



Juin 2026

Résumé de la sécurité et des performances de l'*ipsogen*[®] IDH1 RGQ PCR Kit



24

Version 1



Pour une utilisation en diagnostic in vitro

Pour une utilisation avec l'instrument Rotor-Gene Q[®]

Pour une utilisation avec le QIAamp[®] DSP DNA Blood Mini Kit



675223



QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, ALLEMAGNE

R1

Résumé de la sécurité et des performances

Ce résumé de la sécurité et des performances (SSP) a pour but de fournir au public un accès à un résumé actualisé des principaux aspects de la sécurité et des performances du dispositif.

Le résumé de la sécurité et des performances n'est pas destiné à remplacer le mode d'emploi comme document principal pour garantir l'utilisation du dispositif en toute sécurité, ni à fournir des suggestions diagnostiques ou thérapeutiques aux utilisateurs visés.

Les informations suivantes sont réservées aux utilisateurs professionnels.

Révision du document : 001

Date de publication : Juin 2026

Numéro de référence du fabricant pour le SSP : HB-3824-SPR

1. Identification du dispositif et informations générales	
1.1 Dénomination(s) commerciale(s) du dispositif	<i>ipsogen</i> ® IDH1 RGQ PCR Kit
1.2 Nom et adresse du fabricant	QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Allemagne
1.3 Numéro d'enregistrement unique (SRN) du fabricant	DE-MF-000004949
1.4 UDI-DI de base	4053228RIDH100000000001BZ
1.5 Description / texte de la nomenclature européenne des dispositifs médicaux (EMDN)	W01060299 TESTS DE GÈNE ACQUIS OU D'ALTÉRATION DES CHROMOSOMES — AUTRES
1.6 Classe de risque du dispositif	Classe C

1.7 Année de délivrance du premier certificat en vertu du règlement (UE) 2017/746 relatif au dispositif	2026
1.8 Mandataire, le cas échéant ; nom et SRN	Sans objet, car le fabricant est établi dans l'UE.
1.9 Organisme notifié et numéro d'identification unique (SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH NB 0197
2. Utilisation prévue et autres indications	
2.1 Utilisation prévue	L'<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit est un dosage de realTime PCR qualitative destiné à la détection des variants mononucléotidiques (SNV) codant cinq mutations IDH1 (R132C, R132H, R132G, R132S et R132L), à partir d'ADN génomique extrait d'échantillons de sang total ou d'aspirat de moelle osseuse humains, frais ou congelés, conservés dans des tubes contenant du K2-EDTA prélevés sur des patients souffrant de leucémie aiguë myéloïde (LAM). Le test est destiné à être utilisé comme dispositif de test compagnon pour aider les cliniciens à identifier les patients atteints de LAM qui pourraient bénéficier du traitement par TIBSOVO® (ivosidénib), sur la base de la détection d'une mutation IDH1. TIBSOVO peut être administré

	en association avec l'azacitidine, conformément à ses indications approuvées. Le test n'est pas destiné à orienter les décisions de traitement par l'azacitidine. Les échantillons de sang total ou d'aspirat de moelle osseuse humains, frais ou congelés, recueillis dans des tubes contenant du K2-EDTA, sont traités manuellement à l'aide du QIAamp® DSP DNA Blood Mini Kit. L'instrument QIAGEN® Rotor-Gene® Q MDx 5plex HRM est utilisé pour l'amplification et la détection automatisées. L'<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit n'est pas un dispositif automatisé ; cependant, l'analyse est assistée par un logiciel dédié. L'<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit doit être utilisé par un personnel qualifié, dans un environnement de laboratoire professionnel. L'<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit est destiné à une utilisation pour le diagnostic in vitro.
2.2 Indication(s) et population(s) cible(s)	L'<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit est un dispositif de test compagnon, indiqué pour aider les cliniciens à identifier les patients atteints de LAM dans l'UE qui pourraient bénéficier du traitement par TIBSOVO (ivosidénib), sur la base de la détection d'une mutation IDH1. TIBSOVO peut être administré en association avec l'azacitidine, conformément à ses indications approuvées. Le test n'est pas destiné à orienter les décisions de traitement par l'azacitidine. Il s'agit d'un test de real-time PCR qualitative utilisé pour analyser l'ADN génomique extrait d'échantillons de sang total ou d'aspirat de moelle osseuse humains, frais ou congelés, recueillis dans des tubes contenant du K2-EDTA et provenant de patients atteints de leucémie myéloïde aiguë.
2.3 Indication s'il s'agit d'un dispositif de test au chevet du patient et/ou d'un dispositif de diagnostic compagnon	L'<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit est un dispositif de test compagnon.

2.4 Limites et/ou contre-indications

- Le test n'est pas destiné à être utilisé comme dispositif de test compagnon pour aider les cliniciens à identifier les patients atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique qui pourraient bénéficier d'un traitement par TIBSOVO sur la base de la détection d'une mutation IDH1.
- La détection des mutations dépend de l'intégrité des échantillons et de la quantité d'ADN amplifiable présente dans le prélèvement.
- Le test est conçu pour détecter cinq mutations dans le codon 132 du gène IDH1. Les échantillons dont les résultats sont rapportés comme « No Mutation Detected » (Aucune mutation détectée) peuvent présenter des mutations d'IDH1 non détectées par le dosage.
- L'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit utilise une procédure de réaction en chaîne par polymérase (PCR). Comme pour toutes les procédures de PCR, les échantillons peuvent être contaminés par des sources d'ADN externes dans l'environnement des tests et par l'ADN du contrôle positif. Faire attention à ne pas contaminer les échantillons et les réactifs du mélange réactionnel.
- L'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit ne doit être utilisé qu'avec des échantillons de sang total (whole blood, WB) et d'aspirat de moelle osseuse (bone marrow aspirate, BMA) prélevés dans des tubes contenant du K2-EDTA.
- L'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit ne doit être utilisé qu'avec le QIAGEN QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit.
- Le respect strict du manuel de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit est nécessaire pour obtenir des résultats optimaux. La dilution des réactifs, d'une autre manière que celle décrite dans ce manuel, n'est pas recommandée et entraînera une perte de performance.
- L'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit ne peut être utilisé que si tous les composants de réaction d'un même lot de kit sont utilisés ensemble.
- Le produit est destiné uniquement à une utilisation sur l'instrument Rotor-Gene Q MDx.
- L'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit est un test qualitatif. Le test n'est pas destiné aux mesures quantitatives de la mutation en pourcentage.
- Les performances de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit sont inconnues en cas d'introduction d'une contamination microbienne pendant les procédures de dosage.
- Les performances de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit peuvent être affectées par la présence de cytarabine, de décitabine, de triglycérides, d'étoposide, de chlorhydrate d'idarubicine, de chlorhydrate de daunorubicine ou d'azacitidine dans les échantillons testés.

3. Description du dispositif

3.1 Description du dispositif, y compris ses conditions d'utilisation

Utilisation prévue

L'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit est un dosage de real-time PCR qualitative destiné à la détection de variants mononucléotidiques (SNV) codant cinq mutations IDH1 (R132C, R132H, R132G, R132S et R132L), à partir d'ADN génomique extrait d'échantillons de sang total humain ou d'aspirat de moelle osseuse, frais ou congelés, prélevés dans des tubes contenant du K2-EDTA sur des patients souffrant de leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Ce test est destiné à être utilisé comme dispositif de test compagnon pour aider les cliniciens à identifier les patients atteints de LAM pouvant bénéficier d'un traitement par TIBSOVO (ivosidénib), sur la base de la détection d'une mutation IDH1. TIBSOVO peut être administré en association avec l'azacitidine, conformément à ses indications approuvées. Le test n'est pas destiné à orienter les décisions de traitement par l'azacitidine.

Les échantillons de sang total humain ou d'aspirat de moelle osseuse, frais ou congelés, prélevés dans des tubes contenant du K2-EDTA, sont traités manuellement à l'aide du QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit.

