



PERÚ

Sector Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N°04-2020

DetECCIÓN DE MUTACIONES DEL GEN EGFR EN ADN CIRCULANTE (BIOPSIA LÍQUIDA - IVD)

Lima, 17 Agosto de 2020

Jefatura Institucional - INEN

Unidad funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - UFETS





PERÚ

Sector Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

Directorio:

Eduardo Tomás Payet Meza
Jefe del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Karina Mayra Aliaga Llerena
Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Equipo Técnico:

Marina Janeth Egoavil Guerra

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° 04-2020. Detección de mutaciones del gen EGFR en ADN circulante (Biopsia líquida - IVD); Lima, Agosto de 2020.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias UFETS
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Av. Angamos Este 2520, Surquillo
15038.
Lima, Perú
<http://www.inen.sld.pe>
mesadeparteshvirtualufets@inen.sld.pe





“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

INDICE

Directorio:	1
Equipo Técnico:	1
Fuente de financiación:	1
Conflicto de intereses:.....	1
Citación:	1
Correspondencia:.....	1
I. ANTECEDENTES	4
II. DATOS DE LA SOLICITUD.....	4
III. DATOS DE LA TECNOLOGÍA	4
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN.....	4
a. PREGUNTA CLÍNICA.....	4
b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN.....	4
Fuentes de información:.....	5
Términos de Búsqueda.....	5
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	6
5.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	7
5.2 TERAPIA PARA EL CÁNCER DE PULMÓN AVANZADO CON MUTACIÓN DEL EGFR. 7	
5.3. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA.....	8
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA	9
a. SUMARIOS	10
c. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	13
VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	18
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO.....	19





“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

a. AGENCIAS REGULADORAS19

X. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS20

XI CONCLUSIONES.....21



**I. ANTECEDENTES**

Solicitud presentada por la Jefatura del Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular, en relación a la implementación de la prueba molecular "Detección de Mutaciones del gen EGFR en ADN circulante" *.

(*) A partir de ahora llamada "Biopsia líquida"

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Tecnología solicitada	Detección de Mutaciones del gen EGFR en ADN circulante (Biopsia líquida).
Solicitante	Jefatura del Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular.

III. DATOS DE LA TECNOLOGÍA

Nombre de la Tecnología	Detección de Mutaciones del gen EGFR en ADN circulante (Biopsia líquida).
Tecnología alternativa en uso actual	Detección de mutaciones del gen EGFR en muestras de tejido embebido en parafina.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**a. PREGUNTA CLÍNICA**

¿En pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, la biopsia líquida de ADN circulante, en comparación a la biopsia en parafina, permite la detección de mutaciones de EGFR?

P	Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico.
I	Biopsia líquida de ADN circulante.
C	Biopsia en parafina.
O	Sensibilidad, especificidad, utilidad clínica y seguridad.

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**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





“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: Pubmed y Google scholar
 - 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, NICE, 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 y publicados en los últimos 10 años. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta Agosto 2020.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PUBMED	<p>Árbol de búsqueda</p> <p>#1 P: (("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Tiab] OR ("Non-Small Cell"[Tiab] OR "Non-Small-Cell"[Tiab] OR "Non Small Cell"[Tiab]) AND (Neoplas*[Tiab] OR Carcinoma[TIAB] OR Cancer*[TIAB] OR Malignan*[Tiab]))</p> <p>#2 I: ("Liquid Biopsy"[Mesh] OR "Liquid Biopsy"[Tiab] OR (Biops*[Tiab] AND liquid[Tiab]))</p> <p>#3 D: ("EGFR mutation"[Tiab] OR (EGFR[Tiab] AND mutation[Tiab]))</p> <p>#4 Tipo estudios: (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])) OR ("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB]))</p> <p>Fecha de búsqueda 29/07/20</p>	MET/RS: 5





“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

	<p>Filtros: In the last 10 years</p> <p>Resultado: #1 AND #2 AND #3 # 4 Filters: in the last 10 years</p> <p>((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Tiab] OR ("Non-Small Cell"[Tiab] OR "Non-Small-Cell"[Tiab] OR "Non Small Cell"[Tiab]) AND (Neoplas*[Tiab] OR Carcinoma[TIAB] OR Cancer*[TIAB] OR Malignan*[Tiab])) AND ("Liquid Biopsy"[Mesh] OR "Liquid Biopsy"[Tiab] OR (Biops*[Tiab] AND liquid[Tiab])) AND ("EGFR mutation"[Tiab] OR (EGFR[Tiab] AND mutation[Tiab])) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) OR ("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB))))))</p>	
Google Scholar	<p>Estrategia final:</p> <p>("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR (("Non-Small-Cell Lung" OR ("Non Small-Cell Lung" OR "Non Small Cell Lung") AND (Neoplasm* OR Carcinoma OR Cancer* OR Malignant*))) AND (Liquid Biopsy) AND ("EGFR mutation") AND ("systematic review" AND "Meta Analyses")</p> <p>Filtro: Intervalo del 2010 al 2020</p>	1550 resultados

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El cáncer es un problema de salud pública, debido a que es una forma indirecta de medir el desarrollo económico de un país. Así se tiene que, en países con menor desarrollo económico, existe mayor tasa de incidencia y mortalidad, mientras que, en los países desarrollados, la incidencia es inversamente proporcional a la mortalidad¹. Así mismo los Años de Vida Saludables perdidos (AVISA) por cáncer lo sitúan en el sexto lugar de carga por enfermedad, y la población afectada es sobre todo la económicamente activa, según un estudio realizado por el Ministerio de Salud (MINSa) en el 2018².

El cáncer de pulmón lidera a nivel mundial tanto en morbilidad como en mortalidad. En nuestro país ocupa el sexto lugar en morbilidad y segundo en mortalidad⁴⁻³.

El cáncer de pulmón (CP) se origina en las células del epitelio respiratorio o parénquima

¹ Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN 2018;68:394–424

²Documento Carga de Enfermedad en el Perú. [Internet]. [citado 17 de julio de 2020]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/315254/1.pdf>

³Glococan Peru 2018. [Internet]. [citado 17 de julio de 2020].Disponible en: <https://qco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>





“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

pulmonar. Existen dos grandes categorías que difieren en estadiaje, manejo y pronóstico; el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) derivadas de células con características neuroendocrinas y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), que a su vez se divide en tres histologías principales: Adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y de células grandes.⁴

5.1 EPIDEMIOLOGÍA

El CP es la neoplasia más frecuente en el mundo, para el año 2018 se reportaron 2.1 millones de nuevos casos y causó una mortalidad aproximada de 1.8 millones de muertes, lo cual lo convierte en el cáncer con mayor mortalidad⁴. Según el reporte de Globocan 2018, en el Perú se diagnosticaron 3210 nuevos casos y es la segunda causa de muerte, detrás del cáncer gástrico⁵. Por otro lado en INEN se han reportado en el año 2018, 447 nuevos casos de CP en ambos sexos, de los cuales se registraron 257 casos nuevos por año en el sexo femenino y 190 casos nuevos por año en el sexo masculino, de los cuales alrededor del 60% son estadíos avanzados.⁵

El Receptor del Factor de Crecimiento Epidermal (EGFR) juega un rol muy importante en la oncogénesis del cáncer de pulmón. La frecuencia de la presencia de mutaciones del gen EGFR en la población de pacientes con cáncer de pulmón es variable en el mundo, siendo aproximadamente 10% en la población caucásica y hasta 60% en la población asiática. En el Perú la incidencia de mutaciones del EGFR ha sido reportada en aproximadamente 40%⁶.

