

Guía de procedimientos y métodos para evaluación de pruebas ómicas

Medicina personalizada
de precisión

*Guide to procedures and
methods for the assessment
of omics technologies / tests.
Personalised precision medicine*

Línea de desarrollos metodológicos de la
Red Española de Agencias de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



Guía de procedimientos y métodos para evaluación de pruebas ómicas

Medicina personalizada
de precisión

*Guide to procedures and
methods for the assessment
of omics technologies / tests.
Personalised precision medicine*

Línea de desarrollos metodológicos de la
Red Española de Agencias de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

García Sanz, Patricia

Guía de procedimientos y métodos para evaluación de pruebas ómicas. Medicina personalizada de precisión / Patricia García-Sanz, Lorena Aguilera-Cobos, María Piedad Rosario-Lozano, Juan Antonio Blasco-Amaro. – Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2025.

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

1. Genómica 2. Test Genético 3. Medicina Personalizada 4. Estudios de Evaluación I. Aguilera Cobos Lorena II. Rosario Lozano María Piedad III. Blasco Amaro Juan Antonio IV. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía IV. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: Patricia García-Sanz, Lorena Aguilera Cobos,
María Piedad Rosario Lozano y Juan Antonio Blasco Amaro.

Este documento ha sido realizado por la AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 26 de mayo de 2021

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación n.º 5. Edificio ARENA 1. Planta baja
41020 Sevilla. España – Spain

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

www.aetsa.org

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España

Depósito legal: SE 2912-2025

NIPO: 133-26-026-9

DOI: <http://doi.org/10.52766/TNOL4288>



Guía de procedimientos y métodos para evaluación de pruebas ómicas. Medicina personalizada de precisión. © 2025 de Patricia García-Sanz esta obra está bajo licencia CC BY 4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> Patricia García-Sanz

Cita sugerida:

García-Sanz P, Aguilera-Cobos L, Rosario-Lozano MP, Blasco-Amaro JA. Guía de procedimientos y métodos para evaluación de pruebas ómicas. Medicina personalizada de precisión. Sevilla: Madrid: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Ministerio de Sanidad; 2025.

Guía de procedimientos y métodos para evaluación de pruebas ómicas

Medicina personalizada
de precisión

*Guide to procedures and
methods for the assessment
of omics technologies/ tests.
Personalised precision medicine*

Línea de desarrollos metodológicos de la
Red Española de Agencias de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



Conflicto de interés

Los autores 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.

Autoría

- Patricia García Sanz. Investigadora / Evaluadora.
- Lorena Aguilera Cobos. Investigadora / Evaluadora.
- María Piedad Rosario Lozano. Documentalista
- Juan Antonio Blasco Amaro. Coordinador.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Revisión

Este trabajo ha sido revisado externamente por el Dr. Ángel Carracedo Álvarez (MD, PhD, Catedrático de Medicina Legal de la Universidad de Santiago (USC), director de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (*Servizo Galego de Saúde-Xunta de Galicia*) y director del Centro Nacional de Genotipado-ISCIH.

Agradecimientos

AETSA y los autores agradecen la colaboración y revisión desinteresada y la generosa aportación de información y experiencia de Juan Máximo Molina Linde.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras	15
Listado de abreviaturas	17
Resumen estructurado	21
Executive summary	25
Justificación	27
Introducción	29
Las tecnologías sanitarias ómicas. Medicina personalizada de precisión (MPP).....	29
Marco para la evaluación de tecnologías sanitarias ómicas.....	32
Definición de ciencia ómica, prueba ómica o tecnología ómica y sus finalidades asistenciales	33
Objetivo y pregunta de investigación	37
Objetivo.....	37
Pregunta de investigación (PICO-D).....	37
Alcance y usuarios	39
Alcance	39
Usuarios diana	39
Metodología	41
1. Marco de evaluación de las tecnologías ómicas	41
2. Elaboración versión abreviada del marco	49
3. Grupos de trabajo	49
4. Diseño de la estructura de la plantilla de un informe de evaluación de tecnologías ómicas (IETO)	51
5. Extracción de los datos	52
6. Evaluación de la calidad metodológica	53

Resultado	55
1. Resultado de la revisión sistemática.....	55
1.1. Resultado de la búsqueda.....	55
1.2. Descripción general de los estudios incluidos	55
1.3. Descripción de la calidad de los estudios incluidos.....	75
1.4. Resumen de los marcos metodológicos identificados para evaluar las tecnologías ómicas	76
1.5. Resultados del análisis temático	82
2. Principales resultados de las encuestas	85
2.1 Encuesta dirigida a expertos	85
2.2 Encuesta dirigida a asociaciones de pacientes	90
3. Principales resultados del panel de expertos (metodología RAM).....	90
3.1. Primera ronda.....	90
2. Segunda ronda.....	94
4. Marco metodológico para la evaluación de pruebas ómicas	96
5. Versión abreviada del marco	96
6. Plantilla del informe de evaluación tecnologías ómicas (IETO).....	102
Consideraciones futuras de implementación	103
Discusión.....	105
Fortalezas	111
Limitaciones del informe.....	111
Lagunas del conocimiento.....	112
Conclusiones.....	115
Referencias.....	117
Anexos	129
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	129
Anexo 2. Diagrama de flujo primera búsqueda.....	138
Anexo 3. Diagrama de flujo actualización de la búsqueda	139
Anexo 4. Listado de expertos en ciencia ómicas encuestados.....	140
Anexo 5. Listado de expertos en ETS incluidos en el Panel RAM	141
Anexo 6. Marco de Evaluación Tecnologías ómicas	142
Anexo 7. Versión abreviada del Marco de evaluación tecnologías ómicas.....	172
Anexo 8. Plantilla del Informe de Evaluación Tecnologías Ómicas.....	191
Anexo 9. Encuestas dirigidas a los expertos y las asociaciones de pacientes	206

Índice de tablas y figuras

Tabla 1: Componentes de la pregunta de investigación en formato PICO-D.....	38
Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda en bases de datos y búsqueda complementaria)	56
Tabla 3. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda manual o secundaria).....	63
Tabla 4. Descripción general de los estudios incluidos (actualización de la búsqueda).....	73
Tabla 5. Calidad de todos los estudios incluidos.....	75
Tabla 6. Características de los participantes de la encuesta.....	86
Tabla 7. Resultados de la valoración de la adecuación de los aspectos a evaluar / elementos (categorías, dominios y subdominios) de las siete secciones propuestas.....	88
Tabla 8. Descripción general de los estudios aportados los por expertos de la encuesta (búsqueda secundaria)	89
Tabla 9. Características demográficas de los panelistas	91
Tabla 10. Clasificación según el método RAM de adecuado, inadecuado y dudoso	92
Tabla 11. Resultados de análisis de la incorporación de nuevos aspectos a evaluar / elementos (categorías, dominios y subdominios) de las siete secciones propuestas	92
Tabla 12. Listado de aspectos o elementos modificados, nuevos o dudosos	93
Tabla 13. Aspectos a evaluar o elementos cuya puntuación ha sido cambiada (aumentada o disminuida) o no cambiada.....	95
Tabla 14. Evolución del marco de evaluación de tecnologías ómicas	96
Tabla 15. Numeración de los aspectos a evaluar / elementos del Marco definitivo y su clasificación	98

Figura 1. Esquema que representa la metodología utilizada para desarrollar el marco metodológico.....	41
Figura 2. Metodología utilizada para elaborar una plantilla de la estructura de un informe de evaluación de tecnologías ómicas (IETO)	51
Figura 3. Esquema de la jerarquía y definición de los elementos o aspectos a evaluar.....	83
Figura 4. Representación esquemática de los aspectos o elementos a evaluar identificados en la literatura	84
Figura 5. Evolución y estructura final del marco de evaluación de las tecnologías ómicas	85
Figura 6. Frecuencia de las respuestas de la primera ronda.....	94

Listado de abreviaturas

ACCE: acrónimo en inglés de “*Analytic validity, Clinical validity, Clinical utility and associated Ethical, legal and social implications*”. Validez analítica, validez clínica, utilidad clínica e implicaciones éticas, legales y sociales asociadas.

ACHDNC: acrónimo en inglés de “*Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children*”.

AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

AETS-ISCIII: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III.

AHRQ: acrónimo en inglés de “*Agency for Healthcare Research and Quality*”.

AMSTAR: acrónimo en inglés de “*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*”.

ANECA: Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación.

AQuAS: acrónimo del catalán “*Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya*”.

Avalia-T: acrónimo del gallego “*Unidade de Asesoramento Científico-técnico*”, dependiente de la *Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde*.

CCAA: Comunidades Autónomas.

CDA-AMC: acrónimo en inglés de “*Canada’s Drug Agency*”.

CDC: acrónimo en inglés de “*Centers for Disease Control*”.

CGH-array: acrónimo en inglés de “*Comparative Genomic Hybridization array*”.

C-GUIDE: acrónimo en inglés de “*Clinician-reported Genetic Testing Utility InDEx*”.

CLIA: acrónimo en inglés de “*Clinical Laboratory Improvement Amendments*”.

CNV: acrónimo en inglés de “*Copy Number Variation*”.

CPAF: Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación.

DTC *genetic testing*: acrónimo en inglés de “*Direct-To-Consumer genetic testing*”. Pruebas genómicas directas al consumidor.

EGAPP: acrónimo en inglés de “*Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention*”.

ELSI: Implicaciones Éticas, Legales y Sociales.

EMA: acrónimo en inglés de “*European Medicines Agency*”.

EMBASE: acrónimo en inglés de “*Excerpta Medical DataBase*”.

EMQN: acrónimo en inglés de “*European Molecular Genetics Quality Network*”.

EQAs: acrónimo en inglés de “*External Quality Assessments*”.

ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

FAIR: acrónimo en inglés de “*Findable, Accessible, Interoperable, and Reusable*”.

FDA: acrónimo en inglés de “*Food and Drug Administration*”.

FEDER: Federación Española de Enfermedades Raras.

GENISAP: acrónimo en italiano de “*Genomica in Sanità Pubblica*”.

GETT: acrónimo en inglés de “*Genetic testing Evidence Tracking Tool*”.

GfH: acrónimo en alemán “*Gesellschaft für Humangenetik*”. Sociedad Alemana de Genética Humana.

GQs: acrónimo en inglés de “*Guiding Question*”.

Guía OM: Guía de pruebas Ómicas.

HCE: Historia Clínica Electrónica.

HI: Hallazgos Incidentales.

HTA: acrónimo en inglés de “*Health Technology Assessment*”.

IA: Inteligencia Artificial.

IACS: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

IETO: Informe de Evaluación de Tecnologías Ómicas.

IGNITE: acrónimo en inglés de “*Implementing Genomics in Practice*”.

INAHTA: acrónimo en inglés de “*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*”.

MAAAs: acrónimo en inglés de “*Multianalyte Assays with Algorithmic Analyses*”.

MG: Medicina Genómica.

MP: Medicina Personalizada.

MPP: Medicina Personalizada de Precisión.

MSAC: acrónimo en inglés de “*Medical Services Advisory Committee*”.

NATA: acrónimo en inglés de “*National Association of Testing Authorities*”.

NHS: acrónimo en inglés de “*National Health Service*”.

NICE: acrónimo en inglés de “*National Institute for Health and Care Excellence*”.

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos.

OSTEBA: acrónimo del euskera “*Osasun Teknologien Ebaluazioko Zerbitzua*”, en castellano: Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco.

OTT: Oficina de Transferencia de Tecnología.

PERMIT: acrónimo en inglés de “*Personalized Medicine Trials*”.

PHG: acrónimo en inglés de “*Public Health Genetics Unit*”.

RAND corporation: acrónimo en inglés de “*Research ANd Development*”.

RAM: acrónimo en inglés de “*RAND/UCLA Appropriateness Method*”.

RD: Real Decreto.

RedETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

RS: Revisión Sistemática.

SANRA: acrónimo en inglés de “*Systematic Assessment of Narrative Review Articles*”.

SSTDC: Los Sistemas de Soporte a la Toma de Decisiones Clínicas.

SESCS: Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud.

SMC: acrónimo en inglés de “*Scottish Medicines Consortium*”.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

SR: acrónimo en inglés de “*Scoping Review*”, traducido al castellano como “Revisión de Alcance”.

TIC: Tecnologías de la Información y Comunicación.

TRL: acrónimo en inglés de “*Technology Readiness Levels*”.

UCLA: acrónimo en inglés de “*University of California, Los Angeles*”.

UE: Unión Europea.

UKAS: acrónimo en inglés de “*United Kingdom Accreditation Service*”.

UKGTN: acrónimo en inglés de “*UK Genetic Testing Network*”.

USPSTF: acrónimo en inglés de “*US Preventive Services Task Force*”.

VUS: acrónimo en inglés de “*Variant of Uncertain Significance*”.

WES: acrónimo en inglés de “*Whole Exome Sequencing*”.

WGS: acrónimo en inglés de “*Whole Genome Sequencing*”.

WOS: acrónimo en inglés de “*Web of Knowledge*”.

Resumen estructurado

Título: Guía de procedimientos y métodos para evaluación de tecnologías ómicas. Medicina personalizada de precisión.

Autores: Patricia García Sanz, Lorena Aguilera Cobos, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro.

Introducción

La medicina personalizada de precisión (MPP) se define como un conjunto de métodos complejos (metodología, estadística, validación, tecnología) para aplicar en las distintas fases del desarrollo de un enfoque personalizado de tratamiento, diagnóstico, pronóstico o predicción del riesgo de padecer una enfermedad. Idealmente, los métodos robustos y reproducibles deberían cubrir todas las fases de la evaluación, desde la definición del problema, generación de la hipótesis, validación y desarrollo preclínico, y definición de su valor en un entorno clínico. En este contexto, las tecnologías o pruebas ómicas son esenciales para el desarrollo de la MPP. Sin embargo, al igual que otras pruebas diagnósticas y predictivas utilizadas en entornos clínicos tienen también beneficios y perjuicios potenciales, planteando retos particulares. Por este motivo y por su rápido avance y desarrollo, surge la necesidad de desarrollar una metodología adecuada para la evaluación de las tecnologías ómicas. La MPP representa un cambio de paradigma y una nueva realidad para el sistema sanitario en España, siendo fundamental para su plena incorporación y aplicación en la práctica clínica, el desarrollo de una metodología específica para evaluar pruebas ómicas desde el punto de vista de la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) que puede garantizar la seguridad del paciente, su eficacia y el uso eficiente de los recursos, la comprensión de las implicaciones éticas, legales, organizacionales, relacionadas con los pacientes, sociales y ambientales, con el fin de facilitar la toma de decisiones clínicas y promover la innovación.

Objetivo

Elaborar una guía que recoja la literatura sobre evaluación de pruebas ómicas en el ámbito de la toma de decisiones en salud, complementándola con una propuesta que permita a la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) contar con un documento metodológico para la elaboración de evaluaciones que contribuyan a la mejor y más transparente toma de decisiones en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Metodología

La metodología utilizada constó de tres apartados diferentes:

- Revisión sistemática (RS).
- Encuestas dirigidas a expertos en el ámbito de las tecnologías ómicas y asociaciones de pacientes.
- Técnicas de consenso: Método RAND/UCLA *Appropriateness Method* (RAM) modificado.

Se realizó una RS sin límite de fecha para identificar documentos relevantes que aporten evidencia científica para determinar los aspectos a evaluar o elementos necesarios. Además, se llevaron a cabo dos encuestas. Una primera encuesta a grupos de expertos en ciencias ómicas para identificar áreas de mejora en los aspectos a evaluar o elementos identificados en la RS y una segunda encuesta dirigida a asociaciones de pacientes para que valorasen aquellos aspectos a evaluar o elementos que se centran en la perspectiva de los pacientes. Por último, el marco con los aspectos a evaluar o elementos resultantes identificadas se sometió a consenso a través de un estudio RAM de expertos en ETS de la RedETS.

Resultados

Se elaboró una guía metodológica para definir el procedimiento y la estructura para evaluar las tecnologías ómicas. Esta guía incorpora un marco de evaluación específico con un total de 94 aspectos a evaluar o elementos jerarquizados en secciones, categorías, dominios y subdominios. En concreto, este marco está dividido en siete secciones. Las tres primeras secciones orientan, respectivamente, el proceso de recopilación de evidencia de la prueba ómica (validez analítica; validez clínica; utilidad clínica; utilidad personal). La cuarta y quinta hacen referencia a los modelos de prestación donde se desarrolla la prueba ómica y a los aspectos organizativos para llevarla a cabo, respectivamente, destacando el papel del análisis de datos bioinformáticos. La sexta sección sugiere una serie de criterios para resumir las pruebas recopiladas (beneficio neto, rentabilidad, viabilidad). Por último, la séptima sección orienta la formulación de las implicaciones éticas, legales, sociales y culturales, incluida la perspectiva del paciente.

Conclusión

La guía metodológica desarrollada, Guía de Pruebas Ómicas o Guía OM, establece un marco estructurado y detallado para la evaluación de pruebas ómicas, incluyendo 94 aspectos clave organizados en siete secciones. Un avance significativo de este marco es la incorporación de la perspectiva de los pacientes a través del dominio de utilidad personal, reconociendo su importancia en la valoración de estas tecnologías. Además, por primera vez,

se introduce la evaluación de la madurez tecnológica de las pruebas ómicas y la consideración de aspectos bioinformáticos relevantes para el análisis de los resultados. Como resultado, la Guía OM contribuye a la estandarización y comprensión de la evaluación de estas tecnologías, integrando tanto el marco de evaluación mencionado como una estructura o plantilla recomendada para la elaboración de informes de evaluación. Esto permite un análisis más completo y facilita la toma de decisiones sobre su implementación y adopción en el sistema de salud.

Executive summary

Title: Guide to procedures and methods for assessing omic technologies. Personalised Precision Medicine.

Authors: Patricia García Sanz, Lorena Aguilera Cobos, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro.

Introduction

Precision Personalised Medicine (PPM) is a set of comprehensive methods (methodology, statistics, validation, technology) to be applied in the different phases of developing a personalised approach to treatment, diagnosis, prognosis or prediction of the risk of suffering a disease. Ideally, robust and reproducible methods should cover all steps between the generation of the hypothesis, its validation and preclinical development, and the definition of its value in a clinical setting. In this context, omics technologies or tests are essential for developing PPM. However, like other diagnostic and predictive tests used in medical settings, they also have potential benefits and harms, posing challenges. For this reason and because of their rapid advancement and development, there is a need to develop an appropriate methodology for evaluating omics technologies. Therefore, PPM represents a paradigm shift and a new reality for the healthcare system in Spain, being essential for its full incorporation and application in clinical practice, the development of a specific methodology to evaluate omics tests from the point of HTA view that can ensure patient safety, resource efficiency, understanding of ethical and social implications, facilitate clinical decision making and promote innovation.

Objective

To develop a guide that compiles the literature on the evaluation of omic evidence in the field of health decision-making, complementing it with a proposal that will provide the RedETS with a methodological document for the development of evaluations that contribute to better and more transparent decision-making in the National Health System (NHS).

Methods

The methodology used consisted of three different sections:

- Systematic Review (SR).
- Specifically, designed surveys aimed at experts in omic technologies and patient associations.

- Consensus techniques: RAND/UCLA Appropriateness Method (RAM) adapted for validating the evaluation framework.

