

- Actualización de la Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN). Cuestionario **completo** autoexplicativo <http://lajunta.es/12n7j>

- Actualización de la Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN). Cuestionario **abreviado** autoexplicativo <http://lajunta.es/12n7k>

Actualización de la Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN)

Update of the Guide for decision-
making on the introduction of new
genetic tests in the National Health
System (GEN Guide)

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Actualización de la Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN)

Update of the Guide for decision-making on the introduction of new genetic tests in the National Health System (GEN Guide)

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Martínez-Férez, Isabel María

Actualización de la Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN). Isabel M. Martínez Férez, Soledad Márquez Calderón, Soledad Benot López. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2015.

96 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

ISBN: 978-84-15600-86-2

1. Pruebas genéticas 2. Toma de decisiones 3. Sistema Nacional de Salud I. Márquez Calderón, Soledad II. Benot López, Soledad III. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad V. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Isabel M. Martínez-Férez, Soledad Márquez-Calderón, Soledad Benot-López.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud

JUNTA DE ANDALUCIA

Avda. de la Innovación s/n, Edificio Arena 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla

España – Spain

Teléfono: 955 006 309 Fax: 955 006 327

Mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Web: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa>

ISBN: 978-84-15600-86-2

NIPO: 680-15-194-X

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Actualización de la Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN)

Update of the Guide for decision-
making on the introduction of new
genetic tests in the National Health
System (GEN Guide)

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Contribución de los autores

Isabel M. Martínez-Férez. Doctora en Biología. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Búsqueda bibliográfica y documentación. Planteamiento de la metodología del proyecto. Obtención de datos, análisis y presentación de los resultados. Elaboración y revisión del informe final.

Soledad Márquez-Calderón. Doctora en Medicina y Cirugía. Servicio de Calidad y Procesos, Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Búsqueda bibliográfica y documentación. Planteamiento de la metodología del proyecto. Elaboración y revisión del informe final.

Soledad Benot López. Doctora en Medicina y Cirugía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Planteamiento del proyecto, coordinación técnica y revisión del informe final.

Conflicto de interés

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Implicaciones éticas

Este documento contempla un apartado de las implicaciones éticas y sociales que deben tenerse en cuenta en la evaluación de pruebas genéticas.

Agradecimientos

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y las autoras agradecen a todos los profesionales que han respondido la encuesta y han participado en el estudio Delphi por sus aportaciones a este documento.

Este informe se basa y actualiza la Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN) de 2007: Márquez Calderon S, Castilla Alcalá JA, Briones Pérez de la Blanca E, Carriazo Pérez de Guzmán, A. *Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN)*. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2007. Informe 2006/04.

Índice

Índice de tablas y figuras	17
Abreviaturas	19
Resumen Ejecutivo.....	21
Executive Summary.....	23
Introducción	25
1. Justificación de la actualización de la Guía GEN.....	26
2. Descripción de la herramienta.....	27
Objetivo	28
Metodología	29
1. Búsqueda bibliográfica.....	29
2. Encuestas a hospitales y centros.....	29
3. Elaboración de la Guía GEN actualizada.....	30
4. Elaboración de una versión abreviada de la Guía GEN: Método Delphi ...	30
4.1 Elección de los panelistas	30
4.2 Primera ronda del Estudio Delphi.....	31
4.3 Segunda ronda del Estudio Delphi.....	31
4.4 Elaboración de la versión abreviada de la Guía GEN.....	32
Resultados	33
1. Grado de implantación de la Guía GEN	33
2. Identificación de oportunidades de mejora.....	34
2.1 Búsqueda bibliográfica.....	34
2.2 Encuesta a hospitales y centros.....	38
3. Actualización de la Guía GEN	39
4. Elaboración de una versión abreviada de la Guía GEN: método Delphi	41
Discusión.....	45
Conclusiones y recomendaciones	49
Referencias.....	51
Anexo 1. Encuesta a Hospitales y Centros sobre Guía GEN	53
Anexo 2. Hospitales encuestados.....	57
Anexo 3. Versión completa Guía GEN actualizada de solicitud de incorporación de una prueba genética a la oferta asistencial	59
Guía de usuarios: recomendaciones para la incorporación de pruebas genéticas.....	61
Cuestionario de solicitud de incorporación de una prueba genética a la oferta asistencial	68

Criterios para la evaluación de solicitudes de incorporación de pruebas genéticas.....	83
Glosario	87
Anexo 4. Expertos del Panel Delphi.....	89
Anexo 5. Versión Abreviada de la Guía GEN actualizada de solicitud de incorporación de una prueba genética a la oferta asistencial	91

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Criterios de susceptibilidad de omisión en la versión abreviada de la Guía GEN	31
Tabla 2. Comunidades autónomas que han participado en el cuestionario sobre la implantación de la Guía GEN	33
Tabla 3: Mejoras posibles a la Guía GEN identificadas en la literatura	36-37
Tabla 4: Comentarios individuales en el espacio abierto del cuestionario sobre la Guía GEN, aportados por los profesionales sanitarios del SNS.	39
Tabla 5: Cambios en la puntuaciones entre al 1ª y 2ª ronda del Panel Delphi completo.....	42
Tabla 6: Resultados del Delphi por apartados de la Guía GEN.....	42
Tabla 7: Preguntas de la Guía GEN valoradas por los expertos como no relevantes para una versión abreviada	43-44
Figura 1. Diagrama de la implantación de la Guía GEN.....	34

Abreviaturas

ACCE: *Analytic validity, Clinical validity, Clinical utility and Ethic, legal and social implications*

CCAA: *Comunidades Autónomas*

CDC: *Centers for Disease Control*

CGH: *Comparative Genomic Hybridization*

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

EGAPP: *Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention*

GANT: *Guía de Adquisición de Nuevas Tecnologías*

GINF: *Guía para la Incorporación de Nuevos Fármacos*

NCBI: *National Center for Biotechnology Information*

NGS: *Next-generation sequencing*

NHS: *National Health Service*

PHGEN: *Public Health Genomics European Network*

SNS: *Sistema Nacional de Salud*

UKGTN: *UK Genetic Testing Network*

WES: *Whole Exome Sequencing*

Resumen Ejecutivo

Título: Actualización de la Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN).

Autores: Isabel M. Martínez-Férez, Soledad Márquez-Calderón, Soledad Benot-López.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

En la última década, tras la publicación de la Guía GEN y los modelos en los que ésta se basó, se han producido cambios y nuevos desarrollos, tanto en el campo de la genética como de la evaluación de pruebas genéticas. Por lo tanto, se ha considerado la necesidad de revisar dicho documento de forma que entre otros aspectos se incorporen las nuevas evidencias de la investigación en este campo y las experiencias más recientes de evaluación de estas técnicas, además de las mejoras que puedan surgir de la experiencia práctica de su utilización en el sistema sanitario.

OBJETIVOS

Se han planteado los siguientes objetivos:

1. Identificar oportunidades de mejora en el formato actual de la Guía GEN.
2. Valorar el grado de implantación de la Guía GEN a nivel nacional.
3. Elaborar una nueva versión de la guía, que incluya las mejoras identificadas como necesarias.

METODOLOGÍA

La metodología utilizada ha constado de tres apartados diferentes:

- Búsqueda bibliográfica
- Encuestas a hospitales/centros asistenciales para explorar el grado de conocimiento e implantación de la Guía GEN.
- Técnicas de consenso: método Delphi para orientar la elaboración de una versión abreviada de la Guía GEN.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica para identificar documentos relevantes que aporten evidencia científica y se ha realizado una encuesta a hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS) para determinar el grado de conocimiento y uso de la herramienta, así como identificar áreas de mejora detectadas por los usuarios de la guía.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

La mayoría de las mejoras posibles identificadas se centran en el apartado de la guía correspondiente al cuestionario, en concreto en la descripción de la prueba y sus indicaciones y en la evidencia científica sobre su validez, mostrando que el modelo de evaluación ACCE (*Analytic validity, Clinical validity, Clinical utility and Ethic, legal and social implications*), utilizado en la elaboración de la Guía GEN, sigue vigente en el ámbito internacional. Asimismo, la encuesta sobre implantación de la guía mostró una falta de conocimiento de la herramienta por parte de los profesionales: más del 68 % no la conocían.

Se ha elaborado una guía completa actualizada que incorporara las mejoras más relevantes identificadas y el cuestionario se ha presentado en un nuevo formato autoexplicativo.

La encuesta a los hospitales también puso de manifiesto el interés de los profesionales en una herramienta abreviada que facilite su cumplimentación por parte de los clínicos solicitantes de pruebas genómicas.

Mediante técnicas de consenso (método Delphi) se ha identificado la información mínima e imprescindible necesaria para la solicitud de una prueba genómica y se ha elaborado un cuestionario abreviado en formato tabla orientado a los profesionales clínicos, que facilite la justificación de la solicitud de incorporación de pruebas genómicas a la cartera de servicios.

Executive Summary

Title: Update of the Guide for Decision-making on the Introduction of New Genetic Tests in the National Health System (GEN Guide).

Authors: Isabel M. Martínez-Férez, Soledad Márquez-Calderón, Soledad Benot López.

BACKGROUND AND JUSTIFICATION

Since the publication of the GEN Guide, there have been numerous changes in genetic tests, both in the field of development of new tests and in the field of assessing their validity. Consequently, it has been considered pertinent to update the document with new scientific evidence and improvements arising from the practical experience in the health system.

OBJECTIVES

The objectives of this report were:

- 1 To identify opportunities for improvement in the current format of the GEN Guide.
- 2 To assess the degree of implementation of the GEN Guide nationwide.
- 3 To develop a new user-friendly version of the guide including updated aspects and other improvements.

METHODOLOGY

The methodology used consisted of:

- Literature search
- Surveys at hospitals / medical centers to explore the degree of knowledge and implementation of the GEN Guide.
- Technical consensus: Delphi method to guide the development of an abbreviated version of the GEN Guide.

To achieve the objectives, a literature search was conducted to identify relevant documents, which provide evidence and a survey was also made at hospitals of the National Health System to determine the degree of knowledge and use of the tool and to identify improvement areas from the guide users.

RESULTS AND CONCLUSION

Most documents found in the literature search focused on the guide's questionnaire. New aspects have been included in the updated guide,

particularly on the test characteristics and its indications, and also on its validity evidence. Literature has also showed the ACCE (Analytic validity, Clinical validity, Clinical utility and Ethic, legal and social implications) evaluation model, used in the development of the GEN Guide, it is currently in effect.

A comprehensive updated guide has been elaborated incorporating these improvements, and including a new presentation of the questionnaire in a self-explanatory format.

Moreover, the survey to check the guideline implementation at hospitals has showed a lack of knowledge of the tool between the NHS professionals (over 68% did not know the GEN Guide), as well as the necessity of a shortened and straightforward tool for the applicants of genomic tests.

An abbreviated version of the GEN Guide has been elaborated using consensus techniques (Delphi method) after the identification of the minimum and essential information needed for the application of a genomic test. This abbreviated version consists in a short questionnaire, oriented to clinicians, to provide justification of the request for introduction of a new genomic test.

Introducción

El rápido desarrollo de pruebas genéticas y la creciente demanda de las mismas en la práctica clínica, han convertido su incorporación a la oferta asistencial en todo un desafío para los sistemas sanitarios. Esta incorporación de las pruebas genéticas a la cartera de servicios debe basarse en la evidencia científica sobre su validez analítica y clínica, así como en los resultados en términos de salud (utilidad clínica) que supondría su realización.

En este contexto, en el año 2006 la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía elaboró la “Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN)” (Márquez Calderón, Castilla Alcalá, Briones Pérez de la Blanca y Carriazo Pérez de Guzmán, 2007)

Recientemente, la Red Europea de Genómica en Salud Pública (*Public Health Genomics European Network*, PHGEN) ha publicado la primera edición de “*European Best Practice Guidelines for Quality Assurance, Provision and Use of Genome-based Information and Technologies*”. Este documento propone una serie de buenas prácticas, con la finalidad de facilitar la toma de decisiones informadas sobre tecnologías genómicas, particularmente en los aspectos de garantía de calidad, provisión y uso de las mismas. En relación a la información y tecnologías basadas en el genoma (*genome-based information and technologies*), recoge la necesidad de utilizar herramientas de valoración de necesidades de salud, de evaluación de tecnologías y de impacto en salud. Asimismo, subraya la necesidad de educar y preparar a los usuarios en el manejo de estas herramientas (Brand & Lal, 2012).

A nivel nacional, el 31 de octubre de 2014 se publicó la Orden SSI/2065/2014 en la que se desarrollan las bases de la cartera de genética y establecen los tipos de pruebas a realizar en el marco de la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS), que supuso el inicio del trabajo de un Grupo de Expertos con el fin de avanzar en el desarrollo de la cartera de genética. Esta situación hace que la Guía GEN, herramienta para la incorporación de pruebas genómicas, pueda ser de gran utilidad en la valoración de las pruebas genéticas que deban ser incluidas en dicha cartera.

Tras varios años desde la publicación de la Guía GEN, se ha planteado la necesidad de revisar dicho documento, de forma que entre otros aspectos se incorporen las nuevas evidencias de la investigación en este campo y las experiencias más recientes de evaluación de estas técnicas, además de las mejoras que puedan surgir de la experiencia práctica de su utilización en el sistema sanitario.

1. Justificación de la actualización de la Guía GEN

Las razones que se han planteado y que justifican la revisión de la Guía GEN han sido, por una parte la necesidad de actualización de la herramienta y por otra parte, la de valorar la elaboración de una nueva versión que facilite su uso.

Necesidad de la actualización

La guía GEN se elaboró en el año 2006 (Márquez Calderón *et al.*, 2007). Se basó en un trabajo previo de revisión de la literatura realizado en 2005, que dio lugar a la publicación “Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía” (Márquez Calderón y Briones Pérez de la Blanca, 2005), así como en otros documentos de evaluación de tecnologías (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2007) y experiencias internacionales relacionadas con la evaluación de pruebas genéticas. A partir de los documentos mencionados se elaboró una versión preliminar de la Guía GEN, que incluía un “Cuestionario de solicitud de incorporación de una prueba genética a la oferta asistencial”, versión que se trabajó en una reunión de consenso mediante técnica de grupo nominal, realizada con profesionales expertos en genética clínica, evaluación de tecnologías, epidemiología genética y gestión sanitaria. Los cambios consensuados en dicha reunión se introdujeron en el cuestionario definitivo de la guía (Márquez Calderón *et al.*, 2007).

