



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° 027-2021

JEFATURA INSTITUCIONAL

**INSUMOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA KIT IHC D5F3,
PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH**

Lima, 19 de octubre del 2021

Revisión Rápida N° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH	Código: UFETS-INEN.RR N° 027-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección De Control Del Cáncer

MC. Marina Egoavil Guerra

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (e)

Elaborado por:

Rodrigo Motta Guerrero

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° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH. Lima, octubre de 2021.

Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. 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>
mesadepartesevirtualufets@inen.sld.pe

Revisión Rápida N° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH		Código: UFETS-INEN.RR N° 027-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

INDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO	4
II. ANTECEDENTES	5
III. DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	9
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA	11
VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	16
VIII. RESUMEN DE COSTOS	16
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	17
X. DISCUSIÓN	17
XI. CONCLUSIONES	18

Revisión Rápida N° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH		Código: UFETS-INEN.RR N° 027-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de pulmón y mama se encuentran dentro de las neoplasias más frecuentemente diagnosticadas a nivel mundial. En la actualidad, la determinación del estatus mutacional en cáncer avanzado de pulmón (ALK, PD-L1 y EGFR) y en cáncer de mama (HER2) permite elegir el tratamiento de elección en cada paciente.
- La hibridación por inmunofluorescencia in situ (FISH) es una técnica utilizada para detectar el rearrreglo del gen ALK y el anticuerpo 22C3 para la detección de la expresión PD-L1 en pacientes con cáncer de pulmón avanzado. La prueba de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) también es utilizada para la detección de la expresión HER2 cuando el estudio con inmunohistoquímica es dudoso en pacientes con cáncer de mama temprano o avanzado. Sin embargo, en la actualidad contamos con otras opciones diagnósticas con ventajas que potencialmente pueden ser superiores a los métodos estandarizados.
- *KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH* son tecnologías utilizadas para la detección del rearrreglo ALK, la expresión del PD-L1 y la expresión HER2, respectivamente. Estas pruebas son aprobadas por FDA y reconocidas en las guías internacionales de práctica clínica.
- El *KIT IHC D5F3* es un método diagnóstico de la expresión del rearrreglo del ALK en pacientes con cáncer de pulmón. Existe evidencia de Revisiones sistemáticas/Metaanálisis que reportan una alta sensibilidad (97%) y especificidad (99%) para este método, además de presentar una alta precisión diagnóstica según las razones de verosimilitud positiva y negativa (19.20 y 0.03, respectivamente). Los valores DOR de 3526.66 y AUROC de 1.00 determinan la escasa influencia que la prevalencia tiene en los resultados obtenidos. Otros reportes publicados confirman la alta sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica del *KIT IHC D5F3*.
- El método de ensayo IHC de elección para estudiar la expresión del PD-L1 en pacientes con cáncer de pulmón es controversial hasta la actualidad. Si bien las limitaciones de cada ensayo diagnóstico no permiten determinar una superioridad de una sobre la otra, la evidencia reporta que *PD-L1 IHC 22C3 pharmDx* cuenta con una alta sensibilidad (100%) y especificidad (100%) para la detección del PD-L1 en esta población de pacientes. Además, reportes indican que este ensayo cuenta con una alta concordancia con otros métodos diagnósticos entre ensayos (28-8 y SP263).
- La prueba *Dual-ISH* es un método diagnóstico con escasa cantidad de estudios comparativos con FISH para la detección del HER2 en pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, una publicación señala que el *Dual-ISH* puede tener un nivel de concordancia de hasta el 83% con FISH. Una posterior evaluación dio que su sensibilidad y especificidad eran del 60% y 90%, respectivamente.
- Las pruebas diagnósticas *KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3* y *Dual-ISH* tienen un menor costo de estudio (S/. 117, S/. 590 y S/. 664, respectivamente) en comparación con los métodos estandarizados diagnósticos.

Revisión Rápida N° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH		Código: UFETS-INEN.RR N° 027-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

II.ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso d, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: “Evaluar las tecnologías sanitarias requeridas por órganos usuarios, que sean nuevos para la entidad y/o no cuentan con cobertura financiera de la/s IAFAS”, realizamos una revisión rápida.

III.DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Kit ALK (D5F3), PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH HER2
Indicación específica:	- Eficacia de Kit ALK (D5F3) para detección de rearreglo de ALK en pacientes con CPCNP. - Eficacia del PD-L1 IHC 22C3 pharmDx para detección de expresión del PD-L1 en pacientes con CPCNP. - Eficacia del Dual-ISH HER2 para detección de la expresión HER2 en pacientes con cáncer de mama.
Población	Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas (CPCNP) y cáncer de mama en el INEN.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En vista que tenemos 03 tecnologías independientes entre sí, procedemos a formular 03 preguntas PICO:

Primera pregunta PICO:

En los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado ¿Cuál es la utilidad del KIT para inmunohistoquímica ALK (D5F3) para la detección del rearreglo ALK frente al FISH?