5.2 TERAPIA PARA EL CÁNCER DE PULMÓN AVANZADO CON MUTACIÓN DEL EGFR.

El cáncer de pulmón generalmente se presenta en etapas avanzadas de la enfermedad y la supervivencia a los 5 años sigue siendo menos del 10%⁷. Sin embargo, el descubrimiento de alteraciones moleculares que comandan el fenómeno de carcinogénesis en cáncer de pulmón, que involucran a mutaciones en el gen del Factor de Crecimiento Epidermal (EGFR) ó rearrreglo del gen de la Kinasa de Linfoma Anaplásico (ALK), entre otros, ha sentado la base del tratamiento personalizado en cáncer de pulmón a través del uso de diferentes inhibidores tirosina quinasa (ITK)^{8,9}.

Está demostrada la superioridad de los ITK de primera y segunda generación sobre quimioterapia en el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón EGFR mutado. Sin embargo, de manera irremediable en un promedio de 12 a 14 meses los pacientes en tratamiento con ITK desarrollan progresión de enfermedad^{10, 11, 12}. Se han documentado

⁴ Carcinomas - Revista de Investigación Oncológica Oncosalud. [Internet]. [citado 17 de Julio de 2020]. Disponible en: <https://www.oncosalud.pe/direccion-cientifica-academica/guias-practica-clinica-auna/>

⁵ INEN-2009-2018.pdf [Internet]. [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/12/INEN-2009-2018.pdf>

⁶ Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR Mutation Incidence in Non-small-cell Lung Cancer of adenocarcinoma histology: A systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res* 2015;5:2892-11

⁷ Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2:706-14.

⁸ Cheng L, Alexander RE, MacLennan GT, et al.. Molecular pathology of lung cancer: Key to personalized medicine.. *Mod Pathol.* 2012;25:347-69.

⁹ Lynch, T.J.; Bell, D.W.; Sordella, R.; Gurubhagavatula, S.; Okimoto, R.A.; Brannigan, B.W.; Harris, P.L.; Haserlat, S.M.; Supko, J.G.; Haluska, F.G.; et al.. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 2129–2139.

¹⁰ Maemondo, M.; Inoue, A.; Kobayashi, K.; Sugawara, S.; Oizumi, S.; Isobe, H.; Gemma, A.; Harada, M.; Yoshizawa, H.;



“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

muchos mecanismos de resistencia a los ITK, como aparición de nuevas mutaciones o activación de rutas accesorias. El mecanismo más frecuente es la aparición de una mutación secundaria en el exón 20 del gen EGFR, denominada T790M, que es un cambio de aminoácido en la posición 790 del exón 20, sustitución de treonina por metionina, la cual es detectada en aproximadamente el 50 % de los casos¹³. Actualmente osimertinib, un ITK de tercera generación está indicada en este contexto clínico.

5.3. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

La biopsia líquida que detecta mutaciones del EGFR usando ADN circulante (ADNc) libre, es una prueba de complemento diagnóstico que facilita la selección de pacientes con CPCNP para el tratamiento con ITK del gen EGFR.

El ADNc está hecho de fragmentos de ADN tumoral libre que se han liberado de las células tumorales y han entrado en la circulación periférica, y se puede extraer de una muestra de sangre. El análisis para la detección de las mutaciones del EGFR (incluyendo la detección de las mutaciones activantes *hotpost* y mutaciones de resistencia a los TKI como el T790M), incluyen PCR a tiempo real, PCR digital (dd PCR) y secuenciación de nueva generación (NGS). Este informe considera el método PCR a tiempo real.

De acuerdo a la RJ-232-2020-J-INEN, que aprueba los “Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) del Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular - Tomo II” y tomando en consideración el PNT.DNCC.INEN.050. PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE MUTACIÓN DEL GEN EGFR (EXONES 18,19,20 Y 21) V.01 (consideran muestra de tejido fresco y tejido embebido en parafina) y el INFORME N°158-2020-EFGBM-DP-DISAD/INEN (menciona que el proceso para la detección de mutaciones del gen EGFR es similar al estudio en tejido parafinado), el procedimiento consiste en:

- Toma de muestra
- Registro de muestra
- Procesamiento de la muestra
- Extracción y cuantificación de ADN
- Amplificación
- Análisis de resultado
- Elaboración y entrega del resultado.

Para lo cual las especificaciones técnicas de los insumos y equipos requeridos son lo siguiente:

SISTEMA DE DETECCIÓN DE MUTACIONES DEL GEN EGFR EN ADN TUMORAL LIBRE (BIOPSIA LÍQUIDA) X 24 DETERMINACIONES

Kinoshita, I.; et al.. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N. Engl. J. Med. 2010, 362, 2380–2388.

¹¹ Mitsudomi, T.; Morita, S.; Yatabe, Y.; Negoro, S.; Okamoto, I.; Tsurutani, J.; Seto, T.; Satouchi, M.; Tada, H.; Hirashima, T.; et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010, 11, 121–128.

¹² Zhou, C.; Wu, Y.L.; Chen, G.; Feng, J.; Liu, X.Q.; Wang, C.; Zhang, S.; Wang, J.; Zhou, S.; Ren, S.; et al.. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2011, 12, 735–742.

¹³ Sequist, L.V.; Waltman, B.A.; Dias-Santagata, D.; Digumarthy, S.; Turke, A.B.; Fidias, P.; Bergethon, K.; Shaw, A.T.; Gettinger, S.; Cosper, A.K.; et al.. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. Sci. Transl. Med. 2011, 3, 75ra26.