A SR was carried out to identify relevant documents that provide scientific evidence to determine the necessary evaluation dimensions. In addition, two surveys were conducted. The first survey was aimed at groups of experts to identify areas for improvement in the evaluation dimensions identified in the SR, and a second survey was aimed at patient associations to assess those evaluation dimensions that focus on the patient perspective. Finally, the framework with the resulting evaluation dimensions identified was submitted to consensus through a RAM study of HTA experts from RedETS.

Results

A guide was developed that defines the procedure and structure to be included in the methodological manual for assessing omics technologies. This guide incorporates a specific Assessment Framework consisting of seven sections. The first three sections guide gathering evidence for omics testing (analytical validity, clinical validity, clinical utility, personal utility). The fourth and fifth sections refer to the delivery models where omics testing is developed and the organisational aspects of conducting omics testing. The sixth section suggests a set of criteria for summarising the collected evidence (net benefit, cost-effectiveness, feasibility, i.e. economic factors or evaluation). Finally, the seventh section guides the formulation of the ethical, legal, social, and cultural implications, including the patient's perspective.

Conclusions

The methodological Omics Testing Guide, OM Guide, established a structured and detailed framework for assessing omics testing. This framework includes 94 key aspects organized into seven sections. One significant advancement of this guide is including the patient perspective through the personal utility domain, highlighting its importance in evaluating these technologies. For the first time, the assessment framework also addresses the technological maturity of omics testing and incorporates relevant bioinformatics considerations for analysing results. Consequently, the OM Guide contributes to the standardization and enhanced understanding of assessing these technologies. It combines the assessment framework with a recommended structure or template for developing Health Technology Assessment (HTA) reports for omics technologies. This comprehensive approach facilitates informed decision-making regarding implementing and adopting omics testing within the healthcare system.

Justificación

La Medicina Personalizada de Precisión (MPP) representa un cambio de paradigma y una nueva realidad asistencial para el ejercicio de la práctica clínica, ya que brinda estrategias personalizadas de prevención y tratamiento para grupos específicos de personas. Por lo tanto, la MPP supone una evolución, en gran parte gracias al avance en las ciencias ómicas y la tecnología de datos. En el contexto de aplicabilidad de la MPP en España, el Ministerio de Sanidad está impulsando junto con las comunidades autónomas (CCAA) la MPP en el SNS. En 2022 se distribuyeron 40 millones de euros a las Comunidades Autónomas e INGESA procedentes de las medidas compensatorias derivadas de la ejecución del Convenio de Colaboración entre la Administración General del Estado y Farmaindustria para la financiación del Programa de desarrollo de medidas para mejorar la eficiencia y la sostenibilidad del SNS: consolidación de la medicina personalizada de precisión en el SNS: Plan 5P.

La actualización de la cartera común de servicios del SNS en el área de la genética está incluida, como medida transformadora del SNS, en el componente 18 del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia (PRTR). Contempla una inversión de 50 millones de euros repartida 23 millones para la ampliación del catálogo de pruebas genéticas del SNS a través de la compra de los equipos necesarios y 27 millones para la creación de un sistema de información para la integración de la información genómica a nivel nacional (1).

El desarrollo de las tecnologías ómicas de alto rendimiento ha impulsado la aparición de MPP. No obstante, en la actualidad, la aplicabilidad y el acceso a las pruebas multiómicas está en desarrollo. El creciente aumento de las pruebas genéticas ha hecho que la evaluación de sus riesgos y beneficios sea crucial para su adecuada traslación a la práctica clínica (2). Además, el reconocimiento de que los servicios de genómica eficaces constituyen los cimientos sobre los que se asentarán muchos otros elementos de la MPP conduce a la necesidad inminente de la integración de las carteras de servicios genómicos en los sistemas nacionales de salud. Para ello, es esencial un enfoque estratégico que catalice los cambios en el modelo actual de prestación de servicios a uno que tenga completamente integrado y adaptado los servicios genómicos (3). Aunque existen numerosos marcos de evaluación para la adopción de pruebas ómicas y más en concreto pruebas genéticas, no existe un proceso único y normalizado. La falta de consenso sobre los requisitos adecuados para este tipo de pruebas es la principal razón por la que actualmente no existe un enfoque estandarizado ni una adopción extendida para la evaluación de las pruebas ómicas.

En 2016, el Área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) publicó la actualización de la guía GEN (Actualización de la Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN)) (4), debido a los cambios y nuevos desarrollos que habían aparecido, tanto en el campo de la genética como en el de la evaluación de pruebas genéticas. En aquel momento se consideró la necesidad de revisar dicho documento de forma que, entre otros aspectos, se incorporasen las nuevas evidencias de la investigación en este campo y las experiencias más recientes de evaluación de esas técnicas, además de las mejoras que pudiesen haber surgido de la experiencia práctica de su utilización en el sistema sanitario.

Todo ello, unido al proceso de actualización y concreción de la cartera común de servicios del SNS en el área de la genética que se inició en 2021, justifica la necesidad de desarrollar una guía en la que se plasme la metodología común a seguir para la evaluación de este tipo de tecnología. Este informe metodológico surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se inició en el Plan de Trabajo Anual 2021 de RedETS y prestaciones del SNS.

Introducción

Las tecnologías sanitarias ómicas. Medicina personalizada de precisión (MPP)

El campo de la MPP ha evolucionado rápidamente en los últimos años, y ahora desempeña un papel cada vez más importante en la prevención, el diagnóstico, el pronóstico y el desarrollo de enfoques terapéuticos novedosos. La Comisión Europea (CE) (5-7) definió recientemente la medicina personalizada como: “un modelo médico que utiliza la caracterización de los fenotipos y genotipos de los individuos (por ejemplo, perfiles moleculares, imágenes médicas, datos de estilo de vida) para personalizar el tratamiento adecuado para la persona en el momento adecuado, y/o para determinar la predisposición a la enfermedad y/o proporcionar una prevención oportuna y específica. Esta definición también fue adoptada por el proyecto europeo PERMIT (<https://permit-eu.org/>) cuya misión es desarrollar y difundir recomendaciones sobre la metodología de investigación en medicina personalizada, con el objetivo de garantizar la excelencia científica, la validez, la solidez, la reproducibilidad y la aceptabilidad de los resultados para promover la investigación en medicina personalizada y soluciones sanitarias optimizadas e innovadoras.

Asimismo, la MPP se define como un enfoque innovador para la atención médica que se centra en adaptar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades a las características únicas de cada paciente o grupo de pacientes utilizando diferentes fuentes de datos, es decir, utilizando como herramienta la medicina de precisión (8). Este concepto de medicina de precisión se trata de un término más amplio que el de medicina personalizada en sí. De hecho, toda medicina personalizada será de precisión, pero no toda medicina de precisión tiene por qué ser personalizada. La medicina de precisión constituye una nueva frontera en la atención sanitaria que combina las ciencias ómicas, el análisis de grandes datos y la salud de la población (9). Todo esto está englobado en el marco P4 (de las siglas en inglés, *Predictive, Preventative, Personalized and Participatory*), propuesto originalmente por Leroy Hood para describir el modo en que la medicina permite ofrecer una atención preventiva, predictiva, personalizada y participativa, con el objetivo de determinar los tratamientos más adecuados para cada paciente(10). Actualmente, el marco P5 es una ampliación del marco P4 que incluye un quinto componente. La “quinta P” ha sido asociada con diferentes aspectos. Uno de ellos es el enfoque a nivel poblacional, que considera la heredabilidad única de cada población y la política de salud pública en las regiones donde se encuentran estas poblaciones. Además, hay propuestas

que incluyen el aspecto psicocognitivo como una P adicional en el modelo de medicina P5, lo que significa que un paciente no solo está influenciado por factores biológicos y genéticos, sino que también lo está por sus actitudes, emociones y funciones cognitivas únicas de cada individuo (11). Por lo tanto, la medicina MPP o 5P (12) incluye las siguientes características: Personalizada, Predictiva, Preventiva, Participativa y Poblacional, o 6P si se incluye la Precisión:

- Personalizada: establecer un tratamiento específico para cada paciente o grupos de pacientes y proceso patológico.
- Predictiva: anteponerse a los sucesos/acontecimientos. Pasar de un modelo reactivo a un modelo proactivo.
- Preventiva: evitar la aparición de la enfermedad y complicaciones. Supondría pasar de valorar el acto médico no por los pacientes curados, sino por los pacientes que no llegan a enfermar.
- Participativa: contar con todos los actores involucrados en la gestión, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad, empezando por el propio paciente y su entorno inmediato, terapéutico y, también, en la gestión y los procesos de manera que ello contribuyera a ayudar en el mantenimiento de nuestro sistema de salud.
- Poblacional: atender a toda la población. Una medicina más equitativa y eficiente.
- Precisión: enfocar el abordaje de la enfermedad en base a información multiómica / genética. Aunque utilizada como sinónimo de personalizada no son exactamente lo mismo. Así, toda medicina personalizada será de precisión, pero no toda medicina de precisión tiene por qué ser personalizada.

Por lo tanto, la MPP representa un cambio de paradigma y una nueva realidad asistencial para el ejercicio de la medicina a la que se enfrentan los sistemas sanitarios incluido el español. En este contexto, el desarrollo de las tecnologías ómicas de alto rendimiento ha impulsado la aparición de MPP. Las tecnologías ómicas se definen como la evaluación de conjuntos específicos de moléculas que representan la estructura y la función de la totalidad de un sistema biológico determinado en un nivel concreto, mediante el empleo de métodos de alto rendimiento (*high throughput*) para el procesamiento de muestras complejas, la generación de grandes volúmenes de datos, y la necesidad de herramientas computacionales especializadas y bases de datos para el almacenamiento y análisis de sus resultados (13,14). Los avances en estas tecnologías ómicas (13) –como la genómica, la transcriptómica, la proteómica, la metabolómica y la microbiómica, entre otras– han ayudado al desarrollo de una MPP a un nivel molecular extraordinariamente detallado.

Las pruebas basadas en las tecnologías ómicas pueden considerarse una forma compleja de biomarcador, que utiliza un conjunto definido de mediciones combinadas con procedimientos computacionales totalmente definidos como prueba clínica. Sin embargo, la adopción generalizada de estas tecnologías en el ámbito clínico se está desarrollando, incluyendo cada vez más áreas clínicas. Además, estas tecnologías se han ido incorporando en la práctica clínica de forma independiente. Sin embargo, cada tecnología por separado no puede captar toda la complejidad biológica de la mayoría de las enfermedades humanas. La integración de múltiples tecnologías ha surgido como un nuevo enfoque para proporcionar una visión más completa de la biología y la enfermedad (15). En consecuencia, hoy en día, la aplicabilidad y el acceso a las pruebas multiómicas son limitados, ya que requieren una adaptación y un abordaje multifactorial que está actualmente en desarrollo.

Los rápidos avances científicos en el campo de la genómica han hecho que la medicina genómica, dentro de las ciencias ómicas sea, en términos generales, la más extendida en la práctica clínica. En este contexto, la integración de los servicios de genómica en los sistemas de salud se considera fundamental para el desarrollo de muchos otros aspectos de la MPP. Esto significa que, para avanzar en la MPP, es crucial los servicios sean eficaces y estén disponibles para todos los pacientes, lo que implica mejorar la accesibilidad de las pruebas genómicas. Esto implica la integración de las carteras de servicios genómicos en el SNS, garantizando así un acceso equitativo y generalizado a estas tecnologías para el beneficio de la población. Para ello, en los diferentes sistemas sanitarios internacionales es crucial un enfoque estratégico que permita la creación de estos servicios de genómica que catalicen los cambios en el modelo actual de prestación de servicios genómicos a uno completamente integrado y adaptado (3).

El Ministerio de Sanidad está impulsando junto con las comunidades autónomas (CCAA) la MPP en el SNS. En 2022 se distribuyeron 40 millones de euros a las Comunidades Autónomas e INGESA procedentes de las medidas compensatorias derivadas de la ejecución del Convenio de Colaboración entre la Administración General del Estado y Farmaindustria para la financiación del Programa de desarrollo de medidas para mejorar la eficiencia y la sostenibilidad del SNS: consolidación de la medicina personalizada de precisión en el SNS: Plan 5P. La actualización de la cartera común de servicios en el área de la genética está incluida, como medida transformadora del SNS, en el componente 18 del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia (PRTR). Contempla una inversión de 50 millones de euros repartida 23 millones para la ampliación del catálogo de pruebas genéticas del SNS a través de la compra de los equipos necesarios y 27 millones para la creación de un sistema de información para la integración de la información genómica a nivel nacional (1).

Todo esto justifica la necesidad de desarrollar una guía en la que se plasme la metodología común a seguir para la evaluación de este tipo de tecnología.

Marco para la evaluación de tecnologías sanitarias ómicas

La Guía de procedimientos y métodos para evaluación de pruebas ómicas (Guía OM) se engloba en el marco de otros trabajos llevados a cabo previamente en AETSA. En primer lugar, en un trabajo previo de revisión de la literatura que se realizó en 2005, que se concretó en el informe titulado “Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía” (16). Dicho marco se elaboró fundamentalmente para valorar la inclusión en la oferta asistencial de pruebas genéticas que requieren un análisis de ADN o ARN. En el año 2006 AETSA elaboró la “Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el SNS (Guía GEN)” (17). Posteriormente, se consideró la necesidad de revisar dicho documento de forma que entre otros aspectos se incorporasen las nuevas evidencias de la investigación en este campo y las experiencias más recientes de evaluación de esas técnicas, además de las mejoras que pudiesen haber surgido de la experiencia práctica de su utilización en el sistema sanitario. Asimismo, a nivel nacional, el 31 de octubre 2014 se publicó la Orden SSI/2065/2014 (18) 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 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. Como consecuencia de esta necesidad, en año 2016, AETSA publicó la actualización de la Guía GEN (Actualización de la Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN) (4). En los últimos años, el creciente y rápido desarrollo de las pruebas ómicas y las genéticas, en particular, ha hecho que la evaluación de sus riesgos y beneficios sea crucial para su adecuada traslación a la práctica clínica (2). Aunque existen numerosos marcos o guías para la evaluación o adopción de pruebas ómicas y más en concreto de las pruebas genéticas, no existe un proceso único y actualizado. La falta de consenso sobre los requisitos adecuados para este tipo de pruebas es la principal razón por la que actualmente no existe un enfoque estandarizado ni una adopción extendida para la evaluación de las pruebas ómicas. Por lo tanto, es necesario obtener un marco metodológico de evaluación de estas tecnologías ómicas siguiendo los procedimientos establecidos para la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y adaptándolos según las características particulares de estas tecnologías ómicas.

El proceso de ETS es un proceso sistemático de investigación mediante el cual se identifica, evalúa, selecciona y sintetiza la información científica disponible sobre la eficacia, seguridad y la relación coste-efectividad de una

tecnología sanitaria en comparación con la intervención de referencia, así como el impacto de uso a nivel económico, ético, legal, organizacional, social y, más recientemente, ambiental. Estos apartados o dimensiones de la información son los que actualmente conforman lo que se denomina un “Informe completo” (*Full HTA report*), en el marco de la colaboración EUnetHTA. En el año 2015, la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS) definió el proceso de elaboración de informes de evaluación que han de seguir sus miembros, basándose en las Guías metodológicas de EUnetHTA (19).

El ciclo de vida de una tecnología en un sistema sanitario, es decir, el tiempo que transcurre desde que está disponible para su uso hasta que se abandona éste, y las fases de este ciclo, están relacionadas con el número de profesionales que la usan. Así, el proceso de adopción por parte de los profesionales se iniciaría desde el momento que se produce una innovación tecnológica y está disponible para su uso. El ciclo de adopción así descrito justifica parcialmente la variabilidad en la práctica clínica que, por indicación o patología, puede detectarse en la adopción de una tecnología sanitaria entre sistemas sanitarios, centros o áreas geográficas, ya que el desarrollo del ciclo en cada entorno va a depender de la proporción de los distintos tipos de adoptadores (desde innovadores a tardíos) que exista en cada uno de ellos (20). Este ciclo de vida es también aplicable a las tecnologías ómicas que están en continuo desarrollo. Por lo tanto, hay que tenerlo en consideración a la hora de evaluar este tipo de tecnologías sanitarias para su adopción en los sistemas de salud.

Una estrategia de evaluación robusta y estandarizada para las tecnologías ómicas emerge como una necesidad inminente a nivel global. En este contexto surge el presente proyecto para elaborar la Guía OM que incorporará todas estas características esenciales, así como las nuevas evidencias de la investigación en este campo.

Definición de ciencia ómica, prueba ómica o tecnología ómica y sus finalidades asistenciales

En el documento elaborado por AETSA en el 2005 titulado “Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía” (16), se definió el concepto de prueba genética. Sin embargo, esa definición debido a los rápidos avances tecnológicos y en particular de las ciencias ómicas se ha quedado obsoleta, por lo tanto, es necesario definir lo que se entiende como “ómica”.

Este concepto se refiere actualmente al análisis de grandes volúmenes de datos que representan la estructura y función de un sistema biológico específico a un nivel concreto. Las ciencias ómicas implican el estudio a gran escala de componentes biológicos como genomas, proteínas y metabolitos,

entre otros. En el estudio de sistemas biológicos, existen dos enfoques principales: el "descendente", que se enfoca en componentes individuales, como genes o proteínas, para entender su función y contribución al organismo, y el "ascendente", que se centra en el sistema u organismo en su conjunto, observando la interacción global entre componentes para comprender los procesos biológicos que se desarrollan. El desarrollo de las ciencias ómicas y el avance tecnológico han permitido la fusión de estos enfoques, haciendo posible que los científicos realicen investigaciones más eficientes y completas, analizando tanto los detalles moleculares como las interacciones globales en el contexto de un organismo completo. Esta integración proporciona una perspectiva holística que ayuda a comprender la complejidad de los sistemas biológicos. Por lo tanto, el término "ómica" ha revolucionado sustancialmente las metodologías de investigación de los sistemas biológicos y, por extensión, la comprensión y tratamiento de las enfermedades (13).

En consecuencia, el modelo de estudio de las enfermedades se ha transformado. Anteriormente, se analizaban enfermedades complejas como el cáncer de manera simplista, separando las células en estados malignos y benignos de forma estática y poco efectiva. Ahora, nuestro enfoque ha evolucionado hacia un estudio dinámico y complejo, considerando cómo los sistemas biológicos, en condiciones fisiológicas o patológicas, cambian en el tiempo y el espacio. Este enfoque nos proporciona una comprensión más profunda y detallada de las enfermedades (13).

Para definir un marco de evaluación es necesario en primer lugar situar a las pruebas ómicas dentro de la tipología de tecnologías sanitarias. En el marco de evaluación del 2005 (16), se definieron las pruebas genéticas como tecnologías con finalidad diagnóstica, que a su vez podrían tener carácter confirmatorio o de estimación de la predisposición a un problema de salud. Hoy en día, en la práctica clínica, las pruebas ómicas y en general las pruebas genéticas/genómicas también se utilizan con otras finalidades asistenciales, como pronóstico y adecuación del tratamiento. De hecho, en la Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre (18), por la que se actualiza la cartera común de servicios del SNS, ya se contemplaban otros tipo de análisis genéticos desde una perspectiva más amplia, incluyendo seis tipos de análisis genéticos. Posteriormente, mediante la Orden SND/606/2024, de 13 de junio (21), se añadieron de manera expresa también los biomarcadores

En el seno de la CPAF, se creó un grupo de cartera común de servicios en el área de genética. El objetivo de este grupo es garantizar un acceso más homogéneo a estos servicios en el marco del SNS.