Dos experiencias fueron clave en la elaboración de la primera edición de la Guía GEN en el año 2006:

- El modelo de evaluación que seguía en aquel momento la *United Kingdom Genetic Testing Network* (cita web UK Genetic Testing Network).
- El modelo ACCE (*Analytic validity / Clinical validity / Clinical Utility / Ethical, legal & social implications*) (Haddow y Palomaki, 2004), elaborado a partir de las recomendaciones de un comité asesor sobre pruebas genéticas del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos.

En la última década, tras la publicación de la Guía GEN y los modelos en los que se basó, se han producido cambios y nuevos desarrollos, tanto en el campo de la genética como de la evaluación de pruebas genéticas.

Por ilustrarlo con algunas cifras, en Estados Unidos había en 2005 algo más de 1000 pruebas genéticas disponibles (Márquez Calderón y Briones Pérez de la Blanca, 2005); mientras que en abril de 2015 había 43.989 prue-

bas para 4.178 problemas de salud. Los problemas de salud para los que existe alguna prueba genética disponible han crecido exponencialmente, desde unos 100 en 1993 a más de 4.000 en 2015 (www.genetests.org).

Los propios métodos de evaluación desarrollados en el Reino Unido y Estados Unidos – las dos experiencias clave en que se basó la Guía GEN – han ido incorporando cambios a raíz de su experiencia y de los nuevos desarrollos en genética. Por ejemplo, la *UK Genetic Testing Network* revisa anualmente el dossier que deben cumplimentar los profesionales para solicitar la evaluación de nuevas pruebas genéticas, siendo la última actualización de febrero de 2015 (NHS, 2015).

Necesidad de una versión abreviada

El cuestionario de la Guía GEN, al igual que ocurre con los formularios de otras guías similares de evaluación de tecnologías, resulta un documento largo y laborioso en tiempo y dedicación para cumplimentar, especialmente cuando son los profesionales que hacen la propuesta de un nuevo test quienes han de buscar, interpretar y aportar de forma sintetizada toda la información requerida. Para facilitar esta labor, ya hay antecedentes de otras guías que han publicado una versión abreviada, con el objetivo de simplificar la cumplimentación, seleccionando aquella información que es imprescindible y prioritaria. Un ejemplo es la Guía de Adquisición de Nuevas Tecnologías (GANT), cuya última versión añade una versión simplificada (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2007).

2. Descripción de la herramienta

La Guía GEN es una herramienta diseñada para facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de una prueba genética a la oferta asistencial en el SNS.

La guía está formada por 4 apartados principales:

- *Recomendaciones para usuarios*: dirigidas a los profesionales interesados en la incorporación de una determinada prueba genética.
- *Cuestionario para solicitar la incorporación de una prueba genética a la oferta asistencial*: a cumplimentar por el servicio/unidad solicitante.
- *Criterios para la evaluación de solicitudes de incorporación de pruebas genéticas*: dirigidos a las comisiones encargadas de evaluar las solicitudes en cada centro.
- *Anexo con un glosario de términos*.

Estos cuatro apartados están dirigidos a distintos usuarios, de manera que la Guía GEN recoge indicaciones para los profesionales que solicitan la prueba y para los profesionales que deben de evaluar su incorporación.

Este informe de actualización ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a propuesta del Servicio de Cartera y Nuevas Tecnologías. Dirección Técnica de Atención Especializada. Gerencia Regional de Salud de la Comunidad Autónoma de Castilla y León.

Objetivo

El objetivo principal del informe es la revisión y actualización de la Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN), mediante la identificación de oportunidades de mejora.

Para ello, se han planteado los siguientes objetivos secundarios:

- 1 Identificar oportunidades de mejora en el formato actual de la Guía GEN.
- 2 Valorar el grado de implantación de la Guía GEN a nivel nacional.
- 3 Elaborar una nueva versión de la guía o una adaptación, que incluya las mejoras identificadas como necesarias.

Metodología

La metodología utilizada para la consecución de los objetivos planteados en este proyecto ha constado de tres apartados diferentes:

- Búsqueda bibliográfica.
- Encuestas a hospitales/centros asistenciales para explorar el grado de conocimiento e implantación de la Guía GEN.
- Técnicas de consenso: método Delphi para orientar la elaboración de una versión abreviada de la Guía GEN.

La identificación de oportunidades de mejora de la Guía GEN (objetivo 1) se ha llevado a cabo mediante las tres estrategias anteriores. La valoración de la implantación de la herramienta (objetivo 2) se ha realizado mediante la encuesta a hospitales del SNS. Por último, las mejoras identificadas han sido priorizadas e incorporadas mediante técnicas de análisis cualitativo de consenso (método Delphi) (objetivo 3).

1. Búsqueda bibliográfica

Se ha realizado una revisión de la literatura con el fin de identificar mejoras procedentes de experiencias y sistemas sanitarios externos al ámbito nacional. Para identificar este tipo de documentos se consultaron además de las bases referenciales MedLine y Embase, las páginas web del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), del *National Health Service* (NHS), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), y *The Grey Literature Report in Public Health*. Además se realizó una búsqueda en los metabuscadores TRIP database y Google. En las búsquedas se utilizaron como palabras clave: “*evaluation*”, “*genetic tests*” y “*framework*”.

2. Encuestas a hospitales y centros

La implantación de la herramienta en el Sistema Nacional de Salud, se ha valorado mediante un cuestionario a hospitales de referencia de diferentes comunidades autónomas. Para ello, en un principio la Subdirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Fondo de Cohesión, facilitó el contacto con los representantes en la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación del SNS de cada comunidad autónoma y a través de estos representantes se identificaron los centros y profesionales para la encuesta. Además, se contactó con las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III y de las comunida-

des autónomas de Madrid, Cataluña, Galicia, Canarias y País Vasco para solicitar su colaboración en la identificación de profesionales y centros.

El cuestionario utilizado contenía preguntas cerradas con respuestas dicotómicas (del tipo SI/NO) o politómicas (del tipo muy alta, alta, media, baja, muy baja) y preguntas abiertas con el fin de que el profesional expresara su opinión o experiencia (Anexo 1). De esta manera se pretendía lograr dos fines: obtener información sobre la implantación de la Guía y detectar al mismo tiempo áreas de mejora. El cuestionario se envió por correo electrónico a los profesionales asignados. Los centros a los que pertenecían los profesionales encuestados se han recogido en el Anexo 2.

Se han analizado las respuestas al cuestionario, y los resultados de conocimiento y utilización de la herramienta se han presentado mediante gráficos. Asimismo, las áreas de mejora expuestas en los cuestionarios se han recogido en tablas.

3. Elaboración de la Guía GEN actualizada

Se identificaron y valoraron las posibles mejoras a introducir en la Guía GEN, según se habían detectado en los documentos hallados en la búsqueda bibliográfica y las aportaciones de los profesionales encuestados. A partir de todos los posibles cambios detectados, el grupo de trabajo (autoras de la actualización de la Guía GEN) se reunió y eligió por consenso los aspectos más significativos a introducir en la guía y se elaboró una nueva versión de la misma, en un formato autoexplicativo para facilitar su cumplimentación. La Guía GEN actualizada se recoge en el Anexo 3.

4. Elaboración de una versión abreviada de la Guía GEN: Método Delphi

La elección de las preguntas indispensables en una versión abreviada de la guía, que facilitara su cumplimentación por parte de los profesionales que realizan propuestas de incorporación de nuevas pruebas genéticas, se ha llevado a cabo mediante el método Delphi de dos rondas.

4.1 Elección de los panelistas

Los panelistas que han participado en el Delphi han sido profesionales identificados a través de las Carteras de Servicios de las distintas Comunidades Autónomas (CCAA) y que respondieron a la encuesta anteriormente mencionada. El listado con los participantes del panel se recoge en el Anexo 4.

4.2 Primera ronda del Estudio Delphi

4.2.1 Elaboración del cuestionario

Se diseñó una encuesta *on-line* en la que se incluyeron todas las preguntas de la guía actualizada. La respuesta a todas las preguntas del cuestionario fue obligatoria y debían ser valoradas en una escala de puntuación de 1-9, donde 1 correspondía a muy poco relevante y 9 a muy relevante. Las que fueran consideradas muy poco o poco relevantes serían por consiguiente las cuestiones susceptibles a ser omitidas en la versión abreviada.

Tabla 1. Criterios de susceptibilidad de omisión en la versión abreviada de la Guía GEN

Puntuación	Susceptibilidad de omisión
1-3	Susceptible de omisión
4-6	Indecisión sobre su susceptibilidad
7-9	Indispensable en el cuestionario

4.2.2 Envío y cumplimentación en una primera ronda

Se envió un correo electrónico a todos los miembros del panel en el que se les explicaba en qué consistía la encuesta así como el *link* para acceder a la plataforma *on-line* donde debían puntuar las preguntas. Se les concedió un plazo de 2 meses para su cumplimentación y envío.

4.2.3 Análisis de los resultados de la primera ronda

En el análisis de los resultados se estimó como medida de centralización la mediana y la distribución de frecuencia de cada puntuación.

4.3 Segunda ronda del Estudio Delphi

A cada panelista se le envió los resultados de las votaciones de la primera ronda (frecuencia de cada puntuación en cada pregunta) así como su propia puntuación para que reconsiderara si mantenía su valoración de la primera ronda o si la modificaba.

En esta segunda ronda, se les invitó a puntuar de manera reflexiva, recordándoles que las puntuaciones extremas facilitaban la discriminación y por consiguiente, la identificación con mayor acuerdo de la pertinencia o no de las preguntas a ser incluidas en la versión abreviada.

Finalmente tras el análisis de los resultados de la segunda ronda se conformó la versión abreviada incluyendo aquellas preguntas en los que el 80% o más de los encuestados la hubieran puntuado como indispensable (entre 7-9).

El grupo responsable del proyecto valoró una a una las preguntas del cuestionario puntuadas entre 4-6, indecisión sobre la pertinencia o no de omisión en la versión abreviada, y se decidió por consenso su inclusión o exclusión de la misma.

4.4 Elaboración de la versión abreviada de la Guía GEN

Se elaboró una versión abreviada de la Guía GEN basada en los resultados obtenidos por el método Delphi y los criterios mínimos definidos en el apartado de la Guía GEN de “Criterios para la evaluación de solicitudes de incorporación de pruebas genéticas”. La versión abreviada está formada por un cuestionario que contiene las preguntas que responden a la información mínima e indispensable para solicitar una prueba genómica.

Esta versión se elaboró en un formato de tabla autoexplicativa y cumplimentable fácilmente, basado en los *Clinical Utility Gene Card* (<http://www.eurogentest.org/index.php?id=668>), los requerimientos comunes identificados en las distintas estrategias de evaluación de pruebas genéticas de la CADTH (Morrison & Boudreau, 2012) y el marco de evaluación propuesto por Burke & Zimmern, 2007 para la *United Kingdom Genetic Testing Network*.

La versión abreviada está principalmente orientada a los profesionales sanitarios que desean solicitar una prueba genómica y se presenta en el Anexo 5.

Resultados

1. Grado de implantación de la Guía GEN

De los sistemas sanitarios de las 17 CCAA contactadas mediante cuestionarios a profesionales sanitarios, se ha obtenido respuesta de 14 de ellas (Tabla 2), lo que supone una tasa de respuesta del 82,3 %.

Tabla 2. Comunidades autónomas que han participado en el cuestionario sobre la implantación de la Guía GEN

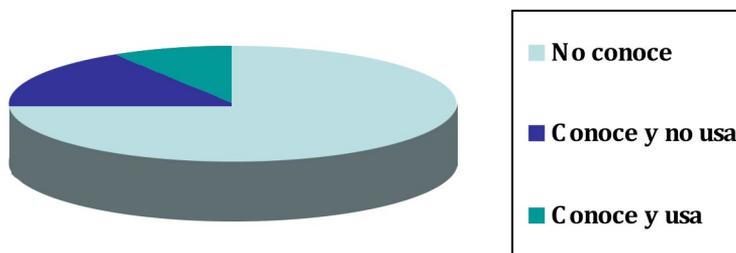
Andalucía
Aragón
Canarias
Cantabria
Castilla-La Mancha
Castilla-León
Comunidad de Madrid
Comunidad Foral de Navarra
Comunidad Valenciana
Extremadura
La Rioja
Principado de Asturias
Región de Murcia
País Vasco

De estas 14 CCAA incluidas, se envió la encuesta a un total de 56 profesionales de los que contestaron 47 (84 %) pertenecientes a 40 hospitales y centros sanitarios del SNS (Anexo 2).

Los resultados de la encuesta a los 47 profesionales sobre el conocimiento y uso de la herramienta mostraron los siguientes datos:

- El 68 % de los profesionales encuestados (n = 32) no conocía la Guía GEN
- El 17 % de los profesionales (n = 8) conocía la Guía GEN pero no la había usado
- El 15 % de los profesionales (n = 7) la conocían y la habían usado como documento de consulta o una modificación resumida de la misma.

Figura 1. Diagrama de la implantación de la Guía GEN



2. Identificación de oportunidades de mejora

2.1 Búsqueda bibliográfica

La búsqueda permitió localizar un documento (*Environmental Scan*) de la CADTH que hacía una revisión de guías o estrategias para la evaluación de pruebas genéticas (*evaluation frameworks*) hasta 2012 (Morrison & Bopudreau, 2012). Este documento en total recogía 12 estrategias de evaluación distintas: 8 de ellas procedentes de Norte América (3 de Canadá y 5 de los Estados Unidos de América) y 4 procedentes de Europa (2 de Gran Bretaña, 1 de Alemania y 1 de España). El documento de España era el *Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía*, elaborado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en 2005 (Márquez Calderón & Briones Pérez de la Blanca, 2005), como trabajo previo a la elaboración de la Guía GEN.