P	Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con rearreglo de ALK
I	KIT para inmunohistoquímica ALK (D5F3)
C	FISH
O	- Sensibilidad - Especificidad - Precisión diagnóstica

Segunda pregunta PICO:

Revisión Rápida N° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH		Código: UFETS-INEN.RR N° 027-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

En los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, ¿Cuál es la utilidad del PD-L1 IHC 22C3 pharmDx para la detección de la expresión PD-L1?

P	Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado
I	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx
C	Ninguno
O	- Sensibilidad - Especificidad - Precisión diagnóstica

Tercera pregunta PICO:

En los pacientes con cáncer de mama, ¿Cuál es la utilidad de la aplicación del Dual-ISH para la detección de la expresión HER2 frente al FISH?

P	Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con expresión HER2.
I	Dual-ISH
C	FISH
O	- Sensibilidad - Especificidad - Precisión diagnóstica

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

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.

Revisión Rápida N° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH		Código: UFETS-INEN.RR N° 027-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Fuentes de información:

- De acceso libre
- Bases de datos: Pubmed, Cochrane.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

Términos de Búsqueda

Considerando las 03 preguntas PICO se construyó una estrategia de búsqueda diferente para cada una, sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detalla las estrategias de búsquedas realizadas:

Primera Estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
Kit para Inmunohistoquímica ALK (D5F3)		
COCHRANE	([mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung":ti,ab,tw OR "Non-small cell cancer":ti,ab,tw OR (("Non-Small Cell":ti,ab,tw OR Non-Small-Cell:ti,ab,tw OR "Non Small Cell":ti,ab,tw) AND (Neoplas*:ti,ab,tw OR Carcinoma:ti,ab,tw OR Cancer*:ti,ab,tw OR Malignan*:ti,ab,tw))) AND (ALK OR D5F3 OR ALK-Positive OR ALK(D5F3))	Inclusión Final: 01 RS/MA y 02 artículos
PUBMED	Search: ("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Tiab] OR "Non-small cell cancer"[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 (ALK OR D5F3 OR "ALK-Positive" OR ALK(D5F3))	

Revisión Rápida N° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH		Código: UFETS-INEN.RR N° 027-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

Segunda Estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PD-L1 IHC 22C3		
COCHRANE	([mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung":ti,ab OR "Non-small cell cancer":ti,ab OR ("Non-Small Cell":ti,ab OR Non-Small-Cell:ti,ab OR "Non Small Cell":ti,ab) AND (Neoplas*:ti,ab OR Carcinoma:ti,ab OR Cancer*:ti,ab OR Malignan*:ti,ab))) AND ((PD-L1(22C3) OR PD-L1) AND ([mh Immunohistochemistry] OR Immunohistochemistry:ti,ab OR Immunocyto*:ti,ab OR Immunogold:ti,ab)	
PUBMED	Search: Search: ("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Tiab] OR "Non-small cell cancer"[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 ((PD-L1(22C3) OR PD-L1) AND ("Immunohistochemistry"[Mesh] OR "Immunohistochemistry"[Tiab] OR Immunocyto*[Tiab] OR Immunogold[Tiab]))	Inclusión Final: 02 RS/MA y 01 artículos

Revisión Rápida N° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH		Código: UFETS-INEN.RR N° 027-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

Tercera Estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
Dual-ISH HER2		
COCHRANE	(HER2-positive:ti,ab,tw OR ((HER2:ti,ab,tw OR "Human Epidermal Growth Factor Receptor-2":ti,ab,tw OR c-erbB-2:ti,ab,tw) AND positive:ti,ab,tw)) AND ((([mh "In Situ Hybridization"] OR ISH:ti,ab,tw OR "In Situ Hybridization":ti,ab,tw OR "Hybridization in Situ":ti,ab,tw) AND Dual) OR DISH:ti,ab,tw)	Inclusión Final: 01 artículos
PUBMED	Search: ("HER2-positive"[Tiab] OR ("HER2"[Tiab] OR "Human Epidermal Growth Factor Receptor-2"[Tiab] OR "c-erbB-2"[Tiab]) AND positive[Tiab])) AND (((("In Situ Hybridization"[Mesh] OR ISH[Tiab] OR "In Situ Hybridization"[Tiab] OR "Hybridization in Situ"[Tiab]) AND Dual) OR DISH[tiab]))	

V.INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Según el reporte Globocan 2020, el cáncer de pulmón representa una de las neoplasias malignas con mayor cantidad de casos nuevos diagnosticados durante el año 2020, representando la causa más frecuente de muerte por cáncer a nivel mundial¹. Actualmente se estudia el estatus molecular de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado, determinando la expresión de EGFR, ALK y PD-L1; los cuales tienen valor predictivo, permitiendo elegir al médico tratante una terapia específica diferente según cada mutación². La hibridación por inmunofluorescencia in situ (FISH) es una técnica

¹ Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.

² Moran C. Importance of molecular features of non-small cell lung cancer for choice of treatment. Am J Pathol. 2011 May;178(5):1940-8.

