



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 005-2021

**Panel NGS customizado para leucemias
mieloides agudas**

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 02 de febrero del 2021



Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias mieloides agudas	Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Virgilio Efrain Failoc Rojas

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias mieloides agudas; Lima, Febrero de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadeparteesvirtualufets@inen.sld.pe

Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias mleoides agudas	Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboracion: 2021	Versión: V.01

INDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	4
II. ANTECEDENTES	5
III. DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	7
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA.....	10
VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	19
VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	19
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	19
X. DISCUSIÓN	20
XI. CONCLUSIONES	21

**Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias
miloideas agudas**

Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

1. La Jefatura del Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular, en relación a la implementación de la prueba molecular “Panel Next Generation Sequencing (NGS) customizado para leucemias mieloides agudas”, ha solicitado la opinión técnica de la UFETS.
2. La leucemia mieloides aguda (LMA) requiere para su diagnóstico, la presencia de al menos un 20% de formas blásticas de origen mieloides en un aspirado de médula ósea o frotis de sangre. El incremento de casos ha pasado de 3.4 nuevos casos por 100,000 habitantes en 1975 a 4.4 casos nuevos por 100,000 habitantes en 2013.
3. Existen ciertas anomalías genéticas, que además sirve para clasificación y pronóstico de la enfermedad. Es así que las mutaciones de FLT3, IDH 1 y/o IDH2 pueden recibir una opción de tratamiento con inhibidores específicos de FLT3, inhibidores de IDH1 (ivosidenib) e IDH2 (enasidenib) según sea la mutación. La presencia de mutaciones de mal pronóstico como TP53, que surgen en recaídas, pueden permitir el inicio oportuno de búsqueda de donantes de médula ósea alogénico.
4. NGS es una tecnología innovadora, rápida y eficaz, que suele ser empleada como prueba de complemento diagnóstico para facilitar la selección de pacientes con alteraciones genéticas que a la fecha tienen un tratamiento dirigido aprobado y/o pueden ser enrolados en ensayos clínicos según su perfil genético.
5. En sumarios y guías recomiendan el uso de NGS para diagnóstico y clasificación de riesgo genético en pacientes con LMA. En relación a los marcadores tumorales y detección de enfermedades residuales mínimas recomiendan que se realicen mediante cariotipificación, FISH, PCR y nuevas técnicas de detección de mutaciones como NGS.
6. Los estudios indican que en pacientes con LMA, las mutaciones NPM1, FLT3, IDH1/IDH2 son las reportadas con más frecuencia (20% aproximadamente cada uno). Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y los análisis univariados sugirieron que las mutaciones de CEBPA, FLT3 y NPM1 podrían correlacionarse con el pronóstico. La sensibilidad y especificidad de NGS para detección mutaciones genéticas fue de 89.16% y 99.88%.
7. En el Perú se realizan paneles NGS. Las agencias reguladoras como la FDA han aprobado el uso de esta tecnología en diferentes plataformas de complemento diagnóstico, para neoplasias de tumores sólidos y hematológicos.
8. Los kits de reactivos (ASXL1, CEBPA, FLT3, IDH1, IDH2, NPM1, RUNX1) para implementar esta tecnología serían donados por la Sociedad Torsten Haferlach Leukemia Diagnostics Foundation y Sociedad Americana de Hematología, pero será necesario una evaluación del impacto económico a mediano-largo plazo para su continuidad una vez finalizado la donación.

Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias miloideas agudas		Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

9. Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el Comité de ETS, emite opinión favorable para el uso de los reactivos ASXL1, CEBPA, FLT3, IDH1, IDH2, NPM1, RUNX1 para el manejo de Leucemia Mieloide Aguda.

II. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por la Jefatura del Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular, en relación a la implementación de la prueba molecular “Panel Next generation sequencing (NGS) para Leucemia mieloide aguda”.

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Tecnología solicitada	Panel NGS customizado para detección genes ASXL1, CEBPA, FLT3, IDH1, IDH2, NPM1, RUNX1.
Tecnología alternativa en uso actual	Detección de mutaciones mediante PCR en tiempo real.
Indicación clínica solicitada	Pacientes con leucemia mieloide aguda(LMA)
Número de casos anuales	200 casos al año aproximadamente ¹ .

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda, el análisis de alteraciones genéticas con panel de genes: ASXL1, CEBPA, FLT3, IDH1, IDH2, NPM1, RUNX1 por NGS, permite estratificar el riesgo?

P	Pacientes adultos con Leucemia Mieloide Aguda
I	Panel de genes por NGS.
C	Detecciones convencionales
O	Sensibilidad, especificidad y utilidad clínica.

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

¹ CASOS NUEVOS DE CANCER REGISTRADOS EN INEN, PERIODO 2000-2017. https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/04/INEN-CASOS-NUEVOS-2000-2017_VF.pdf

Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias milooides agudas		Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021 Versión: V.01

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: Pubmed
 - Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta enero del 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PUBMED	<p>Árbol de búsqueda</p> <p>#1 P: (("leukemia, myeloid"[MeSH] OR ("leukemia"[Tiab] AND "myeloid"[Tiab]) OR "myeloid leukemia"[Tiab] OR ("leukemia"[Tiab] AND "myeloid"[Tiab]) OR "leukemia myeloid"[Tiab]) AND acute[Tiab]) OR ("leukemia, myeloid, acute"[Tiab] OR ("leukemia"[Tiab] AND "myeloid"[Tiab] AND "acute"[Tiab]) OR "acute myeloid leukemia"[Tiab] OR ("acute"[Tiab] AND "myeloid"[Tiab] AND "leukemia"[Tiab]))</p> <p>#2 I: ("High-Throughput Nucleotide Sequencing"[Mesh] OR NGS[Tiab] OR "next-generation sequencing"[tiab] OR "High-Throughput Nucleotide Sequencing"[Tiab] OR "next generation sequencing"[tiab] OR (Next AND Generation AND Sequen*))</p>	<p>Búsqueda: 125 Seleccionados: 6</p>

Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias miloideas agudas		Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01
#3 D: ("Real-Time Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Real-Time Polymerase Chain Reaction"[Tiab] OR (PCR[Tiab] AND "real-time"[Tiab]) OR (PCR AND real AND time))	#4 Tipo estudios: No se limitó por tipo de estudios		
Fecha de búsqueda 26/01/20			

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

5.1 ANTECEDENTES

El cáncer es una enfermedad con una base molecular muy amplia, ya que las células tumorales se caracterizan por numerosos cambios estructurales y funcionales respecto a las células normales. Estas variaciones no siempre son las mismas para cada tejido y tumor. A pesar de que la mayoría de los procesos cancerosos siguen un patrón común, hay genes concretos relacionados con distintos tumores. El desarrollo de las tecnologías de diagnóstico genético y de la bioinformática ha llevado a un mayor conocimiento sobre el origen y progresión del cáncer.