En una primera fase, el grupo trabajó en la revisión y actualización de la cartera común de servicios del SNS en el área de la genética, que se materializó con la publicación de la Orden SND/606/2024, de 13 de junio (21), por la que se crea el Comité Asesor para la Cartera Común de Servicios en el Área de Genética, y por la que se modifican los anexos I, II, III, VI y VII del

Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre (22), por el que se establece la cartera de servicios comunes del SNS y el procedimiento para su actualización. En esta orden se actualizaron las seis categorías de análisis genéticos / genómicos ya contempladas en la Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre:

1. Análisis genéticos o genómicos diagnósticos.
2. Análisis genéticos presintomáticos o predictivos.
3. Análisis genéticos de portadores.
4. Análisis genéticos o genómicos para diagnóstico prenatal.
5. Análisis para el diagnóstico genético preimplantacional.
6. Análisis de farmacogenética y farmacogenómica.

Además, se incluyó expresamente una séptima categoría: estudio genético o genómico en patologías, hereditarias o no. Esta última categoría se refiere específicamente a aquellas pruebas que puedan beneficiarse desde el punto de vista asistencial de la búsqueda de biomarcadores diagnósticos, pronósticos o predictivos de respuesta al tratamiento, de acuerdo con las directrices marcadas por los organismos reguladores o en ficha técnica.

Posteriormente, en una segunda fase, se abordó la elaboración del catálogo de prestaciones por áreas. Concretamente, en una primera etapa, se aprobaron el 23 de junio de 2023 en el Consejo Interterritorial del SNS las primeras áreas priorizadas: oncohematología de adultos, oncohematología pediátrica, farmacogenómica, cardiopatías y trastornos del sistema circulatorio, enfermedades oftalmológicas, enfermedades metabólicas hereditarias y mitocondriales, enfermedades neurológicas y neuromusculares, y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo déficit neurocognitivo. Posteriormente, el 11 de octubre de 2024, se aprobaron en el Consejo Interterritorial del SNS los catálogos de enfermedades de la piel, enfermedades hepáticas y enfermedades respiratorias. Asimismo, se ha actualizado el catálogo de tumores sólidos y cáncer hereditario del adulto. Por último, está previsto que este catálogo se vaya completando de manera progresiva con el resto de áreas pendientes de abordar. Además, se prevé que el catálogo se actualice periódicamente para incorporar nuevos avances y necesidades en el ámbito de la genética. Por lo tanto, será esencial contextualizar cada prueba ómica, y en particular la genética/genómica, dentro de las siete categorías de análisis genéticos/genómicos detalladas en la cartera común de servicios del SNS mencionadas anteriormente. Es importante tener en consideración que la séptima categoría, que incluye estudios genéticos o genómicos en patologías, hereditarias o no, puede beneficiarse desde el punto de vista asistencial de la búsqueda de biomarcadores diagnósticos, pronósticos o predictivos de respuesta al tratamiento, de acuerdo con las directrices marcadas por los organismos reguladores o en ficha técnica. De hecho, estas categorías están incorporadas y definidas en el marco que hemos elaborado como resultado de este documento metodológico.

Objetivo y pregunta de investigación

Objetivo

Objetivo general

El objetivo principal de este proyecto es la elaboración de una guía para la evaluación de pruebas ómicas en el ámbito de la toma de decisiones en salud, complementándola con una propuesta que permita a la RedETS contar con un documento metodológico para la elaboración de evaluaciones de este tipo de tecnologías que contribuyan a la mejor y más transparente toma de decisiones en el SNS.

Objetivos específicos

Los objetivos específicos son:

- Identificar las diferentes guías, propuestas o marcos metodológicos para realizar evaluaciones de este tipo de tecnologías.
- Describir los aspectos a evaluar o elementos a considerar en la ETS ómicas para definir un marco de evaluación actualizado.
- Definir el procedimiento y la estructura que debe contener un informe de ETS sobre estas pruebas.

Pregunta de investigación (PICO-D)

Para desarrollar el marco metodológico en cuestión, se estableció una pregunta de investigación (tabla 1) que respondía los dos primeros objetivos específicos:

¿Cuáles son los criterios que deben seguir las agencias de la RedETS para la evaluación de las pruebas ómicas usadas en medicina personalizada de precisión de implantación en el Sistema Nacional de Salud?

A continuación, se describe la pregunta en formato PICO-D (Problema de interés, fenómeno de Interés, Contexto y Diseño)(23,24). Cabe señalar que se ha utilizado este formato de pregunta, en lugar del formato tradicional PICO-D (Población, Intervención, Comparador, *Outcomes*, Diseño), debido a que el objetivo de la pregunta no involucra una intervención clínica en sí misma.

Tabla 1: Componentes de la pregunta de investigación en formato PICO-D

Descripción	Aspectos de interés
Problema de interés	La evaluación de pruebas ómicas, que incluyen tanto de genómica, transcriptómica u otras ciencias ómicas utilizadas en la medicina personalizada de precisión
Fenómeno de interés	Herramientas metodológicas (marcos, guías, procedimientos) aplicados a la evaluación de pruebas ómicas
Contexto	Evaluación de tecnologías sanitarias en los sistemas de salud nacionales / internacionales
Diseño del estudio	Estudios metodológicos (guías, marcos, procedimientos, revisiones sistemáticas, revisiones panorámicas o <i>scoping reviews</i>) publicados a nivel nacional, europeo o internacional sobre la evaluación de tecnologías ómicas

Alcance y usuarios

Alcance

El alcance de esta herramienta es proporcionar una metodología adecuada y actualizada en la evaluación de tecnologías ómicas para respaldar la determinación de las prioridades sanitarias que apoyen la toma de decisiones sobre las tecnologías ómicas para su actualización en la cartera común de servicios del SNS en el área de la genética. Esta herramienta está pensada para ser utilizada en tecnologías que se encuentren en fase post-autorización de mercado, aunque pueden darse excepciones para su utilización en tecnologías ómicas en fases anteriores.

Usuarios diana

Este documento está dirigido principalmente al personal técnico de agencias de ETS, y de forma indirecta a sanitarios, investigadores, innovadores, decisores y reguladores.

Para el personal técnico, la guía proporciona directrices detalladas para evaluar de manera integral las pruebas ómicas, facilitando la identificación del valor que cada tecnología ómica aporta.

A los investigadores de tecnologías ómicas, el documento les sirve como guía para generar evidencia relacionada con las tecnologías ómicas en proceso de investigación y desarrollo.

Por otro lado, para los decisores y reguladores, el marco incluido en la guía es útil para comprender los aspectos considerados en la ETS de las pruebas ómicas, proporcionando información relevante para la toma de decisiones informadas.

Esta guía puede facilitar la adopción adecuada de estas tecnologías ómicas por parte de los profesionales sanitarios, ayudándoles a comprender los posibles riesgos y beneficios derivados de su uso.

Metodología

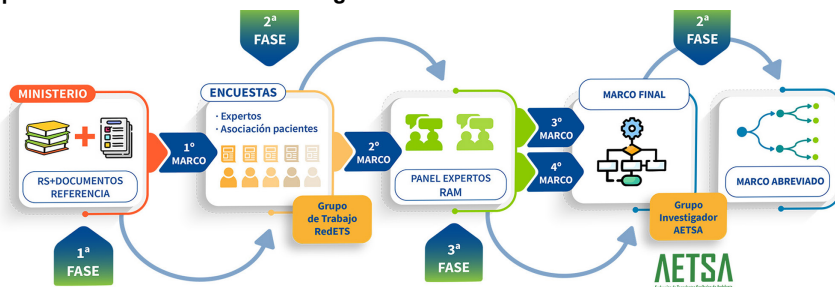
Esta guía se organiza en dos partes: la primera responde a los objetivos específicos 1 y 2, así como a las preguntas de investigación (desarrollo de un marco de evaluación actualizado); la segunda responde al objetivo específico 3 (definir el procedimiento y la estructura que debe contener un informe de evaluación de tecnologías ómicas). A continuación, se describe la metodología utilizada para el desarrollo de cada una de ellas.

1. Marco de evaluación de las tecnologías ómicas

Para la elaboración de una guía que recopile la literatura sobre la evaluación de pruebas ómicas en el ámbito de la toma de decisiones en salud, y, en consecuencia, para cumplir con el objetivo general y el objetivo específico 1 y 2, fue necesario desarrollar primero un marco metodológico compuesto por una serie de aspectos a evaluar o elementos.

Para lograr esto, se llevó a cabo una RS de la literatura disponible, se recopiló información de documentos metodológicos de referencia en ETS (ver sección 4 de la metodología, apartado “Identificación de documentos de referencia”), se llevaron a cabo encuestas dirigidas a expertos en el campo de las tecnologías ómicas y a asociaciones de pacientes. Finalmente, se aplicó una metodología de consenso, específicamente, se empleó el método RAND/UCLA modificado, con un panel de expertos conformado por miembros de las agencias de ETS del grupo de trabajo (Figura 1, ver apartado 1.3, “Método RAM modificado”).

Figura 1. Representación de las fases del proceso y de la metodología empleada para elaborar el marco metodológico



Se generaron inicialmente tres marcos provisionales, a partir de los cuales se creó el marco final. Posteriormente, se derivó de este último una versión abreviada

Nota: Figura sacada de la presentación para el Taller para la evaluación de pruebas genéticas/genómicas

1.1. Revisión sistemática

Se llevó a cabo una RS de la literatura sin limitación de fecha respondiendo al objetivo previamente planteado y siguiendo las recomendaciones de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (25).

Búsqueda bibliográfica

Para la revisión de la evidencia científica se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos referenciales *Medline* (Ovid), *Embase* (Excerpta Medical DataBase), *WOS* (SCI Science Citation Index) e *International HTA database* (INAHTA), *Cochrane*, *PubMed* (*Ahead of print/First on line*) y *Trip data Base*.

Para la identificación de los estudios se empleó lenguaje controlado (descriptores) y terminología libre (*genetic, genomic, pharmacogenomic, transcriptomic, personalized medicine, precision medicine evaluation, assessment*), adaptándose la estrategia inicial a la sintaxis de cada base de datos. Las estrategias utilizadas están disponibles en el Anexo 1.

Además, se llevó a cabo una búsqueda complementaria que consistió en la exploración de sitios web de los Ministerios de Salud, los documentos políticos publicados, las directrices nacionales, los sitios web de las principales agencias gubernamentales y organizaciones de investigación involucradas en la evaluación de las pruebas ómicas, principalmente restringidas a genéticas / genómicas, así como las principales web de agencias europeas, incluida la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS), y agencias internacionales con *horizon scanning* como *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) y *Scottish Medicines Consortium* (SMC) *Horizon scanning*.

Así mismo, se realizaron búsquedas manuales secundarias de la bibliografía de los artículos obtenidos en las estrategias anteriormente descritas, con objeto de identificar estudios adicionales.

Criterios de selección de los artículos recuperados

Las referencias identificadas durante la búsqueda primaria en las bases de datos descritas se importaron en la sección de gestión de referencias de la aplicación informática *Covidence* (<https://www.covidence.org/>) donde se identificaron y eliminaron las referencias duplicadas. Dos revisoras (PGS y LAC) de forma independiente filtraron el resto de las referencias por título y resumen usando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

Estudios, publicaciones que pueden ser RS y revisiones narrativas panorámicas, manuales, guías, y marcos metodológicos, documentos de consenso, estudios cualitativos y documentos técnicos (o cualquier apartado de estos documentos) para la ETS de pruebas ómicas usadas en MPP (como genómica, transcriptómica, farmacogenómica, epigenómica, etc.) orientadas al ámbito de la salud. Se incluyó también cualquier herramienta que permitiese la evaluación de al menos uno de los aspectos incluidos en la herramienta de evaluación generada. En formato PICO-D los criterios de inclusión son los siguientes:

Problema / Población: la evaluación de pruebas ómicas, que incluyen tanto de genómica, transcriptómica u otras ciencias ómicas utilizadas en la MPP.

Fenómeno de interés: herramientas metodológicas (marcos, guías y procedimientos) aplicadas a la evaluación de pruebas ómicas en el contexto de la ETS, incluyendo criterios, elementos y aspectos necesarios para valorar tecnologías sanitarias basadas en pruebas ómicas utilizadas en medicina personalizada y de precisión (genómica, transcriptómica, farmacogenómica, epigenómica, entre otras), orientadas al ámbito de la salud.

Contexto: evaluación de tecnologías sanitarias en los sistemas de salud nacionales / internacionales.

Diseño: estudios metodológicos (guías, marcos, procedimientos), revisiones sistemáticas, revisiones panorámicas (*scoping reviews*), documentos de consenso, manuales, estudios cualitativos y documentos técnicos publicados a nivel nacional, europeo o internacional sobre la evaluación de tecnologías ómicas en el contexto de la ETS.

Criterios de exclusión

Problema / Población: la evaluación de otro tipo de pruebas.

Fenómeno de interés: Estudios centrados exclusivamente en los resultados clínicos o biológicos de las pruebas ómicas sin abordar los aspectos metodológicos de su evaluación para la ETS.

Contexto: otro contexto diferente (por ejemplo, investigación básica, desarrollo de pruebas, o implementación clínica sin un enfoque de ETS).

Diseño:

- Resumen, cartas al editor, comentarios, o editoriales.
- No estar disponible a texto completo.
- No estar publicado en idioma inglés o español.

- Publicaciones o estudios, manuales metodológicos o guías metodológicas que:
 - Sean concretos de metabolómica, proteómica, etc., o de una determinada técnica o enfermedad específica (“Problema de interés”).
 - No proporcionan directrices para la evaluación de pruebas ómicas usadas en MPP orientadas al ámbito de la salud (“Fenómeno de interés”).

Actualización de la búsqueda de la literatura

Se actualizó la búsqueda de la RS de 2022 desde junio 2022 hasta octubre de 2023. El objetivo de esta actualización ha sido identificar y comparar marcos adicionales diseñados *ad hoc* para la evaluación de pruebas ómicas. Se utilizó la misma estrategia de búsqueda y se consultaron las mismas bases de datos, así como los mismos criterios de inclusión y exclusión que para la búsqueda inicial descrita previamente.

1.2. Encuestas

Encuesta expertos en ciencias ómicas

Se elaboró una primera encuesta dirigida a expertos en el ámbito de las tecnologías ómicas con el objetivo de obtener asesoramiento sobre los aspectos a evaluar o elementos (categorías y dominios) que fueron identificados en la RS. Para ello, los investigadores invitaron a profesionales que tuvieran experiencia demostrada en algunas de las disciplinas ómicas enfocadas hacia la MPP, sobre todo en genómica. Como criterio mínimo de inclusión se exigía haber completado un máster de posgrado y que tuvieran experiencia en áreas de estudio en relación con algunas de las tecnologías ómicas durante más de cinco años.

Se envió a los posibles participantes un correo electrónico de invitación con una carta de presentación de la encuesta, un formulario de consentimiento escrito relativo al asesoramiento y los formularios de la declaración de confidencialidad y de conflictos de intereses en relación con el asesoramiento. Los participantes enviaron los formularios por escrito a través del correo electrónico. Los participantes tuvieron la opción de no completar la encuesta en cualquier momento del proceso. El listado de los participantes de esta encuesta se encuentra en el Anexo 4.

Esta encuesta fue publicada en el siguiente sitio web de la Comisión Europea: https://ec.europa.eu/eusurvey/runner/Panel_expertos y estuvo disponible durante 25 días naturales (22 de diciembre de 2022 – 16 de enero de 2023). Las preguntas están disponibles en el Anexo 9.

La encuesta dirigida a expertos estaba dividida en 4 apartados. El primer apartado contenía preguntas relacionadas con los datos personales de los encuestados. El segundo apartado, y más extenso, incluye los aspectos a evaluar o elementos identificados a partir de la RS, y está dividido a su vez en 7 secciones. Las secciones estaban divididas en categorías y éstas en dominios, y estos últimos en subdominios, siempre y cuando fuese oportuno. Estas secciones fueron las siguientes:

- Condición clínica y descripción del problema de salud.
- El test o prueba ómica.
- Resultados clínicos.
- Modelos de prestación.
- Aspectos organizativos.
- Evaluación económica.
- Implicaciones éticas, legales y sociales.

Al final de cada una de las secciones se incluyeron dos preguntas de elección única (unirespuesta) en las que podían responder Si / No/No sabe / No contesta accionando el desplegable. En caso de que la respuesta conllevará alguna modificación de la herramienta presentada aparecería un cuadro de respuesta libre para que pudieran incluir los cambios sugeridos.

El tercer apartado es una valoración global de la herramienta presentada que incluía también dos preguntas de elección única (unirespuesta) en las que podían responder Si / No/No sabe / No contesta accionando el desplegable. En caso de que la respuesta conllevará alguna modificación de la herramienta presentada aparecía un cuadro de respuesta libre para que se pudiera redactar los cambios sugeridos. El cuarto apartado incluye una única pregunta para determinar si conocían otros modelos, metodologías/ modelos de evaluación de pruebas ómicas incluidas las pruebas genéticas o genómicas.

Encuesta dirigida a asociaciones de pacientes

Se elaboró una segunda encuesta dirigida a asociaciones de pacientes donde las pruebas ómicas desempeñan un papel fundamental en el diagnóstico, pronóstico o adecuación del tratamiento de la enfermedad objeto de la asociación. El objetivo de esta segunda encuesta fue obtener asesoramiento sobre los aspectos a evaluar o elementos que fueron identificadas en la RS donde es importante poner en valor la perspectiva de los pacientes. Para ello, se contactó con asociaciones de pacientes como la Plataforma de organizaciones de pacientes (<https://www.plataformadepacientes.org/>) y Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER; <https://www.enfermedades-raras.org/>),

quienes se invitaron a los representantes de estas asociaciones y otras identificadas a través de estas plataformas.

Se envió a los posibles participantes un correo electrónico de invitación con una carta de presentación de la encuesta, un formulario de consentimiento escrito relativo al asesoramiento y los formularios de la declaración de confidencialidad de conflictos de intereses en relación con el asesoramiento. Los participantes enviaron los formularios por escrito a través del correo electrónico. Los participantes tuvieron la opción de no completar la encuesta en cualquier momento del proceso.

Esta encuesta fue publicada en el siguiente sitio web de la Comisión Europea: https://ec.europa.eu/eusurvey/runner/Prespectiva_pacientes, y estuvo disponible durante 15 días naturales (16 de enero de 2023 – 30 de enero de 2023). Las preguntas están disponibles en el Anexo 9.

Esta encuesta se dividió en 3 apartados. El primer apartado contenía preguntas relacionadas con los datos personales de los encuestados. El segundo apartado, y más extenso, incluye los aspectos a evaluar identificados, y está dividido a su vez en 7 secciones (anteriormente mencionadas). Estas secciones estaban divididas en categorías y estas a su vez en dominios, y estos, en subdominios, siempre y cuando sea oportuno. En concreto, las preguntas de la encuesta se centraron en las secciones específicas donde la perspectiva del paciente adquiere una importancia relevante que son las siguientes:

- Resultados clínicos (categoría utilidad personal).
- Modelos de prestación.
- Aspectos organizativos.
- Implicaciones éticas, legales y sociales.

