



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"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 010-2020

**Panel NGS customizado para tumores
sólidos en línea somática**

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 26 de octubre del 2020



Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática	Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	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:

Marina Janeth Egoavil Guerra

Virgilio Efraim 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° XX-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática; Lima, Noviembre de 2020.

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° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática	Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

INDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO	4
II. ANTECEDENTES	5
III. DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
A. PREGUNTA CLÍNICA	5
B. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR	5
FUENTES DE INFORMACIÓN:	6
TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	6
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	7
5.1 ANTECEDENTES	7
5.2 EPIDEMIOLOGÍA	8
5.3. HETEROGENEIDAD TUMORAL	9
5.4. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA	10
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA	12
NOMBRE DEL ESTUDIO ORIGINAL	18
VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	22
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	25
A. AGENCIAS REGULADORAS	25
X. MARCO DE VALOR PARA EVALUACIÓN DE LA TECNOLOGÍA	26
XI. DISCUSIÓN	26
XII. CONCLUSIONES	27



Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020 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 tumores sólidos en línea somática (Cáncer colorrectal, pulmón, entre otros)", ha solicitado la opinión técnica de la UFETS.
2. El cáncer de pulmón y colorrectal están en la lista de los 10 primeros cánceres con más incidencia y mortalidad en el mundo y en el Perú, independiente del sexo. En el caso de cáncer de pulmón, existen mutaciones como EGFR y ALK que se han visto mayormente implicadas y son diana de tratamiento con inhibidores tirosin quinasa (ITKs) los cuales están disponibles en nuestro instituto. Respecto al cáncer colorrectal (CCR), un 25% se diagnostica en estadio avanzado, y cerca del 30-40% de pacientes desarrolla metástasis como evolución natural de la enfermedad. Aproximadamente el 30-50% del CCR avanzado presenta mutaciones del gen RAS.
3. 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.
4. En los sumarios, *UpToDate* menciona que el uso de NGS utiliza la secuenciación paralela de múltiples fragmentos pequeños de ADN para determinar la secuencia, estos comparado con otros secuenciadores son más rápidos y de menor costo.
5. En las guías de práctica clínica como las guías de Canadá, ESMO y NCCN, recomiendan el análisis molecular de biomarcadores en pacientes con enfermedad metastásica tributario a tratamiento dirigido. Así mismo, ESMO recomienda el empleo de NGS en cáncer de pulmón, próstata, ovario y colangiocarcinoma. En cáncer de colon, NGS es una alternativa y la detección de carga mutacional del tumor (TMB) en cánceres donde un alto valor de TMB es un indicador de respuesta a tratamiento con inmunoterapia debe ser realizada. Todas las guías recalcan la utilidad clínica del empleo de NGS, así como el ahorro en costos, material y tiempo para las pruebas NGS que usan paneles pre-establecidos. Recalcan también que hay aún mucho por desarrollar pero que este campo está creciendo rápidamente, por lo que debe existir personal capacitado y trabajar en equipos multidisciplinarios para un mejor manejo de los pacientes.
6. Las revisiones sistemáticas y estudios analizados concluyen que el uso de NGS para detección de mutaciones como EGFR, BRAF, KRAS entre otras, muestra una alta especificidad (97.5% a 100%) y una sensibilidad moderada (64% a 91%).
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, tanto para biopsias de tejido como biopsias líquidas.
8. Para la implementación de esta nueva tecnología se debe contar con secuenciador, kits de reactivos, programas informáticos, profesional médico capacitado para la lectura de los resultados y asegurar la demanda de medicamentos que a consecuencia de la detección de estas alteraciones genéticas serán requeridos.





Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

9. Son necesarios estudios de evaluación económica para saber si esta tecnología es costo efectiva así como un análisis de impacto presupuestario para evaluar la sostenibilidad en nuestra institución.

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) customizado para tumores sólidos en línea somática (Cáncer colorrectal, pulmón, entre otros)".

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Tecnología solicitada	Panel NGS customizado
Tecnología alternativa en uso actual	Detección de mutaciones mediante PCR en tiempo real en muestras de tejido embebido en parafina.
Indicación clínica solicitada	Pacientes críticos con tumores sólidos en línea somática.
Número de casos anuales	200 casos al año aproximadamente.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes adultos con cáncer de tumores sólidos localmente avanzado o metastásico, el análisis de alteraciones genéticas por panel de genes por NGS, en comparación al análisis de alteraciones genéticas individuales por PCR tiempo real, permite la detección de alteraciones genéticas de línea somática?

P	Pacientes adultos con cáncer de tumores sólidos localmente avanzado o metastásico.
I	Panel de genes por NGS.
C	PCR tiempo real.
O	Sensibilidad, especificidad y utilidad clínica.

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:





Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

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 y Cochrane
 - 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 y publicadas en los últimos 10 años. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta noviembre de 2020.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PUBMED	Árbol de búsqueda #1 P: (Neoplas*[Tiab] OR Carcinoma[TIAB] OR Cancer*[TIAB] OR Malignan*[Tiab] OR Neoplasms[Mesh] OR tumor[Tiab]) #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*)) #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))	Evaluados: 4 Seleccionados: 4

Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01
	#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])) Fecha de búsqueda 08/11/20 Filtros: últimos 10 años Resultado: #1 AND #2 AND #3 # 4 # Filtros (Neoplas*[Tiab] OR Carcinoma[TIAB] OR Cancer*[TIAB] OR Malignan*[Tiab] OR Neoplasms[Mesh] OR tumor[Tiab]) AND ("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*)) AND ("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)) Total: 75		
COCHRANE	#1: (neoplasm*):ti,ab,kw #2: (carcinoma):ti,ab,kw #3: tumor:ti,ab,kw #4: cancer*:ti,ab,kw #5: #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6: High-Throughput Nucleotide Sequencing:ti,ab,kw #7: "next-generation sequencing":ti,ab,kw #8: NSG:ti,ab,kw #9: #6 OR #7 OR #8 #10: "Real-Time Polymerase Chain Reaction":ti,ab,kw #11: PCR:ti,ab,kw #12: real time:ti,ab,kw #13: #10 OR (#11 AND #12) #14: #5 AND #9 AND #13 Resultado total: 14	Evaluados: 1 Seleccionados: 0	

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

5.1 ANTECEDENTES

Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01

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.

En las células cancerígenas se reconoce la presencia de multitud de AGs y de alteraciones epigenéticas, aunque parece que de todas ellas sólo una o un número muy pequeño de AGs serían las alteraciones críticas que habrían desencadenado el inicio y 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. Pero, además, gracias a la identificación de esas AGs, se ha producido un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer, pasando de terapias sistémicas basadas en el tipo de tumor, en sus características histopatológicas y localización, a un tratamiento dirigido frente a dichas AGs, que constituye la base de la denominada medicina de precisión o medicina personalizada.

Con la medicina de precisión y el desarrollo de la denominada terapia dirigida y la inmunoterapia, entre otras, se ha modificado sustancialmente el tratamiento de los pacientes oncológicos, buscando una mejoría en los parámetros de calidad de vida, en el control sintomático y funcional, además de retrasar el tiempo hasta el deterioro clínico del paciente. Se estima que un 30% de los pacientes tratados podrían obtener algún beneficio clínico en forma de incremento de la supervivencia o mejor calidad de vida.¹

5.2 EPIDEMIOLOGÍA

Conforme al Globocan 2018, en ambos sexos, el cáncer de colon, recto y pulmón se encuentran dentro de las 10 primeras neoplasias con mayor incidencia y mortalidad. La tasa de incidencia y mortalidad en el Perú para varones del cáncer de pulmón es de 11.3 y 10 por cada 100 000 habitantes respectivamente, para el cáncer colorrectal es de 10.2 y 6 por cada 100 000 habitantes respectivamente². Estas incidencias y mortalidad en mujeres resulta ser muy similares, siendo de cáncer de pulmón de 9.1 y 8.1 por cada 100 000 habitantes respectivamente, y para cáncer colorrectal 11.9 y 6.7 respectivamente³.