Las herramientas incluidas se basaban en el modelo ACCE para el proceso de evaluación de las pruebas genéticas. Este modelo toma su nombre de los cuatro dominios en los que establece la evaluación: validez analítica (*Analytic validity*), validez clínica (*Clinical validity*), utilidad clínica (*Clinical utility*) y otros aspectos asociados como la implicaciones éticas, legales y sociales (*Ethic, legal and social implications*). Todas las herramientas mostraban en común los siguientes requerimientos:

- Información sobre la enfermedad o problema de salud y su genética
- Población diana e intención de uso (prevalencia y características de la población diana, indicar la finalidad de la prueba si es para diagnóstico, tratamiento, etc.)
- Información del laboratorio (cómo se ha validado la prueba, si la prueba tiene marcado EC, si está comercializada y disponible. etc.)

- Validez analítica
- Validez clínica
- Utilidad clínica
- Aspectos económicos
- Aspectos éticos, legales y sociales.

La guía de evaluación de Canadá, desarrollada por la Universidad de McMaster, es específica para pruebas genéticas predictivas, por lo que además de incluir los dominios antes mencionados incluía otros aspectos como el establecimiento de los puntos de corte aceptables y las decisiones de cobertura en situaciones de incertidumbre.

La mayoría de los documentos localizados, se centran principalmente en el apartado de la guía correspondiente al cuestionario, en concreto en la descripción de la prueba y sus indicaciones y en la evidencia científica sobre su validez. Es menos frecuente que aborden aspectos de valoración de los cuestionarios cumplimentados y toma de decisiones.

Además de la literatura recogida en el documento de CADTH (Morrison & Bopudreau, 2012) se seleccionaron los documentos relacionados con dos iniciativas:

- El modelo ACCE (Haddow & Palomaki, 2004), actualizando lo relacionado con el mismo a partir de la web de los *Centers for Disease Control* (CDC) y la iniciativa EGAPP (*Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention*).
- La iniciativa seguida por el *UK Genetic Testing Network*, actualizando los desarrollos de los últimos años.

Las nuevas pruebas genéticas basadas en tecnologías como la expresión génica (pruebas pronóstico, predictivas, etc.), han planteado la necesidad de adaptar los criterios de validez analítica recogidos en la Guía GEN. Estos criterios, se centraban principalmente en técnicas diagnósticas en las que se pudieran valorar la especificidad y sensibilidad analítica en función de una prueba de referencia (estándar de oro), sin embargo, las nuevas tecnologías en muchos casos no disponen de estándares para su valoración, de manera que en estos casos su validez analítica se ha establecido fundamentalmente en términos de reproducibilidad y precisión.

En el Sistema Nacional de Salud británico, el grupo de la *UK Genetic Testing Network* (UKGTN) encargado de la evaluación de las pruebas genéticas candidatas a ser incluidas en la cartera del sistema sanitario nacional, ha desarrollado una herramienta para dicha evaluación (*Gene Dossier*) que es revisada de manera continua y cuya última revisión corresponde al año 2015. En un principio la herramienta de UKGTN fue diseñada para la eva-

luación de pruebas genéticas de enfermedades causadas por alteraciones en un único gen (Morrison & Bopudreau, 2012). Aunque el sistema británico es diferente al nuestro y el documento está pensado para ser cumplimentado por los directores de los laboratorios de la UKGTN en colaboración con investigadores y profesionales clínicos cuando sea necesario, es una buena herramienta a tener en cuenta a la hora de actualizar la Guía GEN.

Uno de los aspectos que se identificó como mejora necesaria en la Guía GEN, basándose en el documento de la UKGTN, fue la necesidad de especificar si la prueba para la caracterización de un fenotipo identifica alteraciones individuales o consiste en un panel que engloba varias pruebas genéticas. La incorporación de esta especificación se justifica por el desarrollo en los últimos años de pruebas que incluyen el análisis de varios genes en el diagnóstico de enfermedades complejas como demencia, autismo, obesidad, enfermedades cardiovasculares, etc.

La Comisión Europea para la armonización del proceso de pruebas genéticas en Europa, que va desde la toma de muestras hasta el consejo genético, ha desarrollado el proyecto *EuroGentest*, encargado de la elaboración de las denominadas *Clinical Utility Gene Card* (<http://www.eurogentest.org>). Se trata de guías enfocadas a la aplicación de pruebas genéticas en la práctica clínica. La primera *Clinical Utility Gene Card* se publicó en el año 2010 en el *European Journal of Human Genetics*. Todas estas guías se basan en el modelo ACCE, y su finalidad es similar a los *Gene Dossier* del UKGTN y los NCBI *GeneReviews* (Dierking, Schmidtke, Matthijs & Cassiman, 2013). Actualmente, el proyecto *EuroGentest2* (*Genetic testing as part of health care*) ha iniciado un proceso a largo plazo de adaptación de las guías a las nuevas tecnologías como la NGS (*Next-Generation Sequencing*), surgiendo la necesidad de modificar su formato. En este contexto, han comenzado, en primer lugar, por elaborar un listado de paneles de diagnóstico por NGS y los laboratorios que los comercializan (<http://www.eurogentest.org/index.php?id=668>).

Las posibles mejoras a la Guía GEN identificadas inicialmente en la literatura se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Mejoras posibles a la Guía GEN identificadas en la literatura

Área de mejora	Fuente
<i>Descripción de la prueba genética y sus indicaciones</i>	
Cambiar el orden de los apartados iniciando el cuestionario con las características de la enfermedad con objeto de dar mayor importancia a la identificación de la población (indicaciones).	<i>UK Genetic Testing Network (Gene dossier 2015)</i>

Tabla 3. Mejoras posibles a la Guía GEN identificadas en la literatura

Área de mejora	Fuente
Quando se trate de un panel de pruebas desglosar en un listado cada una de ellas con sus OMIM.	<i>UK Genetic testing Network (Gene dossier 2015)</i>
Indicar el tipo de herencia.	<i>UK Genetic Testing Network (Gene dossier 2015)</i>
Incluir información sobre la penetrancia de las alteraciones génicas (asociación gen-enfermedad).	Burke y Zimmern, 2007
Validez analítica	
En muchos casos no existe <i>gold standard</i> con el que comparar y calcular la sensibilidad y especificidad. Recoger en estos caso la medición de la validez analítica mediante la precisión y reproducibilidad (como por ejemplo las pruebas basadas en expresión génica). Las revisiones sobre validez analítica podrían incorporar información no publicada.	EGAPP, 2014; CADTH, 2012
En los paneles donde se analizan mutaciones en varios genes: mostrar la sensibilidad y especificidad de cada gen frente a la secuenciación directa convencional de Sanger.	EGAPP, 2014
	Primera Blue Cross, 2014.
Validez clínica	
En la validez clínica recoger información sobre los puntos de corte en aquellas pruebas genómicas de expresión génica de carácter predictivo-pronóstico.	Morrison & Bopudreau, 2012
En casos donde la prueba genómica consista en un panel que analiza diversas alteraciones genéticas debe recogerse información sobre el rendimiento diagnóstico del resultado global del panel.	Burke y Zimmern, 2007
Utilidad clínica	
Incorporar el concepto de “propósito último de la prueba” a la hora de valorar la utilidad clínica, siguiendo los criterios propuestos por la EGAPP.	Burke y Zimmern, 2007
En pruebas dirigidas a la toma de decisiones sobre realización de tratamientos, revisar el impacto real de la prueba en dichas decisiones.	Morrison & Bopudreau, 2012
Otras mejoras	
Inclusión en la evaluación de un documento independiente (<i>test criteria</i>) que establece los criterios mínimos requeridos a los pacientes para poder ser candidatos a la prueba genética evaluada.	<i>UK Genetic Testing Network (Gene dossier 2015)</i>
Formato más amigable y fácil de cumplimentar, haciendo el formato autoexplicativo.	<i>UK Genetic Testing Network (Gene dossier 2015)</i> <i>Clinical Utility Card 2015 (EuroGentest2).</i>
Poner anexos con sitios donde buscar cuestionarios contestados (repositorios) que sirvan de ejemplo a la hora de cumplimentar la guía.	<i>Gene dossier o Clinical utility gene card</i>
Que la cumplimentación del cuestionario sea realizada conjuntamente entre el clínico y el laboratorio.	<i>UK Genetic Testing Network (Gene dossier 2015)</i>

2.2 Encuesta a hospitales y centros

La encuesta a los hospitales proporcionó la visión de los profesionales del Sistema Sanitario aunque las aportaciones fueron escasas, debido principalmente al desconocimiento y por consiguiente, el no uso de la herramienta.

En la mayoría de los centros participantes de la encuesta, la valoración de la adecuación de las pruebas genéticas se basaba únicamente en los criterios del especialista en genética del centro, y en algunos casos para la incorporación de las pruebas a su cartera de servicios o para su externalización, se han utilizado herramientas de valoración de pruebas genéticas como:

- La guía GEN como consulta o con modificaciones.
- Formularios de Introducción de Nuevas Técnicas, para incorporar a la Cartera de Servicios.
- Guías/recomendaciones de asociaciones profesionales nacionales (Sociedad Española de Oncología Médica, Sociedad Española de Neurología, etc.).
- Guías/recomendaciones internacionales para la implementación de determinadas pruebas genéticas para determinadas patologías (*American College of Medical Genetics, UK Genetic Testing Network, etc.*).
- Los *Clinical utility gene card* elaboradas por el proyecto *EuroGentest* de la Comisión Europea para la armonización del proceso de pruebas genéticas.

Asimismo, a los profesionales encuestados que no conocían la Guía GEN les parecía interesante poder disponer de una herramienta para valorar la pertinencia de pruebas genéticas en su centro y han considerado que esta guía podría ser muy útil. Algunos profesionales han puesto de manifiesto la necesidad de unificar criterios para el uso de tecnologías para el diagnóstico genético, lo que consideran que va a repercutir sin duda en una mejora de la calidad asistencial.

En los casos en los que se utilizó la Guía GEN para la valoración de pruebas genómicas, ésta se ha utilizado tanto para incluir pruebas en cartera de servicios asistenciales como para externalizar pruebas. Las modificaciones realizadas a la Guía GEN en estos centros se centran en los apartados referentes a la descripción de la prueba y los de resultados esperados y evidencia de validez, utilidad clínica y eficiencia. En otros casos se han resumido los aspectos clave de la herramienta.

En el cuestionario sobre la Guía GEN cabía la posibilidad de hacer comentarios abiertos sobre la misma. Algunos profesionales que respondieron al cuestionario utilizaron este espacio.

Entre los comentarios más significativos y realizados por más de un profesional, cabe destacar:

- La necesidad de una versión abreviada para lograr un documento de uso más fácil.
- Necesidad de que la herramienta sea ágil y rápida dada la gran velocidad de cambio y aparición de tecnologías genómicas.
- Adaptar la herramienta para su utilización en pruebas realizadas con nuevas tecnologías como paneles de secuenciación masiva, CGH (*Comparative Genomic Hybridization*), WES (*Whole Exome Sequencing*), estudios ómicos, etc.

En la Tabla 4 se recogen algunos comentarios individuales que se han considerado de interés.

Tabla 4. Comentarios individuales en el espacio abierto del cuestionario sobre la Guía GEN, aportados por los profesionales sanitarios del SNS.

Necesidad de utilizar criterios de priorización a la hora de decidir que pruebas se evalúan.

“La guía GEN es una muy buena herramienta para la incorporación de pruebas genéticas en la cartera de servicios básica del SNS con la evaluación por un panel de expertos a nivel nacional. Trasladar la estrategia de funcionamiento para la toma de decisiones en cada centro es sencillamente un error absoluto, por dos razones: 1- imposibilidad de llevar a cabo el protocolo de actuación por el enorme trabajo extra que significa para un facultativo documentar debidamente la incorporación de la nueva prueba. En la mayoría de casos es sencillamente impensable que se realice por la elevada carga asistencial unida, en muchos casos, a la falta de una formación mínima en genética por parte del facultativo interesado. Esto hace inviable el circuito. 2- La gestión particular de cada centro para la toma de decisiones en la aprobación de pruebas genéticas significa una gran pérdida de energía multiplicando el esfuerzo y generando inevitablemente una situación de inequidad grave con pruebas aprobadas en unos centros y no permitidas en otros. Por consiguiente, la guía GEN es una buena herramienta para utilizar de forma centralizada por las autoridades sanitarias correspondientes y con un comité nacional de expertos que de forma proactiva valoren la incorporación de nuevas pruebas y tecnologías sin esperar a una demanda particular”.

Disponer de un formulario de Guía GEN cumplimentado que sirva como ejemplo para la utilización de la Guía.

3. Actualización de la Guía GEN

Las áreas de mejora identificadas tanto en la literatura como a través de los profesionales sanitarios del SNS fueron valoradas por las autoras para seleccionar las más relevantes. En la versión actualizada de la Guía GEN, se ha

diseñado un nuevo formato autoexplicativo que se espera sea más amigable y fácil de cumplimentar, más acorde a los identificados en la literatura.

Los cambios seleccionados y que se han introducido en la versión actualizada corresponden exclusivamente al cuestionario de la Guía GEN. No se han realizado cambios relevantes sobre recomendaciones de cumplimentación del cuestionario ni sobre la valoración por las comisiones de evaluación, debido a su vigencia.

Las principales modificaciones fueron:

- Se ha cambiado el orden de los apartados iniciando el cuestionario con las “Características de la enfermedad” en lugar de las “Características de la prueba”
- Se ha cambiado el orden de las preguntas por contenidos afines, agrupándolas para hacer más fluido el cuestionario.
- En el apartado del cuestionario de “Características de la enfermedad o problema de salud” se han incluido dos cuestiones identificadas en la literatura como relevantes:
 - Una cuestión sobre el tipo de herencia de la enfermedad.
 - En la descripción de las alteraciones genómicas: la necesidad de aportar datos sobre la penetrancia de las distintas alteraciones genómicas causantes de la enfermedad.
- En el apartado sobre “Características de la prueba genómica” se ha incorporado una pregunta referente a los paneles génicos, donde se indica que se especifiquen las características concretas del panel en cuanto al número e identificación de cada uno de los genes incluidos en el mismo.
- En el apartado de “Resultados esperados del uso de la prueba genética”:
 - En el caso de paneles se ha incorporado en el subapartado de validez analítica que se debe especificar la sensibilidad y especificidad de cada gen del panel frente a la secuenciación directa convencional de Sanger (considerada prueba de referencia)
 - Se ha incorporado en el subapartado de validez analítica preguntas específicas para las nuevas pruebas de expresión génica, que no tienen *gold standard*, sobre reproducibilidad y precisión.
 - Se ha incorporado el concepto de “propósito último de la prueba” a la hora de valorar la utilidad clínica siguiendo los criterios propuestos por la EGAPP. Para ello se ha incluido una pregunta en el subapartado de Utilidad Clínica en la que se debe indicar

el resultado final que se pretende con la prueba en términos de variables de salud relevantes para el paciente.