Así, se acepta que es la acumulación de diversas alteraciones genómicas (AGs) lo que subyace en los procesos cancerígenos y que existen algunas que cumplirían un rol crítico en el desencadenamiento del cáncer y el crecimiento del tumor. La identificación de estas AGs, conocidas como alteraciones drivers o conductoras, ha contribuido a una nueva forma de clasificar y caracterizar a los tumores malignos.

El diagnóstico de LMA requiere la presencia de al menos un 20% de formas blásticas de origen mieloide en un aspirado de médula ósea o en un frotis de sangre periférica. Independientemente del recuento de células blásticas, la LMA también se puede diagnosticar cuando existen ciertas anomalías genéticas, además, estas sirven para su clasificación y pronóstico². Es por esto que empieza a cobrar importancia los paneles completos de NGS para LMA.

La secuenciación de próxima generación (NGS) es una tecnología de secuenciación masiva en paralelo, que permite la secuenciación rápida, precisa y rentable de múltiples genes o incluso exomas y genomas completos en un solo día, y ha revolucionado la investigación genómica. Esto ha dado lugar a

² Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405.

Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias miloideas agudas	Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

cambios en la clasificación, la estratificación del pronóstico, el tratamiento y la evaluación de la respuesta de la LMA.

5.2 EPIDEMIOLOGÍA

Según el Globocan 2020, a nivel mundial la leucemia se encuentra dentro de las 15 primeras neoplasias con mayor incidencia y mortalidad, presentándose en el 2.5% de casos nuevos con cáncer y 3.1% de muertes³. Las tasas de incidencia de leucemia varían entre las regiones del mundo desde 1.3 hasta 14.2 casos por 100 mil habitantes. Las tasas más altas ocurren en Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia; las tasas más bajas ocurren en países del África⁴.

El Globocan 2020, reporta que en el Perú la leucemia ocupada el noveno y octavo puesto de mayor incidencia y mortalidad, representando el 3.6% de casos nuevos y 5.1% muertes. La tasa estandarizada de incidencia y mortalidad es de 7.2 y 4.9 por cada 100 000 habitantes respectivamente⁵, y la supervivencia global a cinco años calculada en el periodo de 2010 – 2015 fue de 40.5 % con una media de 0.8 años⁶. La leucemia es una neoplasia que afecta a más hombres que mujeres con una incidencia de 8.3 en varones y 6.2 en mujeres por cada 100 000 habitantes peruanos^{7,8}. Los tipos de leucemias quedan definidas por el tipo de células comprometidas: pueden ser de células linfoides (células B y células T) o mieloides (granulocíticas, eritroides y megacariocíticas); y además por la característica clínica del inicio de la enfermedad: aguda o crónica.

La LMA es una neoplasia que afecta predominantemente a hombres que mujeres en proporción de 5/3.4, con edad promedio de 67 años al diagnóstico, 83% de los casos son personas mayores de 45 años. A través del tiempo se ha observado incremento de nuevos casos de 3.4% cada año en los últimos 10 años, iniciando con 3.4 nuevos casos por 100,000 habitantes en 1975 a 4.4 casos nuevos por 100,000 habitantes en 2013⁹.

La tasa de curación del LMA es del 35 al 40% en pacientes menores de 60 años y del 5 al 15% en pacientes mayores de 60 años¹⁰. Los aspectos clínicos tienen gran relevancia para dirigir el tratamiento; no obstante, para lograr remisión completa y mayor supervivencia global, los mejores factores de pronóstico son los cambios genéticos ya que los datos citogenéticos e

³ Glococan Mundo 2020. [Internet]. [citado 27 de enero de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>

⁴ Curado MP et al. Cancer Incidence in Five Continents Volume IX (2007). IARC Scientific Publications N° 160. International Agency for Cancer Research (WHO) and International Association for Cancer Registries; Lyon, France

⁵ Glococan Peru 2020. [Internet]. [citado 27 de enero de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>

⁶ Tello-Vera S, Colchado-Aguilar J, Carpio-Vásquez W, Rodríguez-Gueorguiev N, Díaz-Vélez C. Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la seguridad social del Perú. Rev Venez Oncol. 2018;30(1):2-9.

⁷ Glococan Peru 2020. [Internet]. [citado 27 de enero de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>

⁸ Ministerio de Salud. Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2018 [Internet] MINSA: Perú; 2020. [citado 27 de enero del 2021] Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epublic/uploads/asis/asis_2020.pdf

⁹ National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia. Natl Cancer Inst.

¹⁰ Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Leucemia mieloide aguda. N Engl J Med. 2015; 373 (12): 1136-52.

Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias
miloideas agudas

Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión: V.01

inmunofenotípicos obtenidos por citometría de flujo, permiten la identificación de diferentes alteraciones moleculares y establecer grupos de riesgos 11,12,13,14

5.3. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Las pruebas citogenéticas son necesarias para la subclasificación de la enfermedad^{15,16}. En la iteración de la clasificación de tumores hematopoyéticos por la OMS en 2008, las categorías provisionales para la LMA se introdujeron ciertas mutaciones genéticas (NPM1 y CEPBA), y en el 2016 se incluyó además una sección adicional sobre neoplasias mieloides con predisposición a la línea germinal, que identifica mutaciones de la línea germinal en CEBPA, DDX41, RUNX1, ANKRD26, ETV6 o GATA217. En la práctica clínica, FLT3, NPM1 y CEPBA a menudo se analizan debido a su papel en la estratificación de casos de LMA con citogenética normal¹⁸. Sin embargo, en la secuenciación completa de LMA de novo, se ha identificado más de 2.300 mutaciones. Afortunadamente, solo alrededor de 20 genes están mutados significativamente.¹⁹