Revisión Rápida N° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH	Código: UFETS-INEN.RR N° 027-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

utilizada para detectar el rearreglo del gen ALK, relacionado con la fusión del gen EML4-ALK. La detección de esta mutación permite el tratamiento específico con agentes anti ALK (crizotinib, entre otros) según las guías de manejo internacionales³⁻⁴⁻⁵. El ensayo para inmunohistoquímica (IHQ) *PD-L1 22C3* es utilizado para detectar la expresión de PD-L1 en tejido tumoral de pacientes con cáncer de pulmón. Esta población de pacientes se beneficia del tratamiento con inmunoterapia o la asociación de inmunoterapia con quimioterapia⁵⁻⁶⁻⁷.

Por otro lado, el cáncer de mama fue la neoplasia más diagnosticada durante el año 2020 según Globocan¹. El estudio del estatus molecular es también fundamental en cáncer de mama temprano y avanzado, ya que orienta el tratamiento que la paciente recibirá. El estudio de la expresión de HER2 es fundamental en cáncer de mama ya que las pacientes se benefician de la terapia con trastuzumab⁸. La prueba de FISH es utilizada para la detección de la expresión HER2 cuando el estudio con inmunohistoquímica es dudoso⁹.

En la actualidad existen nuevos métodos diagnósticos en estas neoplasias. El panel de *IHC ALK D5F3* y el *kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx*, permiten la determinación del rearreglo para ALK y detección de la expresión PD-L1 en pacientes con cáncer de pulmón, respectivamente; mientras que el *DUAL-ISH HER2* permite la detección de la expresión HER2 en pacientes con cáncer de mama. Estos métodos diagnósticos ofrecen las siguientes ventajas: Ameritan menor tiempo de estudio, menor costo de aplicación, mayor accesibilidad a centros de salud y una eficacia diagnostica similar con

³ Marchetti A, Barberis M, Papotti M, Rossi G, Franco R, Malatesta S, Buttitta F, Ardizzoni A, Crinò L, Gridelli C, Taddei GL, Clemente C, Scagliotti G, Normanno N, Pinto C. ALK rearrangement testing by FISH analysis in non-small-cell lung cancer patients: results of the first italian external quality assurance scheme. J Thorac Oncol. 2014 Oct;9(10):1470-6.

⁴ Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. Clin Adv Hematol Oncol. 2014 Jul;12(7):429-39. PMID: 25322323; PMCID: PMC4215402.

⁵ Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv192-iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy275. Erratum in: Ann Oncol. 2019 May;30(5):863-870. PMID: 30285222.

⁶ Büttner R, et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry Testing: A Review of Analytical Assays and Clinical Implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2017 Dec 1;35(34):3867-3876.

⁷ Liu X, Xing H, Zhang H, Liu H, Chen J. Immunotherapy versus standard chemotherapy for treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: a systematic review. Immunotherapy. 2021 Aug;13(12):989-1000. doi: 10.2217/imt-2020-0284. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34114477.

⁸ Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in breast cancer: a review and update. Adv Anat Pathol. 2014 Mar;21(2):100-7. doi: 10.1097/PAP.000000000000015. PMID: 24508693.

⁹ Brüggmann A, Lelkaitis G, Nielsen S, Jensen KG, Jensen V. Testing HER2 in breast cancer: a comparative study on BRISH, FISH, and IHC. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2011 May;19(3):203-11. doi: 10.1097/PAI.0b013e3181f7118e. PMID: 21475037.

Revisión Rápida N° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH	Código: UFETS-INEN.RR N° 027-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

respecto a las pruebas estandarizadas¹⁰⁻¹¹⁻¹².

VI.RESUMEN DE LA EVIDENCIA

a. Guías de práctica clínica

La guía americana National Comprehensive Cancer Network (NCCN) “*Non-Small Cell Lung Cancer*. Versión 2021.6.”¹³ describe que el método FISH fue el primero en utilizarse mundialmente para el estudio del ALK en pacientes con cáncer de pulmón. Sin embargo, también señala que la IHQ es tan efectiva como el método FISH como screening y puede ser usado como método único de estudio de la mutación de ALK, sin ameritar confirmación por FISH. La guía describe que la IHQ para PD-L1 puede ser utilizada para identificar pacientes con cáncer de pulmón con mayor probabilidad de responder a una primera línea de terapia anti PD-1/PD-L1. Existen varios tipos de anticuerpos y ensayos de IHQ que han sido desarrollados para el análisis de la expresión del PD-L1.

La guía americana National Comprehensive Cancer Network (NCCN) “*Breast Cancer*. Versión 2021.8.”¹⁴ sugiere que el status del HER2 puede evaluarse a través de la medición del número de copias del HER2 con técnicas de hibridación in situ.