L'instrument QIAGEN Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM est utilisé pour l'amplification et la détection automatisées.

L'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit est un dispositif médical de diagnostic in vitro.

Utilisateurs prévus

L'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit doit être utilisé par un personnel qualifié, dans un environnement de laboratoire professionnel.

Principe de la procédure

L'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit est basé sur la détection par amplification sélective de cinq mutations IDH1 dans l'ADN génomique (ADNg) extrait d'échantillons de WB ou BMA. La technologie spécifique à l'allèle permet une détection précise et hautement reproductible des mutations IDH1 cibles, sur la base de l'utilisation d'ensembles d'amorces et de sondes sens et antisens spécifiques ; les amorces spécifiques à la mutation se lient sélectivement

	à l'ADN cible, ce qui favorise l'élongation et l'amplification dans la réaction de PCR. Les rapports de résultats sont entièrement automatisés. Si les contrôles du cycle d'exécution et les résultats des échantillons sont valides, et si la cible du dosage est amplifiée en restant sous le seuil prédéterminé, le rapport affichera la ou les mutations IDH1 détectées dans chaque échantillon.																												
3.2 Si le dispositif est un kit, description des composants (y compris le statut réglementaire des composants, par exemple, les DIV, les dispositifs médicaux et tout UDI-Di de base)	Contenu du kit <table><tr><th>Réactif</th><th>Couleur de bouchon</th><th>Identifiant du tube</th><th>Volume</th></tr><tr><td>Mélange réactionnel IDH1 1</td><td>Green</td><td>Mélange IDH1 1</td><td>950 µl</td></tr><tr><td>Mélange réactionnel IDH1 2</td><td>Violet</td><td>Mélange IDH1 2</td><td>950 µl</td></tr><tr><td>Contrôle positif d'IDH1</td><td>Red</td><td>PC</td><td>120 µl</td></tr><tr><td>Taq DNA Polymerase (Taq ADN polymérase)</td><td>Menthe</td><td>Taq</td><td>85 µl</td></tr><tr><td>Eau pour contrôle sans matrice</td><td>Blanc</td><td>NTC</td><td>1,9 ml</td></tr><tr><td>Water for sample dilution</td><td>Blanc</td><td>Dil. (Dilution)</td><td>1,9 ml</td></tr></table>	Réactif	Couleur de bouchon	Identifiant du tube	Volume	Mélange réactionnel IDH1 1	Green	Mélange IDH1 1	950 µl	Mélange réactionnel IDH1 2	Violet	Mélange IDH1 2	950 µl	Contrôle positif d'IDH1	Red	PC	120 µl	Taq DNA Polymerase (Taq ADN polymérase)	Menthe	Taq	85 µl	Eau pour contrôle sans matrice	Blanc	NTC	1,9 ml	Water for sample dilution	Blanc	Dil. (Dilution)	1,9 ml
Réactif	Couleur de bouchon	Identifiant du tube	Volume																										
Mélange réactionnel IDH1 1	Green	Mélange IDH1 1	950 µl																										
Mélange réactionnel IDH1 2	Violet	Mélange IDH1 2	950 µl																										
Contrôle positif d'IDH1	Red	PC	120 µl																										
Taq DNA Polymerase (Taq ADN polymérase)	Menthe	Taq	85 µl																										
Eau pour contrôle sans matrice	Blanc	NTC	1,9 ml																										
Water for sample dilution	Blanc	Dil. (Dilution)	1,9 ml																										
3.3 Référence aux générations précédentes ou aux variantes si elles existent, et description des différences	Sans objet.																												

3.4 Description des accessoires conçus pour être utilisés en combinaison avec le dispositif	Aucun accessoire n'est fourni avec l'<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit.
3.5 Description des autres dispositifs et produits conçus pour être utilisés en combinaison avec le dispositif	Plateforme et logiciel L'<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit est spécifiquement conçu pour être utilisé avec : • Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform* (réf. 9002032 (plateforme) ou 9002033 (système)), fonctionnant avec un ordinateur personnel sur lequel sont installés : • Le logiciel Rotor-Gene AssayManager® v2.1 (version 2.1.1 ou ultérieure) (réf. 9024203) • Le Gamma Plug-in v1.0 (ou version ultérieure) (réf. 9025511) • Le profil du dosage de l'<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit (« AP_ipsogen_IDH1_Blood_BMA_V1_0_x.iap » où $x \geq 0$) Remarque : Le profil du dosage de l'<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit n'est compatible qu'avec Rotor-Gene AssayManager v2.1 ou une version ultérieure. Matériel nécessaire, mais non fourni Le mode d'emploi fournit également la liste complète du matériel nécessaire mais non fourni avec le kit, comme suit : Réactifs supplémentaires • QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit (N° de réf. 61104)

- Solutions dégradantes pour PCR DNAzap™ ou solutions de nettoyage équivalentes
- Désinfectant de laboratoire haute concentration Distel et solution d'alcool isopropylique (IPA) ou solution de nettoyage équivalente

Consommables

- Tubes en barrettes avec bouchon (0,1 ml), pour utilisation avec un 72-Well Rotor (réf. 981103 ou 981106)
- Tubes de microcentrifugation exempts de nucléase, à faible fixation d'ADN pour la préparation des Master Mixes
- Cônes de pipette exempts de nucléase munis de dispositifs anti-aérosol

Équipement

- Plateforme et logiciel tels que décrits ci-dessus
- Marqueur permanent
- Pipettes dédiées* (adaptables) pour la préparation des échantillons
- Pipettes dédiées* (adaptables) pour la préparation du Master Mix PCR
- Pipettes dédiées* (adaptables) pour la distribution de l'ADN matriciel
- Centrifugeuse de paillasse* avec rotor pour tubes de 1,5 ml
- Thermomixer*, incubateur orbital chauffé*, bloc chauffant* ou bain-marie* capable d'incuber à 37 °C et 56 °C
- Bloc de chargement pour 72 tubes de 0,1 ml, bloc en aluminium pour la préparation manuelle des réactions (réf. 9018901)
- 72-Well Rotor, pour le maintien des Strip Tubes and Caps, 0,1 ml, avec des volumes de réaction de 10 à 50 µl (réf. 9018903) ; nécessite le Locking Ring 72-Well Rotor
- Locking Ring 72-Well Rotor, pour le verrouillage des Strip Tubes and Caps, 0,1 ml dans le 72-Well Rotor (réf. 9018904)
- Instrument de quantification spectrophotométrique*
- Vortex de paillasse

* Avant utilisation, l'utilisateur doit s'assurer que les instruments ont été vérifiés et étalonnés conformément aux recommandations du fabricant.

4. Référence à toute norme harmonisée et SC appliquées

4.1 Normes harmonisées et spécifications communes (SC) appliquées

Normes harmonisées

- EN ISO 13485:2016+AC:2018+A11:2021 – Dispositifs médicaux – Systèmes de management de la qualité – Exigences à des fins réglementaires (ISO 13485:2016)
- EN ISO 14971:2019+A11:2021 – Dispositifs médicaux – Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux
- EN ISO 15223-1:2021 – Dispositifs médicaux – Symboles à utiliser avec les étiquettes, l'étiquetage et les informations à fournir relatifs aux dispositifs médicaux – Partie 1 : exigences générales
- EN ISO 20916:2024 – Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro – Études des performances cliniques utilisant des prélèvements de sujets humains – Bonnes pratiques d'étude (ISO 20916:2019)

Spécifications communes (SC)

S.O., car les SC ne sont applicables qu'à certains dispositifs médicaux de classe D.

5. Risques et avertissements

5.1 Risques résiduels et effets indésirables

Les risques ont été atténués autant que possible et jugés acceptables.