Al final de cada una de las secciones se incluyeron dos preguntas de elección única (unirespuesta) en las que podían responder Si/No/No sabe/No contesta accionando el desplegable. En caso de que la respuesta conllevara alguna modificación de la herramienta presentada aparecería un cuadro de respuesta libre para que pudieran incluir los cambios sugeridos.

El tercer apartado es una valoración global de la herramienta presentada que incluía también dos preguntas de elección única (unirespuesta) en las que podían responder Si / No/No sabe / No contesta accionando el desplegable. En caso de que la respuesta conllevara alguna modificación de la herramienta presentada aparecería un cuadro de respuesta libre para que se pudiera redactar los cambios sugeridos.

1.3. Panel de expertos

Método RAM modificado

La elección de los aspectos a evaluar o elementos definitivos que constituirán el marco de evaluación de esta guía se llevó a cabo mediante la utilización de metodología de consenso. En concreto, se utilizó el método RAND/UCLA *Appropriateness Method* (RAM) (26,27) modificado (28-30). Este tipo de técnica de consenso es la que más se utiliza para elaborar recomendaciones en salud. En nuestro caso, hemos adaptado el método, en primer lugar, se llevó a cabo una RS de la literatura (descrita sección 1.1), una evaluación inicial de la validez aparente y de contenido por parte de expertos en ciencia ómicas y asociaciones de pacientes (sección 1.2), seguida de una evaluación independiente de los aspectos a evaluar o elementos por parte de un panel de expertos en ETS de las agencias de RedETS, utilizando dos rondas a través de dos encuestas *online*.

Elección de los panelistas

Los panelistas que participaron en el RAM modificado fueron profesionales identificados a través de las agencias que pertenece RedETS. El criterio de selección se basó en que tuvieran experiencias en el ámbito de las tecnologías ómicas o MPP. Desde AETSA se contactó con cada uno de los candidatos mediante un e-mail que contenía una carta invitándoles a participar en el estudio de consenso, así como los formularios de consentimiento escrito y los formularios de la declaración de confidencialidad y de conflictos de intereses en relación con la participación en el estudio. El listado con los participantes del panel se recoge en el Anexo 5.

Primera ronda del panel de expertos

A partir del documento con la selección de los aspectos a evaluar (secciones, categoría, dominio y subdominios) del marco obtenido de la RS y modificado a raíz de los comentarios de la encuesta de los expertos y la de la perspectiva de los pacientes (segunda versión del marco, Figura 1, pág. 35), los autores/investigadores desarrollaron una nueva encuesta *online* que incluía preguntas abiertas y cerradas.

En esta primera ronda, se invitó a los miembros del panel a calificar los aspectos a evaluar o elementos mediante una encuesta *online* (*Eusurvey* https://ec.europa.eu/eusurvey/runner/Panel_RAND_TTG_MPP_cuestionario_1_ronda) sobre las siete secciones del marco de evaluación, tal como se describió anteriormente. Además, se les proporcionaron las instrucciones sobre la metodología para puntuarlas, así como un informe de síntesis de la evidencia (llamado "Revisión Sistemática para la elaboración del Marco de Evaluación") que incluía la lista y definición de aspectos a evaluar o elementos

divididos en siete secciones. La encuesta se respondió individualmente, sin que los panelistas mantuvieran ningún tipo de comunicación o intercambio de opiniones. Esta primera ronda se llevó a cabo en mayo de 2023 y los panelistas dispusieron de cuatro semanas para responder. Los panelistas evaluaron la adecuación de cada dimensión, utilizando una escala del 1 al 9. El número 1 indicaba que era "nada adecuado" y el número 9 indicaba que era "muy adecuado". Además de la calificación, se les dio la oportunidad de aportar comentarios y añadir aspectos o elementos adicionales. Para ello, al final de cada una de las siete secciones, se realizó una pregunta global de evaluación de la adecuación de cada sección, nuevamente utilizando la escala del 1 al 9. También, se incluyó una pregunta adicional de opción única en la que se podía seleccionar Si / No / No sabe / No contesta en el menú desplegable. En caso de que la respuesta del panelista implicara alguna modificación en la sección presentada, apareció un cuadro de respuesta abierta para que pudiera incluir las sugerencias que considerase oportunas.

Los panelistas enviaron las puntuaciones al equipo investigador, y una vez analizadas estadísticamente se convocó la segunda ronda.

Para el análisis de la primera ronda se calcularon los estadísticos de centralización (media, mediana, desviación estándar) de cada ítem. Se estudiaron las sugerencias que los panelistas hicieron a la encuesta de forma global y a los diferentes aspectos a evaluar/elementos en particular. A la vista de los resultados obtenidos, en una reunión los investigadores acordaron los cambios a realizar en la estructura de la encuesta de cara a la segunda ronda (eliminación de algunos aspectos o elementos, desdoblamiento o modificación de otros, reagrupación de un grupo de ítems bajo un mismo epígrafe), dando lugar a la tercera versión del marco (Figura 1, pág. 35).

Segunda ronda del panel de expertos

A partir de la reestructuración de la encuesta de la primera ronda se elaboró otra encuesta *online* para la segunda ronda. La segunda ronda se realizó en agosto de 2023. Al igual que en la ronda primera, dispusieron de cuatro semanas para responder. Cada panelista recibió un enlace de la encuesta personalizada (*Eusurvey*) que muestra sus propias puntuaciones identificadas y el resultado de las puntuaciones de los demás panelistas sin identificar a través de una tabla, una gráfica que indicaba el porcentaje de respuestas y un estimador de centralización (mediana) y de la dispersión (desviación estándar), pudiendo así comparar su opinión frente a la del resto de los componentes del panel, sin verse por ello forzado a modificarla por la posible presión del grupo. Además, se les proporcionó el marco con las modificaciones incorporadas después del análisis de la primera ronda.

En esta segunda ronda, a los panelistas se les pedía, en función de los resultados de la primera ronda, que volviesen a puntuar, mediante una escala del 1 al 9, los aspectos a evaluar o elementos del marco propuesto

cuyo resultado final fue dudoso ya que fueron valorados como "adecuados", pero "indeterminados" respecto al acuerdo (ver sección 3.1 y Tabla 10), así como los ítems que fueron modificados por los investigadores con pequeños matices, o las nuevos aspectos a evaluar o elementos que se han incorporado al marco, considerando las sugerencias incluidas en las respuestas abiertas de los panelistas en la primera ronda. Para el análisis de la segunda ronda también se calcularon los estadísticos de centralización (media, mediana y desviación estándar) de cada ítem.

Al final de la segunda ronda, una vez alcanzado un nivel de acuerdo satisfactorio entre los panelistas en todos los aspectos o elementos a evaluar salvo en uno, se dio por concluido el procedimiento de consenso y se comunicó los resultados a los participantes.

2. Elaboración versión abreviada del marco

A partir del marco de evaluación actualizado que se obtuvo, se elaboró una versión abreviada de éste siguiendo principalmente las recomendaciones del *HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessments* de EUnHTA (31). Para ello, se hicieron reuniones de trabajo donde los aspectos o elementos a evaluar fueron valorados como críticos (deben evaluarse en un informe de ETS y por lo tanto estar incluidos en el marco abreviado) o como opcionales (su valoración dependerá de la tecnología a estudio y por lo tanto son prescindibles) de manera independiente por cada uno de los miembros del grupo investigador de AETSA. La propuesta de la versión abreviada del marco fue revisada por los miembros del grupo de trabajo de las Agencias de RedETS en la fase de revisión del documento completo. En Anexo 7 se recoge la versión abreviada del marco.

3. Grupos de trabajo

Para poder llevar a cabo de forma adecuada la metodología de esta guía, se constituyeron dos grupos de trabajo: uno con el objetivo de garantizar la calidad del marco metodológico (RedETS), y otro de carácter investigador (AETSA).

3.1. Constitución y estructura de los grupos de trabajo

Grupo de trabajo RedETS

El grupo de trabajo estaba integrado por 11 miembros de las distintas agencias / unidades de ETS que conforman la RedETS: la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (ACIS, Avalia-t), dependiente de la

Agencia de Conocimiento en Salud (ACS); Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); Agencia de Evaluación del Instituto de Salud Carlos III (AETS-ISCIII); el *Osasun Teknologien Ebaluazioko Zerbitzua* (OSTEBA), el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) y l'*Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries* de Catalunya (AQuAS).

Los miembros para el grupo de trabajo fueron seleccionados a través de invitaciones enviadas por correo electrónico. Su participación fue voluntaria y no declararon potenciales conflictos de interés. Además, se les proporcionó información detallada y se garantizó el derecho de retirar su colaboración en cualquier momento.

Grupo investigador AETSA

El grupo investigador estaba formado por 2 investigadoras y el coordinador científico de AETSA.

3.2. Tareas y funciones

Las principales tareas y funciones específicas del *grupo de trabajo RedETS* fueron:

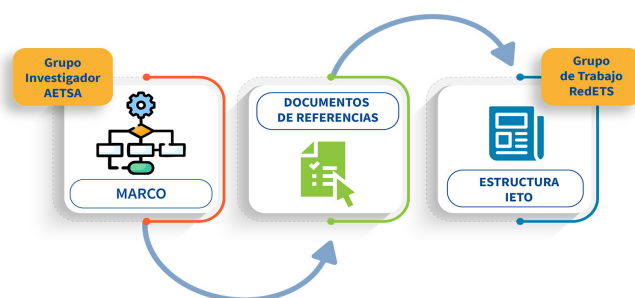
- Contribuir con su experiencia y conocimientos especializados en ETS y tecnologías ómicas.
- Facilitar y compartir documentos e información relevante, no identificados previamente mediante la búsqueda bibliográfica y las encuestas.
- Revisar las diversas tareas y los subproductos desarrollados durante la creación de la guía metodológica.
- Participar en el panel de consenso RAM para definir los aspectos o elementos a tener en cuenta en la ETS relacionadas con las tecnologías ómicas.

La tarea del *grupo investigador AETSA*, además del desarrollo del presente documento metodológico y coordinación del proyecto, consistió en establecer la estructura de la plantilla para los informes de evaluación de tecnología ómica.

4. Diseño de la estructura de la plantilla de un informe de evaluación de tecnologías ómicas (IETO)

El grupo investigador de AETSA se encargó de seleccionar los elementos o aspectos a evaluar del marco que se incluirían en los informes de ETS ómicas (IETO), así como de definir la estructura, es decir, qué apartados deberían contener estos IETO, basándose en los documentos de referencia (Figura 2).

Figura 2. Procedimiento metodológico para la elaboración de la estructura modelo de un Informe de Evaluación de Tecnologías Ómicas (IETO)



Nota: Figura sacada de la presentación para el Taller para la evaluación de pruebas genéticas/genómicas

Identificación de documentos de referencia

Dada la importancia de los avances realizados en el ámbito de la ETS y en concreto las tecnologías sanitarias emergentes y entre ellas las tecnologías ómicas con un gran componente de innovación en su desarrollo, se ha considerado de interés tomar como documentos metodológicos de referencia para la elaboración de la estructura de la plantilla de un IETO:

- Guía de procedimientos de Plan de Actuaciones en la Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS) (20).
- Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias (19).
- Actualización de la Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN) (4).

- Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (16).

A partir del marco de evaluación generado y teniendo en cuenta los documentos de referencia previos, el grupo investigador de AETSA elaboró una plantilla para la estructura de los IETO. El grupo investigador desempeñó un papel crucial en el proceso al seleccionar cuidadosamente los aspectos o elementos a evaluar del marco que se incorporarían en la plantilla de un informe final ETS ómicas. Para llevar a cabo esta tarea, realizaron varias reuniones en las que discutieron detenidamente los documentos de referencia y llegaron a consensos sobre qué aspectos serían esenciales para la generación de los IETO. Este proceso de selección, basado en discusiones y acuerdos colectivos, garantizó la incorporación de los aspectos a evaluar más pertinentes y actualizados en la plantilla de los informes finales, incluyendo los apartados, su denominación y contenido. Esta propuesta fue revisada por el grupo de trabajo RedETS (Figura 2). La plantilla de la estructura del informe se recoge en el Anexo 8.

5. Extracción de los datos

La extracción de datos se llevó a cabo por pares independientes (PGS y LAC). En primer lugar, se extrajo información general de los estudios localizados por búsqueda primaria e incluidos en el informe (autor, año de publicación, país o área de implementación analizada, tipo de estudio, características según el tipo de estudio y objetivo). En segundo lugar, se dividieron los estudios incluidos localizados tanto por búsqueda primaria como secundaria en dos tipos en función del tipo de información extraída: estudios sobre los aspectos a evaluar o elementos de las pruebas ómicas (los elementos analizados posteriormente se dividirán en secciones, categorías, dominios y subdominios) y estudios que se centraban en determinar los distintos tipos de aproximaciones para la ETS ómicas.

Los aspectos o elementos extraídos de la RS para la ETS ómicas fueron los que se utilizaron para elaborar la primera propuesta del marco de evaluación (ver Figura 1, pág. 35). Para identificar estos aspectos o elementos en los estudios incluidos de la literatura revisada, se aplicó un proceso de consenso y síntesis temática adaptada. La síntesis temática es un método para identificar temas cualitativos en los estudios incluidos en una RS (32). El proceso de consenso incluyó reuniones, la toma de notas abiertas, un proceso estructurado de clasificación jerárquica de los diferentes elementos o aspectos a evaluar detectados en distintos niveles (secciones, categorías y dominios y subdominios).

Posteriormente, este marco de evaluación a través de dos encuestas fue valorado por un grupo de expertos en el ámbito de las tecnologías ómicas y representantes de asociaciones de pacientes. Se incorporaron al marco de

evaluación aquellas sugerencias consensuadas por el grupo investigador de AETSA. La nueva versión del marco de evaluación fue analizada mediante la utilización del método RAM de dos rondas para la elección definitiva de los aspectos o elementos que constituirán el marco de evaluación de esta guía GOM (Figura 1).

Por último, de las reuniones del grupo investigador de AETSA, se determinó de forma definitiva la estructura de la plantilla de los IETO (ver Figura 2 y Anexo 8)

6. Evaluación de la calidad metodológica

La calidad de los estudios incluidos se evaluó de forma independiente por dos investigadoras (PGS y LAC) resolviéndose las discrepancias en la evaluación mediante consenso. Se usaron diferentes herramientas para la evaluación de la calidad dependiendo del tipo de estudio. Para la evaluación de la calidad de las RS se usó la herramienta AMSTAR-II (33), para la evaluación de la calidad de las revisiones narrativas se usó la herramienta SANRA (34), y para la evaluación de la calidad de las entrevistas y paneles de expertos se usó la *checklist* publicada por Humphrey-Murto (35). En el caso de revisiones que incluyeran además entrevistas o paneles de expertos, se evaluaron por separado ambos elementos.

Dado que esta revisión metodológica no incluye una síntesis cuantitativa de resultados clínicos ni se estructura bajo un enfoque PICO clásico, sino que se ha desarrollado conforme al marco PICO-D, no se ha considerado pertinente aplicar el sistema GRADE para valorar la certeza de la evidencia. En su lugar, se han empleado herramientas específicas y adaptadas al tipo de estudio incluido, como se detalla en esta sección.

Resultado

1. Resultado de la revisión sistemática

1.1. Resultado de la búsqueda

Un total de 938 estudios fueron identificados en la búsqueda inicial. Tras eliminar duplicados, se obtuvieron 878 estudios potencialmente relevantes. Se realizó una primera selección en base a título y resumen, descartándose inicialmente 820 por no cumplir con los criterios de selección. De los 58 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 23 para su análisis en este desarrollo metodológico. A partir de la búsqueda secundaria o manual se identificaron e incluyeron en este informe un total de 17 recursos. El diagrama de flujo se muestra en el Anexo 2.

Por último, en la actualización de la búsqueda, se identificaron 426 estudios, tras eliminar duplicados, se redujeron a 411 estudios potencialmente relevantes, tras la selección en base a título y resumen, descartándose inicialmente 388 por no cumplir con los criterios de selección. De los 23 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 3 para su análisis. El diagrama de flujo se muestra en el Anexo 3.

1.2. Descripción general de los estudios incluidos

En la Tabla 2, 3 y 4 se detallan las características generales de los estudios incluidos localizados en la búsqueda bibliográfica (36-78) para la identificación de las diferentes guías y/o propuestas metodológicas para definir un marco de evaluación actualizado relacionado con la elaboración de ETS. Los estudios localizados en la búsqueda bibliográfica incluidos en este informe se pueden dividir en tres tipos: estudios que proporcionan información sobre algunas de los aspectos a evaluar o elementos (36-41,43-58,60-78), estudios que proporcionan información sobre los enfoques de la ETS ómicas (36,38,39,49,50,54,55,57,65) y otros estudios que proponen marcos de evaluación (36,38,39,41,46,52,54-57,59,62,65,67-70,72). Cabe destacar que en una serie de estudios (46,54,65,69) identificados en la RS se han localizado otros marcos anteriores de evaluación de ETS ómicas.

En la Tabla 4 se detallan las características generales de los estudios localizados e incluidos en la actualización de la búsqueda (76-78).

Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda en bases de datos y búsqueda complementaria)

Autor, año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
Gudgeon et al., 2007 (36)	RN (validada)	RN (descripción de metodología ACCE de un informes de evaluación de test genéticos (2 investigadores analistas): documento resumen, panel de expertos, RS, resúmenes cuantitativos (meta-análisis), proceso iterativo para recopilar datos, revisión de estos resúmenes por el panel de expertos, respuesta a las 44 preguntas cualitativas ACCE mediante una combinación de opiniones de expertos y la revisión de la literatura publicada y no publicada redactadas por el analista y revisadas por el equipo analítico y los expertos colaboradores, búsqueda de consenso mediante discusiones adicionales, revisión del informe final por revisores externos con conocimientos sobre pruebas genéticas, pero que no conocían específicamente los trastornos/pruebas en cuestión. Incorporación de sus comentarios en el informe final)	Marco de Evaluación / Aspectos o elementos	Descripción del modelo de ACCE rápido e informar de la primera experiencia en el uso de la estructura del ACCE para guiar las revisiones sistemáticas para la evaluación rápida de las pruebas genéticas emergentes
Kroese et al., 2007 (37)	RN	NA	Aspectos o elementos	Breve descripción de la experiencia de evaluación de pruebas genéticas de la Red de Pruebas Genéticas del Reino Unido (UKGTN)
Zimmern et al., 2007 (38)	RN	NA	Enfoques EGAPP / Aspectos o elementos	Revisar la práctica actual de evaluación de pruebas genéticas, destacando las limitaciones y los retos futuros en este ámbito de la salud pública
Teutsch et al., 2009 (39)	RN	NA	Enfoques EGAPP / Aspectos o elementos	Descripción de los procesos llevados a cabo por EGAPP y de los métodos y enfoques específicos utilizados por el grupo de trabajo de la EGAPP (EWG) para evaluar las pruebas genéticas y otras aplicaciones genómicas para la práctica clínica y de salud pública en los Estados Unidos

Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda en bases de datos y búsqueda complementaria) (continuación)

Autor, año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
Beaulieu et al., 2010 (40)	RS	RS (BD: <i>PubMed</i> , <i>Web of Science</i> and <i>Embase</i> databases; n = 15)	Aspectos o elementos	Identificación y descripción de los parámetros clave para llevar a cabo una evaluación de pruebas farmacogenómicas
Botkin et al., 2010 (41)	RN / Grupo de trabajo	Grupo de Trabajo (EWG) de Evaluación de las Aplicaciones Genómicas en la Práctica y la Prevención (EGAPP) de <i>Public Health Genomics</i>	Marco de Evaluación / Aspectos o elementos	Descripción del marco utilizado por el Grupo de Trabajo (EWG) de Evaluación de las Aplicaciones Genómicas en la Práctica y la Prevención (EGAPP) de <i>Public Health Genomics</i> , <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC) de Estados Unidos. Este marco permite categorizar y ponderar los resultados relacionados con la salud aplicados a las tecnologías genómicas en la práctica clínica y, desarrollar recomendaciones para la toma de decisiones
Parker et al., 2010 (42)	RS	RS (BD: <i>PubMed</i> ; n = 45) y evaluación independiente de 3 investigadores la calidad de los artículos utilizando QUADOMICS	Método de medición de la calidad de los estudios de las tecnologías basadas en la "ómica" estructura Guía	Evaluar la aplicabilidad y consistencia de QUADOMICS que es una adaptación de QUADAS (una herramienta de evaluación de la calidad para su uso en revisiones sistemáticas de estudios de precisión diagnóstica), que tiene en cuenta los retos particulares que presentan las tecnologías basadas en la "ómica"
Djalalov et al., 2011 (43)	RS	RS (PubMed, Medline, Proquest, LexisNexis, Expanded Academic Index, The Harvard Review of Economic Analyses (http://www.hsph.harvard.edu/cearegistry/), <i>PsycINFO</i> , <i>National Institute for Clinical Excellence</i> (http://www.nice.org.uk), y <i>the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (http://www.cadth.ca/index.php/en/home ; n = 26)	Aspectos o elementos: evaluación económica	Evaluación de la calidad mediante una herramienta validada (<i>Quality of Health Economic Studies</i>) de las evaluaciones económicas de las intervenciones genéticas publicadas entre 2004-2009 detectadas en una revisión sistemática

Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda en bases de datos y búsqueda complementaria) (continuación)

Autor, año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
Sun et al., 2011 (44)	RS / Debates del grupo de trabajo	RS (BD: <i>Medline</i> , <i>Embase</i> , <i>CINAHL</i> , <i>PsycINFO</i> , la Biblioteca <i>Cochrane</i> y búsquedas en los sitios web de las agencias gubernamentales (por ejemplo, <i>AHRQ</i> y <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>) y en los grupos de evaluación de tecnologías). Debates (reuniones y teleconferencias: 2 reuniones presenciales en la <i>AHRQ</i>) de un grupo de trabajo de expertos y partes interesadas en la evaluación de las pruebas genéticas (patólogos, genetistas, directores de laboratorios clínicos, diagnosticadores, metodólogos / bioestadísticos, reguladores, desarrolladores de pruebas e investigadores académicos; pertenecientes a sociedades profesionales y médicas, agencias federales, pagadores, planes de salud, miembros de comités asesores, proveedores de atención, fabricantes y grupos de evaluación de tecnología y expertos internacionales). Estudio de casos de pruebas seleccionados	Aspectos o elementos: validez analítica	Desarrollo de cuatro objetivos relacionados con las pruebas genéticas: (1) Evaluar la viabilidad de explicar o hacer más comprensible un marco integral o un conjunto de marcos utilizados para evaluar pruebas genéticas (2) Recomendar un enfoque sistemático de búsqueda de literatura para evaluar la validez analítica (3) Evaluar si es factible aplicar los criterios de calificación de calidad existentes a los estudios de validez analítica de pruebas genéticas y existe una herramienta de calificación de calidad óptimo para estos estudios de validez analítica (4) Identificar las lagunas existentes en la evidencia sobre la validez analítica y recomendar enfoques para superar esas lagunas
Assasi et al., 2012 (45)	RS	RS (BD: <i>Medline</i> , <i>Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations</i> , <i>Embase</i> (Ovid), la base de datos HTA de EBM, PubMed, la Biblioteca <i>Cochrane</i> de Wiley, la base de datos <i>Health Economic Evaluation</i> y la base de datos HTA del <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; la literatura gris en los sitios web de las agencias de HTA seleccionadas; n estudios incluidos = 15)	Aspectos o elementos: evaluación económica	Revisión sistemática de los métodos utilizados en las evaluaciones económicas (EE) incluidas en las de la tecnología sanitaria (ETS) de las tecnologías de pruebas genéticas (TG)

Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda en bases de datos y búsqueda complementaria) (continuación)

Autor, año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
Lin <i>et al.</i> , 2012 (46)	RS	RS (BD: <i>Medline</i> n estudios incluidos = 15 y Marcos existentes para evaluar la base de evidencia para pruebas genómicas)	Enfoques de HTA / Aspectos o elementos	Desarrollar un marco pragmático que proporcione un lenguaje común y puntos de referencia para los diferentes actores involucrados y así evaluar la evidencia y las brechas de evidencia en las pruebas genómicas, con el fin de facilitar la toma de decisiones informadas
Husereau <i>et al.</i> , 2014 (47)	RN (estructurada) / Encuesta / Entrevista	RN (BD: PubMed Medline y CADTH <i>Web site</i>) Cuestionario rápido informal <i>Workshop</i> de entrevistas de panel de expertos (en evaluación económica y HTA nacionales e internacionales; n = 10)	Aspectos o elementos: Aspectos económicos	Descripción de cuestiones específicas relevantes para la evaluación económica de la medicina personalizada (MP) basada en el diagnóstico y evaluación si la guía actual canadiense para la evaluación económica es suficiente para apoyar la toma de decisiones para las intervenciones de la MP
D'Andrea <i>et al.</i> , 2015 (48)	RS	RS (BD: <i>Medline</i> , <i>Embase</i> , <i>NHS Health Economic Evaluations Database</i> , la base de datos HTA, el Registro de Análisis de Coste-Efectividad (CEA) y la base de datos Cochrane; n estudios incluidos = 128 EEs y 11 ERs)	Aspectos o elementos: Evaluación económica	Determinación del coste-benéfico de las pruebas genéticas a través de una revisión sistemática de las EE primarias y RS de EE (revisiones económicas, ERs) de los programas de pruebas genéticas y farmacogenéticas predictivas
Barna <i>et al.</i> , 2018 (49)	RN (estructurada)	RN (literatura científica y gris disponible en inglés y francés (los informes en otros idiomas se exploraron resumidamente), estructurada en torno a un marco de cinco fases: (i) Identificación de la pregunta de investigación (ii) Identificación de los estudios relevantes (iii) Selección de los estudios (iv) Cotejar, resumir y comunicar los resultados (v) Consulta (7); n estudios incluidos = 25 con 17 MAAAs)	Aspectos o elementos	Determinar los métodos de HTA para evaluar los ensayos multianalíticos con análisis algorítmicos (MAAAs) que incorporan los resultados combinados de marcadores circulantes y clínicos, incluyendo fuentes basadas en ómicas, con fines diagnósticos y/o pronóstico

Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda en bases de datos y búsqueda complementaria) (continuación)

Autor, año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
Pitini et al., 2018 (50)	RS	RS (BD: <i>Pubmed, Scopus, ISI Web of Knowledge, Google Scholar</i> y <i>Google</i> , y los sitios web de las principales agencias gubernamentales y organizaciones de investigación que participan en la evaluación de las pruebas genéticas; n estudios incluidos = 29)	Enfoques HTA / Aspectos o elementos	Identificar y comparar los marcos de evaluación existentes para las pruebas genéticas a través de una RS
Chou et al., 2019 (51)	RS / Panel expertos (Delphi) / pruebas piloto / implementación	RS (BD: <i>Medline</i> , búsquedas en Internet de literatura gris para identificar pautas/recomendaciones disponibles y las mediciones publicadas) y entrevistas a varios expertos clave en genética para obtener otras mediciones y estándares da lugar a lista exhaustiva de 61 medidas y estándares. Delphi modificado a través de un panel de expertos (n = 24) para clasificar las métricas. Pruebas piloto de validez de las métricas seleccionadas Implementaron las métricas en una región de los Estados Unidos para evaluar la viabilidad de la implementación y difusión	Aspectos o elementos: Aspectos organizacionales	Identificar y desarrollar un conjunto de métricas que se incluirán en una herramienta de evaluación de servicios genéticos, en relación con su calidad y su coste-efectividad, lo cual estimulará la investigación de servicios de salud orientada a los resultados en genética médica y genómica
Pitini et al., 2019 (52)	RS / Panel expertos (Delphi)	RS (BD: <i>PubMed, Scopus, ISI Web of Knowledge, Google Scholar</i> y <i>Google</i> , y los sitios web de las principales agencias gubernamentales y organizaciones de investigación que participan en la evaluación de las pruebas genéticas; n estudios incluidos = 29). Panel de expertos (Metodología Delphi 3 rondas; n = 55 miembros de GENISAP: 34 médicos, 20 biólogos y 1 economista)	Marco de Evaluación / Aspectos o elementos	Desarrollo de un marco para la evaluación integral de las pruebas genéticas que incluya la evaluación de la prestación de servicios
Simeonidise et al., 2019 (53)	RS	RS (BD: <i>PubMed, PharmGKB</i> , Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC®), y las pruebas genómicas reembolsadas por el programa estadounidense <i>Medicare</i> ; n estudios incluidos = 96)	Aspectos o elementos: Aspectos económicos	Identificar las intervenciones guiadas por la genómica que podrían ser adoptadas y reembolsadas por los sistemas sanitarios nacionales. Además, en el estudio identificaron los factores subyacentes que determinan la amplia adopción de las intervenciones guiadas por la genómica en la práctica clínica, con el fin de identificar posibles criterios de reembolso

Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda en bases de datos y búsqueda complementaria) (continuación)

Autor, año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
Hoxhaj et al., 2021 (54)	RS	RS (BD: <i>PubMed</i> , <i>Scopus</i> , <i>Web of Science</i> y <i>Embase</i> , y una investigación documental en los repositorios de las agencias de HTA; n estudios incluidos = 23 que incluían 22 marcos que abordaban tecnologías genéticas y/o genómicas)	Enfoques de HTA / Aspectos o elementos	Identificación los marcos de evaluación de valor existentes utilizados por los responsables de la evaluación de tecnologías sanitarias (HTA) para la evaluación de las tecnologías ómicas mediante una revisión sistemática.
Norris et al., 2021 (55)	RN	RN (búsqueda por pares de todas las solicitudes enumeradas en el sitio web del MSAC para identificar las solicitudes potencialmente relevantes Criterios de inclusión: i) Prueba genética o genómica para una condición hereditaria ii) Fueron consideradas por el MSAC en o después de su reunión de marzo de 2016 (cuando la Proforma CUC estaba disponible) iii) Había un documento de resumen público (PSD) disponible en el sitio web del MSAC en el momento de la búsqueda inicial (enero de 2021) o actualizada (abril de 2021); n estudios incluidos = 10)	Enfoques de HTA / Aspectos o elementos: perspectiva del paciente / aspectos sociales	Valoración de la necesidad de una mayor evolución del enfoque del MSAC australiano para la evaluación de las pruebas genéticas y genómicas para las condiciones hereditarias, y para las pruebas genómicas en general mediante una revisión y síntesis narrativa de la información extraída de todas las evaluaciones del MSAC de pruebas genéticas para condiciones hereditarias completadas desde 2016 hasta 2021, independientemente del enfoque de HTA utilizado
Pitini et al., 2021 (56)	RS (actualización)	RS (BD: <i>Pubmed</i> , <i>Scopus</i> , <i>ISI Web of Knowledge</i> , <i>Google Scholar</i> y <i>Google</i> , y los sitios web de las principales agencias gubernamentales y organizaciones de investigación que participan en la evaluación de las pruebas genéticas; n estudios incluidos = 29 + 1)	Enfoques HTA / Aspectos o elementos	Actualización de la revisión sistemática de 2018, cuyo objetivo era identificar y comparar los marcos diseñados <i>ad hoc</i> para la evaluación de pruebas genéticas

Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda en bases de datos y búsqueda complementaria) (continuación)

Autor, año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
Villari et al., 2021 (57)	RN o análisis conceptual / metodológico	Se trata un capítulo que ofrece un análisis conceptual sobre la evaluación de aplicaciones genómicas predictivas desde la perspectiva de la salud pública y la medicina personalizada, abordando la validez analítica y clínica, utilidad clínica, evaluación económica y aspectos organizativos y formativos, según los principios del <i>Health Technology Assessment</i> (HTA). No es una revisión sistemática ni una scoping review, sino un análisis metodológico y de recomendaciones para la implementación de este tipo de tecnologías en la práctica clínica y de salud pública	Enfoques de HTA / Aspectos o elementos	Descripción, utilizando la perspectiva de la salud de la población y el punto de vista de la salud pública, de los procesos de evaluación existentes para facilitar la implantación de las aplicaciones genéticas / genómicas con eficacia y rentabilidad demostradas. Esta descripción incluye una discusión crítica de las RS de las evaluaciones económicas completas de las aplicaciones genéticas / genómicas para identificar todos los programas sanitarios viables que implican un uso definido de una aplicación genética / genómica concreta y para reconocer qué programas sanitarios pueden maximizar el valor de esa aplicación genética / genómicas con eficacia y rentabilidad demostradas que deberían implementarse y convertirse en derechos de los ciudadanos
Walcott et al., 2021 (58)	SR (scope review)	SR (BD: <i>Medline, Embase, and Web of Science (Ovid)</i>). Estrategia de búsqueda en consonancia con la metodología de Arksey y O'Malley y la extensión de los Elementos de Información Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA-ScR). Se utilizó el modelo FT para guiar la estrategia de búsqueda. Consta de seis dominios de eficacia: eficacia técnica (es decir, rendimiento del laboratorio), eficacia de la precisión diagnóstica (es decir, sensibilidad y especificidad clínicas), eficacia del pensamiento diagnóstico (es decir, impacto en el proceso de diagnóstico del clínico), eficacia terapéutica (es decir, impacto en el manejo clínico), eficacia del resultado del paciente (es decir, beneficio del paciente) y eficacia del resultado social (es decir, coste-beneficio, coste-efectividad, aceptabilidad social). A los efectos de esta revisión, la utilidad clínica se definió para incluir la eficacia del pensamiento diagnóstico, la eficacia terapéutica y la eficacia de los resultados para el paciente; n estudios incluidos = 194	Aspectos o elementos: Utilidad clínica	Caracterización de los enfoques utilizados para medir la utilidad clínica de las pruebas genéticas, lo cual ayudará a estandarizar los métodos para medir la utilidad clínica y, como consecuencia, permitirán evaluaciones más sólidas de las pruebas genéticas

Abreviaturas: ACCE: Validez Analítica, Validez Clínica, Utilidad Clínica, Implicaciones Éticas, Legales y Sociales; AHRQ: del inglés "Agency for Healthcare Research and Quality"; BD: Base de Datos; EGAPP: acrónimo del inglés "Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention", en castellano, Evaluación de las Aplicaciones Genómicas en la Práctica y la Prevención; HTA: del inglés "Health Technology Assessment", en castellano evaluación de tecnología sanitaria; MSAC: Comité Asesor de Servicios Médicos; RN: Revisión Narrativa; RS: Revisión Sistemática; NA: No aplica

Tabla 3. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda manual o secundaria)

Autor y año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
Burke & Zimmer 2007 (59)	Informe / Guía	Literatura gris específica	Marco de Evaluación / Aspectos o elementos	<p>Proponer un enfoque de la evaluación de las pruebas genéticas que amplíe y supere el marco del ACCE. En él se aclaran algunos conceptos clave del proceso de evaluación y se propone el uso de medidas de calidad sanitaria en la evaluación de una prueba genética y de los servicios asociados</p> <p>El marco ampliado propuesto, al incorporar medidas de calidad sanitaria, nos permite identificar diferentes componentes de la utilidad clínica e incorporar una consideración de las implicaciones éticas, legales y sociales en el proceso de evaluación</p>
Kroese et al., 2007 (60)	Debate en grupo	<p>Reunión internacional de expertos organizada en el Reino Unido por el Laboratorio Nacional de Referencia Genética (Manchester) y la Unidad de Genética de Salud Pública. La reunión contó con participantes invitados de países miembros de la OCDE con experiencia en evaluación de pruebas genéticas, evaluación de tecnologías sanitarias, política sanitaria e investigación</p> <p>Asistieron representantes de un total de 17 países miembros</p> <p>Reunión distribuida en varias sesiones informativas en dos días consecutivos 26 y 27 de junio 2006, en Manchester, UK</p> <p>Después de 3 sesiones y una plenaria, los expertos se distribuyeron en cuatro grupos y se les pidió que examinen y debatan las cuestiones planteadas en sesiones anteriores</p> <p>Cada grupo tuvo un moderador y un relator, que se encargó de elaborar un resumen de los puntos principales y una breve presentación al final de la reunión</p>	Aspectos o elementos: Validez clínica / Utilidad clínica	<p>El informe proporciona una visión general del estado actual de las pruebas genéticas y su papel en la práctica clínica, así como los desafíos y limitaciones asociados con la evaluación de la validez clínica y la utilidad clínica de las pruebas genéticas</p> <p>El informe también incluye una discusión detallada de los métodos y criterios utilizados para evaluar las pruebas genéticas, incluido el diseño del estudio, el análisis de datos y la interpretación de los resultados</p> <p>Finalmente, el informe identifica áreas clave para la investigación futura y destaca la necesidad de una colaboración continua entre las partes interesadas para garantizar que las pruebas genéticas se utilicen de manera segura, efectiva y ética</p>

Tabla 3. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda manual o secundaria) (continuación)

Autor y año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
OECD 2007 (61)	Informe técnico (recomendaciones)	NA	Aspectos o elementos: Control de calidad	<p>Establecer directrices internacionales para promover estándares mínimos, facilitar el reconocimiento mutuo de los marcos de aseguramiento de calidad y fortalecer la cooperación internacional en pruebas genéticas moleculares</p> <p>La Parte Uno contiene los principios aplicables al aseguramiento de calidad, junto con las Mejores Prácticas adoptadas por la OCDE. Estos principios aseguran la competencia en la realización e informe de pruebas genéticas moleculares, así como la formación del personal de laboratorio</p> <p>La Parte Dos proporciona anotaciones explicativas que desarrollan estos principios y Mejores Prácticas</p> <p>Además, se incluye un glosario de términos y una lista de publicaciones relevantes</p>
Becker <i>et al.</i>, 2011 (62)	RN estructurada / Documento de posición y antecedentes técnicos	<ul style="list-style-type: none"> • RN estructurada, (BD: PubMed, <i>Social Science Citation Index</i> y bases de datos HTA, pero se centraron especialmente en revisiones, informes, documentos de consenso y referencias relevantes) porque: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiene una estructura organizada por temas: evaluación clínica, utilidad, regulación e implicaciones éticas • Utiliza fuentes seleccionadas de forma dirigida, pero sin criterios formales de inclusión/exclusión* • Integra y analiza los marcos conceptuales y normativos (ACCE, EGAPP, Wilson & Jungner)* • Sirve como base técnica para las recomendaciones oficiales Becker <i>et al.</i>, 2011 constituye el documento base técnico y el de van El <i>et al.</i>, 2011, el documento de consenso y recomendaciones derivado del anterior 	Enfoques de HTA	Proporcionar un marco conceptual, metodológico y normativo para evaluar la relevancia, utilidad clínica y posibilidades de implementación de pruebas genéticas en trastornos comunes desde una perspectiva de salud pública

Tabla 3. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda manual o secundaria) (continuación)