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más frecuentes en ambos sexos, pues se reporta que aproximadamente una incidencia de 2.1 millones de nuevos casos y 1.8 millones de muertes al año⁴. 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

¹ Janssens JP, Schuster K, Voss A. Preventive, predictive, and personalized medicine for effective and affordable cancer care. EPMA J. 2018 Mar 26;9(2):113-123. doi: 10.1007/s13167-018-0130-1. PMID: 29896312; PMCID: PMC5972138.

² Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Manual en salud prevención de cáncer. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2018/12/RJ-766-2018.pdf>

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

⁴ Globocan Peru 2018. [Internet]. [citado 17 de julio de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>

⁵ Globocan Peru 2018. [Internet]. [citado 17 de julio de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>

Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

alrededor del 60% son estadios avanzados.⁶ Las alteraciones que comandan la carcinogénesis en el cáncer de pulmón involucra mutaciones de diferentes tipos y depende de la clasificación; entre las principales mutaciones tenemos el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), K-RAS, entre otros⁷. La frecuencia reportada de mutaciones EGFR en pacientes con cáncer de pulmón tipo células no pequeñas es de 33.2% (Perú 67%) y de K-RAS 16.6%⁸. La detección de estas mutaciones es importante pues permite conocer el tratamiento, esquemas basado en platino en aquellos que den EGFR negativos, y algunos tratamientos selectivos de TKI son usados en casos positivos, por ejemplo en casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas EGFR positivos, el tratamiento de elección es Erlotinib y si resultara tener una mutación T790M del gen EGFR, Osimertinib sería la molécula de elección; en caso de pacientes con mutación ALK positiva, Alectinib sería lo indicado. Todos estos fármacos mencionados, se encuentran en la actualidad con aprobación para su uso en nuestro instituto⁹.

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer diagnosticado con mayor frecuencia, y es la segunda causa principal de mortalidad por cáncer (detrás del cáncer de pulmón) en el mundo¹⁰. Según el Globocan, en el Perú se encuentra en un quinto lugar de muertes, con un 5.8% de casos de cáncer. Es una enfermedad que avanza rápidamente, pues el 25% presenta una enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y cerca del 30-40% de pacientes desarrolla metástasis como evolución natural de la enfermedad¹¹. Aproximadamente el 30-50% de los pacientes con enfermedad metastásica presentan mutación del gen RAS(HRAS, NRAS y KRAS)¹². La ausencia o presencia de mutación RAS indica que tratamiento seguirán los pacientes¹³. Así tenemos que pacientes con KRAS/NRAS/BRAF no mutado o también llamado Wild type, serán tributarios de tratamiento con cetuximab o panitumumab. Al momento nuestra institución cuenta con cetuximab aprobado según lista PNUME (indicación exclusiva para pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello).

5.3. HETEROGENEIDAD TUMORAL

La característica principal de los tumores malignos es su capacidad de hacer metástasis. Esta capacidad se ve dirigida por una serie de AGs que confieren a las células tumorales su capacidad de adaptarse a ambientes poco favorables y crea entonces, diferentes subpoblaciones dentro del mismo tumor. Lo mismo sucede con sus metástasis, ya que debido a su necesidad de adaptación han generado

⁶ 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>

⁷ Cheng L, Alexander RE, MacLennan GT, Cummings OW, Montironi R, Lopez-Beltran A, et al. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2012;25(3):347-69.

⁸ Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia G, Gallo A, Campos-Parra AD, Serrano S, Castro M, Avilés A, Amorín E, Kirchuk R, Cuello M, Borbolla J, Riemersma O, Becerra H, Rosell R; CLICaP. Genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol.* 2011 Nov;6(11):1955-9.

⁹ Cardona AF, Rojas L, Zatarain-Barrón ZL, et al. EGFR exon 20 insertion in lung adenocarcinomas among Hispanics (geno1.2-CLICaP). *Lung Cancer.* 2018; 125: 265-272

¹⁰ Jemal A, Bray F, et al. Global Cancer Statistic. *Ca Cancer J Clin* 2011; 61:69-90

¹¹ Yeo H, Betel D, Abelson JS, Zheng XE, Yantiss R, Shah MA. Early-onset Colorectal Cancer is Distinct From Traditional Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2017 Dec;16(4):293-299.e6.

¹² Lo Nigro C, Ricci V, Vivenza D, Granetto C, Fabozzi T, Miraglio E, Merlano MC. Prognostic and predictive biomarkers in metastatic colorectal cancer anti-EGFR therapy. *World J Gastroenterol.* 2016 Aug 14;22(30):6944-54.

¹³ Ochoa-Carrillo, F.J.; de la Astudillo, V.H.; Alvarado-Cabrero, I.; Ruiz-García, E.; Torrecillas-Torres, L.; Ruiz-García, A. Cáncer colorrectal metastásico, hacia un tratamiento personalizado. *Gac. Mex. Onc.* 2014, 13, 39-46

Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

alteraciones genéticas diferentes a su tumor primario. Por otro lado, surgen nuevas clonas como consecuencia de la adaptación de las células tumorales a los tratamientos oncológicos administrados. Por lo tanto, todo esto es un reto para el manejo de los pacientes en la era de la medicina personalizada.^{14,15, 16}

Al realizar una biopsia de tejido, puede que se analice sólo ciertas características del tumor. Además, debido al escaso contenido tumoral en las muestras tisulares y a que estas muestras suelen ser de pequeño tamaño, es un requisito imprescindible que los test que se empleen para poder analizar el perfil genético tumoral, sean capaz de detectar de forma sensible y específica aquellas alteraciones genéticas poco frecuentes y así, no subestimar las AGs. En afán de mermar esto, surge la alternativa de emplear la biopsia líquida. Esta tiene la ventaja de poder medir el DNA de todas las metástasis, pero tiene sus limitaciones ya que estas solo podrán estar en el torrente sanguíneo una vez que las células tumorales hayan sufrido de necrosis y liberado su DNA.^{14, 15, 16}

Por otro lado, 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}

En conclusión, cada paciente presenta un tumor genéticamente único debido a la enorme cantidad de posibles combinaciones de mutaciones genéticas 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.

5.4. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

La marcada evolución de las pruebas diagnósticas en el campo de la genómica ha permitido disponer de paneles amplios de genes que son analizados simultáneamente en un único test mediante la tecnología de secuenciación de nueva generación (NGS). Esto ha permitido tener una mejor concepción del cáncer y repercutir en su tratamiento.¹⁷

Si bien la secuenciación de Sanger es la técnica gold standard, la NGS diseñada para secuenciar gran cantidad de segmentos de DNA de forma masiva y en paralelo, en menor cantidad de tiempo y a un menor costo por base, podría llegar a reemplazarla. Su uso se dio inicialmente para detectar variantes de nucleótido único y cada vez se ha desarrollado para otro tipo de variantes: sustituciones de bases, inserciones y deleciones (indels), variaciones en el número de copias (VNCs) del DNA y algunos

¹⁴ McGranahan N, Swanton C. Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. *Cell*. 2017;168(4):613-628.