Se reporter au mode d'emploi (manuel) et au manuel d'utilisation de Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform (*Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform User Manual*) pour connaître les avertissements, les précautions et les procédures supplémentaires permettant de contrôler les risques résiduels.

Un risque résiduel subsiste si l'utilisateur ne respecte pas les instructions pour une utilisation sûre de l'instrument RGQ. Le risque résiduel est communiqué aux utilisateurs par le biais du *Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform User Manual*, qui contient des avertissements concernant une utilisation incorrecte. Des mesures d'atténuation ont été mises en œuvre dans l'instrument RGQ afin de réduire et, si possible, d'éliminer le risque d'électrocution. Cependant, il n'est pas possible d'éliminer totalement toutes les sources d'électrocution, en particulier dans les cas où l'instrument

	est utilisé d'une manière autre que celle décrite dans le manuel. Il s'agit d'un risque inhérent qui ne peut être ni éliminé, ni réduit davantage.
5.2 Avertissements et précautions	Avertissements et précautions Veillez noter que vous pouvez être tenu de consulter les réglementations locales pour signaler les incidents graves survenus en relation avec l'instrument au fabricant et/ou à son représentant autorisé et à l'autorité réglementaire dans laquelle l'utilisateur et/ou le patient est établi. Avertissements Pour une utilisation en diagnostic in vitro. À utiliser avec Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform. À utiliser avec le QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit en utilisant la procédure manuelle d'isolation et de purification de l'ADN génomique par microcentrifugeuse. Informations de sécurité Lors de la manipulation de produits chimiques, toujours porter un sarrau de laboratoire, des gants jetables et des lunettes de protection adéquats. Pour plus d'informations, veiller à consulter les fiches de données de sécurité (FDS) appropriées. Elles sont disponibles en ligne au format PDF pratique et compact à l'adresse www.qiagen.com/safety, où il est possible de trouver, consulter et imprimer la FDS de chaque kit et composant de kit QIAGEN. ● Les prélèvements et les échantillons sont potentiellement infectieux. Jeter les échantillons et les dosages usagés conformément aux procédures de sécurité locales. ● Pour les informations de sécurité concernant l'instrument Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM, consultez le manuel d'utilisation fourni avec l'instrument. ● Pour les informations de sécurité relatives au QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit (réf. 61104), voir le Manuel du QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit (<i>QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit Handbook</i>).

Informations d'urgence

CHEMTREC

Hors États-Unis et Canada +1 703-527-3887

Précautions

L'utilisateur doit toujours respecter les précautions suivantes lors de l'utilisation de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit :

- Le test est destiné à être utilisé avec des échantillons de sang total ou d'aspirat de moelle osseuse recueillis dans des tubes contenant du K2-EDTA.
- Tous les produits chimiques et biologiques sont potentiellement dangereux. Les prélèvements et échantillons sont potentiellement infectieux et doivent être traités comme du matériel présentant un risque biologique.
- Jeter les échantillons et les dosages usagés conformément aux procédures de sécurité locales.
- Les réactifs de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit sont dilués de manière optimale. Ne pas effectuer de dilution supplémentaire des réactifs, cela pourrait compromettre les performances. Ne pas utiliser de volumes réactionnels (mélange de réactions plus échantillon) inférieurs à 25 µl.
- Tous les réactifs de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit sont formulés spécifiquement pour être utilisés avec les tests fournis dans l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit.
- Tous les réactifs fournis dans l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit sont destinés à être utilisés uniquement avec les autres réactifs fournis dans le même *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit. Ne pas remplacer les réactifs dans l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit ou entre différents *ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kits, car cela peut affecter les performances.
- Utiliser uniquement la Taq ADN polymérase (tube Taq) fournie dans l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit. Ne pas la remplacer par de la Taq ADN polymérase d'autres kits du même type ou d'un type différent ni par de la Taq ADN polymérase d'un autre fournisseur.

- Consulter le *Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform User Manual* pour plus d'informations sur les avertissements, les précautions et les procédures.
- Positionnement de l'appareil Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM conformément aux procédures d'installation et aux exigences propres au site.
- Ne pas utiliser de composants périmés ou mal stockés.
- Faire preuve d'une extrême vigilance pour éviter la contamination des réactifs des mélanges réactionnel et de contrôle avec le matériel synthétique contenu dans le réactif de contrôle positif.
- Faire preuve d'une extrême vigilance pour éviter la contamination croisée entre les échantillons. Boucher les tubes rapidement après l'ajout de chaque échantillon.
- Décontaminer soigneusement le bloc de chargement avant de l'utiliser pour la préparation des Master Mixes du dosage. L'utilisation de solutions dégradantes pour PCR DNAZap suivies d'un désinfectant de laboratoire haute concentration Distel et d'une solution d'alcool isopropylique (IPA) est recommandée. Le bloc de chargement doit être sec avant utilisation.
- Utiliser des pipettes individuelles dédiées pour préparer les mélanges réactionnels et ajouter les réactifs de contrôle positif.
- Effectuer la préparation et la distribution des mélanges réactionnels dans une zone séparée de celle de l'ajout du contrôle positif.
- Les molécules marquées par fluorescence incluses dans les réactifs du mélange réactionnel sont photosensibles. Placer les réactifs du contrôle et du mélange réactionnel à l'abri de la lumière afin d'éviter tout photoblanchiment.
- Ne pas ouvrir l'instrument Rotor-Gene Q MDx avant la fin de l'analyse.
- Ne pas ouvrir les tubes Rotor-Gene Q une fois le cycle terminé. Si une erreur est survenue lors du cycle, les échantillons présents dans l'instrument Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM doivent être éliminés et ne doivent pas être analysés de nouveau.

	● Une attention toute particulière doit être accordée pour garantir un test correct des échantillons en évitant les mauvaises introductions d'échantillons ou autres erreurs de chargement ou de pipetage. ● Afin de minimiser les indicateurs pour les contrôles et les échantillons, il convient de respecter strictement le mode d'emploi de l'ipsogen IDH1 RGQ PCR Kit (<i>ipsogen IDH1 RGQ PCR Kit Instructions for Use</i>), y compris, mais sans s'y limiter, les consignes suivantes : ○ Un mélange correct des réactifs doit être assuré à chaque étape de mélange pendant la configuration du dosage.
5.3 Autres aspects pertinents de la sécurité, y compris un résumé de toute action corrective de sécurité sur le terrain (FSCA, y compris FSN), le cas échéant	Sans objet.
6. Résumé de l'évaluation des performances et du suivi des performances après commercialisation (PMPF)	
6.1 Résumé de la validité scientifique du dispositif	Comme ce dispositif est un dispositif de test compagnon, la démonstration de la validité scientifique est double : 1) L'association de l'analyte (mutations IDH1 au niveau R132) et de l'état clinique, LAM nouvellement diagnostiquée. 2) L'utilité clinique du traitement TIBSOVO (ivosidénib) en association avec l'azacitidine chez les patients identifiés atteints de LAM nouvellement diagnostiquée et présentant les variants IDH1 R132C, R132H, R132G, R132S et R132L.

Validité scientifique de l'association des variants identifiés et de la LAM

En résumé, les recommandations préconisent le dépistage des mutations génétiques dans la LAM afin d'établir le diagnostic et d'identifier des cibles thérapeutiques exploitables. Le dépistage mutationnel dans la LAM est également requis pour le suivi de la maladie résiduelle minimale (MRM) par des techniques moléculaires. La mutation IDH1 figure dans toutes les recommandations comme l'une des mutations d'intérêt et son dépistage est préconisé comme option pour tous les patients. De même, IDH1 est identifiée comme une mutation pertinente dans les études cliniques examinées, car elle constitue un facteur pronostique pour les patients atteints de LAM, permettant une prédiction plus précoce de la rechute de la LAM et une mesure de l'efficacité du traitement. La mutation IDH1 est observée dans 6 à 10 % des cas de LAM.