El avance en la genética ha permitido el desarrollo de tecnologías para la secuenciación del material genético, surgiendo opciones como la NGS. Esta ha proporcionado evidencia de la complejidad genética de múltiples tipos de tumores. Los resultados de los métodos NGS se pueden utilizar para identificar mutaciones presentes en el tumor de un paciente y determinar en qué clon se produce una mutación, esta tecnología puede ser empleada en muestras de tejido embebidos en parafina y también se vienen desarrollando con biopsias líquidas.^{14, 15, 16}

El estudio genómico de LMA permite conocer la clasificación de riesgo, pues quienes tienen el riesgo favorable (es decir, aquellos con *fusiones PML-RARA*, *RUNX*, o *MYH11-CBFB*) tienen resultados relativamente buenos con los regímenes de consolidación basados en quimioterapia, mientras que los

¹¹ Perea Durán G. Factores pronósticos en leucemia mieloide aguda: utilidad de los estudios inmunofenotípicos y moleculares [Internet]. Universidad Autónoma de Barcelona; 2011 [citado 27 de enero del 2021]. Disponible en: <https://ddd.uab.cat/record/127367>

¹² Fey MF, Buske C, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(suppl 6):vi138-vi143

¹³ De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J* 2016;6(7):e441.

¹⁴ Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998;92(7):2322-2333.

¹⁵ Zeisig BB, Kulasekararaj AG, Mufti GJ, So CW. SnapShot: Acute myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2012 Nov 13;22(5):698-698.e1. doi: 10.1016/j.ccr.2012.10.017. PMID: 23153541.

¹⁶ Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2013 Apr;88(4):318-27. doi: 10.1002/ajh.23404. PMID: 23526416.

¹⁷ Cazzola M. Introduction to a review series: the 2016 revision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2361-4. doi: 10.1182/blood-2016-03-657379. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27069255.

¹⁸ Zeisig BB, Kulasekararaj AG, Mufti GJ, So CW. SnapShot: Acute myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2012 Nov 13;22(5):698-698.e1. doi: 10.1016/j.ccr.2012.10.017. PMID: 23153541.

¹⁹ Cancer Genome Atlas Research Network, Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, Robertson A et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013 May 30;368(22):2059-74. doi: 10.1056/NEJMoa1301689. Epub 2013 May 1. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013 Jul 4;369(1):98. PMID: 23634996; PMCID: PMC3767041.

Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias miloideas agudas		Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

pacientes con un perfil de riesgo desfavorable (cariotipo de monosomía o alteraciones complejas) requieren trasplante alogénico durante la primera remisión para mejorar su pronóstico²⁰. La mayoría de los pacientes con LMA tienen un riesgo citogenético intermedio (FLT3, NPM1, CEBPA, IDH1/2, TET2 y KIT1). Ellos tienen una evolución variable, algunos pacientes evolucionan bien con la consolidación quimioterapéutica, pero otros tienen un resultado muy desfavorable.

Por lo tanto, la trazabilidad genómica de la LMA la hace apta para pruebas de secuenciación de próxima generación (NGS) clínicamente específicas. La comprensión de las frecuencias de mutaciones genéticas clave relacionadas con la LMA en diferentes subcategorías de diagnóstico es importante porque puede facilitar la selección de terapias dirigidas, ayudar a comprender las vías potenciales o el mecanismo de resistencia, y descubrir correlaciones clínicas relevantes.

Las mutaciones de FLT3, que surgen en un 10% de pacientes con recaída por LMA pueden recibir una opción de tratamiento con inhibidores específicos de FLT3, como midostaurina, gilteritinib u otros. De similar manera, inhibidores de IDH1 (ivosidenib) e IDH2 (enasidenib) según sea la mutación, pueden ser prescritas. Mutaciones de mal pronóstico como TP53 que surgen en recaída pueden permitir el inicio oportuno de búsqueda de donantes de médula ósea alogénico²¹.

En conclusión, cada paciente presenta una combinación de mutación genética única debido a la enorme cantidad de posibles combinaciones que existen. La presencia de subclones genéticamente diversos, tiene implicaciones para el diagnóstico, el pronóstico y la terapia. NGS es una tecnología que puede determinar estas alteraciones de manera eficaz.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

En la selección de los estudios se priorizaron los Sumarios, ETS, GPC y RS/MA las cuales se detallan a continuación:

a. SUMARIOS

- Uptodate²²: Next-generation DNA sequencing (NGS): Principles and clinical applications. En esta revisión reportan que la NGS es un tipo de tecnología de secuenciación de DNA que utiliza la secuenciación en paralelo de múltiples fragmentos pequeños de DNA para determinar la secuencia. Esta tecnología de "alto rendimiento" ha permitido un aumento dramático en la velocidad (y una disminución en el costo) a la que se puede secuenciar el genoma de un individuo. En esta revisión concluyen que a diferencia de la secuenciación de Sanger, la velocidad de

²⁰ Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KB, Mellink CH, Nieuwint A, Jotterand M, Hagemeijer A, Beverloo HB, Löwenberg B. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 10;26(29):4791-7.

²¹ Flach J, Shumilov E, Porret N, Shakhanova I, Legros M, Kronig MN, Joncourt R, Bacher U, Pabst T. Experiences with Next-Generation Sequencing in Relapsed Acute Myeloid Leukemia: A Patient Case Series. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020 Sep 1;12(1):e2020068.

²² Hulick PJ, Raby BA, Tirnauer JS. UpToDate® Next-generation DNA sequencing (NGS): Principles and clinical applications. Fecha de actualización: Agosto 2020. [Internet]. [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias miloideas agudas	Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

secuenciación y la cantidad de datos de secuencia de DNA generados con NGS son exponencialmente mayores y se producen a costos significativamente reducidos. Recomiendan que su uso debe ir de la mano con la capacitación del personal y de los médicos tratantes.

a. Guía de Práctica Clínica

Guía de Práctica Clínica de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés): Acute Myeloid Leukemia:²³ En su versión 3.2019. En esta guía que es parte de las Pautas de práctica clínica en oncología de la NCCN para la leucemia mieloide aguda, proporciona recomendaciones sobre el diagnóstico, la evaluación diagnóstica y las opciones de tratamiento para los pacientes jóvenes (<60 años) y mayores (≥ 60 años). En ese sentido, recomienda que todos los pacientes deben someterse a pruebas para detectar mutaciones genéticas, y se pueden obtener paneles de genes múltiples y análisis de NGS para desarrollar una evaluación pronóstico más completa. Complementa con que dependiendo del gen activado, se pueda dar la molécula de tratamiento más adecuada. La clasificación citogenética de riesgo, es la siguiente:

- Riesgo favorable: FLT3- ITD, DNMT3A y NPM1.
- Riesgo intermedio: FLT3, CEBPA
- Riesgo adverso: RUNX1

- Guía ASCO para Leucemia Mieloide Aguda²⁴.