¹⁵ Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*. 2012;366(10):883-892.

¹⁶ Jacoby, M. A., Duncavage, E. J., & Walter, M. J. (2015). *Implications of Tumor Clonal Heterogeneity in the Era of Next-Generation Sequencing*. *Trends in Cancer*, 1(4), 231–241. doi:10.1016/j.trecan.2015.10.006

¹⁷ Gong J, Pan K, Fakih M, Pal S, Salgia R. Value-based genomics. *Oncotarget*. 2018 Jan 30;9(21):15792-15815. doi: 10.18632/oncotarget.24353. PMID: 29644010; PMCID: PMC5884665.

Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01

reordenamientos genómicos (por ejemplo, fusiones de genes).^{18,19}

En el año 2005, 454 Life Science comercializó la primera plataforma de NGS. La aparición de estas NGS supuso una revolución en el ámbito de la investigación genómica tanto básica como aplicada en la práctica clínica al permitir estudiar la secuencia del DNA de cada individuo.²⁰

Además de detectar las posibles variantes genómicas, habrá que determinar su implicación clínica en la enfermedad, es decir, analizar si se trata de alteraciones genéticas con relevancia clínica. Es fundamental hacer un diagnóstico correcto de las variantes genéticas, para lo cual las NGS comparan las diferencias en la secuencia de DNA de un individuo con un DNA de referencia. Para que esta comparación sea correcta es necesario que haya una buena calidad en el alineamiento y ensamblaje de las secuencias respecto a la de referencia. Cuando las secuencias se alinean de forma incorrecta se pueden ocasionar falsos positivos y si las secuencias no se alinean ocasionarán falsos negativos. Otros factores que influyen en la calidad y fiabilidad de los resultados de la NGS son el tipo de muestra utilizada, la pureza tumoral en la muestra, la técnica de secuenciación empleada y la cobertura.^{11,12}

El estudio del perfil genómico de los procesos tumorales mediante paneles de NGS se basa en la utilización de ciertos genes preseleccionados de los que se tiene conocimiento que están implicados en el inicio o desarrollo de determinados tumores, sin embargo, existen otros tipos de estudios que emplean la tecnología NGS que implican una secuenciación no solo por panel, sino una secuencia total de exoma y secuenciación total del genoma. Siendo estos últimos de mayor costo pero detecta mayores variaciones genéticas que pueden ser de interés clínico y/o de investigación.²¹

Para la realización de las tecnologías NGS, se necesita de los siguientes pasos:¹²

- 1) Segmentación del DNA en varios fragmentos,
- 2) Marcaje del DNA por medio de *primers* o adaptadores que indican el punto de partida para la replicación.
- 3) Amplificación de los fragmentos de DNA marcados con adaptadores por métodos basados en reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés).
- 4) Secuenciación o lectura de los fragmentos de DNA y
- 5) Reconstrucción de la secuencia completa por medio de secuencias de referencia y exportación a ficheros de almacenamiento de datos.

Una desventaja de esta técnica es que la información genética de la población latinoamericana está subrepresentada tanto en las bases de datos poblacionales

¹⁸ ASENSIO DEL BARRIO C, GARCÍA CARPINTERO EE, CARMONA RODRÍGUEZ M. «Validez, utilidad clínica y seguridad de la nueva plataforma genómica de secuenciación de próxima generación (NGS) FoundationOne® en el cáncer de pulmón no microcítico y otros tipos de tumores sólidos». Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Madrid. 2019. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

¹⁹ Rubio, Santiago; Pacheco-Orozco, Rafael Adrián; Milena Gómez, Ana; Perdomo, Sandra & García-Robles, Reggie (2020). Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Universitas Medica*, 61(2).

²⁰ Tan O, Shrestha R, Cunich M, Schofield DJ. Application of next-generation sequencing to improve cancer management: A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Clin Genet*. 2018 Mar;93(3):533-544. doi: 10.1111/cge.13199. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29265354.

²¹ Zhong, X., Yang, H., Zhao, S. *et al.* Network-based stratification analysis of 13 major cancer types using mutations in panels of cancer genes. *BMC Genomics* 16, S7 (2015). <https://doi.org/10.1186/1471-2164-16-S7-S7>



Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

como en las específicas de enfermedad, por lo que dificulta la interpretación clínica de las variantes encontradas en esta población.

A la par al desarrollo de estas tecnologías, surgen también los "companion diagnostics" (CDx) que son dispositivos médicos, tanto de diagnóstico in vitro como herramientas de imagen, que ayudan a los profesionales en la toma de decisiones terapéuticas sobre el fármaco más adecuado para cada paciente en concreto, lo que convierte a estas CDx en herramientas esenciales para la seguridad y efectividad en el uso de los fármacos. Entre estas plataformas se incluyen FoundationOne® LDT (F1) y FoundationOne CDx® (F1CDx). En 2017, F1CDx fue aprobado por la FDA y tiene cobertura nacional en Estados Unidos para pacientes de Medicare y para todos los tumores sólidos.

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 paralela 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 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.

b. Guía de Práctica Clínica

- **Guía canadiense sobre el uso de secuenciación de nueva generación en oncología:** ²³ Esta guía tuvo como objetivo describir las mejores prácticas y las necesidades no satisfechas relacionadas con las pruebas basadas en NGS para variantes somáticas en oncología, incluida la aplicación clínica, la selección de pruebas y muestras, la bioinformática y la interpretación de informes realizados por laboratorios, comunicación con el paciente y ensayos clínicos. La guía fue desarrollada por un comité directivo de patólogos, genetistas, oncólogos y asesores genéticos de todo Canadá.

ITEMS	RECOMENDACIONES	NECESIDADES NO SATISFECHAS
-------	-----------------	----------------------------

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/>

²³ <https://www.current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/4731/3547>



Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática

Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

APLICACIÓN CLÍNICA

El uso de equipos multidisciplinarios que se reúnan periódicamente para discutir las necesidades de los pacientes es fundamental para garantizar el acceso a la experiencia necesaria para seleccionar, realizar e interpretar los resultados de las pruebas genómicas.

En comparación con las pruebas bajo demanda, estas pruebas son rentables.

Cuando se deben probar múltiples genes, el uso de NGS está especialmente justificado para salvaguardar el tejido de la biopsia.

La infraestructura de NGS, la experiencia local, la validación metodológica y la implementación deben financiarse y estandarizarse en todo Canadá.

Un mayor desarrollo y armonización de métodos NGS para medir: carga mutacional del tumor, inestabilidad microsatelital y sistema de reparación de errores de replicación del ADN, podría ayudar en la selección de inmunoterapias.

SELECCIÓN DE LA PRUEBA NGS

Para asegurarse de que se utiliza el método de prueba correcto, los oncólogos deben especificar claramente los genes o loci genéticos y la naturaleza de las variantes que están interesados en capturar.

Es importante estar consciente de la integridad y disponibilidad de los paneles específicos. Los oncólogos deben consultar con el laboratorio para asegurarse de que están actualizados sobre los métodos utilizados en su institución.

Comprender las implicaciones de VUSS (variantes de significancia incierta) es importante para la interpretación y difusión de resultados. El seguimiento apropiado de VUSS es clave, porque la importancia biológica y terapéutica podría descubrirse en el futuro y podría afectar el manejo del paciente.

Los médicos deben ser conscientes de la posibilidad de que los resultados sean diferentes cuando el tejido se vuelve a analizar con un método o muestra diferente. Pueden surgir diferencias debido a la heterogeneidad del tumor y a los diferentes métodos de prueba.