La recherche bibliographique a également confirmé que les mutations IDH1 affectent le résidu d'acide aminé 132, et que les altérations les plus fréquentes se trouvent dans les mutations R132C et R132H. En outre, les mutations R132G, R132L et R132S sont également détectées. Les types d'échantillons de patients identifiés dans la littérature pour le dépistage des mutations IDH1 sont la moelle osseuse et le sang périphérique. La littérature confirme la pertinence des mutations IDH1 sélectionnées dans l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit (R132C, R132H, R132G, R132S et R132L), ainsi que le type d'échantillon de patient sélectionné pour le dépistage de la mutation IDH1 (échantillons de WB ou de BMA). La pertinence de la mutation R132H est également étayée par Steinhäuser et al. 2023.

Plusieurs techniques ont été identifiées comme viables pour détecter les mutations IDH1 dans la LAM. La littérature se concentre sur les techniques les plus récentes, notamment le NGS ; cependant, la technique de RT-PCR est également considérée comme pertinente et elle est utilisée dans la pratique clinique, car elle offre des niveaux de sensibilité plus élevés que le NGS et la cytométrie de flux multiparamétrique. Cela démontre le caractère de pointe de l'évaluation des mutations IDH1 par le dispositif en question.

Un dispositif similaire au dosage QIAGEN *ipsogen* IDH1 RGQ PCR est le dosage Abbot® RealTime IDH1, qui peut également être utilisé pour la détection qualitative de variants nucléotidiques simples (SNV) codant cinq mutations IDH1 R132 (R132C, R132H, R132G, R132S et R132L) dans

l'ADN extrait du sang humain (EDTA) ou de la moelle osseuse (EDTA). Le dosage Abbott RealTime IDH1 présente des avantages et des limites, notamment en ce qui concerne le délai d'exécution, le nombre d'échantillons évaluable pour chaque cycle, la quantité d'ADN ou d'échantillon nécessaire, l'expérience de laboratoire requise pour les flux de travail de traitement des échantillons, la couverture des mutations et les différences de limite de détection (LoD). Comme indiqué dans la littérature (Dash et al. 2019), le dosage Abbott RealTime IDH1 a détecté de manière fiable des mutations IDH1 à des niveaux de fréquence d'allèles des variantes (FAV) aussi bas que 1 % chez les patients atteints de LAM R/R. Le dosage Abbott RealTime IDH1 était plus sensible (100 %) que le dosage par séquençage Sanger basé sur la PCR et le panel NGS, dont les limites de sensibilité étaient respectivement de 20 % et 10 %.

Par conséquent, la validité scientifique de l'analyte pour l'état clinique a été démontrée par des recommandations cliniques, une revue systématique de la littérature et sur la base de dispositifs similaires.

Performances cliniques du traitement dans la population identifiée

Pour un dispositif de test compagnon, la validité scientifique du dispositif doit tenir compte de la stratification de la population et du résultat du traitement dans la population sélectionnée. Pour ce dispositif, il s'agira d'un traitement par TIBSOVO en association avec l'azacitidine chez des patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée et présentant les variants IDH1 R132C, R132H, R132G, R132S et R132L.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a approuvé l'utilisation de TIBSOVO dans le traitement de la LAM et du cancer des voies biliaires (**remarque** : le cancer des voies biliaires est hors du champ d'application de ce SVR), bien que ce soit uniquement chez les patients présentant une mutation IDH1 R132. Par conséquent, la validité scientifique de l'utilisation du traitement pour cet état clinique a été démontrée par les recommandations de pointe de l'EMA et elle est également étayée par la littérature examinée ci-dessus.

Les preuves cliniques du traitement par TIBSOVO des patients atteints de LAM sont étayées par Choe et al. 2020, Roboz et al. 2020 et NCT 02074839. En outre, QIAGEN, en partenariat avec Servier (le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de TIBSOVO), a développé, fourni et

	validé l'ipsogen IDH1 RGQ PCR Kit en tant que test compagnon (companion diagnostic, CDx), comme alternative au CDx Abbott RealTime IDH1 (CTA) déjà approuvé par la FDA et marqué CE (sous IVDD). L'étude clinique de transition démontre que chez les patients atteints de LAM nouvellement diagnostiqués, l'efficacité clinique en termes de survie sans événement (SSE) (et d'autres critères cliniques) était conforme au résumé des résultats du rapport d'étude clinique AG120-C-009. En outre, le pourcentage de concordance positive (positive percent agreement, PPA) et le pourcentage de concordance négative (negative percent agreement, NPA) pour le dispositif en question par rapport au dispositif Abbott RealTime IDH1 ont satisfait aux exigences de concordance (PPA et NPA $\geq 95\%$). Par conséquent, la validité scientifique du traitement dans la population stratifiée a été démontrée. Conclusion Dans l'ensemble, la validité scientifique en termes de pertinence de la population stratifiée, par rapport à l'état clinique et à l'efficacité thérapeutique du traitement dans cette population stratifiée, a été démontrée. Cela sera maintenu tout au long du cycle de vie du dispositif.
6.2 Résumé des données de performance du dispositif équivalent, le cas échéant	Sans objet, aucune donnée de performance d'un dispositif équivalent n'est utilisée.
6.3 Résumé des données de performance issues des études menées sur le dispositif avant le marquage CE	Performances analytiques Limite du blanc La limite du blanc (Limit of Blank, LoB) est définie dans la consigne du CLSI EP17-A2 comme étant « le résultat de mesure le plus élevé susceptible d'être observé (assorti d'une probabilité donnée) pour un échantillon à blanc ». Pour l'ipsogen IDH1 RGQ PCR Kit, il s'agit du point de données qui correspond à la valeur supérieure du 95^e centile dans les échantillons à blanc (type sauvage, c'est-à-dire sans mutation R132).

La LoB a été déterminée en mesurant les niveaux de rupture pour chacun des cinq dosages de mutation IDH1 de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit, la rupture étant définie comme l'amplification non spécifique de faible niveau d'une matrice d'ADN. Pour l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit, il s'agit de la liaison non spécifique d'une sonde mutante à l'ADN de type sauvage.

Tableau 1. Résumé des résultats pour la LoB.

Dosage IDH1	LoB (valeur Ct)
R132H	Pas d'amplification
R132C	Pas d'amplification
R132S	Pas d'amplification
R132G	Pas d'amplification
R132L	Pas d'amplification

Sur la base de cette analyse, la LoB pour le dosage a été déterminée comme étant l'absence de valeur Ct.

Limite de détection

La limite de détection (limit of detection, LoD) est définie comme la fréquence allélique la plus basse de la mutation IDH1 R132 (dans un bruit de fond d'ADN de type sauvage) qu'il est possible de détecter 95 % du temps. L'ADN génomique a été extrait d'échantillons de WB et de BMA, dopés avec de l'ADN de lignée cellulaire mutante R132, et a été dilué dans de l'ADN normalisé extrait d'échantillons de WB et de BMA cliniques de type sauvage. L'ADN génomique a été dilué en série à des niveaux de % MAF supérieurs, égaux et inférieurs à la LoD estimée pour chaque dosage.

Au moins 60 réplicats de chaque dilution de % MAF de la série à une faible quantité d'ADN introduit ont été testés en utilisant trois lots de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit. La LoD de chaque dosage a été déterminée à l'aide d'un modèle Probit (Table 2).

Tableau 2. Résumé des résultats pour la LoD.

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

R132G	3,20
R132L	2,90

La LoD a été vérifiée sur toute la plage de validité des lots de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit.