- Se ha diseñado un formato de cuestionario autoexplicativo.
- Se ha dispuesto el cuestionario actualizado como un documento word separado, que puede descargarse desde la página web de AETSA para facilitar su cumplimentación.

El método Delphi realizado, ha mostrado que el 94,8 % de las preguntas del cuestionario actualizado de la guía eran relevantes: 73 de las 77 preguntas obtuvieron una mediana en las puntuaciones dentro de los valores 7-9 en una escala de 1 a 9, donde 1 era muy poco relevante y 9 muy relevante. Estos resultados pueden considerarse como una validación del contenido mediante juicio de expertos de la versión actualizada del cuestionario de solicitud de la Guía GEN que recoge las modificaciones arriba mencionadas. La Guía GEN completa y actualizada se presenta en el Anexo 3.

Además, en la literatura revisada se han identificado recursos útiles para los evaluadores:

- *The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Initiative: methods of the GAPP working group.* (Teustsch et al., 2009).
- *Outcomes of interest in evidence-based evaluations of genetic test.* (Botkin et al., 2010).
- *Improving the efficiency and relevance of evidence-based recommendations in the era of whole-genome sequencing: an EGAPP methods update* (Veenstra et al., 2013)

4. Elaboración de una versión abreviada de la Guía GEN: método Delphi

De los 45 profesionales invitados a formar parte del panel de expertos encargados de la identificación de las cuestiones relevantes, participaron finalmente 21 profesionales de distintas comunidades autónomas (Anexo 4), lo que supone una tasa de respuesta de 46,7%.

Un 81 % (17/21) de los panelistas modificaron sus puntuaciones mientras que sólo 19 % (4/21) mantuvieron su valoración inicial independientemente de los resultados del panel de la 1ª ronda. Los cambios de puntuación en la segunda ronda fueron hacia puntuaciones más altas (Tabla 5).

Tabla 5. Cambios en la puntuaciones entre al 1ª y 2ª ronda del Panel Delphi completo

Puntuación	1ª RONDA	2ª RONDA
1-3	140	66
4-6	300	211
7-9	1176	1340
Total (21 expertos x 77 preguntas) = 1.617	Total= 1.616*	Total = 1.617

*Un evaluador olvidó puntuar una pregunta

Los expertos consideraron que 57 preguntas de las 77 de la que constaba el cuestionario eran indispensables, quedando por lo tanto solo 20 preguntas susceptibles de ser eliminadas en la versión abreviada.

Se ha observado que los apartados destinados a los datos administrativos de la solicitud y a la información sobre la prueba genética, eran los más susceptibles de ser reducidos en cuanto a la información requerida. Por el contrario, los referentes a los aspectos organizativos y económicos y características de la enfermedad recogían un mayor número de preguntas relevantes e imprescindibles según los expertos. La valoración de acuerdo de los expertos del Delphi por apartados de la Guía se ha recogido en la tabla 6.

Tabla 6. Resultados del Delphi por apartados de la Guía GEN

Apartado Guía	Total de preguntas	Nº preguntas relevantes (%)	Nº preguntas susceptibles omisión (%)
1. Datos del servicio o unidad solicitante y servicios implicados	7	4 (57 %)	3 (43 %)
2. Características de la enfermedad	15	12 (80 %)	3 (20 %)
3. Información sobre la prueba genética	13	7 (54 %)	6 (46 %)
4. Resultados esperados del uso de la prueba y evidencia científica sobre su validez, utilidad y eficiencia.	13	10 (77 %)	3 (23 %)
5. Aspectos organizativos y económicos	21	18 (86 %)	3 (14 %)
6. Aspectos éticos y sociales	8	6 (75 %)	2 (25 %)
	77	57 (74 %)	20 (26 %)

De las 57 cuestiones imprescindibles propuestas por los expertos se incluyeron directamente aquellas que coincidían con los criterios mínimos

y deseables establecidos en la Guía GEN para la valoración de las pruebas genéticas, en total 30 preguntas. El grupo responsable del proyecto valoró la pertinencia o no de aquellas cuestiones donde existía indecisión por parte de los panelistas, decidiendo por consenso si eran suprimidas o no. Las 20 preguntas susceptibles de omisión según los expertos de detallan en la Tabla 7.

Finalmente, se ha elaborado una versión abreviada en un formato plantilla autoexplicativa con la información incluida en las preguntas relevantes, de manera que recogiera la información, pero agrupándola en un número menor de cuestiones (Anexo 5).

Siete de los 21 panelistas contestaron algunas de las 6 preguntas abiertas propuestas en el cuestionario. La mayoría de los comentarios aportados se centraron en los bloques referentes a las características de la enfermedad y a los aspectos éticos y sociales, en concreto 6 de los 7 expertos hicieron aportaciones al respecto.

Entre las aportaciones se encuentra la de agrupar algunas de las cuestiones de manera que la Guía tuviera un número menor de preguntas. Aportación que se ha tenido en mucha consideración aplicándose tanto a la versión actualizada como a la abreviada

Tabla 7. Preguntas de la Guía GEN valoradas por los expertos como no relevantes para una versión abreviada

Apartado Guía	Preguntas
1. Datos del servicio o unidad solicitante y servicios implicados	5. Nombre de otros servicios o unidades implicados. 6. Nombre y apellidos de los responsables de otros servicios o unidades implicadas. 7. Cargo de los responsables de otros servicios o unidades implicadas (jefe de servicio, sección, unidad, etc.).
2. Características de la enfermedad	16.2. Datos sobre las alteraciones genómicas: Localización en los genes implicados. 16.3. Datos sobre las alteraciones genómicas: Consecuencia en la proteína. 17. Espectro de la alteración genómica en la población española.
3. Información sobre la prueba genética	21.3. Descripción de los principales aspectos metodológicos para el estudio del gen o genes: experiencia en la técnica 22. Origen de los reactivos 23. Descripción del grado de automatización de la técnica 26. ¿En qué centros sanitarios de la Unión Europea, España o la comunidad autónoma está utilizándose la prueba? 27. ¿Hay experiencia clínica o de investigación sobre esa enfermedad en el centro solicitante? 29. ¿Qué se está haciendo actualmente en este centro en los casos de personas que cumplen los criterios propuestos para la realización de la prueba genética?

Tabla 7. Preguntas de la Guía GEN valoradas por los expertos como no relevantes para una versión abreviada

Apartado Guía	Preguntas
4. Resultados esperados del uso de la prueba y evidencia científica sobre su validez, utilidad y eficiencia.	<p>39. ¿Existen estudios de evaluación económica sobre la prueba genética?</p> <p>40. Valoración de la similitud de las personas incluidas en los principales estudios aportados sobre la prueba genética (validez, utilidad, eficiencia) y aquellas en las que se propone la indicación de la misma en este centro</p> <p>45. Otros aspectos sobre los resultados potenciales de la prueba genética y la evidencia científica sobre su validez, utilidad clínica o eficiencia que se deseen hacer constar</p>
5. Aspectos organizativos y económicos	<p>52. ¿Se ha probado cual es la validez analítica de la prueba genética por personal del laboratorio solicitante de su incorporación a la oferta asistencial de este centro?</p> <p>59.2. Estimación de necesidades de personal: ¿Se producirán cambios en la actividad diaria del personal actual?</p> <p>63. Otros aspectos sobre el impacto en la organización y los costes que se deseen hacer constar</p>
6. Aspectos éticos y sociales	<p>71. ¿Qué impacto puede tener la disponibilidad de la prueba genética en el centro solicitante sobre la equidad en el acceso a la prueba genética y tratamientos posteriores en el Sistema Nacional de Salud?</p> <p>72. Otros aspectos éticos, sociales o legales que se deseen hacer constar</p>

Discusión

La encuesta sobre la implantación de la Guía GEN en el SNS ha mostrado la falta de conocimiento de la guía entre los profesionales. De los 47 profesionales encuestados el 68% no conocía la herramienta y del 32% restante que tenía conocimiento de la misma, más del 50% no la había usado nunca. Esta falta de conocimiento no parece ser producida por falta de interés en el tema, ya que más del 80% de los profesionales a los que se les invitó a participar en la encuesta aceptaron la invitación.

Estos datos sugieren más bien que la falta de conocimiento puede deberse principalmente a una falta de difusión de la herramienta entre los profesionales. La propia encuesta a los hospitales realizada en este proyecto ha servido como proceso de difusión de la Guía GEN al comentar algunos profesionales que como consecuencia del envío de la encuesta, la Unidad de Genética de su centro había descargado y estudiado la Guía GEN considerándola un documento útil.

Estos resultados contrastan con los obtenidos en estudios sobre el grado de implantación de las Guías GINF (Guía para la Incorporación de Nuevos Fármacos) y GANT (Guía para la Adquisición de Nuevas Tecnologías) (Santos Ramos *et al.*, 2007; Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2007). Así la Guía GINF estaba implantada en 28 de los 29 hospitales encuestados (96,5 %) y con respecto a la Guía GANT el 37 % de los hospitales encuestados utilizaba la guía “siempre” o “casi siempre” para la toma de decisiones.

Otro factor que podría ayudar a explicar el diferente grado de implantación de estas tres guías, sería la menor experiencia en evaluación de pruebas genéticas (frente a otras tecnologías). La GINF se diseñó específicamente para ser utilizada por las comisiones de farmacia y la GANT para su uso por las comisiones de evaluación de tecnologías, comisiones del nivel hospitalario con una tradición ya consolidada en evaluación. En el caso de la Guía GEN, se proponía su uso por comisiones de evaluación, pero en éstas existe menos experiencia en evaluar pruebas genéticas. Asimismo, cabría un uso a nivel de decisiones de cartera de servicio del SNS (al estilo de la experiencia británica) y de los servicios de salud de las comunidades autónomas.

La guía GEN requiere para su utilización un nivel alto de conocimientos y el manejo de conceptos de evaluación muy especializados (validez analítica, validez clínica, etc.), no siempre manejados por los profesionales clínicos. Por este motivo, el enfoque de uso más centralizado (decisiones de cartera de servicios mínimos a nivel nacional y carteras de servicios complementarias de las CCAA) podría considerarse el más eficiente. En

este sentido, se han manifestado algunos de los profesionales encuestados, que han indicado la importancia de que la herramienta sea utilizada por un comité nacional de expertos que valore la incorporación de nuevas pruebas y tecnologías sin esperar a una demanda particular, velando por la equidad del sistema sanitario. Como se ha comentado anteriormente, este es el modelo establecido en Reino Unido.

Sin embargo, tal como ponen de manifiesto los profesionales encuestados, la realidad es que muchas pruebas genéticas se van incorporando a la práctica al ser solicitadas por los clínicos, siguiendo el criterio de los servicios implicados. De ahí que muchos de estos profesionales hayan considerado la necesidad de disponer de una herramienta como la Guía GEN que les permita establecer unos criterios objetivos para valorar en cada centro las pruebas genéticas solicitadas por los diferentes especialistas. Este es el motivo de que la guía GEN tenga también como destinatarios las comisiones de evaluación de centros.

A pesar de la demanda de los profesionales de una herramienta abreviada que simplificara el sistema de valoración de las pruebas genéticas, el panel Delphi no ha permitido discriminar un grupo amplio de preguntas que pudieran ser eliminadas de la versión completa de la guía GEN, facilitando así la elaboración por consenso de una versión simplificada. Por el contrario, consideraron que la mayoría de las cuestiones eran pertinentes y relevantes; validando así el contenido de la guía GEN actualizada.

Por lo anteriormente expuesto, se ha tenido que buscar un método que complementara al estudio Delphi para elaborar una versión abreviada de la Guía GEN. Concretamente, se han utilizado los criterios mínimos establecidos en la guía para las comisiones de evaluación y documentos de asociaciones internacionales. La versión abreviada es un documento de mínimos que recoge la información indispensable que hay que aportar a la hora de solicitar la incorporación de una prueba genética a la cartera de servicios. Esta versión abreviada pretende ser una herramienta más práctica orientada a los profesionales que desean solicitar una prueba, de más fácil uso y al mismo tiempo, recoger la información que el profesional debe saber y que es imprescindible para poder considerar una prueba como opción útil.

En resumen, ha quedado de manifiesto que hay una falta generalizada de conocimiento y uso de la Guía GEN en el sistema sanitario, presumiblemente por una pobre difusión y menor experiencia en la evaluación de pruebas genéticas; aunque la herramienta parece pertinente y útil según los profesionales encuestados.

El cuestionario a los centros y el método Delphi han permitido recoger algunas de las inquietudes de los profesionales. Entre estas, se encuentra la continua aparición de nuevas pruebas genómicas como paneles, secuenciación masiva, etc., en las que no se analiza un único gen sino que aportan

información más compleja procedente de varios genes. Este tipo de pruebas plantean dudas a la hora de su valoración para su incorporación a la cartera de servicios. Su principal ventaja es la capacidad de analizar simultáneamente varios genes, pero la desventaja asociada es que la precisión de las pruebas puede ser menor que la de la secuenciación directa. Por otra parte, estas pruebas complejas deben valorarse como una única prueba, independientemente del número de genes incluidos o analizados, ya que lo importante es establecer la relación entre el panel y la enfermedad o problema de salud de interés, así como su utilidad clínica. Por ello, en el caso de los paneles para el diagnóstico de problemas de salud, lo primero es establecer claramente los genes responsables de dicho diagnóstico, y cada panel diagnóstico suministrado para tal fin por los distintos proveedores debe ser valorado por separado aunque presenten solapamiento de genes. Estas mismas inquietudes han llevado a la adaptación de los *Clinical Utility Gene Card* y a la creación de una base de datos específica, que recoge paneles de NGS (*Next-Generation Sequencing*) para diagnóstico (Dierking y Schmidtke, 2014). Además, no hay que olvidar que a menudo, los paneles del diagnóstico genético de enfermedades complejas no disponen de información suficiente sobre su utilidad clínica por lo que su uso podría ser prematuro (van El y Cornel, 2011).