Para evaluar el riesgo de hallazgos incidentales, los oncólogos deben consultar con el laboratorio y asegurarse de que tengan información actualizada sobre si se analizarán muestras normales de la línea germinal. El riesgo debe comunicarse a los pacientes antes de que se soliciten las pruebas.

Deben definirse estándares técnicos mínimamente aceptables para garantizar que todos los pacientes canadienses tengan acceso a pruebas de NGS de alta calidad.

Los oncólogos canadienses deben tener acceso a contenido educativo apropiado sobre genómica, pruebas, recursos, etc. del cáncer.

Las escuelas de medicina canadienses deben enfatizar el contenido apropiado en el plan de estudios sobre la genómica del cáncer, las pruebas, los recursos, etc.

Es necesario mejorar el acceso y los recursos para los genetistas y los servicios de asesoramiento genético.

Los paneles de tumores moleculares serán cada vez más importantes a medida que aumente la complejidad de las pruebas de NGS, la necesidad de apoyo bioinformático y la interpretación de datos a gran escala.

Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática

Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

	Cuando se informan hallazgos incidentales de las pruebas de la línea germinal o existe la necesidad de una prueba de la línea germinal, los oncólogos deben consultar con los genetistas y estar al tanto de la disponibilidad de derivación genética en su institución.	
SELECCIÓN DE LA MUESTRA	Antes de la biopsia, la comunicación entre cirujanos, patólogos, oncólogos y el laboratorio debe ayudar a determinar los mejores métodos de muestreo y análisis. Se debe realizar una evaluación clínica estándar, incluida la fenotipificación detallada, antes de la prueba para facilitar la interpretación de las variantes de todo el genoma. Detalles como la urgencia de la prueba, las variantes de interés, la etapa de la enfermedad, el tratamiento previo y los antecedentes familiares ayudarán a seleccionar los mejores métodos de muestreo y prueba. Es importante considerar si se realizarán pruebas normales de línea germinal pareada y qué tipos de muestras se requerirán para esas pruebas.	Un mayor refinamiento y validación del análisis de DNA circulante o ácidos nucleicos totales (TNA) circulantes a partir de biopsias líquidas debería ayudar a producir muestras efectivas y no invasivas.
BIOINFORMÁTICA E INTERPRETACIÓN	Los oncólogos deben comprender las limitaciones de los métodos de prueba basados en NGS y las bases de datos utilizadas para interpretar los hallazgos.	Una mejor interpretación de los datos requerirá acceso a repositorios apropiados, intercambio de datos, bioinformática central y experiencia a escala.
REPORTE DE NGS	La categorización por nivel de accionabilidad es valiosa para proporcionar un enfoque uniforme para determinar el efecto clínico de las variantes somáticas. El conocimiento de la terminología y la nomenclatura clave y de cualquier actualización realizada por la Sociedad de variación del genoma humano a lo largo del tiempo es importante para interpretar con precisión los resultados de las pruebas genómicas. Para interpretar y difundir los resultados de manera eficaz, los oncólogos deben estar familiarizados con los detalles de los informes moleculares, y deben	Existe la necesidad de informes estandarizados dentro y entre las instituciones para ayudar en el acceso a la información genómica y la interpretación de los resultados. Las leyes y prácticas relevantes para el intercambio de datos, la privacidad y la propiedad también deben estar bien definidas.

Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores
sólidos en línea somática

Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

	considerar las limitaciones de los análisis. Los médicos deben consultar con genetistas y patólogos del personal de laboratorio para ayudar en la interpretación precisa de los informes.	
COMUNICACIÓN AL PACIENTE	Los equipos multidisciplinarios que incluyen patólogos, cirujanos, asesores genéticos y oncólogos deben reunirse regularmente para discutir las necesidades de los pacientes antes y después de las pruebas. Antes de la prueba, se debe asesorar a los pacientes para asegurarse de que estén informados sobre las limitaciones, las implicaciones, los posibles hallazgos incidentales y la posible necesidad de un análisis adicional de los resultados de las pruebas basadas en NGS. Al interpretar los informes, los oncólogos deben consultar con los genetistas y estar al tanto de la disponibilidad en su institución para la derivación genética cuando se necesiten pruebas de línea germinal posteriores. Al difundir los resultados, podría ser necesario derivar a asesores genéticos para comunicar los resultados de manera eficaz a los pacientes y sus familias.	Existe la necesidad de mejorar la comunicación dentro de los equipos de atención médica y entre las instituciones para garantizar lo mejor en la atención individualizada del paciente.
INVESTIGACIÓN CLÍNICA	Cuando los pacientes no son elegibles para terapias dirigidas aprobadas, los NGS pueden usarse para detectar variantes que cumplan con los criterios de elegibilidad para ensayos clínicos. Para desarrollar y validar los paneles de genes necesarios, los laboratorios deben estar informados y trabajar con el patrocinador del estudio mucho antes del reclutamiento de pacientes para un ensayo clínico.	Es necesario acceder fácilmente a la información sobre los ensayos clínicos disponibles y los criterios de elegibilidad para la inscripción de pacientes en Canadá. Los ensayos clínicos podrían ayudar a determinar el beneficio de los paneles multigénicos para guiar el tratamiento en todos los tipos de cáncer.

Las conclusiones de esta guía son recalcar los rápidos avances y adopción de la medicina de precisión que permiten un uso sin precedentes de las tecnologías NGS en la práctica clínica. Con ello, los oncólogos ahora tienen la capacidad de brindar el más alto nivel de atención personalizada a los pacientes con cáncer para optimizar las opciones de tratamiento y sus resultados. La NGS permite la identificación de genes de alto riesgo asociados

Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01

con cánceres hereditarios, un diagnóstico y una predicción de pronóstico más precisos, la selección de pacientes para terapias dirigidas y ensayos clínicos, y la detección de alteraciones de resistencia para guiar el tratamiento posterior. A pesar de los rápidos avances en la tecnología NGS, los médicos deben ser conscientes de los desafíos y las limitaciones en los análisis, la bioinformática, la interpretación de datos y la comunicación con el paciente. Esos problemas pueden mitigarse mediante un muestreo apropiado, un análisis cuidadoso y detallado, mejores informes y comunicación dentro del equipo de atención médica y el intercambio de datos entre instituciones. Con la mejora continua en las pruebas de NGS y la bioinformática, los oncólogos tendrán herramientas poderosas y precisas para lograr el más alto nivel de atención para los pacientes con cáncer.

- **Recomendaciones para el uso de secuenciación de nueva generación (NGS) para pacientes con cánceres metastásicos: Un informe del Grupo de Trabajo de Medicina de Precisión de la Sociedad Europea de Medicina Oncológica (ESMO, por sus siglas en inglés):²⁴** ESMO realizó una serie de recomendaciones ya que no existen recomendaciones de las sociedades científicas sobre el uso de NGS en la práctica oncológica.

Así, proponen 3 niveles de recomendaciones para el uso de NGS. Con base en la evidencia actual, se recomienda el uso rutinario de NGS en muestras tumorales en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no escamoso avanzado, cánceres de próstata, cánceres de ovario y colangiocarcinoma. En estos tumores, se podrían utilizar grandes paneles multigénicos si añaden un coste adicional aceptable en comparación con los paneles pequeños.

En los cánceres de colon, NGS podría ser una alternativa a la PCR. Además, basándose en el ensayo KN158 y considerando que los pacientes con cáncer de endometrio y de pulmón microcítico deben tener un amplio acceso a anticuerpos anti-muerte celular programada 1 (anti-PD1), se recomienda determinar la carga mutacional tumoral (TMB) en cánceres de cuello uterino, tumores neuroendocrinos bien y moderadamente diferenciados, cánceres salivales, cánceres de tiroides y cánceres de vulva, como alta respuesta pronóstica de TMB a pembrolizumab en estos cánceres.