Seuil du dosage

Le seuil du dosage est une valeur ΔC_t spécifique utilisée pour déterminer si un échantillon est classé positif ou négatif pour une mutation IDH1 R132. Les échantillons qui génèrent des valeurs ΔC_t égales ou inférieures au seuil sont classés comme positifs à la mutation R132 (c.-à-d. mutation R132 détectée) et les valeurs ΔC_t générées au-dessus du seuil sont classées comme négatives à la mutation R132 (c.-à-d. aucune mutation détectée). Les taux de faux négatifs et de faux positifs pour chaque dosage spécifique d'une mutation IDH1 ont été utilisés pour déterminer une valeur seuil pour chaque dosage de mutation, de sorte qu'un résultat égal ou inférieur au seuil entraînera une classification « Mutation IDH1 détectée ». Le seuil de chaque dosage de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit est indiqué dans le Table 3.

Tableau 3. Résumé des valeurs de seuil du dosage

Dosage IDH1	Seuil du dosage (valeur ΔC_t)
R132H	14,75
R132C	14,75
R132S	14,75
R132G	14,75
R132L	14,75

Plage de quantité d'ADN génomique introduit

La quantité d'ADN introduit est définie comme la quantité totale d'ADN amplifiable dans un échantillon, déterminée partir de la valeur C_t de la réaction de contrôle. Pour démontrer que les performances de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit sont cohérentes sur toute la gamme de fonctionnement de la réaction de contrôle (Control Reaction Working Range, CWR) (21,54–25,25 C_t), une dilution en série de 7 niveaux de différentes quantités d'ADN introduit (les niveaux les plus élevés et les plus bas étant en dehors de la CWR) a été testée. Cela a été réalisé pour le type sauvage

et pour chacune des cinq mutations R132 (à $1,5 \times \text{LoD}$), ainsi que pour le WB et le BMA.

L'évaluation a été réalisée à l'aide de trois lots de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit, avec six réplicats testés par quantité d'ADN introduit (deux réplicats par lot de kit). Les données ont été analysées à l'aide d'une analyse de régression afin de déterminer la plage de linéarité. Pour que le dosage soit jugé linéaire sur toute la plage de concentrations d'ADN en entrée, il ne fallait pas qu'il y ait de changement sur l'ensemble de la plage de ΔCt pour les échantillons positifs pour une mutation, c'est-à-dire aucun effet linéaire, quadratique ou cubique statistiquement significatif. Pour l'échantillon de type sauvage, pour que le dosage soit jugé linéaire sur toute la plage de concentrations d'ADN en entrée, il devait y avoir un effet linéaire statistiquement significatif dans le Ct de contrôle par rapport au niveau de dilution, et aucun effet quadratique ou cubique statistiquement significatif.

Les estimations des paramètres pour les dilutions testées ont démontré une linéarité pour tous les échantillons. Une plage linéaire de ΔCt et de Ct de contrôle a été observée sur l'ensemble de la plage de concentrations d'ADN en entrée testées pour le dosage.

Précision

La répétabilité de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit a été évaluée en testant des échantillons artificiels à deux niveaux de mutation ($1 \times \text{LoD}$ et $2 \times \text{LoD}$) avec une concentration d'ADN en entrée standard de $5 \text{ ng}/\mu\text{l}$; des échantillons de type sauvage aux niveaux standard ($5 \text{ ng}/\mu\text{l}$) et à faible concentration d'ADN ($3,5 \text{ ng}/\mu\text{l}$) ont été testés sur un site (situé au Royaume-Uni). Les échantillons ont été testés en triple exemplaire, à raison de quatre cycles par jour sur plusieurs jours, avec différents instruments Rotor-Gene Q MDx et opérateurs, et en utilisant trois lots de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit pour générer un total d'au moins 106 réplicats par échantillon (Tableau 4 et Tableau 5).

Tableau 4. Répétabilité du dosage pour les échantillons d'aspirat de moelle osseuse*

Mutation	Niveau	Proportion fractionnaire de résultats valides	Détections correctes (%)	IC à 95 % bilatéral inférieur
Type	$3,5 \text{ ng}/\mu\text{l}$	108 / 108	100,00	96,64
sauvage	$5 \text{ ng}/\mu\text{l}$	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
* Nombre de détections correctes et limites inférieures de confiance bilatérale à 95 % pour chaque mutation IDH1 à 1 × LoD et 2 × LoD, et pour les échantillons de type sauvage testés sur un site					
Tableau 5. Répétabilité du dosage pour les échantillons de sang total*					
Mutation	Niveau	Proportion fractionnaire de résultats valides		Détections correctes (%)	IC à 95 % bilatéral inférieur
Type sauvage	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
* Nombre de détections correctes et limites inférieures de confiance bilatérales à 95 % pour chaque mutation IDH1 à 1 × LoD et 2 × LoD, et pour les échantillons de type sauvage testés sur un site.					

Précision intermédiaire

La précision de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit intralaboratoire (répétabilité) a été évaluée. La précision des valeurs ΔCt (la différence de valeurs Ct entre une réaction de mutation et la réaction de contrôle) pour les échantillons de test positifs et les valeurs Ct de contrôle pour les échantillons de test négatifs sont indiquées dans le Table 6.

Tableau 6. Précision intermédiaire du ΔCt et du Ct de contrôle*

Type d'échantillon	Variable d'analyse	Mutation cible	« Assay » (Dosage)	N	Moyenne	Précision intermédiaire (écart-type)
BMA	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
	Ct de contrôle	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
	Ct de contrôle	WT	RM1	108	23,67	0,0890
			RM2	108	23,76	0,1123

* Moyenne et écart-type (précision intermédiaire) pour le ΔCt de chaque dosage de mutation pour les échantillons positifs à la mutation $2 \times LoD$, et pour le Ct de contrôle pour les échantillons de type sauvage (wild type, WT) à une concentration d'ADN en entrée de 5 ng/ μ l, y compris les types d'échantillons BMA et WB.

Reproductibilité

La reproductibilité de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit a été évaluée en testant des échantillons artificiels à deux niveaux de mutation ($1 \times LoD$ et $2 \times LoD$) à la concentration d'ADN en entrée standard de 5 ng/ μ l ; des échantillons de type sauvage aux concentrations d'ADN en entrée standard (5 ng/ μ l) et faible (3,5 ng/ μ l) ont été testés sur trois sites (un situé au Royaume-Uni et deux aux États-Unis). Les échantillons ont été testés en double avec six cycles par échantillon sur plusieurs jours, avec différents instruments Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM et opérateurs, et en utilisant trois lots de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit pour générer un total d'au moins 178 réplicats par échantillon (Table 7 et Table 8).

Tableau 7. Reproductibilité du dosage pour les échantillons d'aspirat de moelle osseuse*

Mutation	Niveau	Proportion fractionnaire de résultats valides	Détections correctes (%)	IC à 95 % bilatéral inférieur
Type sauvage	3,5 ng/µl	179 / 179	100	97,96
	5 ng/µl	178 / 178	100	97,95
R132H	1 x LoD	178 / 180	98,89	96,04
	2 x LoD	179 / 179	100	97,96
R132C	1 x LoD	177 / 178	99,44	96,91
	2 x LoD	179 / 180	99,44	96,94
R132S	1 x LoD	167 / 178	93,82	89,21
	2 x LoD	179 / 180	99,44	96,94
R132G	1 x LoD	179 / 180	99,44	96,94
	2 x LoD	180 / 180	100	97,97
R132L	1 x LoD	179 / 180	99,44	96,94
	2 x LoD	180 / 180	100	97,97

* Nombre de détections correctes et limites inférieures de confiance bilatérale à 95 % pour chaque mutation IDH1 à 1 x LoD et 2 x LoD, et pour les échantillons de type sauvage testés sur trois sites.

Tableau 8. Reproductibilité du dosage pour des échantillons de sang total*

Mutation	Niveau	Proportion fractionnaire de résultats valides	Détections correctes (%)	IC à 95 % bilatéral inférieur
Type sauvage	3,5 ng/µl	179 / 179	100	97,96
	5 ng/µl	180 / 180	100	97,97
R132H	1 x LoD	180 / 180	100	97,97
	2 x LoD	179 / 179	100	97,96
R132C	1 x LoD	178 / 180	98,89	96,04
	2 x LoD	179 / 179	100	97,96
R132S	1 x LoD	159 / 180	88,33	82,72
	2 x 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

* Nombre de détections correctes et limites inférieures de confiance bilatérale à 95 % pour chaque mutation IDH1 à 1 × LoD et 2 × LoD, et pour les échantillons de type sauvage testés sur trois sites.