"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD"

Presentación:	Sistema por 24 determinaciones Incluye: <ul style="list-style-type: none"> • Kit de extracción manual de ADN en biopsia líquida. • Equipo en cesión de uso: termociclador en tiempo real • Kit para detección de mutaciones del Gen EGFR • Consumibles propios del equipo: placas para PCR, sellador, tubos y otros.
Características de los reactivos:	<ul style="list-style-type: none"> • Kit de extracción manual de ADN con columnas de sílica o de fibras de vidrio a partir de muestras extraídas de plasma de sangre total. • Sistema con validación IVD que permite detección de mutaciones del Gen EGFR para analizar los exones 18-21 por PCR en tiempo real.
Almacenamiento:	Congelación de -15°C a -25°C

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DEL EQUIPO EN CESIÓN DE USO

EQUIPOS REQUERIDOS	01 Equipo
CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Equipo de PCR en tiempo real con mínimo tres canales de lectura. • Algoritmos para interpretación automática de resultados. • Diseño de placa única y sistema que provea uniformidad en temperaturas a través de placa entera. • Basado en tecnología de PCR para amplificación y detección combinada de mutaciones mediante captura digital de la data.
PROCESAMIENTO DE DATOS	Actualización continua de los software usados por los equipos en cesión de uso con la última versión compatible
ACCESORIOS	PC compatibles con el software ofertado para el equipo de cesión en uso, pantalla, teclado y mouse.
CONSUMIBLES	Todos los consumibles, complementos deberán ser entregados en forma periódica (acompañando la entrega de los reactivos) en cantidad suficiente de acuerdo a los protocolos de cada procedimiento programados para el periodo de compra. En cualquier caso, que falle alguno de ellos, el proveedor procederá a su entrega como reposición inmediata.
MODO DE OPERACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Diseñado y fabricado para operar con suministro de energía eléctrica de 220 VAC +/- 10% o autovoltaje de 100 a 240 VAC a 60 hz, monofásico • Cable y enchufe deben cumplir lo dispuesto en la R.M. N° 175-2008-em • Con ups en línea, autonomía 30 minutos.

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**

- **Uptodate¹⁴: Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer.** Mencionan la importancia de tipificar al CPCNP, sobre todo en lo referente a las mutaciones *driver*, resaltando la búsqueda de mutaciones EGFR y ALK sobre otras. Para ello se puede hacer uso de biopsias de tejido o biopsia líquida. Para el análisis de las mutaciones EGFR recomiendan el uso de la técnica de PCR para ambos tipos de biopsia.

Refieren que la biopsia líquida brinda la oportunidad de genotipificar de una manera menos invasiva y puede ofrecer la oportunidad de controlar las características moleculares de un cáncer durante el curso del tratamiento, o predecir la recaída después del tratamiento adyuvante.

Comentan que existen dos pruebas de biopsias líquida aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para pacientes con cáncer de pulmón, ambas en busca de mutación positiva del EGFR.

Sobre las limitaciones, las biopsias líquidas tienen una sensibilidad entre el 60 a 80 por ciento y hay una mayor probabilidad de ser falsamente negativos en comparación con las biopsias tradicionales.

b. **EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA**

- **Ontario Health (Quality). Cell-free circulating tumour DNA blood testing to detect EGFR T790M mutation in people with advanced non-small cell lung cancer: A Health Technology Assessment.¹⁵** Esta evaluación de tecnología sanitaria (ETS) tuvo como objetivo la evaluación de la precisión diagnóstica, utilidad clínica, seguridad, rentabilidad y el impacto presupuestario de financiar con fondos públicos la biopsia líquida. Evaluó también las preferencias y valores de pacientes con CPCNP avanzado ante el uso de la biopsia líquida para detectar la mutación EGFR T790M.

Los autores realizaron una búsqueda sistemática en la literatura de la evidencia clínica. Evaluaron el riesgo de sesgo de cada estudio incluido, utilizando el Riesgo de sesgo en las revisiones sistemáticas (ROBIS), Calidad Evaluación de los estudios de precisión diagnóstica (QUADAS-2), riesgo de sesgo entre los estudios no aleatorios (RoBANS) y la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo (ROB), y evaluó la calidad de la evidencia de acuerdo con los criterios del Grupo de trabajo de evaluación, desarrollo y evaluación de calificación (GRADE).

Una búsqueda sistemática de literatura económica y, análisis de costo-efectividad, costo-utilidad a corto y largo plazo, fue realizada. Se hizo para ello, comparaciones en 3

¹⁴ Lecia V Sequist, Joel W Neal. UpToDate® Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. Fecha de actualización: Junio 2020. [Internet]. [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2020]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹⁵ Ontario Health (Quality) . Cell-Free Circulating Tumour DNA Blood Testing to Detect EGFR T790M Mutation in People With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2020;20(5):1-176.





“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

escenarios: Biopsia líquida como prueba de triaje (de salir negativo el resultado, se solicita una biopsia de tejido), biopsia líquida sola y biopsia de tejido sola, desde la perspectiva de un pagador público. También analizaron el impacto presupuestario de financiar la biopsia líquida para personas en Ontario con CPCNP avanzado, por un pagador público. Para evaluar el valor potencial de la biopsia líquida, hablaron con pacientes de cáncer de pulmón y personas con conocimiento del proceso de biopsia líquida.

Como resultados, incluyeron 19 estudios (dentro de una revisión sistemática publicada) para examinar la precisión de las pruebas de diagnóstico y 12 estudios para examinar la utilidad clínica. En pacientes con CPCNP avanzado, la biopsia líquida para detectar la mutación de resistencia EGFR T790M demostró un valor predictivo positivo y negativo del 89% y 61%, respectivamente, una sensibilidad del 68% y una especificidad del 86%. Ningún estudio examinó la utilidad clínica de la biopsia líquida como prueba de triaje. Cuando el CPCNP se trató adecuadamente, la supervivencia libre de progresión (SLP) fue similar en pacientes con y sin mutación de resistencia, determinada mediante biopsia líquida.

En esta ETS, estiman que cuesta alrededor de \$700 realizar una biopsia líquida y \$2,500 realizar una biopsia de tejido. Su análisis mostró que, al considerar los costos y los efectos directamente relacionados con las pruebas, la biopsia líquida (como prueba de triaje, lo que significa que los pacientes con resultado negativo se someten a una biopsia de tejido de seguimiento, o solo, lo que significa que solo se usa biopsia líquida) fue menos costosa que la biopsia de tejido sola y condujo a menos biopsias de tejido. El uso de la biopsia líquida como prueba de triaje produjo las decisiones de tratamiento más correctas y condujo a que un mayor número de personas reciban osimertinib.

