediante estudios de PMPF.

7. Trazabilidad metrológica de los valores asignados

7.1
Explicación
de la unidad
de medida,
si procede

No aplicable.

7.2
Identificación
de los
materiales
de referencia
aplicados
o de los
procedi-
mientos de
medición de
referencia
de orden
superior
utilizados por
el fabricante
para la
calibración
del producto

No aplicable.

8. Perfil y formación sugeridos de los usuarios

**8.1 Perfil
y formación
sugeridos
para los
usuarios**

El producto solo debe ser utilizado por personal con formación en un entorno de laboratorio profesional.

Historial de revisiones

Número de revisión del SSP	Fecha de emisión	Descripción del cambio	Revisión validada por el organismo notificado
01	Junio de 2026	Certificado CE expedido	× Sí Idioma de validación: Inglés □ No (solo aplicable a la clase C [IVDR, artículo 48 (7)] para la cual el SSP aún no ha sido validado por el organismo notificado)