La guía europea de la Sociedad de Oncología Clínica (ESMO) “*Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*”¹⁵ publicada el 2018, señala que FISH es el método estándar histórico para la determinación del rearreglo del gen ALK, pero la IHC se ha convertido en la actualidad en la prueba principal. De la misma forma, sugiere la IHC para identificar la expresión de PD-L1 en el nivel apropiado y en la población de células correspondiente, según lo determinado por el fármaco previsto y la línea de tratamiento. Solo ensayos específicos están validados. La garantía de calidad externa e interna son esenciales.

¹⁰ Keppens C, von der Thüsen J, Pauwels P, Ryska A, 't Hart N, Schuurin E, Miller K, Thunnissen E, Zwaenepoel K, Dequeker EMC. Staining Performance of ALK and ROS1 Immunohistochemistry and Influence on Interpretation in Non-Small-Cell Lung Cancer. J Mol Diagn. 2020 Dec;22(12):1438-1452. doi: 10.1016/j.jmoldx.2020.09.006. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33011443.

¹¹ Gosney JR, Boothman AM, Ratcliffe M, Kerr KM. Cytology for PD-L1 testing: A systematic review. Lung Cancer. 2020 Mar;141:101-106. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.01.010. Epub 2020 Jan 13. PMID: 32007657.

¹² Nassar A, Pooja A, Chivukula M. HER2 testing across practices-Have we come to a consensus on the ideal method of testing? A systematic literature review. Breast J. 2020 Jun;26(6):1185-1188. doi: 10.1111/tbj.13867. Epub 2020 May 12. PMID: 32400119.

¹³ NCCN version 2021.6. “Non-Small Cell Lung Cancer”.

¹⁴ NCCN version 2021.8. “Breast Cancer”.

¹⁵ Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv192-iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy275. Erratum in: Ann Oncol. 2019 May;30(5):863-870. PMID: 30285222.

Revisión Rápida N° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH

Código: UFETS-INEN.RR N° 027-2021

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

Elaboración: 2021

Versión: V.01

La guía europea de la Sociedad de Oncología Clínica (ESMO) “Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”¹⁶, publicada el 2019, determina que el estado de amplificación del gen HER2 puede determinarse directamente a partir de la hibridación in situ (ISH), reemplazando a la IHC o solo utilizarse para casos con resultado ambiguo en IHQ.

b. Metaanálisis y revisiones sistemáticas

Se encontraron referencias en Medline/PubMed publicados, de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/metaanálisis y estudios primarios se obtuvieron referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

Estudio	Metodología y Resultados	Conclusiones
Efficacy of D5F3 IHC for detecting ALK gene rearrangement in NSCLC patients: a systematic review and meta-analysis. ¹⁷	<u>Objetivo:</u> Comparar la eficacia de la aplicación de IHC utilizando el anticuerpo D5F3 con la eficacia de la FISH para detectar el rearrreglo del gen ALK en pacientes con CPCNP. <u>Metodología:</u> Se incluyó un total de 32 estudios que incorporaron 5805 muestras. <u>Resultados:</u> La sensibilidad para D5F3 IHC fue 0.97 (IC 95% 0.93-0.98), la especificidad fue 0.99 (95% CI: 0.98-1.00), PLR fue 119.20 (95% CI: 57.79-245.89), NLR fue 0.03 (95% CI: 0,02-0,07), DOR fue 3526,66 (IC 95% 1344,71-9249,03) y AUROC fue 1,00 (IC del 95%: 0,99-1,00).	D5F3 IHC fue casi tan eficaz como FISH para la detección de reordenamiento del gen ALK en pacientes con CPCNP.
Comparability of PD-L1 immunohistochemistry assays for non-small-cell lung cancer: a systematic review. ¹⁸	<u>Objetivo:</u> Evaluar la concordancia interensayo, interobservador y/o interlaboratorio de las pruebas IHC PD-L1 (22C3, 28-88, SP263 y SP142). <u>Metodología:</u> Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Embase y Cochrane. Los estudios que evaluaban concordancia interensayos, interobservador y/o interlaboratorio de al menos 2 pruebas de IHC PD-	La concordancia interensayo de IHC es alta entre los ensayos estandarizados 22C3, 28-8 y SP263. Pero el uso de puntos de corte diferentes puede disminuir la

¹⁶ Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E; ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 Oct 1;30(10):1674. doi: 10.1093/annonc/mdz189. Erratum for: Ann Oncol. 2019 Aug 1;30(8):1194-1220. PMID: 31236598.

¹⁷ Ma H, Yao WX, Huang L, Jin SH, Liu DH, Liu Y, Tian X, Tian JH. Efficacy of D5F3 IHC for detecting ALK gene rearrangement in NSCLC patients: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2016 Oct 25;7(43):70128-70142.

¹⁸ Koomen BM, Badrising SK, van den Heuvel MM, Willems SM. Comparability of PD-L1 immunohistochemistry assays for non-small-cell lung cancer: a systematic review.