Fuera de las indicaciones de los paneles multigénicos, y teniendo en cuenta que el uso de grandes paneles de genes podría dar lugar a pocos respondedores clínicamente significativos, la ESMO reconoce que un paciente y un médico podrían decidir juntos solicitar un gran panel de genes, a la espera de que no haya costos adicionales para el sistema de salud pública y si el paciente está informado sobre la baja probabilidad de beneficio.

La ESMO recomienda que el uso de medicamentos no aprobados, que coincidan con la genómica se realice sólo si se ha desarrollado un programa de acceso y un procedimiento de decisión a nivel nacional o regional.

²⁴ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39971-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39971-3/fulltext)

Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática

Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

Finalmente, ESMO recomienda que los centros de investigación clínica desarrollen secuenciación multigénica como una herramienta para seleccionar pacientes elegibles para ensayos clínicos y para acelerar el desarrollo de fármacos, y capturar prospectivamente los datos que podrían informar aún más cómo optimizar el uso de esta tecnología.

- **Guía de Práctica Clínica de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés):**

Cáncer de Pulmón de Células no pequeñas:²⁵ En su versión 8.2020. Recomiendan la realización de test moleculares antes de iniciar tratamiento en pacientes con CPCNP metastásico. Dentro de sus biomarcadores consideran: Mutación de EGFR, mutación de BRAF V600E, rearrreglo o gen de fusión ALK, rearrreglo o gen de fusión ROS1, gen de fusión NTRK, mutación de MET ex14, rearrreglo del RET, mutaciones KRAS y niveles de expresión de PD-L1. De todos estos, a excepción del PD-L1, se recomienda realizar su detección a través de la técnica NGS por un panel validado, pudiendo ser empleadas también otras técnicas como PCR tiempo real, secuenciación de Sanger, no haciendo una recomendación con preferencia entre ellas.

Cáncer de Colon:²⁶ En su versión 4.2020. Recomienda la realización de test moleculares en pacientes con estadios IV tanto en el primario como en la metástasis de: Mutaciones KRAS/NRAS, BRAF V600E y HER2, mencionan que deben ser testeados individualmente o como parte de un panel NGS. Comentan sobre este último, la ventaja de poder detectar mutaciones raras y/o poco frecuentes.

- **Guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés):**

Cáncer de Pulmón de Células no pequeñas metastásico:²⁷ En su publicación de septiembre del 2020, recomiendan la detección de biomarcadores de los genes EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK con cualquier método pero que sea o esté correctamente validado, mencionan a la técnica de NGS como una de ellas. Todas en el contexto de pacientes con enfermedad metastásica y que serán tributarios de tratamiento dirigido.

Cáncer Colorrectal metastásico:²⁸ En su publicación del 2014, recomiendan en la sección de "Medicina personalizada", la detección de mutaciones KRAS/NRAS y BRAF, no haciendo mención del método a emplear.

d. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

Se encontraron 75 revisiones sistemáticas/meta-análisis y estudios originales en PUBMED y 14 estudios en COCHRANE, que tras la lectura de los resúmenes se seleccionó 01 RS que cumplía con nuestros criterios de inclusión, y se detalla a continuación:

²⁵ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

²⁶ 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

²⁷ <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>

²⁸ <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/metastatic-colorectal-cancer>

Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

NOMBRE DE LA RS/MA	RESUMEN DE LA RS/MA	CALIDAD EVIDENCIA
Diagnostic Accuracy of Next Generation Sequencing Panel using Circulating Tumor DNA in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis ²⁹	En este estudio realizaron una revisión sistemática y meta-análisis para determinar la precisión del NGS para detectar alteraciones oncogénicas de EGFR, ALK, ROS-1, BRAF, RET, MET en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Eligieron estudios que compararon NGS con otras pruebas (FISH, PCR-TR, IHC o tejido por secuencia no genética) que evaluaban el diagnóstico de alguna de las alteraciones oncogénicas mencionadas. De los 10 estudios seleccionados (2116 participantes), estimaron una sensibilidad y especificidad global de 76.6% y 99.9% respectivamente con un VPP:100% y VPN: 96.2%. Concluyen que el panel de NGS tiene una alta precisión para identificar alteraciones oncogénicas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.	Calidad: Baja Hubo riesgo de sesgo al evaluar la prueba índice de los estudios incluidos, así como la revisión sistemática no incluyó detalles de los estudios excluidos. Evaluado con AMSTAR-II

Con el fin de ampliar la evidencia, se buscó estudios originales, seleccionando tres que se detallan a continuación:

NOMBRE DEL ESTUDIO ORIGINAL	RESUMEN DEL ESTUDIO ORIGINAL	CALIDAD EVIDENCIA
Evaluation of liquid biopsies for detection of emerging mutated genes in metastatic colorectal cancer ³⁰	En este estudio observacional evaluaron el uso de biopsia líquida y NGS para detección de mutaciones en tumores primarios y metastásicos. De	Calidad: Baja El estudio tiene limitaciones en su extrapolación de datos(no cálculo de tamaño de muestra, no definición clara de la

²⁹ Sebastião MM, Ho RS, de Carvalho JPV, Nussbaum M. Diagnostic Accuracy of Next Generation Sequencing Panel using Circulating Tumor DNA in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Health Econ Outcomes Res. 2020;7(2):158-163.

³⁰ Furuki H, Yamada T, Takahashi G, Iwai T, Koizumi M, Shinji S, Yokoyama Y, Takeda K, Tanai N, Uchida E.

Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020 Versión: V.01
	un total de 22 pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, aplicaron NGS y PCR para la detección de mutaciones. La sensibilidad para mutaciones hepáticas en NGS fue 64% (23/36) y para PCR fue 89% (32/36), la especificidad fue de 100% para ambos grupos. Concluyen que estas dos técnicas pueden ser útiles para la detección de mutaciones.	población) y no explican cómo fue la selección de pacientes. Evaluado con GRADE
Assessment of the clinical application of detecting EGFR, KRAS, PIK3CA and BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer using next-generation sequencing ³¹	En este estudio observacional evaluaron la utilidad clínica del panel NGS en la detección de mutaciones de genes EGFR, KRAS, PIK3CA y BRAF. Hicieron comparaciones de NGS con PCR en tiempo real con 188 muestras consecutivas de pacientes asiáticos con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Encontraron una concordancia del 93.3% en NGS y PCR-RT. NGS tuvo una sensibilidad del 89.9%, especificidad del 97.5%, VPP 97.8% y VPN 88.6% El NGS ofreció más información clínica relevante, como detección de mutaciones non-hotspot. Concluyeron que el NGS mostró un buen rendimiento clínico, lo que puede facilitar la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con cáncer de pulmón.	Calidad: Baja Al ser un estudio observacional, la evidencia no aumentó debido al sesgo en la prueba índice (no cegamiento) Evaluado con GRADE
Validation of targeted next-generation sequencing for RAS mutation detection in FFPE colorrectal	Estudio observacional realizado en China con el objetivo de validar una plataforma de NGS para la detección de mutaciones del	Calidad: Baja El estudio no aumentó su calidad debido a que no muestran el flujo de selección de pacientes y no queda claro

Evaluation of liquid biopsies for detection of emerging mutated genes in metastatic colorectal cancer. Eur J Surg Oncol. 2018 Jul;44(7):975-982.