Dada la velocidad a la que se desarrollan las pruebas genómicas es importante su evaluación, ya que a la hora de establecer criterios de priorización, estos deben basarse en consideraciones tales como los beneficios médicos, necesidades en salud y costes (Severin *et al.*, 2015).

Conclusiones

- Se ha detectado una falta de conocimiento y uso de la herramienta entre los profesionales.
- El modelo de evaluación ACCE (*Analytic validity, Clinical validity, Clinical utility and Ethic, legal and social implications*), utilizado en la elaboración de la Guía GEN, sigue vigente en el ámbito internacional.
- Se ha detectado la necesidad de actualizar la Guía para adaptarla a los nuevos tipos de tecnologías utilizadas en las pruebas genéticas.
- El contenido de la Guía GEN actualizada ha sido validado por un grupo de expertos.
- Se ha detectado la necesidad de elaborar una versión abreviada de la herramienta que facilite su implantación y uso por parte de los profesionales.
- Sería de gran utilidad para mejorar la evaluación de pruebas genéticas en el SNS, disponer de un repositorio *online* de pruebas evaluadas para su consulta por profesionales que van a utilizar la Guía GEN. Un ejemplo a seguir en este sentido son los *Gene dossiers* del *National Health Service* británico.

Referencias

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. *Actualización de la Guía para la Adquisición de Nuevas Tecnologías (GANT)* (2007). Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (Informe 2006/02); Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.

Botkin, J.R., Teutsch, S.M., Kaye, C.I., Hayes, M., Haddow, J.E., Bradley, L.A.... EGAPP Working Group. (2010). Outcomes of interest in evidence-based evaluations of genetic test. *Genetics in Medicine*, 12, 228-235.

Brand. A., Lal, J.A.; Public Health Genomics European Network. (2012). European Best Practice Guidelines for Quality Assurance, Provision and Use of Genome-based Information and Technologies: the 2012 Declaration of Rome. *Drug Metabolism and Drug Interaction*, 27, 177-182.

Burke, W., Zimmern, R. (2007). *Moving beyond ACCE: An Expanded Framework for Genetic Test Evaluation. A paper for the United Kingdom Genetic Testing Network. Disponible en: <http://www.phgfoundation.org/file/16270/>* [consultado 10 julio 2015].

Dierking, A., Schmidtke, J., Matthijs, G., Cassiman, J.J. (2013). The EuroGen-test Clinical Utility Gene Cards continued. *European Journal of Human Genetics*, 21, 1.

Dierking, A., Schmidtke, J. (2014). The future of Clinical Utility Gene Cards in the context of next-generation sequencing diagnostic panels. *European Journal of Human Genetics*, 22, 1247.

Haddow JE, Palomaki GE. (2004). ACCE: a model process for evaluating data on emerging genetic tests. En: Khoury MJ, Little J, Burke W, (Ed.). *Human Genome Epidemiology. A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease* (pp. 217-233). Oxford: Oxford University Press.

Márquez Calderon, S., Castilla Alcalá, J.A., Briones Pérez de la Blanca, E., Carriazo Pérez de Guzmán, A. (2007). *Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN)*. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. (Informe 2006/04); Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.

Márquez Calderón S, Briones Pérez de la Blanca E. (2005). *Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía* [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Informe 2/2005.

Morrison, A. & Boudreau, R. *Evaluation frameworks for Genetic Tests [Environmental Scan Issue 37]*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2012.

National Health Service [Internet]. London: NHS. Gene Dossier/Additional Provider Form. Disponible en <http://ukgtn.nhs.uk/resources/library/article/gene-dossier-additional-provider-form-63/>. [consultado 5 oct 2015]

Premiera Blue Cross (2014). General approach to Evaluating the Utility of Genetic Panels. Disponible en: http://www.premiera.com/medical_policies/CMI/ [consultado 10 julio 2015].

Santos Ramos, B., Flores Moreno, S., Briones Pérez de la Blanca, E., Marín Gil, R., Gallego Villanueva, S. (2007). *Actualización de la Guía para la Incorporación de Nuevos Fármacos*. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (Informe 2006/03); Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.

Severin, F., Borry, P., Cornel, M.C., Daniels, N., Fellmann, F., Hodgson, S.V., ... the EuroGentest and ESHG/PPPC Priority Consortium. (2015). Points to consider for prioritizing clinical genetic testing services: a European consensus process oriented at accountability for reasonableness. *European Journal of Human Genetics*, 23, 729-735.

Teutsch, S.M., Bradley, L.A., Palomaki, G.E., Haddow, J.E., Piper, M., Calonge, N. ... EGAPP Working Group. (2009). The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) initiative: methods of the GAPP working group. *Genetics in Medicine*, 11, 3-14.

UK Genetic Testing Network (web). National Health Service. Actualizado: 2015. URL: <http://ukgtn.nhs.uk/> [consultado: 17 abril 2015].

Van El, C.G., Cornel, M.C. (2011). Genetic testing and common disorders in a public health framework. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *European Journal of Human Genetics*, 19, S1-S5.

Veenstra, D.L., Piper, M., Haddow, J.E., Pauker, S.G., Klein, R., Richards, C.S., ..., Calonge, N. (2013). Improving the efficiency and relevance of evidence-based recommendations in the era of whole-genome sequencing: an EGAPP methods update. *Genetics in Medicine*, 15, 14-24.

Anexo 1. Encuesta a Hospitales y Centros sobre Guía GEN

Nombre y apellidos del entrevistado:

Categoría del encuestado:

Especialidad/área del encuestado:

Datos Hospital:

Tipo: Regional Especialidades Comarcal

Nº Camas:

Comunidad autonómica/Provincia:

1. Dispone el centro de laboratorio o sección específicos para la determinación de estudios genéticos o de biología molecular:
 - a. SI
 - b. NO
2. Tiene alguna comisión donde se valoren pruebas genéticas (Comisión de evaluación de pruebas genéticas, de Tecnologías sanitarias...):
 - a. SI
 - b. NO
3. ¿Utilizan alguna herramienta de ayuda para incorporar a cartera de servicios o externalizar pruebas genéticas en su hospital?
 - a. SI ¿Cuál y para qué? _____
 - b. NO
4. ¿Conocen en su centro la Guía GEN?
 - a. Sí (continuar con la pregunta 5)
 - b. NO

En caso negativo, ¿le parecería interesante poder disponer de una herramienta para valorar la pertinencia de pruebas genéticas en su centro?

 - a. SI
 - b. NO

5. ¿Utilizan la Guía GEN?
 - a. Sí (pasar a la pregunta 4)
 - b. NO
6. ¿Para qué utilizan la Guía GEN?
 - a. Para incluir la prueba en cartera de servicios asistenciales
 - b. Para externalizar las pruebas
 - c. Otros (especificar)
7. ¿Han realizado modificaciones o adaptaciones específicas en su hospital sobre la versión oficial de la Guía GEN?
 - a. Sí
 - b. NO
8. En caso de haber realizado modificaciones, ¿en qué apartado? (describir brevemente la modificación)
 - a. Recomendaciones para usuarios.
 - b. Cuestionario para solicitar la prueba:
 - i. Recomendaciones para cumplimentar
 - ii. Datos del servicio o unidad solicitante/servicios implicados
 - iii. Descripción de la prueba y sus indicaciones
 - iv. Resultados esperados y evidencia de su validez, utilidad clínica y eficiencia
 - v. Aspectos organizativos y económicos
 - vi. Aspectos éticos y sociales
 - c. Criterios para la evaluación de solicitudes
 - d. Glosario de términos
9. ¿Se utiliza la GEN para la incorporación de todas las pruebas?
 - a. Sí
 - b. NO
10. En caso de utilización parcial, ¿cuáles son los criterios para solicitar o no la cumplimentación de la GEN?
 - a. Coste
 - b. Indicación
 - c. Tratamiento
 - d. Asesoramiento reproductivo
 - e. Otros _____

11. Si en su centro se realiza evaluación de pruebas genéticas a través de una Comisión de Evaluación ¿Cuál ha sido el nº de pruebas evaluadas por dicha comisión durante el año 2014? ¿En cuántas se utilizó la guía GEN?
12. ¿Considera la guía GEN un instrumento útil?
- a. Sí, muy útil
 - b. Sí, bastante útil
 - c. Sí, tiene alguna utilidad
 - d. No
13. ¿Con qué frecuencia cree que se utiliza la guía GEN para tomar decisiones respecto a una nueva prueba genética?
- a. Muy alta
 - b. Alta
 - c. Media
 - d. Baja
 - e. Muy baja
14. ¿Qué mejoras ha realizado o introduciría en la herramienta actual?
- a. Suprimiría algún campo _____
 - b. Añadiría algún ítem... _____
 - c. Modificaría algún campo _____

Anexo 2. Hospitales encuestados

Hospitales y Centros encuestados	
Centro	Área o servicio
Andalucía	
Hospital Puerta del Mar. Cádiz	Genética
Hospital Universitario Virgen Macarena y Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla	Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Hospital Universitario Regional y Hospital Virgen de la Victoria. Málaga	UGCI- Oncología Integral
Hospital Regional Universitario de Málaga	Medicina Interna UGCI Laboratorio
Aragón	
Hospital Universitario Miguel Servet Zaragoza	Sección de Genética y Reproducción Asistida. Servicio de Bioquímica Clínica
Asturias	
Hospital Universitario Central de Asturias	Área de Gestión Clínica de Laboratorio de Medicina-Unidad de Genética
IMOMA/Centro Médico de Asturias	Laboratorio de Medicina Molecular
Castilla-La Mancha	
Complejo Hospitalario de Toledo	Área de Genética
Castilla-León	
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca	Servicio de Oncología Médica Área de Genética Molecular y Farmacogenética
Complejo Asistencial de Burgos	Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid)	Área de Citogenética Área de Genética Molecular
Canarias	
Hospital Universitario de Canarias	Genética
Cantabria	
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander	Grupo de Señalización Celular y Dianas Terapéuticas
Extremadura	
Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Hospital Infanta Cristina	Servicio de Inmunología y Genética. - Sección de citogenética postnatal - Sección de citogenética prenatal.
Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres	Laboratorio de Inmunología y Genética Molecular
Hospital de Mérida	Laboratorio de Análisis Clínicos

Hospitales y Centros encuestados	
Centro	Área o servicio
La Rioja	
Hospital San Pedro de Logroño	Departamento de Análisis Clínicos Departamento de Diagnóstico Biomédico
Madrid	
H. General Universitario Gregorio Marañón	Unidad de Genética
H. Universitario de Getafe	Unidad de Genética
H. Universitario Severo Ochoa	Medicina Interna
H. Infantil Universitario Niño Jesús	Pediatría
H. U. Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares	Medicina interna / Genética Clínica
Hospital Ramón y Cajal	Servicio de Genética
Hospital Universitario de Móstoles	Servicio de Genética
H.U.C.D. Gómez Ulla	Análisis clínicos
Hospital clínico San Carlos	Genética clínica/ Servicio de análisis clínicos
H. Universitario Fundación Jiménez Díaz	Servicio de Genética Médica
Hospital Universitario La Paz	Pediatría/Genética
Universitario de la Princesa	Análisis Clínicos/Genética Clínica/ Consejo genético en cáncer familiar
Murcia	
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.	Centro de Bioquímica y Genética Clínica
Navarra	
Complejo Hospitalario de Navarra	Servicio Genética Médica
País Vasco	
Hospital Universitario Basurto. Osakidetza. Bilbao	Genética Clínica
G. Valenciana	
Consorcio Hospital General de Valencia	Genética Molecular. Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Clínico Universitario de Valencia	Laboratorio Genética Servicio Bioquímica y Patología Molecular
Hospital. General d'Alacant	Servicio de Análisis Clínicos
Hospital General Universitario Elche	Genética Molecular
Hospital La Fe	Unidad de Genética
Hospital Dr. PESET	Análisis clínicos

Anexo 3. Versión completa Guía GEN actualizada de solicitud de incorporación de una prueba genética a la oferta asistencial

La versión completa y actualizada presenta la misma estructura que la versión previa aunque el cuestionario se ha adaptado y actualizado.

GUÍA GEN: VERSIÓN COMPLETA

Guía de usuarios: recomendaciones para la incorporación de pruebas genéticas

Esta parte de la guía está dirigida a los profesionales que están planteándose la posibilidad de solicitar la incorporación de una nueva prueba genética a la oferta asistencial de su centro.

Las recomendaciones y criterios que se exponen aquí están orientados a:

- Ayudar a tomar la decisión sobre si hacer la propuesta de incorporación de la prueba mediante el cuestionario de la Guía GEN. Los criterios pueden servir como lista de chequeo para evaluar previamente la pertinencia de la solicitud.
- Conocer el tipo de información que se les va a solicitar en el cuestionario de la Guía GEN.
- Ayudar a la planificación de la nueva oferta asistencial, en caso de ser aprobada la solicitud de incorporación de la prueba genética.

Los aspectos más relevantes a tener en cuenta sobre la prueba genética y sus indicaciones son:

1. Es necesario conocer todos los aspectos clave relacionados con la mutación y aspectos metodológicos del estudio del gen:

- Qué gen o genes son los portadores de las alteraciones genómicas.
- Características de las alteraciones genómicas: alteraciones que se pueden encontrar en el gen, localización de las mismas y consecuencias que tienen en la proteína.
- Principales aspectos metodológicos para el estudio del gen.
- Existencia de polimorfismos o mutaciones de otros genes que contrarresten o interfieran con el efecto de la mutación estudiada.
- Tipos de reactivos necesarios (sean de elaboración propia o kits comerciales).
- Si se van a usar kits comerciales: grado de cumplimiento de las normas sobre homologación, calidad industrial, seguridad de uso e información a los usuarios.

2. Es imprescindible que en el centro donde se va a solicitar la incorporación de la prueba genética exista experiencia clínica y/o de investigación sobre la enfermedad o problema de salud relacionado.

3. Es fundamental prever y definir con exhaustividad y claridad los criterios de inclusión y exclusión de personas a las que se realizará la prueba genética.

Es deseable tener una estimación (aunque sea aproximada) de la prevalencia de la enfermedad o situación clínica y de la frecuencia de la alteración genómica en la población definida por dichos criterios de inclusión y exclusión. Estos datos pueden ayudar a valorar la relevancia de la incorporación de la prueba genética a la oferta asistencial.