Revisión Rápida N° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH

Código: UFETS-INEN.RR N° 027-2021

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

Elaboración: 2021

Versión: V.01

	L1 utilizados en tejido de pacientes con CPCNP fueron incluidos. <u>Resultados:</u> 27 estudios fueron incluidos, los estudios que evaluaron la concordancia interensayos encontraron una alta concordancia entre 22C3, 28-8 y SP263, y menor concordancia con SP142. Sin embargo, se observa una disminución en la concordancia con diferentes puntos de corte. Los estudios que evaluaron la concordancia interobservadores encontraron una alta concordancia para todos los ensayos.	concordancia. La concordancia interobservador es alta para todos los ensayos, pero disminuye con el uso del límite del 1%. La concordancia entre laboratorios parece ser alta para los ensayos.
Interchangeability” of PD-L1 immunohistochemistry assays: a meta-analysis of diagnostic accuracy.¹⁹	<u>Metodología:</u> Se evaluaron 251 muestras enriquecidas para anomalías de HER2 <u>Resultados:</u> Cuando se categorice al tumor según ASCO/CAP criteria¹⁶ como: amplificado, equivoco o no-amplificado, la tasa de concordancia fue del 83%. 15/25 (60%) de muestras catalogadas como amplificadas con FISH, estuvieron también catalogadas como amplificadas por <i>DISH</i>. Pero, de 25 tumores considerados HER2 amplificadas con FISH, <i>DISH</i> clasifico 7 (28%) como no amplificadas y 3 (12%) como equívocos. 15/17 (88%) tumores catalogados por <i>DISH</i> como HER2 amplificadas estuvieron también amplificadas con FISH y 2 (12%) fueron equívocos con FISH. Todos los casos con amplificación HER2 con <i>DISH</i> se catalogaron como amplificadas con FISH. El coeficiente k fue 0.58 (IC 95%, 0.47-0.69; P < .0001) para concordancia entre FISH y <i>DISH</i> basado en el status de amplificación.	<i>DISH</i> puede subestimar la Relación HER2 / cromosoma 17, o FISH puede sobrestimar esta relación.

Kit para IHQ ALK (D5F3):

Ma H et al⁶ compara la eficacia de la aplicación de inmunohistoquímica (IHC) utilizando el anticuerpo D5F3 con la eficacia de la hibridación in situ de fluorescencia (FISH) para detectar el rearreglo del gen ALK en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Realizaron una revisión sistemática, incluyendo 32 estudios que incorporaron 5805 muestras de pacientes con CPCNP. La sensibilidad para *D5F3 IHC* fue 0.97 (IC 95% 0.93-0.98) y la especificidad fue 0.99 (95% CI: 0.98-1.00). El radio de probabilidad positiva (PLR) y el radio de probabilidad negativa (NLR) fueron 119.20 (IC

Histopathology. 2020 May;76(6):793-802.

¹⁹ Torlakovic, E., Lim, H.J., Adam, J. et al. “Interchangeability” of PD-L1 immunohistochemistry assays: a meta-analysis of diagnostic accuracy. Mod Pathol 33, 4–17 (2020).

Revisión Rápida N° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH	Código: UFETS-INEN.RR N° 027-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

95%: 57.79-245.89) y 0.03 (IC 95%: 0.02-0.07), respectivamente. El DOR (Diagnostic Odds Ratio) fue 3526.66 (IC del 95%: 1344.71-9249.03) y AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristic) fue 1.00 (IC del 95%: 0.99-1.00).

Los resultados tan altos en especificidad pueden haber sido influenciados por la baja prevalencia de pacientes con CPCNP con este tipo de mutación. Sin embargo, los resultados de DOR y AUROC no se ven influenciados por la prevalencia; y junto al PLR y NLR indican la alta precisión diagnóstica que tiene este método en la práctica clínica. Los autores concluyen que *D5F3 IHC* fue casi tan eficaz como FISH para la detección de reordenamiento del gen ALK en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Otros estudios también reportan los resultados de alta sensibilidad y especificidad del método *IHC D5F3*. Guo L et al²⁰ evaluó la sensibilidad y especificidad de la IHC, en comparación con FISH, en la detección del rearreglo EML4-ALK en adenocarcinoma de pulmón. 404 muestras incluidas en parafina de pacientes con diagnóstico de CPCNP fueron analizadas por IHC con el anticuerpo monoclonal anti-ALK (D5F3) y un kit de detección ultrasensible correspondiente. Posteriormente, los resultados fueron confirmados por FISH. 29 de 404 pacientes (7.2%) fueron positivos para rearreglo del ALK por IHC. Se confirmó que todos los casos positivos para ALK IHC albergaban reordenamiento de ALK mediante FISH. Ninguno de los casos de ALK IHC negativos fue FISH positivo. Wynes MW et al²¹ evaluaron la eficacia del kit de IHQ ALK, evaluando 103 muestras de tejido tumoral de CPCNP previamente estudiadas con FISH para la detección de rearreglo de ALK. Estas muestras fueron teñidas con IHC con el anticuerpo primario anti-ALK (D5F3) combinado con detección IHC OptiView DAB y amplificación OptiView (Ventana Medical Systems, Inc., Tucson, AZ). Los resultados de IHC se compararon con los resultados de FISH y se realizaron comparaciones entre evaluadores. En 100 casos evaluados, el kit IHQ ALK presentó altos valores de sensibilidad (90%), especificidad (95%) y precisión relativa (93%). Estos estudios demuestran la alta eficacia del *IHC D5F3* para la detección del rearreglo del ALK en pacientes con CPCNP.