Al considerar los costos a largo plazo (es decir, el tratamiento y la atención) y los efectos (es decir, años de vida y años de vida ajustados por calidad [AVAC]), la biopsia líquida como prueba de triaje fue la estrategia más costosa y efectiva seguida por la biopsia de líquido sola. La biopsia de tejido sola fue la estrategia menos costosa y efectiva. Las relaciones incrementales de costo-efectividad (ICER) de la biopsia líquida como prueba de triaje en comparación con la biopsia líquida sola y de la biopsia líquida sola en comparación con la biopsia de tejido sola fueron mayores de \$100,000 por AVAC. Sin embargo, este resultado fue impulsado en gran medida por el costo de osimertinib, que se indicó con más frecuencia cuando se usó una biopsia líquida como prueba de triaje.

Respecto al impacto presupuestario anual total de financiar con fondos públicos una biopsia líquida como prueba de triaje en Ontario durante los próximos 5 años, esto oscilaría entre \$60,000 en el año 1 y \$3 millones en el año 5, aproximadamente.

Las pacientes de cáncer de pulmón con quienes se entrevistaron, dijeron que la biopsia líquida probablemente sería una prueba apropiada para las personas con CPCNP dada su condición frágil, porque evitaría el dolor y la ansiedad asociados con la biopsia de tejido.

Finalmente, la ETS concluye que como prueba mínimamente invasiva, la biopsia líquida identifica una alta proporción de personas con la mutación de resistencia EGFR T790M. Esta identificación podría guiar mejor el tratamiento para personas con CPCNP avanzado. Sin embargo, su valor predictivo negativo relativamente bajo significa que se usa mejor como una prueba de triaje (es decir, seguida de una biopsia de tejido si la biopsia líquida no identifica una mutación de resistencia). La biopsia líquida como prueba de triaje es



“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

probablemente más efectiva que la biopsia de tejido sola. Sin embargo, debido al alto costo del tratamiento, la biopsia líquida puede no ser rentable. Estiman que financiar con fondos públicos la biopsia líquida como una prueba de triaje en Ontario resultaría en costos adicionales (relacionados con el tratamiento de más pacientes) de entre \$0.06 millones y \$3 millones durante los próximos 5 años.

ANÁLISIS DE LA ETS:

Esta ETS realizada en Ontario - Canadá, es de alta calidad debido a que hay una descripción de autores, resumen claro de la importancia de la realización de la evaluación, plantean correctamente la pregunta PICO, especifican el alcance de la evaluación y describen la tecnología de intervención. Así mismo la metodología empleada para la búsqueda de la evidencia, así como la descripción de la medición de la calidad de los estudios seleccionados, están claramente descritos.

En esta ETS, hacen además un análisis económico en el cual describen la metodología empleada. Primero hacen una búsqueda de la literatura, en la cual solo encuentran un estudio que no responde por completo a los escenarios clínicos que ellos desean evaluar. Por esta razón realizan una Evaluación Económica propia. En esta, desarrollan un Análisis de Caso de Referencia y Análisis de Sensibilidad. Para ello toman en cuenta los costos de la prueba de detección y también los costos que se tendrán a lo largo del tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento. Realizaron un análisis de costo-utilidad y costo-efectividad a largo plazo. Los escenarios comparativos fueron: Biopsia líquida de triaje (si la prueba resultaba negativa, se seguía de una biopsia de tejido), biopsia líquida sola y biopsia de tejido. Un análisis de sensibilidad de los diferentes métodos de biopsia líquida para medir su costo-efectividad fue realizado. Usaron un Árbol de Decisiones combinado con un Modelo de Markov. El árbol de decisiones se utilizó para modelar la prueba de mutación y la decisión de tratamiento inicial. El modelo de Markov se utilizó para capturar la progresión de la enfermedad, la supervivencia y las modificaciones del tratamiento a lo largo del tiempo. Para medir el impacto en el presupuesto público, ellos asumieron el costo de los procesos previos a la toma de la prueba (p.e. consultas médicas) y de los procesos que surjan como consecuencia de realizar la prueba (p.e. tratamiento).

Toman en cuenta la opinión de los usuarios y permitió el *feedback* de expertos. Una de las falencias es que no se menciona los conflictos de interés.

Debido a la alta calidad de esta ETS, las conclusiones respecto a la eficacia y seguridad de la biopsia líquida en el contexto de pacientes con CPCNP EGFR mutado que han progresado a tratamiento con ITK, pueden ser tomadas en consideración. Sin embargo, cuando se hace el análisis económico, para la realidad de Ontario, implementar esta tecnología llevaría a un aumento en el presupuesto público a largo plazo, relacionado con el costo del tratamiento consecuente de la positividad de la prueba, mas no de la prueba en sí, la cual sería en comparación a la biopsia de tejido, menos costosa.

En nuestra realidad, ese análisis económico no sería equiparable debido a las diferencias en el manejo de presupuesto público en salud y al que maneja nuestra institución. Por esto recomendamos el desarrollo de Evaluaciones Económicas en nuestra realidad para poder esclarecer este vacío.





c. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

- **Guía de Práctica Clínica en Oncología - Cáncer de Pulmón de Células no pequeñas (NCCN, por sus siglas en inglés):** En su versión 3.2020. menciona el uso de biopsia líquida en CPCNP avanzado. Al diagnóstico, no debería reemplazar a la biopsia de tejido debido al porcentaje de falsos negativos (aproximadamente 30%), sin embargo, podría ser usado en el contexto en el cual el paciente se encuentre en un estado de salud deteriorado que no permita realizar la biopsia de tejido, o si una vez realizada la biopsia de tejido al diagnóstico, no se cuenta con suficiente material para poder realizar un análisis molecular solo si previamente no se determinó alguna mutación *driver*. En el contexto de pacientes con mutación del EGFR y progresión de enfermedad a ITK de EGFR de primera línea, la biopsia líquida podría ser usada. Si el resultado es negativo, una biopsia de tejido es fuertemente recomendado. Los facultativos recomiendan que pueden mandar a hacer la biopsia de tejido a la misma vez que la biopsia líquida. No dan un grado de recomendación explícita de su uso.¹⁶

- **Guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica - Cáncer de Pulmón de Células no pequeñas metastásico (ESMO, por sus siglas en inglés):** En su publicación de setiembre del 2019, en sus apartados “Patología/Biología molecular” y “Tratamiento de segunda línea del CPCNP con mutación de EGFR”, recomienda que todos los tumores con evidencia clínica de resistencia a ITK EGFR, no tratados previamente con osimertinib, deben analizarse para detectar la presencia de la mutación en el exón 20 de EGFR, T790M. La biopsia líquida se puede usar como prueba inicial para la detección de la mutación T790M, y si la prueba es negativa, se debe intentar una nueva biopsia de tejido si es posible (Grado de recomendación: II, A). No hacen referencia de su uso al momento del diagnóstico inicial.¹⁷