4. Hay que definir las finalidades para las que se va a usar la prueba genética: diagnóstico de un problema de salud hereditario (ya sea pre- o post-sintomático o prenatal), detección de portadores asintomáticos, cálculo del riesgo de desarrollar una enfermedad genética, información sobre pronóstico, etc.

5. Es importante tener claro lo que se hace en el centro en los casos de personas que cumplirían los criterios de indicación de la prueba genética.

Este conocimiento es necesario para valorar si la nueva prueba genética puede aportar beneficios sobre la práctica actual. Asimismo, es importante tener en cuenta si la prueba va a reemplazar total o parcialmente a otras pruebas diagnósticas que se usan ahora, si es complementaria de la práctica actual o bien se va a utilizar en personas a las que hasta el momento no se les realizaba ninguna prueba diagnóstica.

Los aspectos clave sobre los resultados que pueden esperarse de la prueba genética y evidencia científica sobre su validez, utilidad clínica y eficiencia son:

6. Para poder valorar si la incorporación de la prueba genética a la oferta asistencial de un centro va a llevar a resultados con un buen cociente entre beneficios y riesgos, hace falta conocer la evidencia científica existente sobre:

- La **validez analítica** de la prueba genética (fiabilidad de la prueba¹, sensibilidad y especificidad frente al genotipo²).
- La **validez clínica** de la prueba genética en la población definida según los criterios de indicación de la misma (sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba genética frente al fenotipo³).

¹ Fiabilidad: se refiere a la concordancia entre observadores e intra-observador (un mismo observador en distintos momentos) en los resultados de la prueba genética.

² Sensibilidad y especificidad al comparar los resultados de la prueba genética con un estándar diagnóstico de referencia en individuos con y sin la variante genética.

³ Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba respecto al problema de salud que diagnostica o predice.

- La **utilidad clínica** de la prueba genética (resultados en salud). En el caso de que no haya estudios que abarquen todo el seguimiento (desde la realización de la prueba a los resultados en salud tras el tratamiento), será necesario que exista evidencia científica sobre la efectividad y seguridad de los tratamientos o medidas preventivas que se aplicarían en personas con una prueba positiva. Siempre que proceda, deben tenerse en cuenta preferentemente las medidas de resultados que son relevantes desde el punto de vista del paciente (reducción de mortalidad y/o eventos graves, mejora de calidad de vida, etc.). Cuando se trate de medidas de resultados donde sea aplicable, es preferible manejar los datos en términos de número necesario de pacientes a tratar y reducción absoluta del riesgo antes que medidas relativas de reducción del riesgo (riesgo relativo y reducción relativa del riesgo).

7. En el caso de que haya algún estudio de evaluación económica sobre la prueba genética, se analizará si el cociente coste-beneficio o coste-efectividad es favorable a la prueba.

8. Es importante realizar una valoración de la aplicabilidad de los resultados de los principales estudios sobre la prueba genética (validez, utilidad, evaluación económica) a la población y contexto donde se pretende usar. Para ello, es útil considerar si existen factores que pudieran reducir los beneficios de la utilización de la prueba genética en la práctica clínica habitual:

- Aspectos técnicos relacionados con la realización de la prueba (menos óptimos que en el contexto de la investigación).
- Diferencias entre los pacientes incluidos en los estudios y aquellos en los que se propone la indicación de la prueba genética (características clínicas o sociales, posible menor aceptabilidad de la prueba genética o de las medidas preventivas o tratamientos en casos positivos, etc.).
- Aspectos de la organización que pudieran dificultar la realización de la prueba en condiciones adecuadas.

9. Es importante que la incorporación de la prueba genética aporte beneficios importantes si se compara con la práctica existente.

Para ello, debe estar claro:

- Qué aporta la prueba genética frente a las alternativas diagnósticas existentes actualmente en cuanto al diagnóstico o cálculo del riesgo.
- Cuáles son los beneficios esperados en los casos en que la prueba genética tenga un resultado positivo y en los casos en que éste sea negativo.

- Cuáles son los riesgos derivados de los falsos resultados (falsos negativos y falsos positivos).

Aspectos organizativos y económicos más relevantes a tener en cuenta.

10. Es posible que la realización de la prueba genética y la atención sanitaria relacionada conlleve la implicación de diversos servicios / unidades en el centro. Por ello, es importante que todos los servicios implicados planifiquen conjuntamente el circuito de atención, con la definición de qué hará cada uno:

- Realización de la prueba genética.
- Indicación de la prueba.
- Consejo genético y consentimiento informado previo a la realización de la prueba y consejo genético después de la misma.
- Atención sanitaria (medidas preventivas, tratamiento y seguimiento) de pacientes con pruebas genéticas positivas.

11. Es importante valorar si la introducción de la prueba genética en la oferta asistencial del centro va a requerir cambios en el flujo de pacientes y cuáles son.

12. Es necesario planificar los aspectos relevantes relacionados con la garantía de calidad en el servicio o unidad que realizará la prueba genética:

- Certificación para la realización de pruebas genéticas.
- Planificación de los procedimientos de garantía de calidad necesarios (controles de calidad internos, participación en evaluaciones externas, protocolos de calidad).
- Valoración de la validez analítica de la prueba genética por personal del laboratorio que va a realizarla.

13. Hay que prever los recursos y actividades necesarios y los costes asociados a la incorporación de la prueba a la oferta del centro sanitario:

- Costes de inversión inicial, tanto para la realización de la prueba como para posibles tratamientos posteriores (nuevos equipos o tecnologías, si procede).
- Necesidades de formación del personal.
- Estimación del número de pruebas genéticas que se realizarán al año en el centro, y del tiempo de dedicación necesario para ello.
- Estimación del número de personas a las que se daría consejo genético en un año, incluyendo caso índice y familiares (si procede), así como el tiempo de dedicación necesario para ello.

- Estimación del número de personas en las que se iniciaría cada año algún tratamiento, medida preventiva o seguimiento como resultado de una prueba positiva, así como el tiempo de personal para llevar a cabo esta atención.
- Duración media del seguimiento en personas con pruebas positivas.
- Valoración (teniendo en cuenta todo lo anterior) de la suficiencia con el personal actual para cubrir todas las necesidades de atención.
- Estimación de costes anuales de consumos para la realización de pruebas genéticas (fungibles y sus costes).

14. Tiene interés conocer el coste de realización de la prueba en un laboratorio externo y compararlo con el coste de realizarla en el hospital.

15. Otros aspectos organizativos relacionados con la incorporación de la prueba genética a la oferta asistencial que conviene valorar:

- Impacto previsible en la reducción o incremento de uso de otras pruebas diagnósticas o tratamientos.
- Impacto previsible en la investigación y docencia del centro.
- Previsión de la conservación de muestras en una seroteca o banco de ADN.

Aspectos éticos y sociales que es necesario anticipar

16. Hay que sopesar los principios éticos de beneficencia y no maleficencia de la realización de la prueba genética; es decir, si puede asegurarse que los beneficios de someterse a ella son superiores a los efectos adversos.

Para ello es necesario considerar todos los beneficios y efectos adversos importantes para el paciente y su familia, no sólo en términos de salud sino también otros como la estigmatización, posible discriminación social, etc. Asimismo debe anticiparse la naturaleza y magnitud de las repercusiones que puede tener para el paciente y su familia la información derivada de la prueba genética.

17. Es necesario prever si la prueba va a utilizarse en niños.

Cuando se trata de una prueba genética que predice la aparición de una enfermedad muy grave de inicio en la edad adulta y para la que no hay un tratamiento efectivo, se recomienda no realizar la prueba en niños. De esta forma se respeta el principio de autonomía de la persona (decisión de someterse a la prueba cuando sea adulto).

18. Deben planificarse las medidas necesarias para lograr garantías de confidencialidad, protección de datos y privacidad de la información.

Para ello, ha de tenerse en cuenta que los mecanismos de protección de la información derivada de la prueba genética deben asegurar que ésta no

es accesible a terceros, incluida la propia familia. Además, debe valorarse si existe alguna posibilidad de utilización de los resultados de la prueba genética que conlleve discriminación (sea de tipo laboral, uso para decisiones de aseguramiento, adopción de niños, etc.).

19. Uno de los aspectos éticos más importantes es la necesidad de realizar adecuadamente el consentimiento informado y la comunicación de la información (pre y post-prueba).

Para ello, es necesario prever:

- Cómo se hará el consentimiento informado.
- Cuáles serán los contenidos más importantes de la información pre-prueba.
- Cómo proponer la realización de la prueba genética de una forma no directiva. Con “no directiva” se quiere significar que: se contempla explorar primero si la persona quiere ser confrontada con la decisión y toda la información que conlleva el tomarla, se le deja claro que puede negarse, se da información no sesgada para que la persona tome la decisión.
- Cómo tratar –antes de la realización de la prueba– el tema del posible impacto en los familiares y anticipar qué se hará con la información de la prueba en relación a ellos⁴. Si se pretende que las muestras sean conservadas en una seroteca o banco de ADN, habrá que prever el tipo de consentimiento que se pedirá sobre el futuro de las muestras⁵ y sus contenidos⁶.
- Quienes darán la información pre-prueba y post-prueba.

⁴ Es recomendable tener previsto tratar este tema antes de que la persona se haga la prueba, para evitar en la medida de lo posible:

- Que la persona se niegue a dar a los familiares una información que puede ser relevante para ellos (en principio, la información no debería darse a familiares si la persona se niega, incluso si es de utilidad para ellos). Es preferible que la persona se encuentre con esta decisión antes de someterse a la prueba que cuando tenga un resultado en sus manos.
- Que se de a los familiares una información que no quieran tener. Es preferible que la persona que va a someterse a la prueba y está dispuesta a dar la información a sus familiares, explore los deseos de éstos, antes de tener el resultado de la prueba.

⁵ Tipo de consentimiento que se puede pedir sobre el futuro uso de las muestras: inclusión en el consentimiento informado general para la realización de la prueba o realización de un consentimiento informado específico.

⁶ Los posibles contenidos del consentimiento informado para el uso de las muestras y material genético en futuras investigaciones pueden ser:
Petición de consentimiento para usar las muestras en futuras investigaciones sin necesidad de contactar de nuevo.
Petición de consentimiento para contactar en el futuro con objeto de solicitar la participación en posibles investigaciones.

20. Otro aspecto clave que hay que anticipar es si la incorporación de la prueba genética a la oferta asistencial de un centro puede tener un impacto no deseado en términos de desigualdad.

Para evitar problemas de desigualdad en la atención sanitaria, es necesario tener claro que los tratamientos posteriores a una prueba positiva están disponibles y son financiados por el Sistema Nacional de Salud. Asimismo, debe preverse el impacto que puede tener la disponibilidad de la prueba genética en el centro solicitante sobre la equidad en el acceso a la prueba genética y tratamientos posteriores en el SNS; y tener en cuenta no sólo posibles desigualdades según el lugar de residencia, sino también según nivel socioeconómico, sexo, raza o etnia.

Cuestionario de solicitud de incorporación de una prueba genética a la oferta asistencial

1. Datos del servicio o unidad solicitante y de los servicios implicados en la atención a los pacientes

Apartado de la guía para la identificación de los profesionales solicitantes de la incorporación de una nueva prueba genética y de los servicios implicados. Indicar la relevancia de cada pregunta.

- 1. Nombre del servicio o unidad solicitante y de otros servicios o unidades implicados** (consejo genético, tratamientos médicos o quirúrgicos, seguimiento de pacientes, etc.)

- 2. Nombre, apellidos y cargo** (jefe de servicio, sección, unidad, etc.) **de los responsables de la solicitud y de los servicios implicados**

- 3. Fecha de solicitud**

2. Características de la enfermedad o problema de salud

Apartado de la guía para recoger la información sobre las características de la enfermedad o problema de salud para el que se solicita la prueba, describiendo sus características clínicas y genéticas (motivo de la solicitud de la prueba).

- 4. Nombre de la enfermedad y del gen o genes implicados.** Se aconseja incluir información de los alias relacionados con la enfermedad o la situación clínica. En caso de haber varios genes implicados, indicar todos los conocidos.

5. nº OMIM de la enfermedad y del gen o genes implicados

6. Características y severidad de la enfermedad o situación clínica para la que se propone la prueba genética.

7. Tipo de herencia de la enfermedad

8. Criterios de inclusión

Características de las personas a las que se ofrecerá la realización de la prueba genética (Describir la población diana de la prueba aportando información sobre: edad, etnia, antecedentes familiares y personales, síntomas o signos de sospecha del problema de salud, diagnóstico o patología principal, etc.)

Indicar si se van a realizar otras pruebas (bioquímicas, radiológicas, etc.) para seleccionar a la población candidata

Especificar si existen protocolos o guías para la indicación de la prueba genética

9. Criterios de exclusión (Describir en caso de haberlos)

10. Indicar la prevalencia estimada de la enfermedad o la situación clínica en la población a la que se realizará la prueba genética (definida por los criterios de inclusión y exclusión) (Indicar publicaciones si las hay)

11. Descripción de las alteraciones genómicas

Especificar las alteraciones que se pueden encontrar en el gen o genes implicados (Describir las alteraciones descritas asociadas a la enfermedad de interés)

Indicar la localización en los genes implicados.

Describir la consecuencia en la proteína (Describir los cambios que sufren las proteínas como consecuencia de la mutación).

Indicar la penetrancia de las alteraciones genómicas (Proporción de individuos que poseen el genotipo causante de la enfermedad y que expresa el fenotipo de la misma, es decir, manifiesta la enfermedad)

12. Especificar los datos epidemiológicos de alteración genómica en la población española

Describir el espectro de la alteración genómica (Describir las distintas alteraciones o mutaciones identificadas en la población española. Indicar publicaciones si las hay)

Indicar la frecuencia estimada de las distintas alteraciones genómicas (frecuencia de portadores o de alelos. Indicar publicaciones si las hay)

3. Información sobre la prueba genética

Apartado de la guía donde se recogen las características de la prueba genética cuya incorporación se solicita.

13. Describir los aspectos metodológicos para el estudio del gen o genes

Métodos de estudio (describir los métodos de estudio: PCR, primers, enzimas de restricción, Southern blot, hibridación con sondas, secuenciación, análisis de metilación, análisis de microsatélites, electroforesis capilar, etc.)