PD-L1 IHC 22C3:

Koomen BM y colaboradores¹⁸ identificaron publicaciones que evaluaban la concordancia interensayo, interobservador y/o interlaboratorio de la aplicación de pruebas IHC PD-L1 (22C3, 28-88, SP263 y SP142) en tejido de pacientes con CPCNP. Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Embase y Cochrane. Los estudios que evaluaban concordancia interensayos, interobservador y/o interlaboratorio de al menos 2 pruebas de IHC PD-L1 utilizados en tejido de pacientes con CPCNP fueron incluidos. De 4294 publicaciones identificadas mediante la búsqueda sistemática, 27 cumplieron con los criterios de inclusión. Los estudios que evaluaron la concordancia interensayos encontraron una alta concordancia entre 22C3, 28-8 y SP263, y una menor

²⁰ Guo L, Liu X, Qiu T, Ling Y, Shan L, Xie Y. [ALK fusion gene assessment by fully automatic immunohistochemistry in non-small cell lung cancer]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2014 Feb;43(2):95-8. Chinese.

²¹ Wynes MW et al. An international interpretation study using the ALK IHC antibody D5F3 and a sensitive detection kit demonstrates high concordance between ALK IHC and ALK FISH and between evaluators. J Thorac Oncol. 2014 May;9(5):631-8.

Revisión Rápida N° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH	Código: UFETS-INEN.RR N° 027-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

concordancia para las comparaciones con SP142. Entre los resultados más importantes: Adam (2018) identificó alta concordancia entre los ensayos 22C3, 28-8, y SP263 (κ 0.71-0.89); Chan (2018) presentó alta concordancia entre 22C3, 28-8 y SP263 (Pearson R^2 0.841-0.873) y Ratcliffe (2017) reportó una alta asociación entre ensayos 22C3, 28-8 y SP263 (correlación Spearman >0.9). Sin embargo, se observa una disminución en la concordancia con el uso de puntos de corte, lo que dificulta la intercambiabilidad de los ensayos de inmunohistoquímica PD-L1. Los estudios que evaluaron la concordancia interobservadores encontraron una alta concordancia entre todos los ensayos. 5 estudios evaluaron la concordancia entre laboratorios y encontraron niveles de concordancia de moderados a altos para varios ensayos. La concordancia interensayo de IHC es alta entre los ensayos estandarizados 22C3, 28-8 y SP263. Pero el uso de puntos de corte puede disminuir la concordancia, lo que indica que estos ensayos no pueden simplemente intercambiarse. La concordancia interobservador es alta para todos los ensayos, pero disminuye con el uso del límite del 1%. Finalmente, la concordancia entre laboratorios parece ser alta para los ensayos estandarizados.

Torlakovic y colaboradores²² evaluaron la posibilidad de “intercambio” entre ensayo PD-L1 en función de la precisión del diagnóstico de cada ensayo. Realizaron una búsqueda sistemática en MEDLINE utilizando la plataforma PubMed, desde 01/01/2015 hasta 31/08/2018. Se incluyó 22 publicaciones y posteriormente se usó los criterios GRADE y QUADAS-2. Se utilizó CLSI EP12-A2 para guiar las comparaciones de pruebas. Los datos se combinaron mediante un modelo de efectos aleatorios. La principal medida de resultado fue la precisión diagnóstica. La precisión de las pruebas desarrolladas en laboratorio varió en este metaanálisis. Las pruebas 22C3 lograron los mejores resultados, con sensibilidad y especificidad de 100% en 8/9 estudios. Los resultados fueron casi idénticos y solo un poco menos robustos para el límite del 1%. E1L3N también mostró excelentes resultados, pero en solo 3/12 comparaciones. Tanto PD-L1 IHC 28-8 pharmDx como Ventana PD-L1 (SP263) mostraron una precisión diagnóstica aceptable para el punto de corte del 50%, pero ambos tenían una especificidad $<90\%$ frente al punto de corte de la proporción de tumores del 1%. Entre las conclusiones del estudio resalta que el ensayo 22C3 logró los mejores resultados de sensibilidad y especificidad en la mayoría de los estudios evaluados.