³¹ Xu X, Yang Y, Li H, Chen Z, Jiang G, Fei K. Assessment of the clinical application of detecting EGFR, KRAS, PIK3CA and BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer using next-generation sequencing. Scand J Clin Lab Invest. 2016 Sep;76(5):386-92. doi: 10.1080/00365513.2016.1183813. Epub 2016 May 23. PMID: 27215271.

Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01
cancer tissues: comparison with Sanger sequencing and ARMS-Scorpion real-time PCR ³²	exón 2 del KRAS y de mutaciones expandidas del RAS, comparándola con PCR en tiempo real y secuenciación de Sanger. Se analizaron 51 muestras para los tres métodos y se evaluó la concordancia entre ellos, así como la sensibilidad de la prueba. Como resultados, 25.5% (13/51 muestras) tuvo una mutación en el exón 2 del KRAS y se tuvo una concordancia entre la secuenciación de Sanger de 100% y con PCR-RT del 98%. También se pudieron detectar otras mutaciones RAS en 10 muestras. Los autores concluyen que esta plataforma es específica y sensible para la detección de la mutación del exón 2 de KRAS y es apropiada para su uso en pruebas clínicas de rutina.	si cegaron a los evaluadores de la prueba índice. Evaluado con GRADE	

ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS:

- Sebastiao et al en el 2020 realizaron una revisión sistemática y meta-análisis para determinar la precisión del NGS en detectar alteraciones oncogénicas de EGFR, ALK, ROS-1, BRAF, RET, MET en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. En mayo del 2019 realizaron búsquedas en MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) y Center for Reviews and Dissemination en bases de datos y artículos obtenidos de otras fuentes en busca de estudios relevantes que evalúen la precisión (sensibilidad y especificidad) de NGS. De los 10 estudios seleccionados, todos usaron como intervención NGS, sin embargo, la comparación fue variable pues incluyeron detección de mutaciones a través de detección por FISH, PCR o IHC, tejido por secuencia no genética y sólo un estudio evaluó PCR en tiempo real. La estimación global tuvo una sensibilidad y especificidad de 76.6% (IC 95% 67.8%-83.5%) y 99.9% (IC 95% 99%-100%), respectivamente, además de VPP:100% y VPN: 96.2%. Al evaluar el estudio que comparó NGS con PCR en tiempo real (137 pacientes), el resultado de NGS fue una sensibilidad de 91.1% con especificidad de 100%, no reportaron el valor para PCR-TR. Algunas limitaciones de este estudio fue que el MA incluye comparadores

³² Gao, J., Wu, H., Wang, L., Zhang, H., Duan, H., Lu, J., & Liang, Z. (2016). Validation of targeted next-generation sequencing for RAS mutation detection in FFPE colorectal cancer tissues: comparison with Sanger sequencing and ARMS-Scorpion real-time PCR. *BMJ open*, 6(1), e009532. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009532>

Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

diversos como PCR, mutaciones a través de detección por FISH, PCR o IHC con lo que la estimación a la pregunta específica con PCR puede variar. Los autores consideraron que podía existir sesgo de publicación, sin embargo los autores creen que las estimaciones calculadas no variarán mucho. Concluyen que el panel de NGS tiene una alta precisión para identificar alteraciones oncogénicas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Este estudio no hizo una comparación del PCR en tiempo real para el diagnóstico de mutaciones, por lo que realizamos una búsqueda rápida para buscar valor diagnóstico de PCR en tiempo real, encontrando que para detección de mutación EGFR³³ fue una sensibilidad de 0.68 (IC 95% 0.60-0.75) y especificidad 0.98 (IC 95% 0.95-0.99).

- Furuki et al en el 2018, realizaron un estudio observacional donde evaluaron el uso de biopsia líquida y NGS para detección de mutaciones en tumores primarios y metastásicos. De un total de 22 pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, aplicaron NGS y PCR para la detección de mutaciones. Encontraron un total de 36 mutaciones, la más frecuente fue TP53 (14 mutaciones), seguido de KRAS (12 mutaciones), BRAF solo hubo una mutación. La sensibilidad para mutaciones hepáticas en NGS fue 64% (23/36) y para PCR fue 89% (32/36), las especificidades fueron de 100% para ambos grupos. Este estudio presentó limitaciones pues solo se llevó a cabo en una institución e incluyó un pequeño número de pacientes, por lo que podría limitar la extrapolación de resultados.

- Xu et al en el 2016 realizaron un estudio en pacientes con cáncer de pulmón para evaluar la utilidad clínica del panel NGS en la detección de mutaciones de genes EGFR, KRAS, PIK3CA y BRAF. Hicieron comparaciones de NGS con PCR en tiempo real con 188 muestras consecutivas de pacientes asiáticos. Para hacer estas evaluaciones, los investigadores estuvieron cegados de los resultados de la otra prueba. Un total de 63 mutaciones hotspot en 45 exones 18,19, 20 y 21 de EGFR, 12 en exones 2 y 3 de KRAS, 5 en exones 9 y 20 de PIK3CA y BRAF V600E fueron detectados por kits. De los 188 pacientes, el 53.2% eran mayores de 60 años y el sexo masculino era muy similar al sexo femenino. Encontraron una concordancia del 93.3% en NGS y PCR-RT; además, el NGS tuvo una sensibilidad del 89.9% y especificidad del 97.5%, no reportaron el valor diagnóstico del PCR-RT. Los autores concluyeron que el NGS ofreció más información clínica relevante, como detección de mutaciones non-hotspot y que el NGS mostró un buen rendimiento clínico, lo que puede facilitar la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con cáncer de pulmón.

- Gao et al. realizaron un estudio con muestras de tejido embebidos en parafina de pacientes con cáncer colorrectal (CCR), donde comparaban la detección de mutaciones del exón 2 del KRAS y de otras mutaciones del RAS a través de 3 métodos: PCR -RT, Secuenciación de Sanger y NGS. El CCR metastásico es tratado con terapia dirigida de acuerdo a la presencia o ausencia de mutaciones del KRAS. Sin embargo, se ha observado que no solo las mutaciones típicas del exón 2 del KRAS son determinantes en la respuesta a tratamiento por moléculas anti-EGFR, sino también, otras mutaciones de la familia del RAS (KRAS, NRAS y HRAS). Dentro de los resultados, se tuvo 100% de concordancia entre NGS y la prueba gold standar (secuenciación de sanger) y, en comparación a la prueba que usualmente se emplea (PCR - RT) la concordancia fue del 98% (50/51 muestras). Esta única muestra que no coincidió fue porque el kit de reactivos del PCR-RT no tenía el gen

³³ Wang N, Zhang X, Wang F, Zhang M, Sun B, Yin W, et al. The Diagnostic Accuracy of Liquid Biopsy in EGFR-Mutated NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis of 40 Studies. SLAS technology. 2020:2472630320939565.



Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01

que sí incluía el panel del NGS. Sin embargo, los resultados, comparando el uso de tres métodos para la detección de mutaciones de KRAS en 51 muestras de CCR en tejido embebidos en parafina: Ion Torrent PGM (emplea NGS) fue más específico y sensible para la detección de la mutación del exón 2 de KRAS que la secuenciación de Sanger y Therascreen (emplea PCR- RT), y es apropiado para su uso en pruebas clínicas de rutina. Además, Ion Torrent PGM es una plataforma de ahorro de muestras, rentable y eficiente en el tiempo para pruebas genéticas múltiples en CCR, y muestra un gran potencial para la aplicación clínica para expandir las pruebas para incluir mutaciones en RAS y otros genes relacionados con CCR. Entonces, este estudio demuestra su validez interna ya que sí hay comparación con el gold standard, así mismo las muestras fueron elegidas al azar, y fueron aplicadas a los 3 métodos en su totalidad, también hacen una descripción de cómo realizan las determinaciones diagnósticas. Aunque mencionan que hay una alta sensibilidad y especificidad, no detallan los valores de los mismos. Una limitación del estudio es la poca cantidad de muestras incluidas. Respecto a la validez externa del estudio, sí es aplicable esta prueba y los resultados de la misma modifican el tratamiento de los pacientes a tratar.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

La detección de mutaciones somáticas a través de la secuencia por NGS es una tecnología no incluida en el INEN. Además, a través de diferentes laboratorios se verifica que sí hay disponibilidad de esta tecnología en el mercado peruano.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

En nuestra institución no contamos al momento con paneles NGS para tumores sólidos, sin embargo, en el tarifario INEN se encuentran las siguientes pruebas de detección molecular mediante PCR en tiempo real (no tienen al momento tarifa SIS):

PRUEBA	IAFAS Y OTROS PRIVADOS	IAFAS: ESSALUD Y SANIDADES	HOSPITALARIO
MUTACIÓN DEL GEN BRAF V600E POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	S/. 1,902.00	S/. 1,268.00	S/. 998.00
MUTACIÓN DEL GEN EGFR (EXONES 18, 19, 20 Y 21) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	S/. 1,665.00	S/. 1,110.00	S/. 874.00
MUTACIÓN DEL GEN KRAS (CODONES 12, 13, 61) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	S/. 3,490.50	S/. 2,327.00	S/. 1,833.00

Durante el primer semestre se vienen realizando:

PRUEBA	1° SEMESTRE	ENERO - OCTUBRE
MUTACIÓN DEL GEN BRAF V600E POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	37	104



Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01
MUTACIÓN DEL GEN EGFR (EXONES 18, 19, 20 Y 21) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	49	122	
MUTACIÓN DEL GEN KRAS (CODONES 12, 13, 61) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	26	62	

Estas son al momento las tecnologías empleadas en el instituto y que se pretenden reemplazar con el Panel NGS.

El costo de la tecnología de panel de NGS es muy variable, según un estudio los paneles de NGS pueden variar entre 440 y 3443 dólares americanos (S/. 1584.00 -- S/. 12394.80, tipo de cambio: S/. 3.60), al momento no se cuenta con evaluaciones económicas en Latinoamérica.

Una revisión sobre costo efectividad realizada por Tan y colaboradores,¹³ cuyo objetivo fue realizar una revisión sistemática de estudios sobre la efectividad clínica y costo-efectividad del uso de NGS en el manejo del cáncer publicados entre 2011 a 2017, demostró eficacia de la prueba para detectar las alteraciones genéticas sin embargo no se dan conclusiones sobre rentabilidad de la prueba.

La calidad de la metodología y el sesgo potencial en los estudios se evaluaron mediante la lista de verificación de evaluación crítica del Instituto Joanna Briggs (JBI) para estudios de precisión de pruebas de diagnóstico.

Una búsqueda sistemática de artículos originales de investigación sobre la efectividad clínica y la rentabilidad de NGS fue realizada en MEDLINE y EMBASE. Se incluyeron artículos que se centraban en la atención del cáncer y que involucran la aplicación de NGS. Para la revisión de costo-efectividad, solo incluyeron los artículos con evaluaciones económicas de NGS en la atención del cáncer. Informaron la tasa de detección exitosa de mutaciones a partir de los estudios clínicos. La relación costo-efectividad incremental y los resultados del análisis de sensibilidad se informan para los artículos de costo-efectividad.

De los artículos de análisis de costos revisados, registraron el costo de proporcionar el servicio NGS (que incluye mano de obra, suministros y administración de gastos generales), y costo posterior de la intervención después del resultado NGS. A partir de los artículos de análisis de costo-efectividad, analizaron el modelo y el ICER.

Los estudios de rentabilidad se evaluaron en términos de la robustez de su modelo y la calidad de los insumos en el modelo específico, utilizando el marco desarrollado por las Directrices de buenas prácticas para el modelado analítico de decisiones en la evaluación de tecnologías sanitarias.

En los resultados sobre eficacia, se tuvieron 56 artículos que incluyeron 21 823 pacientes que usaron la secuenciación con NGS, 45 estudios incluían mutaciones somáticas y los otros 11 estudios, incluían mutaciones germinales y somáticas. Alrededor del 90% fueron secuenciados exitosamente y 83% identificaron exitosamente 1 mutación empleando un panel de genes. Sobre la utilidad en el manejo, se obtuvieron 24 artículos, de los cuales el 37% recibió un tratamiento de acuerdo a su perfil genético.

Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01

La secuenciación de genes mediante NGS se convertirá en una herramienta valiosa para lograr la medicina de precisión. Opciones de tratamiento, especialmente para pacientes con cáncer, 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.

En la búsqueda de evidencia de costo-efectividad de NGS en aplicaciones clínicas para pacientes con cáncer, solo se encontró seis artículos que realizaron análisis de costo-efectividad de NGS, tres de ellos evaluaron la tecnología en combinación con terapia dirigida, y los otros tres artículos evaluó el uso de NGS para el cribado de pacientes / familiares de alto riesgo.

En el grupo de estudios que evaluaron el empleo de NGS y "terapia dirigida", se tiene que el estudio de Li et al, sobre la aplicación de NGS para detección de mutaciones en Melanoma maligno con la intención de ingresarlos a ensayos clínicos, hubo un ahorro de \$ 8 943 y se aumentó 0.0174 QALYS. En el estudio de Doble et al, quien aplicó la NGS en pacientes con CPCNP en cuarta línea de tratamiento para comparar terapia dirigida vs quimioterapia, el ICER fue de \$485 199 y no fue costo efectivo. Wallbilich et al analizaron a pacientes con cáncer de ovario platino resistente y midieron la rentabilidad al año del tratamiento dirigido, resultando un ICER de \$479 303, tampoco fue costo efectivo. En el grupo de estudios que se empleó como "cribado", 2 de 3 fueron costo efectivos: Gallego et al analizó NGS vs IHQ seguido de secuenciación de Sanger en pacientes con riesgo de cáncer de colon, obteniendo un ICER de \$ 36 500; Li et al, analizó dos poblaciones de mujeres de 40 y 50 años con riesgo de cáncer de mama, en el grupo de 40 años el ICER fue de \$48 328 y en el grupo de 50 años el ICER fue de \$69 920; Bennette et al analizó el uso de NGS en pacientes con riesgo de cáncer de colon y obtuvo un ICER de \$115 000, no siendo costo efectivo.

Estos 2 grupos de modelos produjeron diferentes ICER. En el grupo de terapia dirigida, el costo del tratamiento es significativamente más alto que el costo de NGS, por lo tanto, tiene un efecto más pronunciado sobre el ICER. Este hallazgo destacó que, en general, el costo de la terapia dirigida debe reducirse significativamente para que el uso de NGS en el manejo del cáncer sea rentable en este contexto. En el grupo de "cribado", el costo de las intervenciones posteriores, es decir, la mastectomía profiláctica o el asesoramiento genético, es mucho menor en comparación con el costo de los medicamentos especializados utilizados en la terapia dirigida. En consecuencia, el costo de la secuenciación y la probabilidad de detectar variantes patogénicas se convirtieron en variables significativas para explicar los ICERs.