- **Guía del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención - Diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Pulmón (NICE, por sus siglas en inglés):** Menciona en el apartado sobre la progresión a un tratamiento con ITK de primera o segunda generación, la necesidad de repetir una biopsia para confirmar si se ha desarrollado una mutación de resistencia EGFR T790M, pero no especifican el tipo de biopsia¹⁸. En una nota informativa de NICE: “Test de mutación en plasma EGFR”, mencionan que el posible uso de este test se daría como una alternativa a las pruebas de EGFR tisular o antes de las pruebas tumorales para informar las decisiones sobre la prescripción de ITK-EGFR. Las pruebas de plasma pueden ser particularmente útiles para las personas cuya enfermedad ha desarrollado resistencia a un ITK-EGFR y a quienes se les podría ofrecer ITK-EGFR de segunda línea, si corresponde, sin tener que realizar más biopsias de tejido. No hacen una recomendación explícita.¹⁹

¹⁶ Guía de Práctica Clínica en Oncología - Cáncer de Pulmón de Células no pequeñas (NCCN, por sus siglas en inglés). [Internet]. [citado 17 de julio de 2020]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

¹⁷ Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv192-237.

¹⁸ Guía del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención - Diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Pulmón (NICE, por sus siglas en inglés). [Internet]. [citado 17 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta416/documents/final-appraisal-determination-document>

¹⁹ Nota informativa de NICE. [Internet]. [citado 17 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/mib137/chapter/The-technologies>





“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

- **Documento Técnico de Cáncer de Pulmón del INEN:** Mencionan que el diagnóstico molecular será realizado antes de iniciar tratamiento. Recomiendan el uso de pruebas de detección de mutación T790M en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas y resistencia clínica a los ITK, no especificando cuál sería la prueba.²⁰

d. **REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS**

Se encontraron 5 revisiones sistemáticas/meta-análisis en PUBMED, que tras la lectura de los resúmenes se seleccionaron 02 que cumplieran con nuestros criterios de inclusión.

.NOMBRE DE LA RS/MA	RESUMEN DE LA RS/MA
<p><i>Can peripheral blood be used as surrogate in detecting epidermal growth factor receptor mutation status in advanced non-small cell lung cancer patients? A meta-analysis.</i></p> <p>[Mao X, et. al. (2017)]²¹</p>	<p>Menciona como antecedente, que se ha informado que la aplicación de biopsia líquida como sustituto para detectar el estado de mutación del EGFR en el tumor, es un método factible en pacientes con CPCNP avanzado. Pero el rendimiento diagnóstico varía en los diferentes estudios.</p> <p>Emplearon un meta-análisis para evaluar la sensibilidad y especificidad de la biopsia líquida en la detección del estado de mutación del EGFR en pacientes con CPCNP avanzado. Se realizaron búsquedas en las publicaciones hasta octubre de 2016 utilizando las bases de datos PubMed, Embase y Web of Science. La sensibilidad, la especificidad y otros parámetros se agruparon utilizando el modelo de regresión de efectos mixtos bivariados.</p> <p>Dentro de los resultados, se incluyeron 15 estudios que cumplieran los criterios de inclusión. La sensibilidad agrupada fue 69% (IC 95%: 59% ~ 78%), la especificidad 97%(IC 95%: 94% ~ 99%), la razón de probabilidad positiva 23.1 (IC 95%: 11.6 ~ 46.1), la razón de probabilidad negativa 0.32 (IC 95%: 0.23 ~ 0.44) y la razón de probabilidad diagnóstica 73 (IC 95%: 33 ~ 159). La curva ROC resumen fue de 0,93 (IC 95%: 0,91 a 0,95).</p> <p>En la discusión se menciona que la detección de la mutación del EGFR en biopsia líquida es un método confiable y no invasivo en pacientes con CPCNP avanzado pero que se requieren de</p>

²⁰ Portal de INEN. [Internet. [citado 17 de julio de 2020]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/09/RJ-341-2019.pdf>

²¹ Mao X, Zhang Y, Xie F, Zheng X, Sun J. Can peripheral blood be used as surrogate in detecting epidermal growth factor receptor mutation status in advanced non-small cell lung cancer patients? A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(44):78057-78067.





“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

	<p>métodos de detección más sensibles para aumentar la sensibilidad de la biopsia líquida de ADNc.</p>
<p><i>The Diagnostic Accuracy of Liquid Biopsy in EGFR-Mutated NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis of 40 Studies</i> [Naiqun Wang, et.al. (2020)]²²</p>	<p>Contextualizan que las mutaciones del EGFR son las más comunes en pacientes con CPCNP y recalcan que la biopsia en tejido tiene ciertos defectos inherentes.</p> <p>Realizan una metodología de búsqueda sistemática en PubMed, Ovid Medline, Embase y la Biblioteca Cochrane el 4 de enero de 2020, utilizando las palabras clave "biopsia líquida", "EGFR" y "NSCLC". Se calculó la sensibilidad y especificidad agrupadas de las mutaciones de EGFR en tejido y sangre de forma emparejada. La precisión se evaluó mediante la curva ROC. La meta-regresión de subgrupo se realizó para analizar la heterogeneidad. La relación de riesgo (HR) y el intervalo de confianza (IC) del 95% se combinaron para evaluar el impacto de la mutación EGFR en la biopsia líquida y tisular.</p> <p>Un total de 40 estudios con 5,995 pacientes participaron en el estudio. La sensibilidad agrupada fue del 68% (IC 95%: 60-75%), y la especificidad fue del 98% (IC 95%: 95-99%). El Odds Ratio de diagnóstico fue 88 (IC 95%: 40–195), y el área bajo la curva fue 0.91 (IC 95%: 0.88–0.93). En la meta-regresión, la sensibilidad y la especificidad permanecen más bajas en los estudios asiáticos que en los no asiáticos (sensibilidad: 66% vs. 73%, P = 0.04; especificidad: 96% vs. 97%, P = 0.03, respectivamente). La mutación EGFR se asoció con una mejor SLP que el <i>wild type</i>, tanto en la detección en tejido (HR = 0,54, IC 95%: 0,34–0,85, P = 0,007) como de sangre (HR = 0,81, IC 95%: 0,71–0,92, P = 0,001).</p> <p>Finalmente concluyen que la biopsia líquida tuvo una mejor especificidad para detectar la mutación EGFR en pacientes con CPCNP, mientras que la biopsia de tejido aún debe realizarse para pacientes con biopsia de sangre negativa debido a su menor sensibilidad.</p>

²² Naiqun Wang, Xiaolian Zhang, Feilong Wang, Min Zhang, Bo Sung, Weihua Yin, Shaorong Deng, et al. The Diagnostic Accuracy of Liquid Biopsy in EGFR-Mutated NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis of 40 Studies *SLAS TECHNOLOGY: Translating Life Sciences Innovation*.2020: 1-13.