Interchangeabilité des lots

Cette étude avait pour objet de démontrer que, quels que soient les lots du QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit et de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit (kit IDH1) utilisés, le statut de la détection de la mutation pour tous les échantillons, tant dans le sang périphérique (peripheral blood, PB) que dans l'aspirat de moelle osseuse (BMA), est cohérent pour toutes les cibles.

Afin d'évaluer l'interchangeabilité des lots des kits, cette étude a utilisé cinq échantillons de mutation (1 pour chaque cible de mutation détectée par le kit IDH1) et 1 échantillon WT, pour chaque type d'échantillon (12 échantillons au total). Quatre réplicats d'extraction pour chaque échantillon ont été extraits à l'aide de trois lots de kits d'extraction indépendants. La concentration d'ADN pour chaque réplicat a été quantifiée, puis normalisée à 5 ng/μl (si elle n'était pas déjà comprise dans une plage de 1 à 6 ng/μl). Chaque réplicat a ensuite été évalué par PCR, à raison d'un réplicat par mélange réactionnel, en utilisant trois lots de kits IDH1 indépendants.

Afin de vérifier l'interchangeabilité des lots, il a été exigé que, pour toutes les combinaisons de lots de QIAamp DSP DNA Blood Mini et d'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit, un taux de détections correctes > 90 % soit observé pour chaque cible dans chaque type d'échantillon (PB et BMA).

Il a été observé que toutes les cibles présentaient un taux de détections correctes > 90 %. À l'exception de la mutation R132H dans le type d'échantillon PB, un taux de détections correctes de 100 % (36/36) a été obtenu. Le type d'échantillon PB R132H a donné un taux de détections correctes de 91,67 % (33/36). Cela a permis de répondre à l'exigence d'interchangeabilité des lots du QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit et de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit.

Contamination croisée / transfert analytique

Cette étude avait pour objectif d'évaluer le transfert avec l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit lorsque des échantillons positifs pour la mutation IDH1 sont testés à côté d'échantillons négatifs pour la mutation IDH1 (type sauvage). Cette étude a examiné l'ensemble du système IDH1, de l'extraction à l'amplification PCR, et a recherché si un transfert se produisait entre les échantillons, les extractions et dans ou entre les cycles.

Cette étude a été réalisée avec des échantillons WB ou BMA positifs pour la mutation (soit R132C, soit R132L) et de type sauvage. Deux séries d'échantillons indépendantes ont fait l'objet d'une extraction en suivant une matrice d'extractions prédéfinie conçue pour introduire un risque de contamination croisée entre échantillons.

La contamination croisée lors de l'extraction a été testée sur six extractions, et la contamination croisée PCR a été testée sur six cycles de PCR, en suivant une matrice de cycles conçue pour introduire le risque de contamination croisée entre échantillons. Les cycles d'extraction et de PCR ont été préparés consécutivement par le même opérateur (un opérateur par série indépendante d'échantillons) à l'aide du même équipement, sans qu'aucun autre cycle n'ait été préparé au moyen de cet instrument entre ces cycles et en utilisant des instruments distincts pour chaque série d'échantillons. Un lot du QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit et un lot de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit ont été utilisés tout au long de cette étude.

Au total, 144 réplicats de type sauvage ont été testés, et aucun réplicat de type sauvage n'a généré de détection de mutation R132C ou R132L. Cela démontre l'absence de contamination croisée des échantillons de type sauvage par des échantillons positifs pour une mutation partageant la même procédure d'extraction d'ADN et de préparation de cycle.

Manipulation des échantillons

Cette étude a évalué la variabilité de la manipulation des échantillons au cours du processus d'extraction de l'ADN à l'aide du QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit. Des échantillons de sang total (WB) et d'aspiration de moelle osseuse (BMA) ont été testés dans trois laboratoires indépendants. Chacun des trois sites a effectué quatre extractions par échantillon (12 échantillons : cinq échantillons de mutation IDH1 et un échantillon de type sauvage, pour les deux types d'échantillons), ce qui a donné un total de 144 extraits d'ADNg distincts.

L'extraction a été effectuée en aveugle sur tous les échantillons. Chaque échantillon a été extrait, quantifié et normalisé sur les sites respectifs, puis testé à l'aide de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit chez QIAGEN Manchester.

Sur l'ensemble des échantillons de mutation et WT, la proportion de détections correctes était de 100 %, ce qui démontre la reproductibilité et la répétabilité de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit à l'étape pré-analytique de l'extraction d'ADN.

Substances interférentes (spécificité analytique)

L'étude avait pour objectif d'évaluer l'impact des substances exogènes et endogènes sur les performances de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit. L'étude comprenait au moins neuf réplicats pour chaque type d'échantillon (sang total et aspirat de moelle osseuse) et statut de mutation (type sauvage, R132H et R132G), en combinaison avec chaque interférent.

Les substances exogènes présentes dans le processus d'extraction de l'ADN ont été testées par dopage dans l'éluat d'ADNg après l'extraction de l'ADN et la normalisation. Les échantillons testés avec des interférents exogènes potentiels ont été dopés à des concentrations représentant le niveau le plus élevé possible de transfert de la substance interférente dans un échantillon. Les substances exogènes testées comprenaient les substances suivantes :

- K2-EDTA
- Lysis Buffer (Tampon de lyse)
- QIAGEN Protease
- Éthanol
- Buffer AW1
- Buffer AW2

Des substances endogènes, y compris des produits pharmaceutiques et des substances biologiques naturelles, ont été dopées dans des échantillons de sang total ou d'aspirat de moelle osseuse avant l'extraction de l'ADN. Les concentrations de test ont été déterminées sur la base des valeurs de C_{max} (3 fois la concentration d'une substance attendue dans l'échantillon du patient) ou des recommandations CLSI EP07-ED3. Les substances endogènes testées comprenaient les substances suivantes :

- Cytarabine
- Décitabine
- Étoposide

- Chlorhydrate d'idarubicine
- Chlorhydrate de daunorubicine
- Azacitidine
- Phosphate de fludarabine
- Hémoglobine
- Bilirubine non conjuguée
- Cholestérol
- Albumine
- Triglycérides

Jusqu'à quatre substances exogènes ou quatre substances endogènes ont été mises en pool en utilisant un seul solvant, et les échantillons dopés ont été comparés à un échantillon témoin ne contenant que le solvant. Si nécessaire, les substances individuelles provenant d'un pool ayant présenté un effet d'interférence ont ensuite été testées isolément.

Il a été remarqué que la cytarabine, la décitabine, l'étoposide, le chlorhydrate d'idarubicine, le chlorhydrate de daunorubicine, l'azacitidine et les triglycérides pouvaient potentiellement réduire les taux de validité des échantillons dans les échantillons à faible concentration d'ADN en entrée, mais n'entraînaient pas de résultats incorrects.

Le phosphate de fludarabine, l'hémoglobine, la bilirubine non conjuguée, le cholestérol, l'albumine et toutes les substances exogènes testées ont satisfait aux critères d'acceptation, ne démontrant aucun impact significatif sur les performances de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit.

Performances cliniques

Sensibilité et spécificité diagnostiques

L'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit (kit IDH1) a été comparé à un test de référence de séquençage de nouvelle génération (NGS), l'Archer VariantPlex Core Myeloid panel (validé par ICON), chez des patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée (Table 9) (en utilisant des échantillons de BMA et de PB). La sensibilité diagnostique globale était de 98,48 % (intervalle de confiance (IC) binomial (exact) de Clopper-Pearson à 95 %) : (91,84 %, 99,96 %) et la spécificité diagnostique était de 100 % (IC à 95 % : (96,11 %, 100 %) (Table 10).