La guía se enfoca en el manejo inicial de la enfermedad, y recomienda realizar el recuento diferencial manual, la citometría de flujo, la hibridación fluorescente in situ (FISH) y la NGS en la muestra de sangre periférica del paciente (en casos no se pueda realizar biopsia de médula ósea). En relación a los marcadores tumorales y detección de enfermedades residuales mínimas recomienda que se pueden realizar mediante cariotipificación, FISH, PCR y nuevas técnicas de detección de mutaciones como NGS, secuenciación de ARN y secuenciación de genoma completo. FISH y PCR pueden ser reemplazados por NGS en un futuro, acorde a la implementación de laboratorios.

c. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

Se encontraron 125 revisiones sistemáticas/meta-análisis y estudios originales en PUBMED, que tras la lectura de los resúmenes se seleccionó 06 estudios que cumplieran con nuestros criterios de inclusión, y se detalla a continuación:

²³ Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, Coutre SE, De Lima M, Fathi AT, Fiorella M, Foran JM, Hall AC, Jacoby M, Lancet J, LeBlanc TW, Mannis G, Marcucci G, Martin MG, Mims A, O'Donnell MR, Olin R, Peker D, Perl A, Pollyea DA, Pratz K, Prebet T, Ravandi F, Shami PJ, Stone RM, Strickland SA, Wieduwilt M, Gregory KM; OCN, Hammond L, Ogba N. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Jun 1;17(6):721-749.

²⁴ de Haas V, Ismaila N, Advani A, Arber DA, Dabney RS, Patel-Donnelly D, Kitlas E, Pieters R, Pui CH, Sweet K, Zhang L. Initial Diagnostic Work-Up of Acute Leukemia: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists and American Society of Hematology Guideline. J Clin Oncol. 2019 Jan 20;37(3):239-253.

Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias milooides agudas		Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021
		Versión: V.01
NOMBRE DEL ESTUDIO ORIGINAL	RESUMEN DEL ESTUDIO ORIGINAL	CALIDAD EVIDENCIA
Mutation profile and associated clinical features in Chinese patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia ²⁵	Estudio observacional que uso NGS en población china con LMA citogenéticamente normal. Se identificaron un total de 503 mutaciones de 39 genes en 145 (95.4%) pacientes. Nueve genes (NPM1, CEBPA, DNMT3A, GATA2, NRAS, TET2, FLT3, IDH2 y WT1) mutaron en más del 10% de los pacientes. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y los análisis univariados sugirieron que las mutaciones de CEBPA, FLT3-ITD, DNMT3A y WT1 podrían correlacionarse con el pronóstico, mientras que sólo las mutaciones de CEBPA ^{Abi} (Mutación bialélica de CEBPA), junto con la edad y el recuento de glóbulos blancos, pudieron seleccionarse en el análisis multivariado como factores independientes en la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos.	Calidad: Baja
Genetic Landscape of Acute Myeloid Leukemia Interrogated by Next-generation Sequencing: A Large Cancer Center Experience ²⁶	Estudio observacional que incluyó pacientes de EE.UU con LMA con análisis mutacional por NGS. Se encontró que 182 de los pacientes fueron evaluados con Genoptix (panel de 5 genes o el panel de 21 genes). El panel de FoundationOne evaluó a una minoría (n = 8) de pacientes, de las cuales 3 pertenecían a ambas plataformas. En 130/187 (70%) casos, hubo un promedio de 2.3 (0-7) mutaciones por caso. Mencionaron específicamente mutaciones en 32 genes, su importancia y coexistencia según se detecta en diferentes tipos de LMA. Los autores concluyen que la heterogeneidad genética de la LMA significa la importancia de adoptar un enfoque de medicina personalizada para el tratamiento de los pacientes con LMA.	Calidad: Baja

²⁵ Wang S, Zhang YX, Huang T, Sui JN, Lu J, Chen XJ, Wang KK, Xi XD, Li JM, Huang JY, Chen B. Mutation profile and associated clinical features in Chinese patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Int J Lab Hematol.* 2018 Aug;40(4):408-418. doi: 10.1111/ijlh.12802. Epub 2018 Mar 24. PMID: 29573577.

²⁶ Hussaini MO, Mirza AS, Komrokji R, Lancet J, Padron E, Song J. Genetic Landscape of Acute Myeloid Leukemia Interrogated by Next-generation Sequencing: A Large Cancer Center Experience. *Cancer Genomics Proteomics.* 2018 Mar-Apr;15(2):121-126. doi: 10.21873/cgp.20070. PMID: 29496691; PMCID: PMC5892606.