Autor y año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
<p>van El & Cornel 2011 (63)</p>	<p>RN / Documento de posición / <i>Expert opinion</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Documento de consenso, antecedentes y recomendaciones elaborado por el Comité de Políticas Públicas y Profesionales de la Sociedad Europea de Genética Humana (ESHG), con el apoyo de EuroGentest y de otros actores clave • RN (literatura relevante y antecedentes científicos) • El documento fue debatido en talleres (2007-2008) y enviado a consulta en 2009 e incorpora aportaciones de expertos y de actores relevantes en Europa. El texto final refleja el consenso y las recomendaciones de la comunidad científica europea de genética humana sobre el uso de las pruebas genéticas en trastornos comunes desde una perspectiva de salud pública 	<p>Aspectos o elementos: Validez analítica / Validez Clínica / Utilidad Clínica / Implicaciones éticas, legales</p>	<p>El objetivo de este estudio es analizar el papel de las pruebas genéticas en la detección y manejo de trastornos comunes en el ámbito de la salud pública</p> <p>Las recomendaciones de la Sociedad Europea de Genética Humana buscan establecer pautas claras y prácticas sobre el uso de las pruebas genéticas en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades genéticas comunes</p> <p>Se busca promover la implementación efectiva de las pruebas genéticas en el contexto de la salud pública, con el objetivo de mejorar la detección temprana, el asesoramiento genético y el manejo de enfermedades genéticas en la población en general</p> <p>Este artículo proporciona una visión detallada de estas recomendaciones y su relevancia en el campo de la genética humana</p>

Tabla 3. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda manual o secundaria) (continuación)

Autor y año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
Iniciativa EUROAGENTEST2 2011-2013 (64)	Proyecto europeo / Grupos de debate / Talleres	Diez talleres en diversos países europeos con objeto de ayudar a los laboratorios a elaborar un sistema de calidad y obtener la acreditación	Aspectos o elementos: Acreditación laboratorio	El objetivo del proyecto EUROAGENTEST2, financiado con fondos europeos, consiste en promover la armonización y la normalización de las técnicas de análisis genético mediante la elaboración de normativas de calidad, la coordinación de la formación de profesionales y la divulgación de información para profesionales y pacientes
Morrison et al., 2012 (65)	RN	Los resultados se basan en una búsqueda bibliográfica limitada recopilada en febrero de 2012.	Enfoques de HTA/ Aspectos o elementos	Identificación los marcos de evaluación de pruebas genéticas existentes y los criterios comúnmente utilizados
Buchanan et al., 2013 (66)	RN (estructurada)	RN (BD: <i>Embase, Medline, Econlit, the National Health Service Economic Evaluation Database, UK National Health Service Health Technology Assessments, y the Cochrane Library</i> , Referencias metodológicas de los retos asociados clasificados en 3 categorías: 1) La realización de evaluaciones económicas de tecnologías genómicas 2) La comunicación de los resultados de las evaluaciones económicas de las tecnologías genómicas 3) La traslación de las tecnologías genómicas a la práctica clínica; n estudios incluidos = 52 Fecha: 01/01/1990 a 16/04/2013)	Aspectos o elementos: Evaluación económica	Revisión estructurada de la literatura de la evaluación económica de la salud en genómica y resumen de las cuestiones metodológicas asociadas a la realización de evaluaciones económicas de intervenciones genómicas Se Identifica las cuestiones o retos en las que hay consenso sobre las posibles soluciones y aquellas en las que hay incertidumbre y se requiere más investigación, proporcionando orientación para los economistas de la salud que realicen evaluaciones económicas de las intervenciones genómicas en el futuro
Veenstra et al., 2013 (67)	RN (estructurada) / Documento metodológico y actualización de procesos	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión metodológica estructurada basada en la experiencia acumulada, la revisión de la literatura, los marcos conceptuales (ACCE, USPSTF, GRADE) y el análisis de procesos • Se menciona el uso de búsquedas en BD: PubMed, Google, HuGENet, y bases de datos de RS para identificar evidencia y revisiones existentes) • Desarrollo iterativo mediante consenso del grupo EGAPP, con aportaciones de expertos, revisión de revisiones existentes, y aplicación de modelos de decisión 	Enfoque EGAPP/ Aspectos o elementos	Marco actualizado de los métodos utilizados por el Grupo de trabajo de aplicación de pruebas genómicas en la práctica clínica (EGAPP) para la formulación de recomendaciones basadas en la evidencia para pruebas genómicas en la era del secuenciado completo del genoma Este marco puede ayudar a los clínicos y a los responsables de la toma de decisiones a evaluar la relevancia y la eficacia de la información genómica para la toma de decisiones clínicas

Tabla 3. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda manual o secundaria) (continuación)

Autor y año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
Plun-Favreau et al., 2016 (68)	RN / Documento de posición y análisis de políticas públicas	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis argumentativo basado en la revisión de la literatura, la experiencia de los autores, en estudios de caso (Oncotype DX y KRAS) y en experiencias de implementación en distintos países como Europa y Canadá • RN (se citan múltiples referencias bibliográficas, n = 47, incluyendo estudios clínicos, informes de HTA, documentos de política sanitaria y literatura científica). No se menciona explícitamente el uso de bases de datos 	Enfoques de HTA / Aspectos o elementos	<p>Abordar los desafíos y barreras que existen en la integración de las pruebas moleculares en la práctica clínica y en los sistemas de atención médica en Europa</p> <p>El artículo considera las perspectivas de diferentes actores involucrados, como pacientes, pagadores de atención médica, profesionales de la salud y fabricantes, en la provisión de una plataforma de pruebas moleculares centrada en el paciente y respaldada por la investigación</p> <p>A través del análisis de casos específicos y basándose en la experiencia de países que han integrado con éxito las pruebas moleculares en la práctica clínica, se discuten las evoluciones necesarias en políticas y evaluación de tecnologías de salud para garantizar que los pacientes tengan un acceso equitativo a pruebas moleculares apropiadas</p>
Berg et al., 2017 (69)	Debate en grupo (Marco de evidencia para las pruebas genéticas / informe)	Cinco reuniones con debates y deliberaciones del comité de 17 miembros convocado por las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina a petición de la Oficina de Asuntos Sanitarios del Departamento de Defensa (DoD) de Estados Unidos. Búsquedas bibliográficas específicas y se recopiló información de fuentes científicas, profesionales y federales relevantes	Marco de Evaluación / Aspectos o elementos	<p>Descripción del marco desarrollado por un comité convocado por las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina a petición de la Oficina de Asuntos Sanitarios del Departamento de Defensa (DoD) de Estados Unidos para la toma de decisiones en relación con el uso de pruebas genéticas en la atención clínica</p> <p>Además, en este marco este comité debe proporcionar recomendaciones para avanzar en el desarrollo de una base de evidencia adecuada para que las pruebas genéticas mejoren la atención y el tratamiento de los pacientes. El marco del comité se centra en principios generales de utilidad clínica que son pertinentes para cualquier tecnología genética</p>

Tabla 3. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda manual o secundaria) (continuación)

Autor y año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
Orlando et al., 2018 (70)	Debate en grupo (Marco para evaluar la aplicación de intervenciones de medicina genómica en la atención clínica)	Grupo de trabajo sobre medidas comunes (El CMG) de la red IGNITE, compuesto por 23 miembros (representantes de cada proyecto, además de los afiliados de IGNITE interesados) se reunió dos veces al mes vía WebEx El CMG estableció un proceso de identificación de medidas comunes, definió medidas comunes, definió los pasos para evaluarlas y proyectos similares	Aspectos o elementos: Percepción social de la prueba ómica (Educación)	Este artículo describe los esfuerzos de la red <i>Implementing Genomics in Practice</i> (IGNITE) para promover (i) Una comprensión más amplia de la investigación sobre la implementación de la medicina genómica (ii) El intercambio de los conocimientos generados en la red. Desarrollo de procesos para identificar constructos valiosos para la aplicación de la medicina genómica y codificar los mismos en un modelo Estos recursos están disponibles gratuitamente para facilitar la generación y el intercambio de conocimientos
Hayeems et al., 2020 (71)	SR / Entrevista / Cuestionario / Panel de expertos	SR (BD: <i>Ovid Medline, Embase y Web of Science</i> ; n estudios incluidos = 52; Fecha: 2015 y 2017) y otra literatura Entrevistas semiestructuradas (35 de 125 clínicos contactados: pediatras, médicos genetistas y asesores genéticos de la División de Genética Clínica y Metabólica del y Genética Metabólica del Hospital para Niños Enfermos de Toronto (Canadá), subespecialistas afiliados a centros de atención terciaria que solicitan habitualmente pruebas genéticas) Encuesta transversal (113 de 570 participantes contactados: 20 pediatras, 24 médicos genetistas, 24 asesores genéticos y 45 subespecialistas). Deliberaciones con un panel de expertos y el equipo de desarrollo (11 de 14 miembros contactados con experiencia en genética clínica pediátrica y de adultos y en asesoramiento genético, a nivel nacional e internacional)	Aspectos o elementos: Utilidad Clínica	Desarrollar y validar un marco conceptual denominado C-GUIDE (<i>the Clinician-reported Genetic testing Utility InDEx</i>) para definir la utilidad clínica de las pruebas genéticas desde la perspectiva de los médicos y desarrollar una nueva medida de resultados que haga operativo este concepto

Tabla 3. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda manual o secundaria) (continuación)

Autor y año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
Augustovski <i>et al.</i> , 2021 (72)	RS / Cuestionario / Debate en grupo	<p>RS (BD: <i>Medline</i>, LILACs, <i>Google Scholar</i>, <i>Google</i>, <i>Tripdatabase</i>; n estudios incluidos = 20; Fecha: enero de 2000 a julio de 2019</p> <p>Cuestionario elaborado <i>ad hoc</i>: basado en la revisión de la literatura</p> <p>Debate en grupo a través del taller presencial de un día de duración con las partes interesadas 30 participantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5 Representantes de oficinas gubernamentales 5 Pagadores públicos o privados. 4 Agencias de HTA 8 Mundo académico 2 Representantes de cámaras de productores de tecnología 4 Productores de tecnología 2 Representantes de una sociedad científica 1 Representante de un programa de defensa del paciente <p>Todos, excepto 1 asistente del Reino Unido, eran de la región latinoamericana:</p> <ul style="list-style-type: none"> 14 Argentina 6 Brasil 2 Colombia 3 México 1 El Salvador 1 Costa Rica 1 Perú <p>Dos debates plenarios y dos fases de trabajo en pequeños grupos (debates cualitativos en grupos de discusión siguiendo una pauta semiestructurada)</p>	Marcos Evaluación / Aspectos o elementos	Propuesta de un marco de valor (MV) actualizado para tecnologías de diagnóstico, basado en la evidencia, mediante un enfoque cualitativo-cuantitativo de métodos mixtos

Tabla 3. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda manual o secundaria) (continuación)

Autor y año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
Henrikson <i>et al.</i> , 2021 (73)	RS / Discusiones y entrevistas semiestructuradas (Informe / resumen técnico)	<p>RS (BD: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>, MEDLINE, PubMed, <i>publisher-supplied</i>, para RS y ensayos clínicos publicados desde 2016 a 30 de enero, 2019)</p> <p>Búsquedas manuales de literatura gris</p> <p>Discusiones y entrevistas telefónicas semiestructuradas con 12 informantes clave para obtener información adicional sobre preguntas orientativas (GQs, <i>Guiding Question por sus siglas en inglés</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> Panorama de las pruebas genómicas (GQ1) Contexto clínico (GQ2) Evidencia sobre beneficios y daños (GQ3) Cuestiones y controversias (GQ4) <p>La evidencia para cada GQ se sintetizó en un con tablas resumen de apoyo adecuadas a las pruebas identificadas</p>	Aspectos o elementos: Utilidad clínica / Cuestiones éticas, jurídicas y sociales / Precisión de la prueba / Utilidad personal	<p>Informe técnico llevado a cabo por Kaiser Permanent <i>Research Affiliates Evidence-based Practice Center</i> por petición de <i>the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i> de Estados Unidos que describe el panorama y el entorno normativo relativo a las pruebas genómicas, el uso de pruebas genómicas ordenadas clínicamente y DTC en atención primaria, las pruebas disponibles sobre los beneficios y los daños de las pruebas genómicas, y los problemas importantes, las controversias y las lagunas de investigación relacionadas con las pruebas genómicas</p> <p>El USPSTF utilizará este informe técnico como ayuda para considerar las implicaciones de las pruebas genómicas en su cartera y métodos de trabajo. de las pruebas genómicas para su cartera y sus métodos</p>

Tabla 3. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda manual o secundaria) (continuación)

Autor y año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
Vu et al., 2021 (74)	Estudio económico / Análisis de costes	<p>Se utilizó un modelo de prueba de concepto para generar de costes y, a continuación, se varió el modelo de simulación para evaluar el impacto de una cadena de análisis automatizada automatización total con apoyo electrónico a la toma de decisiones y priorización de la revisión de casos con variantes patogénicas en personas que habían completado las pruebas de diagnóstico primario mediante análisis limitado a genes basados en el estado clínico del paciente</p> <p>Los criterios de inclusión Los criterios de inclusión para el estudio de resultados adicionales fueron adultos de 18 años o más que ya habían recibido los resultados de su prueba del exoma de diagnóstico clínico y habían participado en un estudio global de evaluación de pruebas genómicas clínicas en un hospital de nivel terciario participante en Melbourne, Victoria, Australia</p>	Aspectos o elementos: Aspectos económicos / Aspectos organizativos	<p>Evaluar las implicaciones en materia de recursos de los diferentes modelos de prestación para la provisión de hallazgos incidentales (HI) en genómica desde la perspectiva de los compradores de servicios sanitarios</p> <p>Los recursos necesarios para proporcionar HI pueden reducirse sustancialmente mediante la aplicación de enfoques alternativos de asesoramiento y revisión multidisciplinar de casos. asesoramiento y la revisión multidisciplinar de casos</p>

Tabla 3. Descripción general de los estudios incluidos (búsqueda manual o secundaria) (continuación)

Autor y año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
<p>Hayeems et al., 2022 (75)</p>	<p>Encuesta (Estudio de factibilidad multicéntrico)</p>	<p>Estudio prospectivo realizado en el <i>Hospital for Sick Children (SickKids)</i> de Toronto (Canadá), en el que profesionales de la genética evaluaron con C-GUIDE los resultados de pruebas comunicados a los a pacientes pediátricos o a sus familiares. Se evaluó la fiabilidad entre evaluadores mediante una encuesta basada en viñetas administrada a un panel de expertos en genética</p> <p>15 profesionales de la genética de la División de Genética Clínica y Metabólica (genetistas clínicos, médicos residentes y becarios de genética médica, y asesores genéticos que solicitan u organizan) pruebas genéticas de diagnóstico de forma rutinaria</p> <p>210 casos evaluados (1 – 36 casos / profesional)</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes para los que</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Se solicitaron pruebas genéticas de cualquier tipo como parte de un trabajo de diagnóstico y (2) Un profesional de la genética comunicó directamente al paciente o a la familia resultados primarios, secundarios y/o farmacogenómicos positivos o negativos validados clínicamente directamente al paciente o a la familia por un profesional de la genética <p>Criterios de exclusión: familiares de diagnosticados que recibieron resultados de pruebas en cascada (p. ej., portador / predisposición) y casos en los que las pruebas genéticas se notificaron en el período prenatal</p>	<p>Aspectos o elementos: Utilidad clínica</p>	<p>Evaluar la validez y fiabilidad de la herramienta <i>Clinician-reported Genetic testing Utility InDEx (C-GUIDE)</i> que es un índice diseñado para medir la utilidad clínica de las pruebas genéticas desde la perspectiva de los profesionales sanitarios</p> <p>El estudio tiene como finalidad definir operativamente el concepto de utilidad clínica, establecer la estructura y puntuación del índice, y evaluar su validez de contenido, apariencia y fiabilidad interobservador</p> <p>C-GUIDE propone una estrategia estandarizada de medición que permita generar evidencia comparativa sobre el valor clínico de las pruebas genéticas, con el objetivo último de facilitar su adopción en la práctica clínica y su inclusión en procesos de evaluación y reembolso por parte de los sistemas sanitarios</p>

Abreviaturas: ACCE: Validez Analítica, Validez Clínica, Utilidad Clínica, Implicaciones Éticas, Legales y Sociales; AHRQ: del inglés “Agency for Healthcare Research and Quality”; BD: Base de Datos; EGAPP: acrónimo del inglés “Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention”, en castellano Evaluación de las Aplicaciones Genómicas en la Práctica y la Prevención; HTA: del inglés “Health Technology Assessment”, en castellano evaluación de tecnología sanitaria; IGNITE: acrónimo del inglés “Implementing GeNomics In pracTicE”; MSAC: Comité Asesor de Servicios Médicos; RN: Revisión Narrativa; SR: del inglés “Scoping Review”

Tabla 4. Descripción general de los estudios incluidos (actualización de la búsqueda)

Autor y año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
Boutell et al., 2022 (76)	RN	Revisión rápida de la literatura y destaca doce desafíos identificados al evaluar pruebas genómicas/genéticas.	Aspectos o elementos: Evaluación económica	<p>Abordar los desafíos que enfrentan los economistas de la salud al evaluar pruebas genómicas / genéticas</p> <p>Se identificaron 12 desafíos, siendo 2 comunes a todas las EEs (elección de perspectiva y horizonte temporal) y 5 relevantes para todas las tecnologías diagnósticas (complejidad del análisis, variedad de costos, falta de base de evidencia sólida, aspectos conductuales y elección de métricas de resultado)</p> <p>Los 5 desafíos restantes son específicos de las pruebas genómicas y podrían requerir desarrollo metodológico adicional (heterogeneidad de pruebas y plataformas, creciente estratificación, captura de utilidad personal, hallazgos incidentales y efectos secundarios)</p> <p>Se destaca la necesidad de un enfoque renovado del as EE de MP centrado en las necesidades específicas de los decisores, así como la disposición para alejarse del análisis de coste-utilidad</p> <p>Definir cuidadosamente el alcance del análisis y mejorar los procesos de traducción son cruciales debido a la falta de una base de evidencia sólida</p>

Tabla 4. Descripción general de los estudios incluidos (actualización de la búsqueda) (contiución)

Autor y año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
Chen et al., 2023 (77)	RS	<p>RS (BD: Embase, MELDINE Ovid, Econlit, <i>Centre for Reviews and Dissemination databases</i>, para EEs de PM publicados desde 1 de enero del 2011 al 8 julio 2021; n = 39 y EEs = 275)</p> <p>Todos los hallazgos se sintetizaron en un marco estructurado que se centró en la población de pacientes, la intervención, el comparador, el resultado, el tiempo, la equidad y la ética, la adaptabilidad y los aspectos de modelado, denominado marco "PICOTEAM"</p> <p>Una consulta con las partes interesadas para comprender los principales determinantes de la toma de decisiones en la inversión en MP</p>	Aspectos o elementos: Evaluación económica	<p>Revisión integral de los enfoques de modelado y los desafíos metodológicos y políticos en la EE de la MP en todas las etapas clínicas</p> <p>En este estudio se identificaron importantes desafíos para la EE de la MP que incluyen la complejidad y evolución del espacio de decisión clínica en las aplicaciones de PM, la escasez de evidencia clínica debido a subgrupos pequeños y vías complejas en entornos de MP, el impacto a largo plazo o intergeneracional de una aplicación única de MP, pero la falta de evidencia a largo plazo, y las preocupaciones excepcionales sobre equidad y ética</p> <p>En el análisis de los EEs de PM, los enfoques actuales no capturaron suficientemente el valor de la PM en comparación con las terapias dirigidas, ni diferenciaron entre EEs Tempranas y EEs convencionales</p> <p>Finalmente, los responsables de políticas percibieron que el impacto presupuestario, los ahorros de costos y la rentabilidad de la MP eran los determinantes más importantes en la toma de decisiones</p>
Turbitt et al., 2023 (78)	RS y Método de consenso	RS (anterior publicación) y Delphi; n = 841 participantes	Aspectos o elementos: Utilidad personal	<p>Desarrollar y evaluar psicométricamente una escala para medir la utilidad personal de los resultados genómicos, conocida como la escala de Utilidad Personal (PrU)</p> <p>Utilizando una definición operativa basada en evidencia, se construyó la escala después de revisar sistemáticamente la literatura y realizar una encuesta Delphi</p> <p>El análisis factorial exploratorio resultó en tres factores: autoconocimiento, planificación reproductiva y beneficios prácticos, lo que respalda el uso de la PrU para evaluar la utilidad personal de los resultados genómicos, aunque se necesitan validaciones adicionales en otras muestras</p>

Abreviaturas: BD: Base de Datos; EEs: Evaluaciones Económicas; MP: Medicina Personalizada; MSAC: Comité Asesor de Servicios Médicos. PrU: la escala de Utilidad Personal; RN: Revisión Narrativa; RS: Revisión Sistemática

1.3. Descripción de la calidad de los estudios incluidos

La calidad de las RS osciló, según los criterios de la herramienta AMSTAR-II, entre moderada y críticamente baja, sin alcanzar ninguna de las revisiones incluidas un nivel de calidad alta (máxima categoría en esta herramienta). La calidad de las revisiones narrativas osciló, según los criterios de la herramienta SANRA, entre 5 y 12 puntos, siendo 12 la puntuación máxima posible para esta herramienta. La calidad de las entrevistas y paneles de expertos osciló, según la checklist publicada por Humphrey-Murto, entre 3 y 11 puntos, siendo 11 la puntuación máxima posible para esta herramienta. No se excluyeron estudios por motivos de baja calidad (Tabla 5).