R.S. Herbst y colaboradores²³ compararon los diferentes métodos de IHC para evaluar la expresión PD-L1: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (22C3) y Ventana PD-L1 SP142 (SP142). El ensayo IMpower110 enroló a 572 pacientes sin tratamiento previo con diagnóstico de CPCNP con estadio IV, PD-L1 $\geq 1\%$ “tumor cells” (TC) o tumour-infiltrating immune cell (IC) (TC1/2/3 o IC1/2/3; SP142). Los pacientes recibieron atezolizumab o quimioterapia como tratamiento de primera línea. La sobrevida global fue evaluada en ambos grupos. Se evaluaron puntos de corte de PD-L1 de $\geq 1\%$ y $\geq 50\%$ de puntuación de proporción tumoral (TPS) para 22C3 y $\geq 1\%$ y $\geq 50\%$ TC para SP263. Usando el ensayo SP142 PD-L1, la mediana de sobrevida global fue 20.2 meses (IC 95%, 16.5-no estimado) con atezolizumab (n=107) vs 13.1 meses (IC 95%, 7.4-16.5

²² Torlakovic, E., Lim, H.J., Adam, J. et al. “Interchangeability” of PD-L1 immunohistochemistry assays: a meta-analysis of diagnostic accuracy. Mod Pathol 33, 4–17 (2020).

²³ R.S. Herbst et al. Clinical efficacy of atezolizumab (atezo) in biomarker subgroups by SP142, SP263 and 22C3 PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays and by blood tumour mutational burden (bTMB): Results from the IMpower110 study. ESMO Immuno-Oncology Congress 2019.

Revisión Rápida N° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH		Código: UFETS-INEN.RR N° 027-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

meses) con quimioterapia (n=98) (HR 0.59, IC 95%, 0.4-0.89, p=0.0106) en pacientes con alta expresión de PD-L1 (>50%). Basado en el análisis interino usando el ensayo 22C3 pharmDx, la mediana de sobrevida global fue 20.2 meses con atezolizumab (n=134) vs 11 meses con quimioterapia (n=126) (HR 0.6, IC 95%, 0.41-0.86). No hubo beneficio en sobrevida en los subgrupos con expresión baja de PD-L1. De esta forma se reporta que los pacientes evaluados con 22C3 pharmDx y SP142 PD-L1 obtuvieron valores similares en mediana de sobrevida global con inmunoterapia en la práctica clínica.

Dual-ISH HER2:

Mansfield AS y colaboradores²⁴ evaluaron 251 muestras enriquecidas con anomalías del HER2. Reportaron que la concordancia entre FISH y *DISH* basado en anormalidad fue del 64% (156/244). Comparado con FISH, *DISH* detectó 17/29 (59%) de casos con duplicación HER2, 8/21 (38%) con duplicación y aneusomía, 41/52 (79%) de casos con aneusomía, 24/35 (69%) con delección de HER2 y aneusomía, y 9/15 (60%) con delección HER2. El coeficiente κ fue 0.58 (IC 95%, 0.51-0.65; $P < 0.0001$) para concordancia entre FISH y *DISH* basado en anormalidad. Sin embargo, cuando se categoriza al tumor según ASCO/CAP criteria¹⁶ como amplificado, equivoco o no-amplificado, la tasa de concordancia fue del 83%. 15/25 (60%) catalogados como amplificados con FISH, estuvieron también catalogados como amplificados por *DISH*. De 25 tumores considerados HER2 amplificados con FISH, *DISH* clasificó 7 (28%) como no amplificados y 3 (12%) como equívocos. 15/17 (88%) tumores catalogados por *DISH* como HER2 amplificados estuvieron también amplificados con FISH y 2 (12%) fueron equívocos con FISH. Todos los casos con amplificación HER2 con *DISH* se catalogaron como amplificados con FISH. El coeficiente κ fue 0.58 (IC 95%, 0.47-0.69; $P < .0001$) para concordancia entre FISH y *DISH* basado en el status de amplificación. La sensibilidad y especificidad calculada con el método *DISH* fue de 0.6 y 0.99, respectivamente, demostrando ser una prueba con alto valor específico y alta concordancia con respecto a FISH.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Ambas tecnologías se encuentran disponibles a nivel nacional. Kit ALK (D5F3) y Dual-ISH HER2 están disponibles a través de laboratorio ROCHE SAC, mientras que PD-L1 IHC 22C3 está disponible a través de laboratorio SIMED PERU SAC.

VIII. RESUMEN DE COSTOS

Tecnología	Costos	Costo por muestra	Pacientes beneficiados anualmente	Disponibilidad
Kit ALK (D5F3)	S/. 8850 (por 50 pruebas)	S/. 117	150	ROCHE SAC

²⁴ Mansfield AS, Sukov WR, Eckel-Passow JE, Sakai Y, Walsh FJ, Lonzo M, Wiktor AE, Dogan A, Jenkins RB. Comparison of fluorescence in situ hybridization (FISH) and dual-ISH (DISH) in the determination of HER2 status in breast cancer. Am J Clin Pathol. 2013 Feb;139(2):144-50.