ANÁLISIS DE LAS RS/MA:

- Mao X, et. al. realizaron en 2017 un meta-análisis con el objetivo de responder si la biopsia líquida sería un subrogado a la biopsia de tejido, en el contexto de método diagnóstico de detección de mutaciones de EGFR. Los criterios de inclusión que emplearon en esta revisión fueron: (1) El estudio debía comparar el estatus de mutación EGFR de sangre periférica (biopsia líquida) y biopsia en tejido; (2) el estudio debía incluir suficientes datos (verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos) para el cálculo de los siguientes parámetros: Sensibilidad, especificidad, likelihood ratio positivo, likelihood ratio negativo y DOR (razón de ventajas de diagnóstico); (3) ningún tratamiento continuo entre la recolección de sangre y la recolección de tejido; (4) todos los pacientes incluidos deberían ser diagnosticados con CPCNP avanzado (desde estadio clínico IIIA a IV de acuerdo al TNM del año 2009 para cáncer de pulmón). Si los mismos estudios de cohorte aparecían en varios artículos, solo los más recientes fueron seleccionados. Si se aplicaron varios métodos en una cohorte, solo se seleccionó el mejor resultado. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión. Realizaron una búsqueda exhaustiva y se encontraron finalmente 15 estudios. A estos se le aplicaron QUADAS 2 para evaluar la calidad de los estudios a analizar. No hubo sesgo de publicación (valor P del funnel plot de Deek's: 0.28). Los subgrupos para analizar fueron: Raza (asiático/ No asiático), diseño de estudio, tipo de muestra de sangre (plasma, suero, mixto), empleo del mismo método de detección en las muestras de sangre y tejido, y cantidad del volumen de la muestra de sangre. Se evaluó la heterogeneidad de los estudios, la cual demostró ser alta (alrededor de I^2 : 80%) pero al correr la prueba de correlación de Pearson, esta fue de 0.09 por lo cual no hay repercusión en los resultados. Sin embargo, se exploró sobre la posible causa de esta heterogeneidad, y se evidenció que los diferentes métodos de detección aplicados a las diferentes muestras (sangre/tejido) fue el causante de la heterogeneidad. Finalmente, al realizar el meta-análisis, se puede apreciar que los resultados para evaluar la razón de probabilidad diagnóstica (DOR) fue 73, sugiriendo que la biopsia líquida es confiable en detectar el estatus mutacional en pacientes con CPCNP avanzado. El rendimiento general de la prueba evaluado por el AUC fue excelente (área bajo ROC = 0,93). Para la aplicación clínica, los valores de los Likelihood ratios son más importantes que los valores de sensibilidad y especificidad. En este estudio se obtuvieron un LR (+) de 23.1, lo cual es muy alto, sin embargo, el LR (-), es decir la probabilidad de que sí existan mutaciones de EGFR a pesar de que el resultado es negativo, fue de 0.32, lo cual es bajo, ya que el punto de corte idealmente es que sea menor a 0.1.

Algunas limitaciones del estudio que pueden influir en la interpretación de los resultados de este meta-análisis, es que esta revisión puede sufrir de un sesgo de verificación. En algunos estudios, aplicaron plasma para biopsia líquida, pero en otros estudios, el suero fue utilizado, incluso en un estudio, la muestra fue mixta. A pesar de que varios estudios han sugerido que el plasma tendría un mejor rendimiento que el suero, en este estudio, no se encontraron diferencias significativas en el análisis de subgrupos. En el análisis de subgrupos, no se pudo encontrar una diferencia en el rendimiento diagnóstico de los estudios prospectivos, retrospectivos o estudios sin tipo especificado. Los autores mencionan que, aunque no hubo sesgo de publicación, los estudios con resultados positivos o significativos son más probable de ser publicados; por lo tanto, un cierto grado de sesgo de publicación debe esperarse.

En conclusión, esta revisión revela que la detección de mutaciones EGFR en sangre periférica de pacientes con CPCNP es un método no invasivo y confiable debido a su alta



“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

especificidad, además puede ser un sustituto de las biopsias en tejidos tradicionales. Sin embargo, debido a su sensibilidad moderada, se deberían realizar estudios de calidad tratando de incrementar la sensibilidad de la prueba.

- Naiqun Wang et.al., en su publicación del 2020 tuvo como objetivos evaluar la precisión diagnóstica del ADNc en la "biopsia líquida" de sangre periférica para la detección de la mutación EGFR en CPCNP, y evaluar el efecto pronóstico de la mutación EGFR en asociación con la respuesta al tratamiento y supervivencia.

Se basaron para la elaboración de esta revisión de las directrices PRISMA. Realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia de manera adecuada. Los criterios de inclusión y exclusión fueron claramente descritos. La selección de los artículos fue realizada por 2 expertos y se tuvo un tercer revisor por si había discrepancias en la decisión. No hubo sesgo de publicación. Los artículos seleccionados fueron evaluados a través de QUADAS 2 y se observó que estos eran de buena y mediana calidad. Se evidenció una heterogeneidad en los estudios, sin embargo, el coeficiente de correlación de Spearman fue -0.31 , y el valor P fue 0.10 (>0.05), confirmando que no es significativo. Dentro de los posibles causales de heterogeneidad están los sitios de estudio (multicéntrico o un solo centro), consistencia en los métodos de detección entre tejido y sangre, y raza.

En este estudio la sensibilidad agrupada fue de 68% y la especificidad de 98%. También se demostró que las mutaciones EGFR fueron asociadas con mejores respuestas a tratamiento y SLP. Estos resultados podrían estar asociados a la eficacia terapéutica de ITKs.

En pacientes con biopsia de tejido, la tasa de Respuesta Parcial (RP) fue 56% en aquellos con mutación EGFR, comparado al 12% en los *wild type* (RR = 0.30, IC 95%: 0.19–0.47, $P < 0.001$). La razón Enfermedad Estable (EE)/Progresión de Enfermedad (PE) fue 26% en el grupo de pacientes con CPCNP EGFR (+) vs. el 55% en CPCNP *wild type* (RR = 1.59, IC 95%: 1.18–2.16, $P < 0.001$). Del mismo modo en las biopsias en sangre, la tasa de RP fue 54% en mutaciones EGFR comparado al 20% en CPCNP *wild type*. También en este grupo, la razón EE/PE fue 28% en EGFR mutado vs. 54% en CPCNP *wild type* (RR = 1.64, IC 95%: 1.19–2.25, $P < 0.001$).