Autor, año	Tipo de estudio	Herramienta	Resultado calidad
Beaulieu <i>et al.</i> , 2010	RS	AMSTAR-II	Calidad baja
Parker <i>et al.</i> , 2010	RS	AMSTAR-II	Calidad baja
Djalalov <i>et al.</i> , 2011	RS	AMSTAR-II	Calidad baja
Sun <i>et al.</i> , 2011	RS	AMSTAR-II	Calidad baja
Assasi <i>et al.</i> , 2012	RS	AMSTAR-II	Calidad baja
Veenstra <i>et al.</i> , 2013	RS	AMSTAR-II	Calidad baja
D'Andrea <i>et al.</i> , 2015	RS	AMSTAR-II	Calidad baja
Pitini <i>et al.</i> , 2018	RS	AMSTAR-II	Calidad baja
Chou <i>et al.</i> , 2019	RS	AMSTAR-II	Calidad moderada
Pitini, 2019	RS	AMSTAR-II	Calidad críticamente baja
Simeonidise <i>et al.</i> , 2019	RS	AMSTAR-II	Calidad moderada
Pitini, 2021	RS	AMSTAR-II	Calidad críticamente baja
Augustovski <i>et al.</i> , 2021	RS	AMSTAR-II	Calidad baja
Henrikson <i>et al.</i> , 2021	RS	AMSTAR-II	Calidad baja
Hoxhaj <i>et al.</i> , 2021	RS	AMSTAR-II	Calidad baja
Chen <i>et al.</i> , 2023	RS	AMSTAR-II	Calidad baja
Turbitt <i>et al.</i> , 2023	RS	AMSTAR-II	Calidad baja
Zimmern <i>et al.</i> , 2007	RN	SANRA	5
Gudgeon <i>et al.</i> , 2007	RN	SANRA	5
Kroese <i>et al.</i> , 2007	RN	SANRA	5
Teutsch <i>et al.</i> , 2009	RN	SANRA	5
Botkin <i>et al.</i> , 2010	RN	SANRA	5
Morrison <i>et al.</i> , 2012	RN	SANRA	5
Buchanan <i>et al.</i> , 2013	RN	SANRA	6
Husereau <i>et al.</i> , 2014	RN	SANRA	12
Plun-Favreau <i>et al.</i> , 2016	RN	SANRA	5
Barna <i>et al.</i> , 2018	RN	SANRA	11
Norris <i>et al.</i> , 2021	RN	SANRA	7
Villari <i>et al.</i> , 2021	RN	SANRA	10
Hayeems <i>et al.</i> , 2020	RN	SANRA	5

Tabla 5. Calidad de todos los estudios incluidos (continuación)

Autor, año	Tipo de estudio	Herramienta	Resultado calidad
Walcott <i>et al.</i> , 2021	RN	SANRA	12
Bouttell <i>et al.</i> , 2022	RN	SANRA	9
Kroese <i>et al.</i> , 2007	Debate en grupo	Humphrey-Murto	6
Botkin <i>et al.</i> , 2010	Debate en grupo	Humphrey-Murto	3
Sun <i>et al.</i> , 2011	Debate en grupo	Humphrey-Murto	6
Berg <i>et al.</i> , 2017	Debate en grupo	Humphrey-Murto	7
Orlando <i>et al.</i> , 2018	Debate en grupo	Humphrey-Murto	4
Chou <i>et al.</i> , 2019	Panel de expertos	Humphrey-Murto	8
Pitini, 2019	Panel de expertos	Humphrey-Murto	11
Hayeems <i>et al.</i> , 2020	Entrevista / Cuestionario / Panel de expertos	Humphrey-Murto	8
Augustovski <i>et al.</i> , 2021	Cuestionario / Debate en grupo	Humphrey-Murto	7
Henrikson <i>et al.</i> , 2021	Entrevista	Humphrey-Murto	8
Hayeems <i>et al.</i> , 2022	Encuesta	Humphrey-Murto	6
Turbitt <i>et al.</i> , 2023	Panel de expertos	Humphrey-Murto	8

Abreviaturas: RN: Revisión Narrativa; RS: Revisión Sistemática

Niveles de confianza según la herramienta usada: AMSTAR-II: alta, moderada, baja y críticamente baja; SANRA: 0 – 12 y Humphrey-Murto: 0 – 11

1.4. Resumen de los marcos metodológicos identificados para evaluar las tecnologías ómicas

El objetivo específico 1 de este documento consistía en identificar las diversas guías, propuestas o marcos metodológicos necesarios para llevar a cabo ETS ómicas. Esto era esencial para obtener y describir los aspectos o elementos a considerar en la ETS ómicas, con el fin de definir un marco de evaluación actualizado (objetivo específico 2). Por este motivo, fue necesario recopilar los marcos que existen a este respecto.

A través de la búsqueda ejecutada para la RS, se detectó un estudio (54) que llevó a cabo la identificación de los marcos de evaluación de valor existentes utilizados por los responsables de la ETS para la ETS ómicas mediante una RS. En nuestra RS, se identificó un total de 30 marcos de evaluación. Muchos de los marcos que se detectaron en la RS, se detectaron en otros estudios (54,65,69). A continuación, resumimos los 19 marcos más relevantes.

El marco de Fryback-Thornbury (1991), se considera el primer marco de evaluación. Incluye 24 ítems que evalúan la eficacia técnica de una prueba, la eficacia de la precisión diagnóstica, la eficacia del pensamiento diagnóstico, la eficacia terapéutica, la eficacia de los resultados para el paciente y la eficacia para la sociedad. Aunque este marco se ha considerado útil para determinados tipos de pruebas de cribado y diagnóstico, ha sido menos útil para evaluar el diagnóstico genómico (79).

El marco ACCE (validez analítica, validez clínica, utilidad clínica, implicaciones éticas, legales y sociales). Los Centros para el Control y la

Prevención de Enfermedades (del inglés, CDC) desarrolló el marco ACCE, que considera la validez analítica, la validez clínica y la utilidad, así como los aspectos ELSI (acrónimo del inglés “*Ethical, Legal, and Social Issues*”) de las pruebas genéticas y genómicas (80). El marco ACCE contiene una lista de 44 preguntas clave y podría considerarse el primer marco utilizado de forma consistente para la evaluación de pruebas genéticas. Aunque no fue el primer marco publicado creado específicamente para las pruebas genéticas, este marco ha sido el más citado como base para marcos publicados más recientemente. Se ha desarrollado un modelo rápido de ACCE con el objetivo de proporcionar una evaluación en un plazo de tiempo que satisfaga las necesidades de decisión y los presupuestos de las partes interesadas (36). Este marco rápido, que emplea las mismas 44 preguntas clave utilizadas en el marco ACCE original, implica a un panel de expertos y revisores independientes y es el más adecuado para temas sin una gran base de pruebas (36).

Otro marco derivado del marco original ACCE es el **marco de la Fundación PHG** (del inglés, *the Public Health Genetics Unit*) (59), creado específicamente para la Red de Pruebas Genéticas del Reino Unido (del inglés *the UK Genetic Testing Network*; UKGTN). Este marco modifica el marco ACCE en los siguientes aspectos. En primer lugar, el marco PHG distingue entre el ensayo y la prueba. El ensayo se considera el método para determinar la presencia o la cantidad de un determinado componente; por lo tanto, la validez analítica es principalmente cuestión del ensayo. La prueba genética está relacionada con el ensayo, pero en una situación clínica, por lo que el contexto y la finalidad de la prueba son importantes. Así pues, los ámbitos de evaluación de la validez clínica y la utilidad clínica están relacionados con la prueba genética. En segundo lugar, el marco PHG distingue dos conceptos que a menudo se confunden bajo el rótulo de validez clínica: el vínculo entre el genotipo y la enfermedad y la evaluación de los parámetros de rendimiento de la prueba. En tercer lugar, la incorporación de diferentes aspectos de la calidad de la asistencia sanitaria en la evaluación de la utilidad clínica, entre los que se incluyen la legitimidad, la eficacia, la efectividad y la adecuación, tal y como afirman Donabedein *et al.*, (81). El marco se incorporó finalmente a los informes de genes del UKGTN (37,38,60,82,83). El expediente genético, desarrollado por la UKGTN basándose en el modelo ACCE y en la experiencia canadiense de evaluación de pruebas genéticas, ha evolucionado desde su introducción en 2014 y proporciona una estructura estandarizada para la presentación de la información esencial de las pruebas genéticas(37,38,60,82,83).

El marco ACCE fue finalmente actualizado por el grupo de trabajo ***Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP)*** (39). El grupo de trabajo EGAPP, que forma parte de los CDC, reconoce que, para las pruebas genéticas y genómicas, un estándar bien estructurado de

RS de la evidencia, como las 44 preguntas del marco ACCE, podría no encajar bien para la evaluación de estas pruebas. Además, el grupo de trabajo también reconoce que tanto el número como la calidad de los estudios incluidos en este ámbito son insuficientes. Por lo tanto, el marco EGAPP permitió la construcción de una cadena de pruebas, vinculando eficazmente elementos cruciales de la evaluación a través de la argumentación desde la validez analítica a la validez clínica y, finalmente, a la utilidad clínica. El marco EGAPP también incorporó algunos de los elementos del marco Fryback-Thornbury, como el impacto de la utilización de las pruebas en la toma de decisiones. Este marco proporciona orientación metodológica específica sobre jerarquías de pruebas y considera que la pregunta principal de la evaluación es si la prueba genética o genómica muestra utilidad clínica. A partir de esta pregunta principal, se identifican otras preguntas clave por evaluación. Las respuestas a estas preguntas clave se utilizan para construir la cadena de pruebas, que finalmente responde a la pregunta de utilidad clínica. Así pues, el marco proporciona un enfoque más flexible para la evaluación de las pruebas genéticas o genómicas en comparación con su predecesor, el marco ACCE. Este enfoque también permite una evaluación cuantitativa de la utilidad clínica mediante la modelización de aquellas pruebas genéticas o genómicas que carecen de evidencia directa a través de la actualización de los métodos utilizados por el Grupo de trabajo de aplicación de pruebas genómicas en la práctica clínica (EGAPP) (67).

El **marco riesgo-beneficio** propuesto por **Veenstra *et al.***, desarrolló este enfoque (84). El aspecto novedoso de este marco se basa en la utilización de técnicas de modelización analítica de decisiones para modelizar los efectos de la prueba genética o genómica, y la proyección de varios resultados clínicos, como los años de vida ajustados por calidad.

Otro marco, **LDT-SynFRAME**, evalúa las nuevas pruebas genéticas desarrolladas en laboratorio, combinando los elementos de evaluación más pertinentes de otros marcos de evaluación, en su mayoría del ACCE. Este nuevo marco incluía los siguientes componentes: un contexto introductorio claro, utilidad clínica, validez analítica y clínica bien fundamentada, resultados económicos, aspectos éticos y presentación transparente (85).

Un marco de establecimiento de prioridades, derivado del EGAPP, tenía como objetivo priorizar la evaluación de las tecnologías genómicas candidatas en los ensayos de investigación de eficacia comparativa. Este nuevo marco identificó los siguientes nueve criterios originales de establecimiento de prioridades: impactos en la salud, beneficios clínicos, aspectos económicos, validez analítica y clínica, implementación y viabilidad de ensayos clínicos, ética y reclutamiento, factores de mercado y resultados informados por los pacientes (86).

Completeness framework (87). Se propone un marco que evalúa tanto los componentes analíticos como interpretativos de las pruebas genómicas. Se trata de un marco conceptual diseñado para ayudar a educar a la comunidad profesional y a los consumidores, estableciendo expectativas analíticas y clínicas sobre los beneficios, las limitaciones, los riesgos y la capacidad de actuación en este tipo de pruebas. El marco “*Completeness*” descrito en este artículo está diseñado para generar un lenguaje común para proveedores, laboratorios, pacientes y consumidores con el fin de categorizar las pruebas que han entrado y entrarán en el mercado de las pruebas electivas. Para ello, se combinan conceptos bien establecidos de sensibilidad y especificidad, basados en la probabilidad *a priori* de enfermedad, y clasificados en categorías de forma exhaustiva.

El marco más reciente propuesto por Pitini et al., (52), publicado en 2019, y actualizado en 2021 con una nueva búsqueda (56), se basó en el ACCE y el modelo básico EUnetHTA® de pruebas no genéticas Junto con los componentes del ACCE, también consideraba la evaluación económica, el aspecto organizativo y los modelos de prestación. Esto último no se consideró en otros marcos para la práctica de evaluación de pruebas genéticas y genómicas. El *EUnetHTA HTA Core Model*® es quizás el marco más versátil y ampliamente aceptado para la evaluación de cualquier tecnología; sin embargo, el modelo no parece bien adaptado para la evaluación de pruebas pronósticas (88).

En Canadá se desarrolló un marco denominado **modelo de tres dominios o el marco de evaluación de la Universidad McMaster** para orientar la evaluación de tecnologías y la toma de decisiones en relación con los servicios emergentes de pruebas genéticas predictivas(89). El primer dominio abarca criterios de evaluación, como la finalidad de la prueba, la eficacia, los costes, la demanda y la rentabilidad. El segundo induce el punto de corte aceptable para cada criterio, y el tercero aborda la necesidad de orientación para las decisiones de cobertura condicional.

El marco Frueh and Quinn (90). Se centra en la perspectiva del reembolso y proporciona ejemplos extraídos de las pruebas de biomarcadores de diagnóstico complementario, pero incluye referencias a otros tipos de pruebas genéticas. Los autores sugieren que la validez analítica, la validez clínica y la utilidad clínica "ofrecen muy poca orientación para estructurar una interacción racional y predecible entre el desarrollador de la prueba y el pagador o el organismo de evaluación tecnológica." Identifican tres ejes que describen las consideraciones que podrían tenerse en cuenta durante una evaluación tecnológica. El primer eje representa las categorías funcionales de las pruebas genéticas, es decir, su finalidad en un entorno clínico. El segundo eje identificado por Frueh y Quinn es el valor de la prueba, que es necesariamente un esfuerzo comparativo. El tercer eje representa métricas de resultados que caracterizan el uso de la prueba en la práctica clínica. Los marcos propuestos

por Giacomini *et al.*, (2003) (89) en la Universidad McMaster y Frueh y Quinn (2014) (90) están destinados a ser utilizados por los pagadores y otras partes interesadas que están considerando si utilizar o cubrir el coste de las pruebas genéticas.

El marco **INESSS** es un marco innovador de HTA, desarrollado por **Blancquaert *et al.***, para las tecnologías sanitarias basadas en el genoma, abarca la evaluación de la utilidad clínica, la validez analítica y clínica, la aceptabilidad de las estrategias de cribado y diagnóstico y las interacciones con los servicios sanitarios (91).

The Genetic testing Evidence Tracking Tool (GETT) es otro marco original que incluye una lista de 72 ítems que deben tenerse en cuenta al evaluar la implantación de pruebas genéticas. Además de los elementos del marco ACCE, esta herramienta abarca la disponibilidad de programas de control de calidad, directrices clínicas y de laboratorio, y la calidad de los datos de apoyo (92).

Advisory Committee on Heritable Disorders in New-borns and Children (ACHDNC) es un marco analítico original que evalúa la especificidad de las pruebas diagnósticas y de cribado, el impacto potencial de los daños, los beneficios para la salud y los costes del diagnóstico y el tratamiento (93).

The United States Preventive Services Task Force (USPSTF) Evaluation Model (37,82,94). El USPSTF es un panel independiente de expertos no federales de Estados Unidos que realiza evaluaciones rigurosas e imparciales de la evidencia científica y elabora recomendaciones para los médicos de atención primaria y los sistemas sanitarios. El Modelo de la USPSTF evalúa las intervenciones sanitarias en el contexto de los servicios preventivos en la población general y, por tanto, hace hincapié en los resultados de los pacientes, como la morbilidad y la mortalidad, como criterios de valoración de alto nivel. Como parte de su función de realizar revisiones y proporcionar recomendaciones, el USPSTF también lleva a cabo revisiones clínicas de pruebas genéticas seleccionadas. La USPSTF utiliza el mismo marco analítico para evaluar las pruebas genéticas que para hacer recomendaciones basadas en la evidencia sobre todos los servicios preventivos. El fundamento de este marco se basa en la metodología de revisión sistemática. Un proceso independiente que se basa en el diseño de ensayos controlados aleatorizados guía la evaluación de las pruebas. La evidencia indirecta se considera si aborda cuestiones clave dentro del marco analítico. Las pruebas que se relacionan directamente con los beneficios y los daños para la salud son el objetivo principal. El marco también tiene en cuenta las cuestiones éticas, jurídicas y sociales. Los costes económicos se tienen en cuenta, pero no como primera prioridad. Se utilizan criterios explícitos para encontrar pruebas de beneficio neto. Para ello, la UKGTN ha desarrollado unos criterios que utiliza un panel de evaluación para valorar las nuevas pruebas genéticas. Los criterios constan de nueve componentes clave:

la gravedad de la enfermedad; la prevalencia de la enfermedad; la finalidad de la prueba –diagnóstico, tratamiento, pronóstico y gestión, pruebas presintomáticas y evaluación del riesgo–; la complejidad de la prueba; el contexto en el que se va a utilizar la prueba -grupos de población-; las características de la prueba –su sensibilidad clínica, especificidad y valor predictivo–; la utilidad de la prueba –cómo contribuye al tratamiento del paciente y a la disponibilidad de procedimientos diagnósticos alternativos–; consideraciones éticas, jurídicas y sociales; y el coste de la prueba. Dado que la decisión final sobre la recomendación de una prueba es una cuestión de juicio profesional, el marco de evaluación garantiza que este juicio se realice en el contexto de un proceso abierto, explícito y transparente.