<p>Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias mileoides agudas</p>		<p>Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021</p>
<p>Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)</p>		<p>Elaboración: 2021</p>
		<p>Versión: V.01</p>
<p>Clinical Utility of a Next-Generation Sequencing Panel for Acute Myeloid Leukemia Diagnostics²⁷</p>	<p>Estudio observacional que incluyó población española con diagnóstico de LMA usando un panel de NGS. Se encontró que 112 pacientes se secuenciaron en Ion Torrent Proton y 53 pacientes en Ion Torrent PGM (3 de ellos se secuenciaron en ambas plataformas). La sensibilidad y especificidad de NGS para detección mutaciones genéticas fue de 89.16% y 99.88%. Detectaron mutaciones NPM1, CEBPA, NRAS, TET2, IDH2, TP53, FLT3, RUNX1, GATA2 y KIT, ASXL1; y un total de 4341 variantes (339 variantes en 18 de 19 genes se consideraron relevantes). Se analizó la capacidad del panel NGS para establecer la estratificación del riesgo de los pacientes según las clasificaciones pronósticas: El 46%, el 28% y el 26% de los pacientes pertenecían a los grupos de riesgo favorable, intermedio y desfavorable de la Red Europea de Leucemia (ELN, por sus siglas en inglés) del 2017, respectivamente; mientras que el 96.29% de los pacientes podría clasificarse según una categoría de la clasificación genómica de Papaemmanuil del 2016.</p>	<p>Calidad: Bajo</p>
<p>Next-generation sequencing of acute myeloid leukemia identifies the significance of TP53, U2AF1, ASXL1, and TET2 mutations²⁸</p>	<p>Estudio observacional en población de EE.UU con LMA en el que usaron NSG para evaluar la frecuencia y la importancia clínico-patológica de 19 genes: RUNX1, ASXL1, TET2, CEBPA, IDH1, IDH2, DNMT3A, FLT3, NPM1, TP53, NRAS, EZH2, CBL, U2AF1, SF3B1, SRSF2, JAK2, CSF3R y SETBP1. La mayoría de los casos consistieron en LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia (LMA-CRM; 39% de los pacientes) y LMA sin otra especificación (LMA-SOE; 33%), seguido de LMA con anomalías genéticas recurrentes (LMA-AGR; 18%) o LMA relacionadas con la terapia (LMA-T; 10%). El análisis mutacional demostró que las mutaciones TP53 están</p>	<p>Calidad: Bajo</p>

²⁷ Alonso CM, Llop M, Sargas C, Pedrola L, Panadero J, Hervás D, et al. Clinical utility of a next-generation sequencing panel for acute myeloid leukemia diagnostics. The Journal of Molecular Diagnostics. 2019;21(2):228-40

²⁸ Ohgami, R., Ma, L., Merker, J. et al. Next-generation sequencing of acute myeloid leukemia identifies the significance of TP53, U2AF1, ASXL1, and TET2 mutations. Mod Pathol 2015; 28, 706–714.

<p>Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias mileoides agudas</p>		<p>Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021</p>
<p>Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)</p>		<p>Elaboracion: 2021</p>
		<p>Versión: V.01</p>
	<p>asociadas con LMA de cariotipo complejo, mientras que las mutaciones ASXL1 y U2AF1 están asociadas con LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia. En el análisis univariado, las mutaciones en TP53 y U2AF1 mostraron importancia pronóstica con respecto a una sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE) deficiente ($p < 0.001$). Las mutaciones en TET2 y ASXL1 mostraron importancia pronóstica con respecto a una SG deficiente ($p = 0.017$ y $p = 0.025$, respectivamente) pero no en SLE ($p = 0.092$ y $p = 0.069$) o remisión clínica ($p > 0.2$), sin embargo, tanto para TP53 como para U2AF1, las mutaciones en estos genes se asociaron con ausencia de remisión clínica ($p < 0.03$).</p>	
<p>Mutation profiling of 19 candidate genes in acute myeloid leukemia suggests significance of DNMT3A mutations²⁹</p>	<p>Este estudio realizó secuenciamiento masivo a una población de Corea del Sur con LMA para 19 genes: FLT3, DNMT3A, NPM1, TET2, RUNX1, CEBPA, WT1, IDH1, IDH2, NRAS, ASXL1, SETD2, PTPN11, TP53, KIT, JAK2, KRAS, BRAF y CBL. Se encontró que 77 personas tenían LMA citogenéticamente normal (LMA-CN), 26 eran LMA citogenéticamente anormal (LMA-CA) y 11 tenían resultados citogenéticos faltantes o no concluyentes. Encontraron que más del 80% (92) de los pacientes tenían al menos una mutación de los genes probados. Hubo una alta exclusividad de las mutaciones en LMA-CN en comparación con LMA-CA (22.1% versus 0%). En LMA-CN, FLT3-ITD fue la mutación más común (36.4%), seguida de las mutaciones NPM1 y DNMT3A (29.9% y 22.1%, respectivamente). La mutación RUNX1 se asoció con una baja tasa de remisión completa (57.1% frente a 100%, $p = 0.001$). Las mutaciones NRAS y DNMT3A se asociaron con tasas elevadas de recaída (41.7% vs.</p>	<p>Calidad: Bajo</p>

29 Shin SY, Lee ST, Kim HJ, Cho EH, Kim JW, Park S, Jung CW, Kim SH. Mutation profiling of 19 candidate genes in acute myeloid leukemia suggests significance of DNMT3A mutations. *Oncotarget*. 2016 Aug 23;7(34):54825-54837. doi: 10.18632/oncotarget.10240. PMID: 27359055; PMCID: PMC5342384.

Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias milooides agudas		Código: UFETS-ENEN.RR N° 005-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01
	100% con $p=0.037$ y 38.9% vs. 80.0% con $p=0.034$, respectivamente). La mutación DNMT3A se asoció significativamente con sobrevida global (SG) y supervivencia libre de recaídas corta en un modelo de regresión de Cox multivariante.		
Next Generation Sequencing in AML— On the Way to Becoming a New Standard for Treatment Initiation and/or Modulation ³⁰	<p>Estudio con el objetivo de brindar una síntesis de la evidencia científica actual sobre el uso de la NGS para diagnóstico, estratificación del riesgo, planificación del tratamiento y evaluación de la LMA. La Red Europea de Leucemia (ELN) y las pautas actuales de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan las pruebas de genes para todos los pacientes con LMA recién diagnosticada. La puntuación de PINAOS según el estado mutacional de NPM, FLT3-ITD y CEBPA puede subclasificar la LMA en enfermedad de riesgo bajo, intermedio y alto con una tasa de sobrevida global (SG) correspondiente a 5 años del 74%, 28% y 3% ($p<0.001$), respectivamente. La clasificación de la ELN, en el que usando los resultados de la citogenética convencional y las mutaciones de un solo gen en NPM 1, FLT3, CEBPA bialélico, RUNX, ASXL1 y TP53, puede determinar tres niveles de riesgo (favorable, intermedio y adverso). En cuanto a tratamiento, el uso de perfiles moleculares basados en NGS ha sido usado para la selección de agentes específicos. Respecto a la evaluación de respuesta y seguimiento, en comparación con la PCR – tiempo real, los paneles NGS tienen la ventaja de cubrir una gama más amplia de genes. La detección de mutaciones en NRAS, PTPN11, KIT y KRAS se asoció con una tasa alta de recaída (55.4% frente a 31.9%; índice de riesgo 2.14; $p <0.001$) y tasas bajas de supervivencia sin recaída (36.6% frente a 58.1%; índice de riesgo de recaída o muerte 1.92; $p<0.001$). Los</p>	Calidad: evaluable	No

30 Leisch M, Jansko B, Zaborsky N, Greil R, Pleyer L. Next Generation Sequencing in AML-On the Way to Becoming a New Standard for Treatment Initiation and / or Modulation? Cánceres (Basilea). 21 de febrero de 2019; 11 (2): 252.

Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias milooides agudas		Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01
	<p>autores concluyeron que el NGS constituye una herramienta importante para comprender la patogénesis de la LMA y la posible alteración clonal inducida durante el tratamiento, por ello, las mutaciones detectadas serán útiles para estadificar la enfermedad y tomar mejores decisiones para el tratamiento.</p>		

ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS:

- Wang et al realizaron un estudio en el 2018 en el que usando NGS, detectaron el patrón de mutación de 39 genes en 152 pacientes chinos con LMA con citogenética normal. Se identificaron un total de 503 mutaciones de 39 genes en 145 (95,4%) pacientes, con una mediana de 3 (1-4) mutaciones por caso. Las altas tasas de mutación de los genes CEBPA y GATA2 junto con la baja frecuencia de mutación de FLT3-ITD parecían ser características distintivas de los pacientes chinos. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y los análisis univariados sugirieron que las mutaciones de CEBPA, FLT3-ITD, DNMT3A y WT1 podrían correlacionarse con el pronóstico, mientras que sólo las mutaciones de CEBPA^{bi} (Mutación bialélica de CEBPA), junto con la edad y el recuento de glóbulos blancos, pudieron seleccionarse en el análisis multivariado como factores independientes en la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de eventos (SLE). Las mutaciones de los genes que codifican los modificadores epigenéticos, como ASXL1, TET2 y DNMT3A, fueron más adquiridas en los pacientes de edad avanzada (>60 años) cuya supervivencia fue peor que los pacientes jóvenes (SG estimada a 3 años: 25.2% frente a 53.0%, $p = 0.017$; SLE estimada a 3 años: 19.0% frente a 48.5%, $p = 0.019$). Este estudio presentó limitaciones en su validez externa pues no se definió la población objetivo, no hubo un cálculo de tamaño muestral, así como no se mencionan los procedimientos para el enrolamiento, finalmente se incluyó una población atendida en un solo hospital del China lo que podría limitar su extrapolación a otros contextos clínicos en el mundo.
- Hussaini et al realizaron un estudio en el 2018 en el que incluyó 187 pacientes en EE.UU con LMA con análisis mutacional por NGS. Se detectaron mutaciones en 32 genes: ASXL1 tuvo la tasa de mutación más alta (20,7%) en toda la cohorte, seguida de TET2 (15,3%), RUNX1 (15,2%), DNMT3A (14,8%) y TP53 (14,4%), IDH2 (12%), NRAS (11,9%), FLT3 (11%) y NPM1 (11%). Se detectó al menos una mutación genética no sinónima y hubo un promedio de 2.3 (0-7) mutaciones por caso. Los genes que mutaron con más frecuencia en la LMA fueron ASXL1 y RUNX1 (5,3% de co-ocurrencia), TET2 (5,1% de co-ocurrencia) o NRAS (5,1% de co-ocurrencia). DNMT3A fue más comúnmente co-mutado con NPM1 (4.6% de co-ocurrencia), IDH2 (4% de co-ocurrencia) o TET2 (3.4% de co-ocurrencia). No se encontró que la co-ocurrencia fuera específica o significativamente enriquecida en ninguna subcategoría de LMA. Los autores concluyen que la heterogeneidad genética de la LMA significa la importancia de adoptar un enfoque de medicina personalizada para el tratamiento de los pacientes con LMA. Este estudio realizó una selección consecutiva de casos, no especifican sus criterios de inclusión, cegamiento del

Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias milooides agudas		Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

uso de la prueba o cálculos estadísticos del tamaño de la prueba, su extrapolación podría estar limitado a otras realidades clínicas diferentes a EEUU.

- Alonso et al realizaron un estudio en el 2019 en el que incluyeron 162 pacientes españoles con diagnóstico de LMA usando un panel de NGS. Se encontró que 112 pacientes se secuenciaron en un Ion Torrent Proton y 53 pacientes en Ion Torrent PGM (3 de ellos se secuenciaron en ambas plataformas). La sensibilidad y especificidad de NGS para detección de mutaciones genéticas fue de 89.16% y 99.88%, respectivamente. La concordancia entre NGS y otras técnicas convencionales fue del 100%, pero el empleo de NGS pudo identificar mutaciones clínicamente más relevantes como NPM1, CEBPA, NRAS, TET2, IDH2, TP53, FLT3, RUNX1, GATA2 y KIT, ASXL1; y un total de 4341 variantes (339 variantes en 18 de 19 genes se consideraron relevantes). El panel de NGS pudo analizar más genes (88.89%) en un único ensayo que utilizó cantidades limitadas de ADN en comparación a las técnicas de biología molecular convencionales (45.7%). Se analizó la capacidad del panel NGS para establecer la estratificación del riesgo de los pacientes según las clasificaciones pronósticas (European Leukemia Net del 2017 y Papaemmanuil del 2016). El 46%, el 28% y el 26% de los pacientes pertenecían a los grupos de riesgo favorable, intermedio y desfavorable del ELN de 2017, respectivamente; mientras que el 96,29% de los pacientes podría clasificarse según una categoría de la clasificación genómica de Papaemmanuil. El estudio mostró limitaciones en su validez externa pues no hubo un cálculo de tamaño muestral y se incluyó una población atendida en un solo hospital del EE. UU lo que podría limitar su extrapolación a otros contextos clínicos.
- Ohgami et al realizaron un estudio en 93 pacientes con LMA de EE.UU en el que usaron NSG para evaluar la frecuencia y la importancia clínico-patológica de 19 genes: RUNX1, ASXL1, TET2, CEBPA, IDH1, IDH2, DNMT3A, FLT3, NPM1, TP53, NRAS, EZH2, CBL, U2AF1, SF3B1, SRSF2, JAK2, CSF3R y SETBP1. La mayoría de los casos consistieron en LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia (LMA-CRM; 39% de los pacientes) y LMA sin otra especificación (LMA-SOE; 33%), seguido de LMA con anomalías genéticas recurrentes (AML-AGR; 18%) o LMA relacionadas con la terapia (LMA-T; 10%). El análisis mutacional demostró que las mutaciones TP53 están asociadas con LMA de cariotipo complejo y pueden mostrar importancia pronóstica con respecto a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) ($p=0.013$) y una tendencia hacia una peor Supervivencia global (SG) ($p=0.153$), mientras que las mutaciones ASXL1 y U2AF1 están asociadas con LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia ($p<0.001$). En el análisis univariado, las mutaciones en TP53 y U2AF1 mostraron importancia pronóstica con respecto a una supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) deficiente ($p<0.001$). Las mutaciones en TET2 y ASXL1 mostraron importancia pronóstica con respecto a una SG deficiente ($p=0.017$ y $p=0.025$, respectivamente) pero en SLE ($p=0.092$ y $p=0.069$) o remisión clínica ($p>0.2$), sin embargo, tanto para TP53 como para U2AF1, las mutaciones en estos genes se asociaron con ausencia de remisión clínica ($p<0.03$). El estudio mostro limitaciones en su validez externa pues la población objetivo sería solo la adulta mayor.
- Shin et al realizaron un estudio en el 2016 con secuenciamiento masivo a 114

Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias milooides agudas		Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

pacientes de Corea del Sur con LMA, para 19 genes: FLT3, DNMT3A, NPM1, TET2, RUNX1, CEBPA, WT1, IDH1, IDH2, NRAS, ASXL1, SETD2, PTPN11, TP53, KIT, JAK2, KRAS, BRAF y CBL. Se encontró que 77 tenían LMA citogenéticamente normal (LMA-CN), 26 eran LMA citogenéticamente anormal (LMA-CA) y 11 tenían resultados citogenéticos faltantes o no concluyentes. Encontraron que más del 80% (92) de los pacientes tenían al menos una mutación de los genes estudiados. Se encontraron mutaciones RUNX1 en 13 casos (15 variaciones), WT1 en 13 casos (11,4%), NRAS en 10 casos (7,9%), PTPN11 en 4 casos (3,5%), KIT en 2 casos, TP53 en 3 casos. Hubo una alta exclusividad de las mutaciones en LMA-CN en comparación con LMA-CA (22.1% versus 0%). En LMA-CN, FLT3 -ITD fue la mutación más común (36.4%), seguida de las mutaciones NPM1 y DNMT3A (29.9% y 22.1%, respectivamente). La mutación RUNX1 se asoció con una baja tasa de remisión completa (57.1% frente a 100%, $p=0.001$). Las mutaciones NRAS y DNMT3A se asociaron con tasas elevadas de recaída (41.7% vs. 100% con $p=0.037$ y 38.9% vs. 80.0% con $p=0.034$, respectivamente). La mutación DNMT3A se asoció significativamente con sobrevida global (SG) y supervivencia libre de recaídas corta en un modelo de regresión de Cox multivariante. La limitación de este estudio sería el poco tamaño de muestra de un solo centro, que podría no ser extrapolable a toda la población.

- Leisch et al, en su estudio, tuvo el objetivo de brindar una síntesis de la evidencia científica actual sobre el uso de la NGS para diagnóstico, estratificación del riesgo, planificación del tratamiento y evaluación de la LMA. La Red Europea de Leucemia (ELN, por sus siglas en inglés) y las pautas actuales de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN, por sus siglas en inglés) recomiendan las pruebas de genes para todos los pacientes con LMA recién diagnosticada. La puntuación de PINA_{OS} según el estado mutacional de NPM, FLT3-ITD y CEBPA puede subclasificar la LMA en enfermedad de riesgo bajo, intermedio y alto, con una tasa de sobrevida global (SG) correspondiente a 5 años del 74%, 28% y 3% ($p<0.001$), respectivamente. La clasificación de la European Leukemia Net (ELN) en el que usando los resultados de la citogenética convencional y las mutaciones de un solo gen en NPM 1, FLT3, CEBPA bialélico, RUNX, ASXL1 y TP53 se puede determinar tres niveles de riesgo (favorable, intermedio y adverso). Las mutaciones detectadas en 8 estudios por NGS que inician a una frecuencia alélica de variante baja (incluidas TET2, DNMT3A, GNAS, ASXL1, SF3B1, PPM1D) generalmente ocurren al principio de la evolución de la enfermedad y no son suficientes para causar LMA perse. En cuanto a tratamiento, el uso de perfiles moleculares basados en NGS ha sido usado para la selección de agentes específicos como por ejemplo, en pacientes con mutaciones en DNMT3A parecen responder mejor a los agentes hipometilantes, y la decitabina (en comparación con la quimioterapia) puede mitigar el impacto pronóstico negativo de las mutaciones TP53 y el cariotipo adverso. Respecto a la evaluación de respuesta y seguimiento, en comparación con la PCR-RT, los paneles NGS tienen la ventaja de cubrir una gama más amplia de genes. Las mutaciones previas al tratamiento aún eran detectables por NGS en el 51,4% de los pacientes después de la quimioterapia de inducción. Por otro lado, la detección de mutaciones en NRAS, PTPN11, KIT y KRAS se asoció con una tasa de recaída significativamente mayor (55.4% frente a 31.9%; índice de riesgo 2.14; $p < 0.001$), así como tasas más bajas de supervivencia sin recaída (36.6% frente a 58.1%; índice de riesgo de recaída o muerte 1.92; $p < 0.001$) y

Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias milooides agudas		Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

supervivencia general (41.9% frente a 66.1%; índice de riesgo para muerte 2.06; $p < 0.001$). Las mutaciones en NRAS, PTPN11, KIT y KRAS se asociaron independientemente con una peor supervivencia en el análisis multivariado (índice de riesgo de muerte 1.64; $p = 0.003$). Los autores concluyeron que el NGS constituye una herramienta importante para comprender la patogénesis de la LMA y la posible alteración clonal inducida durante el tratamiento, por ello, las mutaciones detectadas serán útiles para estadificar la enfermedad y tomar mejores decisiones para el tratamiento. Este estudio al ser una revisión narrativa, no se puede realizar una evaluación de calidad de evidencia.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

La detección de mutaciones somáticas a través de la secuencia por NGS es una tecnología que puede ser incluida en el INEN a través del paso para su uso del panel NGS en detección de neoplasias hematológicas. Además, los reactivos serían un donativo de la Sociedad Torsten Haferlach Leukemia Diagnostics Foundation y Sociedad Americana de Hematología.