En términos de SLP, la mutación EGFR fue asociada con una mejor SLP comparado a CPCNP *wild type*, sea la detección en cualquier tipo de biopsia. En la biopsia de tejido la SLP tuvo un HR= 0.54 (IC 95%: 0.34 – 0.85, $P = 0.007$) y en la biopsia en sangre, fue HR = 0.81 (IC 95%: 0.71–0.92, $P = 0.001$). En SG no se encontró diferencia significativa, posiblemente por el poco tiempo de seguimiento de algunos estudios.

Al momento, muchas guías e instituciones han demostrado la eficacia en la detección de mutaciones EGFR por la biopsia líquida. Sin embargo, la importancia de esta prueba es el alto valor de especificidad, pero tiene una baja sensibilidad. Esta sensibilidad tiene que ver sobre todo con el método de detección de la prueba. Mientras más sensible sea el método utilizado, mostrará mejores resultados. Este es un punto en el cual se recomienda seguir investigando.

Como conclusión, este estudio nos indica que la biopsia líquida de sangre periférica tuvo una mejor especificidad para detectar la mutación EGFR en pacientes con CPCNP, mientras que la biopsia de tejido aún debe realizarse para casos en los cuales el paciente tenga un resultado de biopsia líquida en sangre negativa, debido a su menor sensibilidad. Por otro lado, la mutación EGFR detectado sea en biopsia en tejido o biopsia líquida, está relacionado a una mayor SLP en comparación con los pacientes con CPCNP *wild type*.



VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

La detección de mutaciones del gen EGFR en ADN circulante (Biopsia líquida) es una tecnología no incluida en el INEN. Para determinar la disponibilidad de esta tecnología en el mercado nacional, se realizó la búsqueda en la página web del Ministerio de Economía y Finanzas de órdenes de compra²³ y en la página web de ADUANAS del ingreso al país de kits para la detección de EGFR para la biopsia líquida, se verifica que sí hay importaciones por PRODUCTOS ROCHE Q.F. S.A.²⁴

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

La detección de mutaciones del gen EGFR se realiza en pacientes con diagnóstico de CPCNP localmente avanzado y metastásico, al diagnóstico y/o a la progresión al tratamiento de una primera línea con ITK de 1° o 2° generación.

El costo de la detección de mutaciones del gen EGFR en biopsia líquida, obtenida de manera indirecta es de S/1 693.00 (Laboratorio ROE, según página web) por paciente.

Para hacer el cálculo del costo de realizar esta prueba en nuestra institución se consultó con el área solicitante, manifestando que los costos en comparación a la detección de la mutación EGFR en biopsia de tejido, es básicamente los mismos debido a que lo único que variaría, sería el kit de extracción, por lo cual los costos estarían oscilando entre S/1 665.00 a S/864.00 (según tarifario INEN 2020). Se consultó también a la Unidad Funcional de Costos y Tarifas del INEN, para que nos indiquen el costo de procedimientos que serían necesarios para la obtención de biopsia de tejido:

CODIGO INEN	PROCEDIMIENTOS	COSTO TOTAL
050163	BIOPSIA DE PULMÓN O MEDIASTINO, AGUJA PERCUTÁNEA	366,00
170103	BIOPSIA PLEURAL	18,00
293306	BIOPSIA GUIADA POR TAC	235,00
170111	BRONCOSCOPIA FLEXIBLE	169,00
170112	BRONCOSCOPIA CON LAVADO BRONQUIOALVEOLAR	178,00
* Costos no incluyen medicamentos ni dispositivos médicos que dispense farmacia		

El costo de hospitalización por día, según tarifario INEN²⁵, oscila entre 40 a 350 soles. Por lo tanto, se puede evidenciar los costos adicionales que el realizar una biopsia de tejido acarrea en comparación a la biopsia líquida.

No se han encontrado evaluaciones económicas en la región que nos permita extrapolar los resultados a nuestro país. Solo tenemos informes de NICE y de la Unidad de Negocios de Calidad en *Ontario Health*, los cuales analizan realidades disímiles a las nuestras por lo que no podemos extrapolar sus resultados.

Sin embargo, podemos comentar que una evaluación económica donde se analice no solo los costos directos al realizar la detección de mutaciones EGFR en biopsia líquida

²³ Ministerio de Economía y Finanzas. [Fecha de consulta: 20 Julio, 2020]. URL disponible en <https://www.mef.gob.pe/es/>

²⁴ ADUANAS. [Fecha de consulta: 20 Julio, 2020]. URL disponible en <http://www.sunat.gob.pe/aduanas.html>

²⁵ INEN tarifario. [Fecha de consulta: Agosto, 2020]. <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/03/TARIFARIO-N087-PAGINA-WEB-PDF.pdf>





“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

debe ser realizada, sino que también se debe analizar los costos al realizar una detección de mutaciones EGFR mediante biopsia de tejido. Ya que en este escenario los costos serían incrementados por el hecho de la necesidad de realizar un proceso adicional, como es la toma de la muestra, la cual podría ser a través de una cirugía, guiada por tomografía, broncofibroscopia, etc. Así mismo, evaluar las posibles complicaciones que se darían como consecuencia de estos procedimientos (neumotórax, sangrado, etc). Por otro lado también se debe evaluar los AVAC e ICER que se podrían obtener al hacer uso de un adecuado empleo del resultado de la prueba de detección, ya que SG y SLP con el empleo de ITKs en pacientes con mutaciones EGFR han demostrado ser mayores respecto a quimioterapia, por lo cual los posibles efectos adversos a consecuencia del empleo de estos medicamentos permitirían un ahorro para nuestro instituto así como la facilidad de su uso (vía oral) permitiría también una mayor adherencia al tratamiento y ahorro para el “bolsillo” del paciente, ya que realizaría menos visitas al instituto, ahorrando tiempo y dinero. Todo esto orientaría para determinar mejor el verdadero gasto presupuestario.

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos - USA)	EMA (Agencia Europea de Medicamentos)	MHRA (Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios - Reino Unido)
DNA de tumor circulante (Biopsia líquida)	<p>La prueba de mutación Cobas EGFR v2 fue la primera prueba de biopsia líquida aprobada por la FDA, en junio de 2016, para la detección de deleciones del exón 19 y mutaciones del exón 21 L858R y el uso de erlotinib.</p> <p>En septiembre del 2016, la misma prueba recibió la aprobación de la FDA para la detección del T790M y el uso de osimertinib ²⁶.</p>	<p>En septiembre de 2014, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA, adoptó una enmienda a la licencia de gefitinib que establece que el ADNc puede usarse para la detección de mutaciones EGFR si no hay una muestra tumoral disponible, según los datos para el kit EGFR RGQ PCR.</p> <p>En septiembre de</p>	<p>Se cuentan con al menos 7 pruebas de detección en plasma de mutaciones EGFR aprobadas en Reino Unido para ser aplicadas a pacientes con CPCNP ¹⁹.</p>

²⁶ Administración de Alimentos y Medicamentos - USA). [Internet]. [Fecha de consulta: 20 Julio, 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208065s008lbl.pdf





“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

		2016, la Prueba de mutación Cobas EGFR v2 recibió la aprobación de la EMA para la detección del T790M y el uso de osimertinib ¹⁷ .	
--	--	---	--

X. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS

1. La Jefatura del Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular, en relación a la implementación de prueba molecular de Detección de Mutaciones del gen EGFR en ADN circulante, ha solicitado la opinión de la UFETS.