Tableau 9. ipsogen IDH1 RGQ PCR Kit vs Test de référence (ICON NGS) pour la LAM nouvellement diagnostiquée — Analyse de toutes les mutations

Fréquence		Test de référence		
		Mutation IDH1 détectée	Mutation IDH1 non détectée	Total
<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit	Mutation IDH1 détectée	65	0	65
	Mutation IDH1 non détectée	1	93	94
	Total	66	93	159

Tableau 10. Sensibilité et spécificité diagnostiques pour la LAM nouvellement diagnostiquée — Analyse de toutes les mutations

	Fréquences	Performances cliniques	IC à 95 % bilatéral inférieur	IC à 95 % bilatéral supérieur
Sensibilité diagnostique	65 / 66	98,48	91,84	99,96
Spécificité diagnostique	93/93	100,00	96,11	100,00

L'analyse des performances cliniques a également été réalisée pour chaque mutation, comme présenté au Table 11 et Table 12.

Tableau 11. ipsogen IDH1 RGQ PCR Kit vs Test de référence (ICON NGS) pour la LAM nouvellement diagnostiquée — Analyse par mutation

Fréquence		Test de référence							
		Mutation non détectée	R132C	R132G	R132H	R132H et R132C	R132L	R132S	Total
ipsogen IDH1 RGQ PCR Kit	Mutation non détectée	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 et 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

Tableau 12. Sensibilité et spécificité diagnostiques pour la LAM nouvellement diagnostiquée — Analyse par mutation

Mutation	Sensibilité diagnostique	IC bilatéral à 95 %	Spécificité diagnostique	IC bilatéral à 95 %
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 %

Performances cliniques — Utilité/efficacité clinique de l'*ipsogen* IDH1 RGQ PCR Kit avec le traitement TIBSOVO en association avec l'azacitidine dans la LAM nouvellement diagnostiquée

Les sujets inclus dans l'étude clinique AG120-C-009 pour lesquels les résultats du dosage Abbott RealTime IDH1 CTA étaient disponibles ont été sélectionnés pour évaluer la concordance entre le dosage Abbott (CTA) et le kit IDH1 (CDx). Le nombre maximal d'échantillons restants positifs pour les mutations IDH1 d'après le dosage CTA et répondant aux critères d'inclusion/exclusion de l'étude a été inclus dans l'analyse de transition.

Au 18 mars 2021, date de clôture des données, 146 sujets porteurs de mutations IDH1 (avec le CTA) avaient été identifiés et randomisés pour recevoir soit de l'ivosidénib (TIBSOVO) + azacitidine ($N = 72$), soit un placebo + azacitidine ($N = 74$).

À partir de cet ensemble d'analyse complet, des sujets ont été exclus pour les raisons suivantes :

- Retrait de l'essai : 12 sujets, et absence de consentement pour des tests ultérieurs : 8 sujets
- Échantillons collectés en Chine : 12 sujets, exclus en raison de restrictions d'exportation
- Aucun échantillon restant disponible : 2 sujets

Après ces exclusions, 112 échantillons restaient disponibles pour l'étude de transition.

Sur ces 112 échantillons, 111 étaient positifs pour la mutation IDH1 avec le CTA et constituaient l'ensemble de transition positif. Un échantillon avait été randomisé sur la base d'un test local et était négatif au CTA ; il a donc servi d'échantillon de transition négatif. Remarque : deux échantillons n'étaient pas évaluable et deux autres échantillons ont été testés en dehors du flux de travail, ce qui donne un total de 107 échantillons évaluable.

En outre, un sous-ensemble distinct de sujets négatifs au CTA a été utilisé pour générer l'ensemble d'échantillons négatifs. Au total, 148 échantillons négatifs au CTA étaient disponibles pour être testés avec le kit IDH1. Remarque : parmi ces échantillons, seuls 145 avaient un résultat CDx correspondant ; ils étaient donc évaluable et pouvaient être utilisés dans l'analyse de concordance.

L'étude de transition était une analyse rétrospective non interventionnelle utilisant des échantillons de BMA et de PB restants provenant de patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée. L'étude de transition avait pour objectifs principaux d'évaluer la concordance entre le kit IDH1 et le CTA d'Abbott et d'évaluer la capacité du kit IDH1 à identifier les patients pouvant bénéficier d'un traitement par ivosidénib (TIBSOVO) associé à l'azacitidine. De plus, l'étude visait à déterminer l'efficacité clinique à l'aide du kit IDH1, comme en témoigne l'amélioration de la survie sans événement (SSE) et d'autres résultats cliniques cohérents avec l'étude clinique AG120-C-009.

La population de l'étude était représentative en ce qui concerne les données démographiques, les caractéristiques de la maladie et le type d'échantillon. Aucun déséquilibre significatif n'a été observé entre les sujets évaluable par CDx et les sujets non évaluable.

Concordance clinique

L'étude de transition clinique a démontré que le PPA et le NPA atteignaient le seuil de concordance prédéfini de $\geq 95\%$, établissant ainsi la concordance entre le kit IDH1 et le CTA d'Abbott.

Les résultats de concordance étaient les suivants :

- PPA : 95,33 % (102/107 ; IC à 95 % : 89,43–98,47)
- NPA : 99,31 % (144/145 ; IC à 95 % : 96,22–99,98)
- Pourcentage de concordance globale (overall percent agreement, OPA) : 97,62 % (246/252 ; IC à 95 % : 94,89–99,12)

Tableau 13. Concordance entre le kit IDH1 (CDx) et le CTA d'Abbott, le CTA étant la méthode de référence

Statut de mutation CDx		Statut de mutation CTA	
Fréquence	Mutation détectée	No Mutation Detected (Pas de mutation détectée)	Total
Mutation détectée	102	1	103
No Mutation Detected (Pas de mutation détectée)	5	144	149
Total	107	145	252

Efficacité clinique

L'efficacité clinique du kit IDH1 a été évaluée en analysant les résultats du traitement chez les patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée et identifiés comme positifs pour la mutation IDH1 par le CDx. Ces résultats, y compris la survie sans événement (SSE), ont été comparés à l'efficacité clinique observée dans l'étude AG120-C-009, dans laquelle la sélection des patients a été effectuée à l'aide du CTA IDH1 RealTime d'Abbott.

Le Table 14 présente la SSE pour les deux groupes de traitement de l'étude AG120-C-009 sur la base de l'efficacité clinique, et le Table 15 pour les deux groupes de traitement de l'étude AG120-C-009 sur la base des résultats positifs du CDx.

Tableau 14. Résultats de survie sans événement relatifs à l'efficacité de l'essai clinique (AG120-C-009)

	TIBSOVO + azacitidine (N = 72)	Placebo + azacitidine (N = 74)
Sujets (%) avec événements	46 (63,9 %)	62 (83,8 %)
Taux de SSE (%) (IC à 95 %)		
1 jour	41,7 % (30,2 % ; 52,7 %)	20,3 % (12,0 % ; 30,0 %)
3 mois	41,7 % (30,2 % ; 52,7 %)	20,3 % (12,0 % ; 30,0 %)
6 mois	39,9 % (28,6 % ; 51,0 %)	20,3 % (12,0 % ; 30,0 %)
9 mois	39,9 % (28,6 % ; 51,0 %)	20,3 % (12,0 % ; 30,0 %)
12 mois	37,4 % (25,9 % ; 48,9 %)	12,2 % (4,3 % ; 24,4 %)
18 mois	33,3 % (20,9 % ; 46,2 %)	6,1 % (0,7 % ; 20,9 %)
24 mois	22,2 % (6,6 % ; 43,4 %)	0,0 % [–, –] NE*
36 mois	0,0 % [–, –] NE	0,0 % [–, –] NE*
Rapport de risque (par rapport au placebo + azacitidine) (stratifié)	0,33	
IC à 95 %	(0,16 ; 0,69)	
valeur p pour RR = 1 (unilatéral)	0,0011	

* NE = Non évaluable.