Revisión Rápida N° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH
Código: UFETS-INEN.RR N° 027-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión: V.01

PD-L1 IHC 22C3	S/. 29500 (por 50 pruebas)	S/. 590	150	SIMED PERU SAC
Dual-ISH HER2	S/. 33200 (por 50 pruebas)	S/. 664	400	ROCHE SAC

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Tecnologías	Agencias Regulatorias
	FDA
IHC D5F3	IHC D5F3 es el método diagnóstico para identificar pacientes con CPCNP ALK-positivo (agosto, 2017).
PD-L1 IHC 22C3	D-L1 IHC 22C3 PHARMDEX está indicado para detección de expresión de PD-L1 en pacientes con CPCNP que pueden beneficiarse con inmunoterapia (febrero, 2015).
Dual-ISH HER2	VENTANA HER2 Dual ISH DNA está aprobada para detección de expresión HER-2 en cáncer de mama (Julio, 2020).

X. DISCUSIÓN

Actualmente la determinación del estatus mutacional en cáncer de pulmón avanzado, permite elegir el tratamiento de elección en cada paciente. Revisiones sistemáticas/metaanálisis como los publicados por Ma H et al (2016) reporta que el KIT IHC D5F3 cuenta con una alta sensibilidad (97%) y especificidad (99%) para la detección del rearrreglo ALK. Valores como el ratio de probabilidad positiva (PLR) y el ratio de probabilidad negativa (NLR) en 19.20 (95% CI: 57.79-245.89) y 0.03 (95% CI: 0,02-0,07), respectivamente, el DOR (Diagnostic Odds Ratio) de 3526,66 (IC del 95%: 1344,71-9249,03) y AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristic) de 1,00 (IC del 95%: 0,99-1,00) determinan la alta precisión diagnóstica del método de inmunohistoquímica y la poca influencia que la prevalencia tiene en los resultados finales. Wynes MW et al y Guo L et al confirman la alta sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica en sus estudios respectivos. Cabe mencionar además que la prueba de IHC amerita un tiempo de estudio menor (2-3 días) que el necesitado por FISH. Además, el costo por muestra estudiada con el KIT IHC D5F3 fue de S/. 117, mientras que la aplicación del FISH en cada muestra de tejido tiene un costo aproximado de S/. 1471.

La expresión del PD-L1 también es determinante para elegir la terapia de elección en los pacientes con cáncer de pulmón avanzado. El método de ensayo IHC de elección

Revisión Rápida N° 027-2021. Insumos de inmunohistoquímica KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH

Código: UFETS-INEN.RR N° 027-2021

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

Elaboración: 2021

Versión: V.01

para estudiar la expresión del PD-L1 es controversial hasta la actualidad y si bien las limitaciones de cada ensayo IHC no permiten determinar una superioridad de una sobre la otra, Torlakovic et al (2020), reportan que PD-L1 IHC 22C3 pharmDx cuenta con una alta sensibilidad (100%) y especificidad (100%) para la detección del PD-L1. Koomen BM y colaboradores publicaron una revisión sistemática donde reportan una alta concordancia entre los métodos de diagnóstico 22C3, 28-8 y SP263. Antes, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) adquiría el anticuerpo para la determinación del PD-L1, sin embargo, por motivos extra médicos asociados a la accesibilidad del anticuerpo conllevan a la necesidad de adquirir el método diagnóstico PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, el cual tiene un costo de aproximadamente S/. 590 por cada muestra estudiada.

La determinación de la expresión del HER-2 en las pacientes con cáncer de mama permite la elección de un tipo de tratamiento específico en esta población de pacientes. La prueba Dual-ISH HER2 es un método diagnóstico con menor cantidad de estudios comparativos con FISH encontrados en nuestra revisión. Sin embargo, la publicación por Mansfield AS (2014) reporta que el Dual-ISH puede tener un nivel de concordancia de hasta el 83% con FISH. Una posterior evaluación arrojó que la sensibilidad y especificidad eran del 60% y 90%, respectivamente. Al igual que con KIT IHC D5F3 y PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, las guías internacionales de práctica clínica también contemplan al Dual-ISH como una opción diagnóstica de la expresión del HER2 en pacientes con cáncer de mama. Con lo que respecta a costos, Dual-ISH tiene un costo menor, aproximadamente S/. 664 por cada muestra estudiada, mientras que FISH tiene un costo de S/. 1317.

Finalmente, la aplicación de los métodos diagnósticos de inmunohistoquímica fue evaluada en reunión con el Panel de ETS y los representantes del Departamento de Patología; decidiéndose la aprobación de la aplicación del KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH para HER2.

XI. CONCLUSIONES

1. El *KIT ALK (D5F3)* presenta una alta sensibilidad y especificidad para la detección del rearrreglo ALK en cáncer de pulmón de células no pequeñas, amerita menor tiempo de análisis y menor costo que FISH.
2. *PD-L1 IHC 22C3 pharmDx* es un método con alta sensibilidad y especificidad para la detección de la expresión del PDL1, asociada además a una alta concordancia con otros ensayos de detección (22C3, 28-8 y SP263).
3. A pesar de la limitada evidencia, *DISH* cuenta con una alta especificidad, adecuada concordancia para la detección de la expresión HER2 y menor costo de estudio en comparación con FISH.
4. Por lo antes mencionado, el Panel de ETS, brinda aprobación de la aplicación del KIT IHC D5F3, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y Dual-ISH para HER2.