Disponibilidad de la técnica

Experiencia en la técnica

14. En caso de paneles génicos: indicar los genes incluidos en la prueba

Identificar todos los genes estudiados en el panel

15. Grado de automatización de la técnica

Describir el grado de automatización de la técnica

16. Origen de los reactivos

Indicar si los reactivos serán de elaboración propia o kits comerciales

En caso de tratarse de kits comerciales.

1. Especificar su denominación:

2. Indicar si le son aplicables las normas específicas sobre homologación, calidad industrial, seguridad de uso e información a los usuarios y su grado de cumplimiento.

17. Centros sanitarios de la Unión Europea, España o la comunidad autónoma donde se utilice la prueba

Indicar los nombres de los centros

18. Experiencia clínica o de investigación sobre la enfermedad en el centro solicitante

Describir la experiencia en el centro apoyada por publicaciones si las hubiera

19. Indicar la finalidad de la prueba (marcar la opción para la que se realizaría la prueba)

- a) Diagnóstico presintomático de un problema de salud hereditario
- b) Diagnóstico postsintomático de un problema de salud hereditario
- c) Diagnóstico prenatal de un problema de salud hereditario
- d) Detección de portadores asintomáticos de un problema de salud hereditario
- e) Diagnóstico postsintomático de un problema de salud debido a una nueva mutación
- f) Cálculo del riesgo de desarrollar una enfermedad genética
- g) Ayuda en el diagnóstico y/o atención de enfermedades adquiridas
- h) Otros (especificar la finalidad)

20. Indicar qué se está haciendo actualmente en el centro en los casos de personas que cumplen los criterios propuestos para la realización de la prueba genética

21. La prueba genética propuesta supondría una sustitución total o parcial de otra prueba o sería una prueba complementaria.

- Indicar si:
- a) Reemplaza completamente a otras pruebas. ¿Especificar cuáles?
 - b) Reemplaza a otra prueba de forma parcial. ¿Especificar cuál?
 - c) No reemplaza a otras pruebas y es complementaria. ¿Especificar cuál?
 - d) Se utilizará en pacientes en los que no se hacía antes ninguna prueba.

22. Otros aspectos sobre las pruebas genéticas o las indicaciones de la misma que se deseen hacer constar

4. Resultados esperados del uso de la prueba genética

4.1 Validez analítica de la prueba

En este apartado se valorará la información existente sobre la validez analítica de la prueba. La validez analítica es la capacidad de la prueba para medir o identificar los genotipos de interés.

23. Si la prueba es la detección de una alteración o alteraciones en el ADN

Resumir la información más relevante sobre fiabilidad, sensibilidad y especificidad frente al genotipo. En los paneles donde se analizan mutaciones en varios genes mostrar la sensibilidad y especificidad de cada gen frente a la secuenciación directa convencional de Sanger (considerada prueba de referencia)

Fiabilidad: se refiere a la concordancia entre observadores e intra-observador (un mismo observador en distintos momentos) en los resultados de la prueba genética.

Sensibilidad y especificidad al comparar los resultados de la prueba genética con un estándar de referencia en individuos con y sin la variante genética

24. Si la prueba es una prueba de expresión génica

Resumir la información más relevante sobre reproducibilidad y precisión de la prueba.

4.2 Validez clínica de la prueba

En este apartado se valorará la información existente sobre la validez clínica de la prueba. La validez clínica es la capacidad de la prueba para para identificar o predecir la condición o resultado clínico de interés (fenotipo).

25. Indicar si existe evidencia sobre la validez clínica de la prueba genética en la población diana (Población definida con los criterios de inclusión y exclusión establecidos)

Resumir la información más relevante sobre la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba frente al fenotipo.

En pruebas de expresión génica especificar los puntos de corte establecidos.

En pruebas donde no se conozca exactamente su significancia clínica, estimar el rendimiento diagnóstico (proporción de casos testados con resultado positivo) y de falsos negativos.

Aportar la bibliografía más relevante.

4.3 Utilidad clínica de la prueba

En este apartado se valorará la información existente sobre la utilidad clínica de la prueba. La utilidad clínica no solo depende de la prueba, sino de la efectividad y seguridad de las actuaciones preventivas o terapéuticas posteriores. Así, se entiende por utilidad clínica la probabilidad con que la realización de la prueba tendrá un efecto positivo en términos de salud, teniendo en cuenta el balance entre los beneficios y riesgos asociados a la prueba y a la intervención posterior.

26. Especificar el propósito último de la prueba

Especificar en este punto el resultado final que se pretende con la prueba en términos de medidas de salud relevantes para el paciente. Se trata de indicar si el propósito es reducir mortalidad, morbilidad, planificación a largo plazo, cambios en las estrategias preventivas o terapéuticas, acabar con la incertidumbre diagnóstica, mejorar la calidad de vida del paciente, tomar decisiones sobre reproducción, decisiones sobre terminación de embarazo, etc.

27. Especificar la actuación prevista (tipo de tratamiento, medida preventiva, etc.) en las personas con pruebas positivas

28. Especificar si existe evidencia sobre la utilidad clínica de la prueba genética

Resumir la información más relevante sobre la eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento o medidas preventivas en personas con prueba positiva, es decir, los cambios que la prueba supone en términos de salud a los pacientes. Aportar la bibliografía más relevante.

29. Indicar si existen estudios de evaluación económica sobre la prueba genética

Resumir la información que considere más relevante y aportar bibliografía.

30. Valorar la similitud de las personas incluidas en los principales estudios aportados sobre la prueba genética (validez, utilidad, eficiencia) y aquellas en las que se propone la indicación de la misma en este centro.

Comparar si las personas a las que se les haría la prueba son o no similares a las de los estudios y especificar las principales diferencias.

31. Indicar que aportaría la prueba genética frente a las alternativas diagnósticas existentes actualmente en cuanto al diagnóstico o cálculo del riesgo

32. Describir los principales beneficios esperados en los casos en que la prueba genética tenga un resultado positivo y en los casos en que el resultado sea negativo

Beneficios desde el punto de vista de los pacientes, de los familiares y de la organización

33. Describir los principales riesgos potenciales de la realización de la prueba genética y de los tratamientos y actuaciones posteriores.

Riesgos potenciales para los pacientes y familiares, incluyendo tanto las complicaciones, efectos adversos y riesgos psicológicos asociados a los falsos positivos y negativos que ya se hayan documentado, como otros que sean plausibles

34. Describir las limitaciones de la prueba genética, incluyendo las alteraciones en el gen o en otros genes relacionados con la enfermedad no incluidas en el análisis genético.

35. Indicar otros aspectos que se deseen hacer constar sobre los resultados potenciales de la prueba genética y la evidencia científica sobre su validez, utilidad clínica o eficiencia

5. Aspectos organizativos y económicos

36. Indicar si se realizaría la prueba en su centro o sería necesaria su externalización

Justifique su respuesta

37. Especificar los Servicios / Unidades implicados según las actividades que realizará cada uno

Especificar todos los servicios/unidades implicados en indicar y realizar la prueba; así como en el consejo genético previo y posterior a la prueba, y en la atención sanitaria y seguimiento de pacientes con pruebas positivas.

38. Indicar si es previsible que el análisis genético conlleve un consejo genético y/o análisis familiar.

39. Especificar si el resultado del análisis genético modificaría el manejo clínico de los pacientes (Por ejemplo: si se requerirán cambios en el flujo y derivación de pacientes)

Sí/No. En caso afirmativo especificar los cambios

40. Indicar aspectos relacionados con la acreditación de profesionales y del servicio o unidad que realizará la prueba genética.

Indicar si los profesionales están acreditados para este tipo de análisis, si el servicio esta certificado (nombrar el organismo que ha realizado la certificación) y si participa en programas de evaluación externa de la calidad (ej. *European Molecular Genetics Quality Network*)

41. Indicar si la validez analítica de la prueba genética ha sido probada por el personal del laboratorio solicitante de su incorporación a la oferta asistencial de este centro

Sí / No .En caso afirmativo especificar en qué laboratorio se realizaron dichos estudios, sensibilidad y especificidad que se obtuvieron y si se realizó en el marco de un proyecto de investigación.

42. Especificar los procedimientos de garantía de calidad que se necesitarán.

Describir brevemente, incluyendo la información sobre controles de calidad internos y externos. Si están disponibles los protocolos de garantía de calidad, adjuntarlos en un anexo.

43. Indicar si se conservarán las muestras en una seroteca o banco de ADN

Sí / No

44. Especificar si el consejo genético se realizará en el propio centro

45. Indicar si se requerirá formación del personal

En caso afirmativo, especificar el número de personas y el tipo de formación.

46. Estimación de costes de inversión inicial

Especificar si se requerirá nuevo equipamiento o tecnología para la realización de la prueba. En caso afirmativo, indique el coste de adquisición.

Especificar si se requerirá nuevo equipamiento o tecnología para el tratamiento de las personas con resultado positivo en la prueba genética. En caso afirmativo, indique el coste de adquisición.

47. Estimación de actividad

Estimar del número de personas candidatas a la realización de la prueba genética en un año, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión ya especificados, así como el número de familiares a los que se realizaría la prueba genética por cada caso índice

Estimar del número de personas a las que se daría consejo genético en un año, teniendo en cuenta las personas en las que estaría indicada la realización de la prueba genética según los criterios de inclusión y exclusión ya enumerados, así como el número de familiares por cada caso índice.

Estimar del número de personas en las que se iniciaría cada año algún tratamiento, medida preventiva o seguimiento, teniendo en cuenta las personas en las que estaría indicada la realización de la prueba genética según los criterios de inclusión y exclusión ya enumerados y el número de resultados positivos

48. Estimación de necesidades de personal

Indicar si es suficiente el personal actual para la realización de las pruebas genéticas y demás actividades asociadas (consejo genético, tratamiento y seguimiento). En caso de necesitar recursos humanos adicionales, especificarlos.

Indicar si se producirán cambios en la actividad diaria del personal actual. En caso afirmativo, especificar el tipo de cambios, incluyendo tiempo de técnico de laboratorio y de facultativo.

49. Realizar una estimación de costes anuales de consumos directamente ligados a la realización de las pruebas genéticas

Responder teniendo en cuenta la estimación que se hizo previamente del número de personas a las que se harían las pruebas genéticas, rellenando una tabla con el tipo de materiales fungibles, costes por unidad y número de unidades al año.

50. Indicar si existe algún laboratorio en España que realice la prueba genética que se propone, al que pueda encargarse la realización de las mismas.

Si/ No. En caso afirmativo indicar el coste de la prueba (incluido el coste del envío)

51. Indicar si es previsible que cambie el uso de otras pruebas diagnósticas, de medidas preventivas y de tratamientos en la población a la que se hará la prueba genética (incluyendo casos índice y familiares).

Indicar si es previsible que se reduzca, sea similar al actual o se incremente. Especificar las actividades que se verían afectadas.

52. Indicar otros aspectos sobre el impacto en la organización y los costes que se deseen hacer constar

6. Aspectos éticos y sociales

53. Explique qué repercusiones puede tener la información derivada de la prueba.

Especifique si considera que la repercusión es pequeña o moderada (ej: genotipo de un tumor) o alta para el paciente y su familia (ej: predisposición alta a desarrollar una enfermedad grave, diagnóstico de una enfermedad grave). Detalle las repercusiones.

54. Indicar si se prevé que se utilice la prueba en niños

Si / No. En caso afirmativo: especificar si la prueba predice la aparición de una enfermedad grave de inicio en la edad adulta y para la que no hay un tratamiento efectivo.

55. Explicar si se han previsto los contenidos más importantes del consejo genético pre-prueba y del consentimiento informado

En caso afirmativo, enumerar brevemente los temas que se tratarán o, si ya existe un formato escrito, adjuntarlo.

56. Indicar si se ha previsto quién y en qué servicio se dará el consejo genético presencial pre-prueba y post-prueba

Si/No. En caso afirmativo: especificar.

57. Indicar si es necesaria una evaluación psicológica de los pacientes previa a la realización del análisis genético

58. Describir el procedimiento previsto para garantizar la confidencialidad de los datos

59. Describir el impacto que puede tener la disponibilidad de la prueba genética en el centro solicitante sobre la equidad en el acceso a la prueba genética y tratamientos posteriores en el Sistema Nacional de Salud

Tener en cuenta posibles desigualdades en el acceso a la prueba o tratamientos, sean por nivel socioeconómico, sexo, raza o etnia, lugar donde se vive, etc.

60. Indicar otros aspectos éticos, sociales o legales que se deseen hacer constar

Criterios para la evaluación de solicitudes de incorporación de pruebas genéticas

Los criterios y recomendaciones que se proponen aquí van dirigidos a las comisiones encargadas de evaluar las solicitudes en cada centro. Se tomarán como indicaciones generales, que pueden usarse con flexibilidad y adaptarse a cada caso.

¿CÓMO DEBE SER EL PROCESO DE EVALUACIÓN?

Las decisiones de la comisión evaluadora se basarán en criterios claros y en un proceso transparente y explícito. Para ello:

1. Se utilizarán unos criterios de mínimos (han de cumplirse todos para poder recomendar la incorporación de la prueba genética a la oferta asistencial) y otros criterios cuyo cumplimiento es deseable y que también ayudarán a tomar la decisión.
2. En las respuestas a los solicitantes se especificará si existen conflictos de interés en los miembros de la comisión evaluadora. Si esto ocurriera en alguna persona de la comisión, ésta deberá ausentarse de la discusión y de la decisión.
3. Cuando se considere necesario para una adecuada evaluación, se pedirá información especializada a expertos.
4. Si se rechaza la incorporación de la prueba genética a la oferta asistencial del centro, se especificarán las razones por escrito.

¿SE PUEDE REALIZAR LA EVALUACIÓN?

El primer aspecto que valorará la comisión evaluadora es si la información que aporta el cuestionario es suficiente y adecuada para realizar la evaluación. Esto puede referirse tanto a las respuestas contenidas en el cuestionario como a la información que se anexa al mismo, especialmente los documentos y artículos científicos sobre la prueba genética y las intervenciones asociadas.

Si se considera que la información es insuficiente para permitir la evaluación, se rechazará, señalando el motivo. En aquellos casos donde la incorporación de la prueba genética a la cartera de servicios pueda aportar beneficios relevantes, la comisión podrá invitar al peticionario a enviar una nueva solicitud adecuadamente cumplimentada.