Tableau 15. Résumé de la survie sans événement globale basé sur les résultats du CDx pour la population 1

	Tibsovo + azacitidine (N = 50)	Placebo + azacitidine (N = 52)
Sujets (%) avec événements	32 (64 %)	46 (88,5 %)
Sujets (%) sans événements (censurés)	18 (36,0 %)	6 (11,5 %)
Taux de SSE (%) (IC à 95 %)		

1 jour	40,0 % (26,5 %, 53,1 %)	13,5 % (5,9 %, 24,1 %)
3 mois	40,0 % (26,5 %, 53,1 %)	13,5 % (5,9 %, 24,1 %)
6 mois	37,8 % (24,5 %, 51,0 %)	13,5 % (5,9 %, 24,1 %)
9 mois	37,8 % (24,5 %, 51,0 %)	13,5 % (5,9 %, 24,1 %)
12 mois	37,8 % (24,5 %, 51,0 %)	9,0 % (2,4 %, 21,1 %)
18 mois	37,8 % (24,5 %, 51,0 %)	9,0 % (2,4 %, 21,1 %)
24 mois	25,2 % (7,4 %, 48,2 %)	0,0 % (–, –) NE*
36 mois	0,0 % (–, –) NE	0,0 % (–, –) NE*
Rapport de risque (par rapport au placebo + azacitidine) (stratifié)	0,438	
IC à 95 %	(0,254 ; 0,757)	
valeur p pour RR = 1 (unilatéral)	0,0016	
* NE = Non évaluable. Par rapport à la population d'efficacité de l'essai clinique, une répartition égale entre les groupes de traitement a été observée chez les sujets CDx+, et le pourcentage d'événements entre les groupes était similaire à celui de la population d'efficacité de l'essai clinique. Le rapport de risque (RR) pour l'essai clinique était de 0,33 et statistiquement significatif (0,0011) (Table 14), le RR pour l'efficacité dans la population CDx+ était de 0,438 et statistiquement significatif (0,0016) (Table 15). Bien que le RR du CDx soit plus élevé que celui de l'efficacité de l'essai clinique, il y a tout de même une amélioration par rapport au placebo car les RR du CTA et du CDx sont < 1, ce qui signifie que le traitement est efficace et que les deux sont statistiquement significatifs. La SSE et les critères d'évaluation secondaires chez les patients CDx-positifs étaient cohérents avec les principaux résultats de l'essai clinique. L'<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit a démontré une concordance élevée avec le dosage d'étude clinique et a permis d'identifier efficacement les patients		

	atteints de LAM nouvellement diagnostiquée pouvant bénéficier d'une thérapie ciblée.
6.4 Résumé des données de performance provenant d'autres sources, le cas échéant	Sans objet.
6.5 Résumé global des performances et de la sécurité	Les performances et la sécurité de l'<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit reposent sur les éléments suivants : La validité scientifique a été démontrée sur la base d'une revue systématique de la littérature, d'une évaluation des données disponibles relatives à l'<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit et à sa destination, à la destination des alternatives médicales et aux avis/positions d'experts consensuels issus de directives internationales. Le rapport de validité scientifique conclut qu'il existe des preuves cliniques suffisantes pour démontrer la validité scientifique de l'<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit pour l'usage auquel il est destiné. Les performances analytiques ont été démontrées sur la base d'études atteignant les indicateurs de performance analytique requis (spécificité analytique, exactitude de la mesure (répétabilité et reproductibilité), interchangeabilité des lots, limite de détection, limite du blanc, plage d'entrée/plage de travail, contamination croisée, critères de collecte et de manipulation des échantillons et stabilité du dispositif) comme prévu dans le plan d'évaluation des performances. Le rapport sur les performances analytiques a conclu qu'il existe des preuves cliniques suffisantes des performances analytiques de l'<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit pour l'usage auquel il est destiné. Les performances cliniques ont été démontrées sur la base d'études de performances cliniques visant à déterminer les indicateurs de performances cliniques (sensibilité diagnostique, spécificité diagnostique et utilité clinique du traitement dans la population stratifiée) comme prévu dans le plan d'évaluation des performances.

	Une revue systématique de la littérature a également été réalisée ; toutefois, aucune preuve clinique n’a été identifiée. L’évaluation de la validité scientifique, des performances analytiques et des performances cliniques constitue la preuve clinique pour l’<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit. Les preuves cliniques fournissent également l’assurance valable que les exigences générales pertinentes (GR 1–20) des exigences générales en matière de sécurité et de performances (General Safety and Performance Requirements, GSPR), telles qu’énoncées à l’annexe I du règlement (UE) 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (IVDR), sont satisfaites lorsque le kit est utilisé conformément à sa destination prévue par le fabricant (QIAGEN) et conformément à son mode d’emploi. Les normes harmonisées pertinentes et d’autres normes pertinentes permettant de démontrer la conformité aux GSPR ont été appliquées. L’évaluation du rapport bénéfice/risque fondée sur une analyse systématique de la littérature et des bases de données, sur les activités d’évaluation des risques (évaluation des risques médicaux, évaluation des risques liés aux produits et aux procédés de fabrication), sur les activités de vigilance menées par QIAGEN et sur l’expérience acquise dans le cadre des tests diagnostiques de routine, soutient un rapport bénéfice/risque favorable pour l’<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit, compte tenu de l’état de l’art. Dans l’ensemble, l’évaluation des performances de l’<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit, lorsqu’il est utilisé conformément à sa destination et à son mode d’emploi, n’a identifié aucune lacune pour l’<i>ipsogen</i> IDH1 RGQ PCR Kit. L’analyse fournie dans le SVR et le PER est conforme à l’état actuel des connaissances et aucune question ou lacune non résolue n’a été identifiée en ce qui concerne les preuves cliniques. Aucune équivalence n’a été revendiquée.
6.6 Suivi des performances après commercialisation en cours ou prévus	Le suivi des performances après commercialisation (post-market performance follow-up, PMPF) est un processus continu qui soutient l’évaluation permanente des performances du dispositif et qui contribue à la confirmation de la sécurité, des performances et de la validité scientifique tout au long du cycle de vie du dispositif. La surveillance continue et systématique des performances cliniques et de la sécurité du dispositif est assurée par le cadre de surveillance après commercialisation établi par QIAGEN.

	Sur la base des preuves recueillies, qui démontrent que ce dispositif répond aux exigences d'évaluation des performances, le dosage est considéré comme sûr et efficace pour son utilisation prévue, et aucun risque résiduel inacceptable ne subsiste. Il a été conclu qu'aucune question ou lacune non résolue n'a été identifiée pour le dispositif qui nécessiterait d'être traitée par le biais d'études de PMPF.
7. Traçabilité métrologique des valeurs attribuées	
7.1 Explication de l'unité de mesure, le cas échéant	Sans objet.
7.2 Identification des matériaux de référence appliqués et/ou des procédures de mesure de référence d'ordre supérieur utilisées par le fabricant pour l'étalonnage du dispositif	Sans objet.

8. Profil et formation suggérés pour les utilisateurs

8.1 Profil et formation suggérés pour les utilisateurs

Ce produit est destiné à être utilisé uniquement par un personnel qualifié dans un environnement de laboratoire professionnel.

Historique des révisions

Numéro de révision du SSP	Date d'émission	Description de la modification	Révision validée par l'Organisme Notifié
01	Juin 2026	Certificat CE délivré	× Oui Langue de validation : Français ☐ Non (uniquement applicable pour la classe C (IVDR, article 48 (7)) pour laquelle le SSP n'est pas encore validé par l'organisme notifié)