2. El CP es la neoplasia que lidera la morbimortalidad para ambos géneros a nivel mundial. Existe en la actualidad nuevo conocimiento acerca de las mutaciones en genes *driver* de las células neoplásicas en CP. En el caso del CPCNP, la mutación de EGFR y ALK se han visto mayormente implicadas y son diana de tratamiento con inhibidores tirosin quinasa (ITKs) los cuales están disponibles en nuestro instituto. Sin embargo, un grupo de pacientes desarrollará resistencia a ITKs de primera y segunda generación, debido a la mutación de resistencia T790M. Para esta población existe tratamiento diana con ITK de tercera generación, disponible también en nuestra institución.

3. La biopsia líquida en busca de la mutación EGFR en sangre que usan ADNc libre se ha desarrollado como una prueba de complemento diagnóstico para facilitar la selección de pacientes con CPCNP para el tratamiento con ITK del gen EGFR. El ADNc libre está hecho de fragmentos de ADN tumoral libres de células que se han liberado de las células tumorales y han entrado en la circulación periférica. La biopsia líquida es menos invasiva que la biopsia de tejido al detectar la mutación EGFR ya que solo necesita la extracción de sangre periférica.

4. En los sumarios, *UpToDate* menciona que la biopsia líquida brinda la oportunidad de genotipificar el CPCNP de una manera menos invasiva, pero dentro de sus limitaciones se tiene que la sensibilidad oscila entre el 60 y el 80 por ciento. Y que este tipo de estudio tiene una mayor probabilidad de ser falsamente negativos en comparación con las biopsias tradicionales.

5. En la ETS elaborada por la Unidad de Negocios de Calidad en Salud de Ontario concluyen que la biopsia líquida es una tecnología más costosa y efectiva para la detección de mutación de resistencia EGFR T790M tanto como prueba de triaje como prueba sola en comparación a la biopsia de tejido. Sin embargo, recomiendan que de ser negativa la detección, se debería realizar una biopsia de tejido debido a su bajo valor predictivo negativo.





“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

6. En las guías de práctica clínica como las guías NICE, ESMO y NCCN, recomiendan el análisis molecular de EGFR en el CPCNP. Siendo el uso de biopsia líquida en busca de mutaciones del gen EGFR una alternativa a la biopsia de tejido al inicio de diagnóstico y con una mayor aceptación de uso en el escenario clínico de pacientes con CPCNP con mutaciones sensibles de EGFR y que han progresado a un ITK de primera o segunda generación.

7. Las revisiones sistemáticas analizadas concluyen que la biopsia líquida tiene una alta precisión diagnóstica, mostrando alta especificidad, pero bajo valor predictivo negativo, por lo cual se recomienda realizar en lo posible, una biopsia de tejido siempre que haya un resultado negativo de la prueba. Así mismo, en estas revisiones se menciona la utilidad clínica de la detección de mutaciones EGFR en el manejo y tratamiento de los pacientes con CPCNP sobre todo relacionado al beneficio del uso de ITKs tanto en primera línea como en siguientes líneas de tratamiento, en el escenario de pacientes con mutación EGFR y mutación de resistencia T790M.

8. Los eventos adversos descritos en la bibliografía analizada, no son reportadas para la biopsia líquida, sin embargo, en el análisis de costo de la ETS realizada por la Unidad de Negocios de Calidad en Salud de Ontario, describen el desarrollo de eventos adversos por el uso de los medicamentos y procedimientos que se realizarán a consecuencia de los resultados por el uso de esta tecnología, mas no por la prueba en sí.

9. Los kits para la realización de la detección de mutaciones del gen EGFR en ADNc, cuenta con al menos 1 registro de importación vigente en nuestro país. Esta detección actualmente se realiza en laboratorios y clínicas particulares en el Perú.

10. Implementar esta nueva tecnología no repercute sustancialmente en un costo adicional a la institución debido a la similitud de lo requerido para la detección de las mutaciones del gen EGFR en biopsia de tejido. Sin embargo, una Evaluación Económica para medir el impacto en el presupuesto a corto y largo plazo sería necesaria. El principal ahorro de parte de la institución es el hecho de no realizar nueva biopsia de tejido.

XI. CONCLUSIONES

Existe actualmente ITKs que son selectivos para las mutaciones de EGFR y la mutación de resistencia T790M por lo que están indicados para el tratamiento de pacientes con CPCNP avanzado con EGFR mutado y en aquellos pacientes con CPCNP avanzado EGFR mutado con presencia de la mutación T790M que han progresado a una terapia previa de ITK anti EGFR.

La biopsia líquida ha sido recomendada como prueba de triaje en pacientes con CPCNP avanzado EGFR mutado que ha progresado a una terapia previa de ITK anti EGFR según una ETS de calidad. Así mismo, las principales agencias reguladoras de alta vigilancia y las principales guías de práctica clínica basadas en evidencia, brindan recomendaciones a favor del uso de esta tecnología, sobre todo en la situación de una progresión a una terapia previa de ITK anti EGFR.

La evidencia disponible, demuestra que la biopsia líquida como tecnología que permite documentar la mutación de EGFR tiene una alta especificidad, pero alrededor de un 30% de casos son falso negativos, por lo cual una biopsia de tejido ante el resultado de una prueba negativa de detección de mutación de EGFR en biopsia líquida, es recomendable.



“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

Se necesita de una evaluación económica que permita determinar costo-eficacia y costo-utilidad del empleo de esta tecnología en nuestro instituto.

Por lo tanto, basándonos en la eficacia, seguridad y costo de la tecnología evaluada, se recomienda el empleo de detección de mutaciones EGFR en biopsia líquida en pacientes con diagnóstico de CPCNP. Los escenarios clínicos recomendados serían: *“(1) Paciente con CPCNP avanzado, en el cual la detección molecular en una biopsia de tejido al diagnóstico no es posible, debido a material insuficiente, y/o el paciente es frágil para un procedimiento invasivo. (2) Pacientes con CPCNP avanzado EGFR mutado que han progresado a una 1° línea de tratamiento con ITKs de primera y segunda generación, en busca de la mutación de resistencia T790M.”*