EVALUACIÓN DE SOLICITUDES CON INFORMACIÓN SUFICIENTE

Una vez que se ha comprobado que la información es suficiente para realizar la evaluación, se procederá a revisar el cumplimiento de criterios en dos

fases. En primer lugar se valorarán unos criterios que podrían considerarse de mínimos, y que deben cumplirse totalmente para permitir una recomendación a favor. En segundo lugar, si se superan los criterios de mínimos, se revisarán los criterios deseables, que facilitarán matizar la recomendación.

CRITERIOS DE MÍNIMOS

1. La caracterización de la población a la que se le ofrecerá la realización de la prueba genética está definida con total claridad y sin ambigüedades **(preguntas 6, 8 y 9)**.
2. En el proceso investigación-difusión, la prueba genética está como mínimo en fase de implantación precoz. No deben incorporarse a la práctica clínica cotidiana pruebas que no hayan superado las fases de investigación básica, investigación epidemiológica sobre la relación causal de la mutación con el problema de salud, e investigación clínica sobre su validez como prueba diagnóstica y los resultados en salud de su aplicación (o la aplicación de los tratamientos / medidas preventivas que siguen a la realización de la prueba) **(apartado 4 y material bibliográfico adjuntado por el solicitante)**.
 - 2.1. Existe evidencia de que la prueba genética tiene una adecuada validez analítica **(apartado 4-1 preguntas 23 y 24)**.
 - 2.2. La prueba genética aporta un buen cociente beneficios / riesgos en relación a otras alternativas para el diagnóstico o cálculo del riesgo que existen en la actualidad en este u otros centros⁷ **(apartado 4-2 preguntas 25, apartado 4-3 preguntas 26, 28, 31, 32 y 33)**.
3. El impacto de la incorporación de la prueba en términos de necesidades organizativas, de gestión y económicas puede ser asumido por el centro **(apartado 5 completo)**. Tener en cuenta además si los tratamientos posteriores a una prueba positiva están disponibles y son financiados por el SNS.
 - Si al menos uno de estos criterios no se cumple, el resultado de la evaluación se concretará como “No se recomienda la incorporación de la prueba genética a la oferta asistencial”. En este caso se añadirá la lista de motivos o criterios incumplidos.
 - Sin embargo, en algunos casos, la comisión evaluadora puede recomendar que la prueba se incorpore en el contexto de un proyecto de investigación/monitorización. Esto supondría:
 - Escribir el proyecto y pasar la evaluación de la comisión de ética e investigación sanitaria del centro.

⁷ Si no existen alternativas actualmente, se compararán los beneficios y riesgos frente a no intervenir de ninguna forma.

- Ceñir el proyecto a la población que recomiende la comisión evaluadora (que puede ser sólo una parte de la propuesta por el solicitante).
- Recoger la información en una base de datos para el proyecto.
- Presentar un informe con la periodicidad que requiera la comisión evaluadora.

Esta opción podría ocurrir si el impacto potencial de la prueba puede ser relevante y al mismo tiempo la evidencia científica es limitada; siempre que se haya demostrado al menos la validez analítica de la prueba

CRITERIOS DESEABLES:

1. Se trata de una enfermedad o situación clínica grave y/o con una alta prevalencia (**preguntas 6 y 10**).
2. El espectro de la alteración genómica en la población española es conocido (**pregunta 12**).
3. La técnica tiene un grado de automatización alto (**preguntas 15 y 16**).
4. Se ha comprobado la validez analítica de la prueba genética por personal del laboratorio solicitante y ésta es buena (**pregunta 41**).
5. La utilización de la prueba es eficiente (**pregunta 29**).
6. Es bastante probable que en la población donde se utilizará la prueba genética en este centro, se consigan beneficios similares a los hallados en las investigaciones realizadas (validez externa) (**pregunta 30**).
7. Están previstos los aspectos relacionados con el consentimiento informado y otros necesarios para un uso adecuado desde el punto de vista ético y social (**apartado 6**).

Si la mayoría de estos criterios no se cumple, la comisión podrá recomendar que no se incorpore la prueba genética a la oferta asistencial, aún si se han cumplido los criterios de mínimos.

POSIBLES DECISIONES DE LA COMISIÓN EVALUADORA:

- **NO SE RECOMIENDA LA INCORPORACIÓN DE LA PRUEBA GENÉTICA A LA OFERTA ASISTENCIAL.**

Motivos posibles:

- Falta de información necesaria para poder realizar la evaluación.
- No se cumple algún criterio de mínimos (especificar cuál / es).
- Se cumplen los criterios de mínimos, pero no se cumplen la mayoría de los criterios deseables (especificar cuáles).

- **SE RECOMIENDA LA UTILIZACIÓN DE LA PRUEBA GENÉTICA EN EL CONTEXTO DE UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN / MONITORIZACIÓN.**

Especificar las razones y los condicionantes del proyecto (modificaciones en la población, periodicidad de informes de seguimiento, etc.).

- **SE RECOMIENDA LA INCORPORACIÓN DE LA PRUEBA GENÉTICA A LA OFERTA ASISTENCIAL.**

Glosario

Validez analítica de una prueba genética:

Exactitud con que la prueba puede identificar una variante genética. Incluye dos tipos de parámetros:

Fiabilidad: capacidad de obtener resultados similares cuando se repite la prueba, sea entre distintos observadores o centros, o en distintas circunstancias por el mismo observador.

Sensibilidad y especificidad en relación al genotipo (comparando la prueba con un estándar de referencia, en muestras de individuos con y sin la variante genética).

Validez clínica de una prueba genética:

Exactitud con que la prueba puede predecir un resultado clínico determinado. Se mide mediante la sensibilidad, especificidad y valores predictivos en relación a un determinado fenotipo. En otras palabras, la validez clínica es la capacidad de la prueba de ayudar al diagnóstico o calcular la probabilidad de una enfermedad o condición clínica.

Penetrancia

Probabilidad de que un genotipo se exprese en un fenotipo determinado. El concepto es equivalente a valor predictivo positivo. Una penetrancia del 100% significa que el fenotipo asociado se da siempre que el genotipo esta presente.

Utilidad clínica de una prueba genética:

Probabilidad con que la realización de una prueba tendrá un efecto neto positivo en términos de salud, contabilizando tanto los efectos beneficiosos (efectividad) como los adversos (seguridad). Para que una prueba genética tenga utilidad clínica es necesario que se cumplan las siguientes condiciones: validez analítica y clínica de la prueba, y existencia de una intervención efectiva y segura en los individuos en que la prueba es positiva.

Evaluación económica (eficiencia)

Se consideraran como estudios de evaluación económica aquellos donde se comparen dos alternativas (por ejemplo: prueba genética frente a otra prueba diagnóstica) y de cada alternativa se aporten costes y beneficios en términos sanitarios.

Anexo 4. Expertos del Panel Delphi

Profesionales que han formado el Panel de Expertos del método Delphi	
Panelista	Hospital
M ^ª Victoria Álvarez Martínez	H. Universitario Central de Asturias (Oviedo)
Carmen Ayuso García	H. Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid)
José Cervera Zamora	H. La Fe (Valencia)
Rosa M ^ª Collado Nieto	Consorcio Hospital General de Valencia
Isabel Espejo Portero	H. Reina Sofía (Córdoba)
María Fenollar Cortés	H. Clínico San Carlos (Madrid)
María García Barcina	H. Universitario de Basurto
Blanca García García	H. Universitario Príncipe de Asturias (Madrid).
José Antonio Garrote Adrados	H. Universitario Río Hortega (Valladolid)
José Ignacio González Hevia	H. Universitario Miguel Servet (Zaragoza)
Amaya Hernando Espinilla	H. Doctor Peset (Valencia)
María Isidoro García	Complejo Asistencial de Salamanca
Rosa M ^ª Lobo Valentín	H. Universitario Río Hortega (Valladolid)
Isabel López Expósito	H. Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)
Teresa Martín Gómez	Complejo Asistencial de Salamanca
Blanca Navarro Cubells	H. Clínico Universitario de Valencia
Raquel Rodríguez López	Consorcio Hospital General de Valencia
Mónica Roselló Plera	H. La Fe (Valencia)
Roberto Ruiz García	H. San Pedro (Logroño)
Ángeles Sánchez Herrero	H. Doctor Peset (Valencia)
José Luis Soto Martínez	H. General Universitario de Elche (Alicante)

Anexo 5. Versión Abreviada de la Guía GEN actualizada de solicitud de incorporación de una prueba genética a la oferta asistencial

GUÍA GEN: VERSIÓN ABREVIADA

Guía GEN _versión abreviada

1. Datos administrativos	
1.1 Profesional que solicita la prueba	
1.2 Servicio que solicita la prueba y otros servicios implicados	
1.3 Fecha de solicitud	
2. Descripción de las características de la enfermedad o problema de salud	
2.1. Nombre de la enfermedad Escribir el nombre de la enfermedad y sus sinónimos	
2.2. Número OMIM de la enfermedad y del gen o genes implicados En caso de un panel indicar todos los genes que incluya	
2.3 Características y severidad de la enfermedad	
2.4 Tipo de herencia	
2.5 Población candidata a la prueba Describir las características de los pacientes a los que se les realizará la prueba. Indicar los criterios de inclusión y de exclusión en caso de haberlos.	
2.6 Prevalencia de la enfermedad Indicar la prevalencia o incidencia de la enfermedad en la población y si es aplicable en el grupo de interés	
2.6 Espectro mutacional Indicar las mutaciones en el gen o genes que han sido identificadas y asociadas a la enfermedad en la población y su frecuencia.	
3. Características de la prueba	
3.1 Describir los métodos de estudio de la alteración genómica Ej. PCR, enzimas restricción, hibridación, análisis de microsatélites, secuenciación, qRT-PCR...	

4. Resultados esperados del uso de la prueba y evidencia científica sobre su validez, utilidad y eficiencia

4.1 Validez analítica

Si existe prueba de referencia: sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo del test frente al genotipo.

Si no existe prueba de referencia (ej. expresión génica): valorar la fiabilidad, la reproducibilidad, la precisión de la prueba.

En los paneles donde se analizan mutaciones en varios genes mostrar la sensibilidad y especificidad de cada gen frente a la secuenciación directa convencional de Sanger.

4.2 Validez clínica

Información sobre sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo del test frente al fenotipo.

En caso de paneles, no solo valorar la asociación entre alteraciones genéticas y enfermedad sino estimar el porcentaje de individuos con las alteraciones y que presentan la enfermedad (estimación del rendimiento diagnóstico). Considerar si los genes incluidos en el panel, su asociación con la enfermedad y las mutaciones asociadas pueden ser diferentes en distintas poblaciones (distintas razas,...).

En pruebas predictivas o pronóstico (basadas en **expresión génica**) datos sobre la capacidad predictiva o pronóstico de la prueba mediante estudios de seguimiento y curvas de supervivencia, así como los puntos de corte establecidos en la prueba para el establecimiento del pronóstico.

4.3 Utilidad clínica

Especificar el **propósito último de la prueba**:

- a) Reducir mortalidad
- b) Reducir morbilidad
- c) Planificación a largo plazo
- d) Cambios en la estrategia preventiva o terapéutica
- e) Acabar con la incertidumbre diagnóstica
- f) Mejorar calidad de vida del paciente
- g) Toma de decisión sobre reproducción
- h) Decisiones sobre terminación de embarazo
- i) Otras

Valorar **los beneficios** que aporta la prueba, para ello es importante considerar la finalidad de la misma.

Según la finalidad de la prueba

- 1) Diagnóstico diferencial:
 - a) Existen otros métodos alternativos para el diagnóstico. Describirlos.
 - b) ¿Qué beneficios espera aporte la prueba genética a la alternativa?
 - c) ¿Cambiaría el resultado de la prueba en la decisión terapéutica?
- 2) Pronóstica/predictiva:
 - a) ¿Cambiaría el resultado de la prueba las actuaciones preventivas sobre los pacientes frente a no realizar la prueba?
- 3) Riesgo familiar:
 - a) ¿El resultado de la prueba genética en el paciente índice permite discernir el posible problema genético de la familia?
 - b) ¿La realización de la prueba en el paciente índice reduce el número de pruebas a realizar a los familiares?
- 4) Diagnóstico prenatal:
 - a) ¿El resultado positivo de la prueba en el paciente índice permite el diagnóstico prenatal?

Valorar los riesgos potenciales de la realización de la prueba así como de las actuaciones posteriores dependientes de su resultado.

Valorar las limitaciones de la prueba como por ejemplo otros posibles genes o alteraciones que podrían estar relacionadas con la enfermedad y restando utilidad a la prueba.

Guía GEN _versión abreviada

5. Aspectos organizativos y económicos

Se externalizará la prueba En caso afirmativo indicar laboratorio externo	Si / No Nombre del laboratorio externo: _____ _____
--	---

Se realizará la prueba en el centro En caso afirmativo indicar las necesidades de personal y formación	Si/ No Necesidades de personal: _____ Necesidades de formación del personal: _____ _____
---	---

Eficiencia de la prueba Describir si la prueba reduce los costes del cuidado de los pacientes sin disminuir los beneficios en salud (estudios económicos).	
---	--

Estimación de la inversión inicial	Se requiere nuevo equipamiento para la prueba Si / No Se requiere nuevo equipamiento para el tratamiento casos positivos Si / No Coste total de las nuevas adquisiciones: _____ _____
------------------------------------	--

Estimación de los costes anuales de la actividad	Estimación de personas candidatas a la prueba: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="padding: 5px;"><i>Material</i></th> <th style="padding: 5px;"><i>Unidades /año</i></th> <th style="padding: 5px;"><i>Precio/ unidad</i></th> <th style="padding: 5px;"><i>Gasto total anual</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	<i>Material</i>	<i>Unidades /año</i>	<i>Precio/ unidad</i>	<i>Gasto total anual</i>												
<i>Material</i>	<i>Unidades /año</i>	<i>Precio/ unidad</i>	<i>Gasto total anual</i>														

6. Aspectos éticos, sociales y legales

Consejo genético	Quién y en qué servicio se va a dar el consejo genético: _____ Qué contenido debe tener el consejo genético: _____ _____
------------------	--