Algunas de las limitaciones fueron que, en primer lugar, ninguno de los estudios utilizó datos clínicos reales en su modelado. Eventos como complicaciones que surgen de efectos secundarios influyen en la precisión del modelo, ya que no se han analizado en los modelos actuales. Además, los modelos atribuyeron información de costos de fuentes gubernamentales o de laboratorio en lugar de utilizar costos individuales o de pacientes. En segundo lugar, el costo de la infraestructura requerida para respaldar utilizar dicha información NGS no siempre se incluyeron en los modelos. Además, los informes en el grupo de "terapia dirigida" no tomaron en cuenta la utilidad potencial para el estado de salud obtenida al evitar la terapia citotóxica innecesaria o la

Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

toxicidad relacionada con el tratamiento, que puede haber mejorado la rentabilidad. Cuatro de los seis informes de rentabilidad utilizaron 100.000 dólares estadounidenses como umbral de ICER (Doble et al, utilizaron 200.000 dólares australianos; Li et al no informaron un umbral de ICER).

En conclusión, la evaluación de la eficacia de NGS fue positiva, encontrando que NGS es eficaz para identificar mutaciones en pacientes con cáncer, y el 37% de los pacientes diagnosticados procedieron a recibir terapia que coincidía con su perfil genético. Sin embargo, ya que solo seis artículos evaluaron la rentabilidad de la NGS en varios entornos, esta sigue siendo un área de investigación futura para determinar si la tecnología es rentable en el tratamiento rutinario del cáncer.

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos - USA)	EMA (Agencia Europea de Medicamentos)	DIGEMID
NGS	El 11 de Agosto del 2020, la FDA aprueba el Guardant360,³⁴ que es una fusión de tecnologías como la biopsia líquida y la NGS, que es una prueba de diagnóstico complementaria específica para identificar a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, que pueden beneficiarse de Osimertinib. F1CDx,³⁵ plataforma de NGS de ROCHE, está aprobado por la FDA para el análisis genómico oncológico de: cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), mama, colorrectal (CCR), ovario y melanoma desde	En el 2018, el comité de Buenas Prácticas de Farmacogenómica³⁶ elaboró todos 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 donde establece que los dispositivos médicos de diagnóstico in vitro, no requieren registro sanitario

³⁴ <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/guardant360-cdx-p200010>

³⁵ <https://www.roche.com/de/media/releases/med-cor-2017-12-04.htm>

³⁶ 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



Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01
	noviembre 2017.		

X. MARCO DE VALOR PARA EVALUACIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Tomando los criterios para un marco de valor de la Health Technology Assessment International (2018)³⁷ para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

La calidad de evidencia evaluada con metodología GRADE fue baja, considerando las limitaciones dado en la RS (sesgos de estudios individuales en el cegamiento), así como limitaciones en estudios observacionales (calidad baja). Esta valoración de la calidad indica que los valores diagnósticos encontrados pueden ser sustancialmente diferentes al efecto que pueda tener en el mundo real.

La magnitud del beneficio es considerable, pues la NGS al igual que PCR-RT tiene la misma capacidad diagnóstica de mutaciones genéticas; además se ha visto una excelente correlación del diagnóstico de NGS con los paneles de Sanger (Gold standard).

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 cáncer de tumores sólidos localmente avanzado y metastásicos.

La incorporación de esta tecnología supone un impacto probablemente positivo en la equidad al considerar que se podrá aumentar el número de estudios con pequeñas cantidades de muestras obtenidas de los pacientes, a todos por igual, sin la necesidad de volver a repetir muestras o excluir subgrupos.

XI. DISCUSIÓN

La medicina de precisión en el área de la oncología ha llevado al desarrollo de pruebas complementarias de diagnóstico que permiten determinar las características propias del tumor de cada paciente. Debido a la heterogeneidad tumoral, es un reto poder establecer cuál es el mejor método para perfilar estos tumores, sin embargo, se

³⁷ 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° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01

han desarrollado tecnologías como la NGS, que permite un ahorro de varios factores: cantidad de tejido, tiempo y de manera indirecta, menor uso de recurso humano.

A la fecha, hay estudios que avalan la eficacia de NGS, y son comparables tanto al gold standard (secuenciación de sanger) así como al PCR-RT que es al momento, la tecnología que se emplea con mayor uso y la empleada en nuestra institución, llegando a tener incluso 100% de concordancia entre ellos.

Dentro de la carcinogénesis del tumor, vemos que no existe una sola vía de desarrollo del cáncer sino que son muchas, y cada una de ellas incluye una serie de alteraciones genéticas. Además, posterior a tratamientos administrados, nuevas mutaciones son desarrolladas y generan resistencia a ciertos fármacos. En cáncer de pulmón, existe tal vez la mayor cantidad de alteraciones genéticas por lo cual hacer una tipificación de estos tumores a través de un panel de secuenciación es mucho más económico que hacerlo a través de muestras de parafina con estudio de PCR - RT.

Para la implementación de esta tecnología, se debe contar no solo con los equipos e insumos, sino también con un personal capacitado que pueda realizar tanto la parte técnica de la secuenciación pero sobre todo, capacitado en la interpretación de los resultados. Otra variable importante, es el tipo de muestra que se emplea. Esta prueba necesita menor cantidad de tejido en comparación al uso de PCR-RT, y hay un ahorro de tiempo en comparación a la secuenciación de Sanger. Así mismo, con el advenimiento de mejoras en la realización de biopsias líquidas, el potencial riesgo de no captar las mutaciones totales del tumor, debido a su heterogeneidad, estaría resuelta. Por lo cual la realización de NGS usando biopsia líquida es también un campo de discusión e innovación.

Respecto a los costos, queda claro, que su uso en tumores con una gran cantidad de alteraciones genéticas resulta mucho más rentable que hacerlo de manera secuencial en PCR-RT. Así como también nos ahorramos la necesidad de nuevas biopsias por el hecho de tener poca muestra en parafina, con las complicaciones indirectas que pueden acarrear (p.e. paciente con cáncer de pulmón que se complica con neumotórax posterior a nueva biopsia de pulmón).

Nuestra institución tiene demanda de detección de mutaciones EGFR, BRAF, KRAS. Sin embargo, como mencionamos anteriormente, el costo individual de cada uno es mucho mayor que si hacemos una determinación de las mismas a través de un panel, en un solo momento y con una nueva tecnología que en nuestro país es innovador, lo cual da realce a nuestra institución pudiendo ser centro de referencia para otras instituciones.

XII. CONCLUSIONES

- Secuenciar gran cantidad de segmentos de DNA de forma masiva y en paralelo, en menor cantidad de tiempo, con una alta especificidad y a un menor costo son características de la NGS.
- Debido a los recientes desarrollos en las pruebas basadas en NGS, estas tecnologías se plantean como estrategias de gran utilidad para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de un amplio espectro de enfermedades, incluidas el cáncer.
- El uso de paneles moleculares, permite realizar un perfil del tipo de tumor al que nos enfrentamos y con ello podemos ofrecer un tratamiento personalizado a los pacientes





Revisión Rápida N° 10-2020. Panel NGS customizado para tumores sólidos en línea somática		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2020	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01

- Las revisiones sistemáticas y estudios analizados concluyen que el uso de NGS para detección de mutaciones como EGFR, BRAF, KRAS entre otras, muestra una alta especificidad (97.5% a 100%) y una sensibilidad moderada (64% a 91%).
- 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, tanto para biopsias de tejido como biopsias líquidas.
- Son necesarios estudios de evaluación económica para saber si esta tecnología es costo efectiva así como un análisis de impacto presupuestario para evaluar la sostenibilidad en nuestra institución.