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

En nuestra institución no contamos al momento con paneles NGS, sin embargo se ha aprobado una ETS para el uso de NGS para tumores sólidos. Por otro lado, el costo del envío según el informe enviado por el departamento solicitante, sería parte de donativos de la Torsten Haferlach Leukemia Diagnostics Foundation y Sociedad Americana de Hematología quienes costarían todo, siendo un total de 9872.35 soles.

La secuenciación de genes mediante NGS se convertirá en una herramienta valiosa para lograr la medicina de precisión, y en leucemia es una opción para su uso³¹. Opciones de tratamiento, especialmente para pacientes con leucemias, donde las mutaciones genéticas juegan un papel crítico en la carcinogénesis tendrán que ser desarrolladas y ofertadas. Sin embargo, sigue habiendo una serie de cuestiones que requieren atención con respecto a la aplicación de la tecnología NGS para el tratamiento del cáncer en los sistemas sanitarios actuales, como la eficacia de la terapia molecular dirigida basada en la información genética de los pacientes.

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos - USA)	EMA (Agencia Europea de Medicamentos)	DIGEMID

³¹ Levine RL, Valk PJM. Next-generation sequencing in the diagnosis and minimal residual disease assessment of acute myeloid leukemia. Haematologica. 2019 May;104(5):868-871.

Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias mieloides agudas		Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01
NGS	La FDA a través de diferentes informes ha aprobado el uso de la tecnología NGS a través de Guardant360 ³² (cáncer de pulmón) así como FoundationOne CDx que es un panel NGS para diagnóstico de 324 genes para diferentes tipos de tumores hematológicos.	El comité de Buenas Prácticas de Farmacogenómica en el 2018 ³³ elaboró los pasos del protocolo de uso de NGS desde extracción de ADN, procesamiento de ADN, y generación de lecturas de secuencias.	El uso de los kits para detección de mutaciones por medio del panel NGS está aprobado y avalado por DIGEMID, pues de acuerdo a la Primera Disposición Complementaria Transitoria del D.S. N° 001-2012-SA se establece que los dispositivos médicos de diagnóstico in vitro, no requieren registro sanitario.

X. DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la Health Technology Assessment International (2018)³⁴ para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

La calidad de evidencia evaluada con metodología GRADE para el uso de NGS en leucemias mieloides agudas fue Baja. Se consideró las principales limitaciones de los estudios como sesgo en la selección de participantes y sesgo en el uso de la prueba índice, por lo que los estudios no pudieron mostrar un gran efecto. Esta valoración de la calidad indica que los valores diagnósticos encontrados pueden ser sustancialmente diferentes al efecto estimado.

La magnitud del beneficio es a favor, pues se mejorará la precisión en el diagnóstico y pronóstico, ya que se evaluarán las variaciones genómicas de leucemias mieloides agudas, que permiten una mejor clasificación de riesgo, lo cual repercute en que el paciente pueda adquirir un tratamiento adecuado. El estudio que incluyó sensibilidad y especificada indica que NGS tiene una alta performance diagnóstica.

³² FDA. <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/guardant360-cdx-p200010>

³³ European Medicines Agency. Guideline on good pharmacogenomic practice. 2018. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacogenomic-practice-first-version_en.pdf

³⁴ Pichon-Riviere, A., Garcia-Marti, S., Oortwijn, W., Augustovski, F., & Sampietro-Colom, L. (2019). Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latino-América: Desarrollo de marcos de valor para informar la priorización de recursos sanitarios. *International Journal of Technology Assessment in HealthCare*, 35(1), 69-74.

Revisión Rápida N° 005-2021. Panel NGS customizado para leucemias miloideas agudas		Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

El departamento solicitante mencionó que la Sociedad Americana de Hematología da acceso a tratamientos oportunos y personalizados en los casos de LMA, por ello realizan los paneles de NGS. Así mismo, el departamento solicitante mencionó que este panel customizado, no necesariamente será el que finalmente adopte el instituto para su implementación como institución, sino que este podría variar en relación a la nueva evidencia científica que se genere y en consenso con oncología médica, ya que es también un área usuaria.

El impacto económico de esta prueba para el INEN es incierto, es necesario realizar un análisis de impacto presupuestario para estimar cuantitativamente el gasto sanitario del uso de esta prueba en la población con Leucemia Mieloide Aguda. La UFETS, recomienda realizar el análisis de impacto presupuestario debido a que los costos serán cubiertos por el consorcio aproximadamente por 2 años.

XI. CONCLUSIONES

- Dentro de la búsqueda, se encontró evidencia de la utilidad del NGS para la detección de genes alterados para iniciar terapia individualizada, en uno de ellos se observó que el uso de NGS permitía a los pacientes tener una terapia individualizada que mejoraba la sobrevida.
- La sensibilidad y especificidad de NGS para la detección de mutaciones genéticas (a través de líneas celulares por extracción de ADN) fue de 89.16%(87.55%-90.77%) y 99.88%(99.87%-99.90%).
- Los genes a considerar en el panel ASXL1, CEBPA, FLT3, IDH1, IDH2, NPM1, RUNX1, han sido reportado dentro de los más comunes o los más representativos que se pueden expresar y estimar a través de NGS.
- Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el Comité de ETS, emite opinión favorable para el uso de la tecnología NGS en leucemia mieloide aguda pues los paneles genéticos a considerar son completos, los más frecuentes y los más usados según la literatura científica. Es necesario una evaluación de impacto económico para evaluar su uso a mediano-largo plazo.