Un marco de evidencia para las pruebas genéticas elaborado por las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina de Estados Unidos (69). Este marco trata de ser una guía para ayudar a un evaluador a tomar una decisión sobre las pruebas genéticas basada en pruebas. Orienta al usuario a través de siete pasos para (1) definir el escenario de la prueba genética; (2) tomar una decisión inicial sobre si la prueba merece la pena, si existe apoyo probatorio para la prueba y sopesar los factores contextuales (como las implicaciones éticas, legales y sociales); (3) llevar a cabo una revisión formal de la evidencia si es necesario; (4) tomar una decisión sobre si apoyar o no el uso de una prueba genética; (5) realizar un seguimiento de las decisiones y la información de apoyo en un repositorio; (6) revisar periódicamente las decisiones; e (7) identificar las lagunas en la evidencia.

Modelo de evaluación Eurogentest (64,95). *Eurogentest* es una red creada para el desarrollo de pruebas genéticas, la armonización de prácticas y la validación y estandarización de servicios de pruebas genéticas en Europa. *Eurogentest* creó un marco estandarizado para la validación y verificación de pruebas genéticas moleculares clínicas. El marco es aplicable a todas las pruebas genéticas. El componente principal de este modelo de evaluación se basa en el marco ACCE. Sin embargo, este marco también afirma que la validez analítica, la validez clínica y la utilidad clínica a menudo dependen de circunstancias contextuales que pueden diferir de un país a otro. En la evaluación de la utilidad clínica influyen cuestiones éticas, jurídicas y sociales. *Eurogentest* creó las "*Clinical Utility Gene Cards*" como herramienta para evaluar nuevas pruebas genéticas.

Marco de la Sociedad Alemana de Genética Humana. Esta sociedad se trata de la principal organización profesional de genetistas humanos en Alemania, con más de 1 000 miembros. Su principal objetivo con respecto a la evaluación de las pruebas genéticas es promover el uso de directrices en lugar de desarrollar un marco de evaluación. La directriz es aplicable a todas las pruebas genéticas. GfH ha desarrollado un conjunto de criterios de indicación que pretenden ser una guía para la práctica clínica. Los criterios

se refieren a la validez y utilidad clínicas, e incluyen las características del trastorno y de la prueba (65).

Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía(16). El Sistema Sanitario Público de Andalucía ha propuesto el componente principal y los criterios de un marco de evaluación de nuevas pruebas genéticas que se basa en el modelo ACCE.

Entre todos los marcos identificados, ACCE, EGAPP, el marco de Fryback-Thornbury, el modelo USPSTF y el modelo central de EUnetHTA ya se han probado y aplicado en proyectos de evaluación reales, teniendo en cuenta las necesidades de los pacientes, los pagadores, los reguladores y las sociedades profesionales, como partes interesadas clave (96). Muchos de los métodos disponibles para evaluar las pruebas genéticas abarcan los tres ámbitos comunes de evaluación: validez analítica, validez clínica y utilidad clínica.

Además, se observó que los marcos metodológicos presentaban una diversidad en su estructura y características debido a las diferencias entre ellos en términos de la especificidad de la evaluación (ya sea una evaluación global que abarca múltiples aspectos, elementos o dominios, o una evaluación específica que se centra solo en un aspecto o dominio), el enfoque de evaluación (que puede ser por fases, por dominios o una combinación de ambos) y la cantidad de aspectos o elementos considerados.

1.5. Resultados del análisis temático

En la primera fase del análisis temático, las investigadoras establecieron un total de 75 elementos o aspectos a evaluar provisionales descritos e identificados en los 43 estudios incluidos. En base a la evidencia extraída de estos estudios, las investigadoras, en primer lugar, establecieron la definición de “aspectos o elementos a evaluar”. En este contexto, un aspecto o elemento a evaluar proporciona un enfoque detallado para evaluar un aspecto específico y medible de las tecnologías ómicas. En la segunda fase del análisis, tras la revisión por parte de la unidad técnica correspondiente del Ministerio de Sanidad, estos 75 aspectos o elementos se redujeron a 68, al detectarse que algunos de los elementos propuestos no eran relevantes para el objetivo específico del análisis. Asimismo, los 68 aspectos o elementos a evaluar fueron organizados en una jerarquía vertical de 4 niveles distintos de acuerdo con la evidencia analizada, principalmente siguiendo la clasificación de Pitini *et al.*, (52) (Figura 3): nivel 1 (sección), nivel 2 (categoría), nivel 3 (dominio) y nivel 4 (sub-dominio).

Figura 3. Esquema de la jerarquía y definición de los elementos o aspectos a evaluar



Nota: Figura sacada de la presentación para el Taller para la evaluación de pruebas genéticas/genómicas

A partir de la RS y la síntesis temática se realizó una propuesta preliminar de marco metodológico de la guía que presentaba aspectos a evaluar o elementos representados de forma esquemática en la Figura 4. Posteriormente, tras el proceso de consenso entre el grupo investigador y la revisión por la unidad técnica correspondiente del Ministerio de Sanidad, estos elementos fueron establecidos en un total de 68 y se organizaron de manera jerárquica. Posteriormente, se sometieron a valoración (mediante encuestas, apartado 2) y a proceso de consenso (panel RAM, apartado 3) para establecer el marco definitivo, el cual está detalladamente descrito en el Anexo 6 y se presenta de manera más concisa en la Tabla 15. Esta primera versión del marco integra los dos enfoques más extendidos para la evaluación de las pruebas genéticas, es decir, el modelo ACCE, que se adapta bien a la evaluación del valor técnico y clínico de las pruebas genéticas, y el enfoque ETS, que analiza de forma más sistemática los aspectos organizativos y de prestación de los servicios genéticos. Como herramienta de referencia para el enfoque de ETS adoptamos *EUnetHTA Core Model*[®] (31) que es bien reconocido a nivel europeo (88) ya ha sido seguida en otros marcos para ETS ómicas similares (52).

Figura 4. Representación esquemática de los aspectos o elementos a evaluar identificados en la literatura



Tras la síntesis temática, el proceso de consenso llevado a cabo por el grupo investigador y la subsiguiente revisión por parte por la unidad técnica correspondiente del Ministerio de Sanidad, se establecieron 68 elementos que además se organizaron de manera jerárquica. Posteriormente, fueron sometidos a valoración mediante encuestas y a consenso a través de un panel RAM de expertos para establecer el marco definitivo (consultar Anexo 6 y Tabla 15)

Nota: Figura sacada de la presentación para el Taller para la evaluación de pruebas genéticas/genómicas

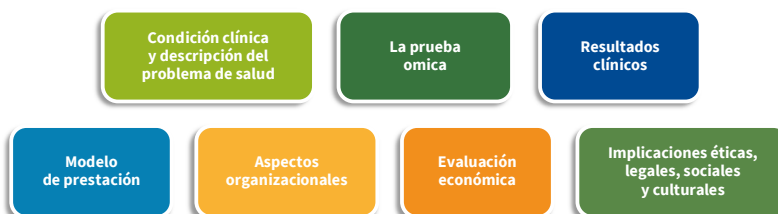
Esta primera versión del marco, los aspectos o elementos a evaluar se organizaron en siete secciones, que se muestran en la Figura 5.

Figura 5. Evolución y estructura final del marco de evaluación de las tecnologías ómicas

A) Evolución del marco metodológico



B) Estructura final del marco con las siete secciones que conforman la versión definitiva



La parte superior A) muestra el proceso de refinamiento del marco a lo largo de sus cuatro versiones, incluyendo los cambios en el número de aspectos o elementos a evaluar. La parte inferior B) presenta las siete secciones que conforman la versión final del marco

Nota: Figura sacada de la presentación para el Taller para la evaluación de pruebas genéticas/genómicas

2. Principales resultados de las encuestas

2.1 Encuesta dirigida a expertos

Respecto a la encuesta dirigida a expertos en el ámbito de las tecnologías ómicas, se invitó a 20 expertos y la tasa de respuestas fue del 80 %. En cuanto a las características individuales de los expertos que participaron en la encuesta, se encontró que un 68 % era población femenina y la edad media fue de 53 años. Los encuestados tenían todos de nacionalidad española y desarrollaban su profesión en 7 comunidades autónomas (Andalucía, Cataluña, Navarra, Comunidad Valenciana, Comunidad de Madrid, Navarra y Principado de Asturias), lo cual cubre una gran parte del territorio nacional. Cabe destacar que dos de los participantes ejercían su profesión en Finlandia y Reino Unido. El 68,5 % de los encuestados desempeñaban su trabajo en un centro sanitario, mientras que el resto lo hacían en otro tipo de organizaciones cada una con un porcentaje de representación de 6,25 % (organización intergubernamental, institución dependiente de la administración central, centro mixto y empresa privada). Un 31,24 % de los encuestados eran facultativos especialistas, 18,75 % eran jefes de servicio o una unidad de

centros sanitarios y un 12,4 % ejercían como director. El resto desempeñaban profesiones relacionadas con la enseñanza universitaria (profesor titular o catedrático) y con la investigación (investigador principal, profesor de investigación) y con el ámbito de la genética. Respecto a la formación académica y especialización la mayoría de los participantes tenían un título de doctorado (68,75 %) y el 25 % eran licenciados (medicina o farmacia) sin doctorado en el momento de su participación en el estudio. El 75 % consideraban que la ciencia ómica en la que están especializados es la genómica, mientras que el 12,5 % eligieron la transcriptómica y proteómica como su área de especialización y solo el 6,25 % de los participantes eran especialistas en análisis bioinformáticos aplicado a las ómicas. Cabe destacar que todos los encuestados demostraron su especialización con diferentes formaciones complementarias regladas como títulos de máster y cursos de especialización. Gracias a todas estas características de su ámbito de profesión y especialización académica los participantes avalaron su participación como expertos (Tabla 6).

Taba 6. Características de los participantes de la encuesta		
	Número	%
Sexo		
Mujer	10	62,5
Hombre	6	37,5
Categoría de la organización		
Centros sanitarios	11	68,75
Universidad	1	6,25
Empresa privada	1	6,25
Organización intergubernamental	1	6,25
Institución dependiente de la administración central	1	6,25
Centro Mixto	1	6,25
Puesto desempeñado		
Facultativo Especialista de Área	5	31,25
Jefe de Servicio o Unidad	3	18,75
Director	2	12,5
Investigadora principal	1	6,25
Profesor de Investigación	1	6,25
Catedrático	1	6,25
Profesor Titular de la Universidad	1	6,25
Profesional del ámbito del diagnóstico genético privado	1	6,25
Responsable del laboratorio de genética	1	6,25
Formación académica y especialización		
Doctor (Medicina, Biología, Bioquímica, Biomedicina)	11	68,75
Licenciado en Medicina	3	18,75
Licenciado en Farmacia	1	6,25
Ingeniero	1	6,25
Ciencia ómica		
Genómica	12	75,0
Transcriptómica y proteómica	2	12,5
Epigenética	1	6,25
Análisis Bioinformático aplicado (exposoma)	1	6,25

El análisis de los resultados indica que el 87,5 % de los participantes consideraron que las secciones propuestas eran adecuadas y no eliminarían ninguna (valoración global, Tabla 7). La mayoría de las categorías, dominios y subdominios de cada una de las secciones fueron consideradas adecuadas por más del 65 % de los participantes (Tabla 7), siendo la sección evaluación económica la que obtuvo un mayor porcentaje (100 %) de idoneidad. Mientras que los aspectos a evaluar o elementos que obtuvieron un menor respaldo por los expertos fueron los que pertenecían a la sección resultados clínicos (68 %). Por otro lado, más del 50 % de los participantes consideraron que no había que incorporar ninguna categoría, dominio y subdominio adicional a de cada una de las secciones. Cabe destacar que un 43,75 % de los encuestados incorporaría alguna nueva dimensión de evaluación en la sección prueba ómica, siendo esta sección la que más porcentaje de participantes indicaron que habría que incorporar nuevos aspectos a evaluar o elementos.

El grupo técnico de trabajo de AETSA, después de analizar las aportaciones en texto libre por parte de los expertos para modificar e incluir alguna dimensión de evaluación (sección, categoría, dominio y subdominio), incorporó los cambios oportunos en el segundo marco de evaluación provisional que pasó de 68 a 88 aspectos a evaluar o elementos.

Cabe destacar que los expertos identificaron dos nuevos estudios cuyas características están resumidas en la Tabla 8 y que permitió dar una visión complementaria de la evaluación de estas tecnologías.

Tabla 7. Resultados de la valoración de la adecuación de los aspectos a evaluar / elementos (categorías, dominios y subdominios) de las siete secciones propuestas

		Sí		No		No sabe / no contesta	
		Número	%	Número	%	Número	%
ADECUACIÓN DE CATEGORÍAS, DOMINIOS Y SUBDOMINIOS							
Secciones	Condición clínica y descripción del problema de salud	13	81,25	3	18,75	0	0
	El test o prueba ómica	12	75	4	25	0	0
	Resultados clínicos	11	68,75	5	31,25	0	0
	Modelos de prestación	12	75	3	18,75	0	0
	Aspectos organizativos	14	87,5	1	6,25	1	6
	Evaluación económica	16	100	0	0	0	0
	Implicaciones éticas, legales y sociales	15	93,25	1	6,25	0	0
INCORPORACIÓN DE NUEVOS CATEGORÍAS, DOMINIOS Y SUBDOMINIOS							
Secciones	Condición clínica y descripción del problema de salud	5	31,25	10	62,5	1	6,25
	El test o prueba ómica	7	43,75	9	56,25	0	0
	Resultados clínicos	2	12,5	13	81,25	1	6,25
	Modelos de prestación	3	18,75	12	75	1	6,25
	Aspectos organizativos	3	18,75	12	75	1	6,25
	Evaluación económica	4	25	12	75	0	0
	Implicaciones éticas, legales y sociales	3	18,75	13	81,25	0	0
ELIMINACIÓN DE ALGUNA SECCIÓN PROPUESTA							
Valoración global		2	12,5	14	87,5	0	0

Tabla 8. Descripción general de los estudios aportados los por expertos de la encuesta (búsqueda secundaria)

Autor y año	Tipo de estudio	Características del estudio	Información extraída	Objetivo
Marshalli et al., 2020 (97)	Informe médico de recomendaciones	<p>Los informes generados en este tipo de estudio son documentos médicos formales y específicos, que son enviados por el laboratorio al médico solicitante y/o a otros profesionales de la salud</p> <p>Estos informes contienen los resultados e interpretaciones de las pruebas genéticas realizadas en un paciente y/o en miembros de su familia</p> <p>El objetivo principal de estos informes es proporcionar respuestas claras, concisas, precisas, completamente interpretativas y autorizadas a una pregunta clínica específica</p>	Aspecto o elemento: Utilidad clínica / Precisión de la prueba	<p>Proporcionar unas recomendaciones, orientación, a la comunidad genómica sobre cómo informar los resultados de pruebas genéticas clínicas de manera clara y concisa. Se enfatiza la importancia de evitar la posibilidad de malinterpretación de los resultados y de que los laboratorios estén al tanto de la información esencial para lograrlo.</p> <p>El estudio también destaca la actualización de las recomendaciones de la Sociedad Europea de Genética Humana (ESHG) para informar los resultados de pruebas genéticas diagnósticas, con el fin de brindar directrices más claras y unívocas a los profesionales en este campo</p>
Deans et al., 2022 (98)	Informe de recomendaciones	<p>Áreas de consenso grupal a través de una encuesta dirigida al Grupo de trabajo compuesto por expertos de la Iniciativa del Genoma Médico sobre temas clave relacionados con la validación analítica, incluidas sus propias prácticas de laboratorio actuales</p> <p>Reuniones quincenales por teleconferencia durante un período de 12 meses para compartir y discutir estas prácticas actuales y determinar dónde se podría lograr un consenso</p>	Aspecto o elemento: Utilidad clínica / Precisión de la prueba	<p>Desarrollar recomendaciones prácticas relacionadas con la validación analítica de WGS clínica y establecer estándares y mejores prácticas para la implementación de pruebas de WGS como método de diagnóstico de primera línea para pacientes con trastornos genéticos raros</p> <p>Además, este estudio proporciona información sobre el estado actual de las pruebas de WGS en diferentes instituciones y destaca que el WGS clínico es una opción adecuada para reemplazar análisis cromosómicos y secuenciación del exoma completo</p> <p>Las recomendaciones presentadas en el artículo tienen como objetivo facilitar la implementación y garantizar la seguridad y efectividad de las pruebas de WGS para el diagnóstico de enfermedades germinales</p>

Abreviaturas: ESHG: Sociedad Europea de Genética Humana; WGS: Secuenciación del genoma completo, del inglés de "Whole Genome Sequencing"

2.2 Encuesta dirigida a asociaciones de pacientes

En el proceso de encuestas, se obtuvo una respuesta en la sección centrada en la perspectiva de los pacientes, respondida por la Plataforma de organizaciones de pacientes (<https://www.plataformadepacientes.org/>). Sin embargo, es importante destacar que esta única respuesta proporcionada fue fundamental. Su análisis validó los aspectos o elementos a evaluar desde la perspectiva de los pacientes, ofreciendo un valioso aporte a nuestro estudio.

En Anexo 8 se muestra un ejemplo de la plantilla de la encuesta con las preguntas y las respuestas de ambos cuestionarios.

3. Principales resultados del panel de expertos (metodología RAM)

3.1. Primera ronda

Un total de 11 de 12 (91,7 %) de los miembros de las agencias que pertenecen a RedETS contactados aceptaron participar en el panel, y 11 de 11 (100 %) completaron la primera ronda. Entre los participantes tres pertenecían a AETS-ISCI (Madrid), dos a AQuAS (Cataluña), dos a IACS (Aragón), dos a AVALIA-T. (Galicia), uno a Osteba (País Vasco) y uno a SESCO (Canarias). En relación con las características individuales de los panelistas, se encontró que la edad promedio fue de 49 años y que el 63,64 % de ellos eran mujeres. Todos los encuestados tenían nacionalidad española y ejercían su profesión en 7 comunidades autónomas: Comunidad de Madrid, Cataluña, Aragón, Galicia, País Vasco y Canarias. Los panelistas pertenecían a 6 de las 8 agencias que forman parte de RedETS, excluyendo a AETSA (Andalucía) como elaboradora de la guía y UETS-Madrid. Un 45,45 % de los participantes ejercía en su agencia como director / responsable / coordinador, mientras que el 36,36 % eran investigadores en ETS y un 18,18 % ejercían como técnicos en ETS. En cuanto a la formación académica y especialización, todos eran licenciados (100 %), la mayoría de los participantes tenían un título de máster (81,82 %) y el 63,64 % tenían un doctorado. El 54,55 % consideraron que la ciencia ómica en la que estaban especializados era la genómica, el 9,09 % eligieron la genómica y proteómica como su área de especialización, otro 9,09 % de los participantes se consideraban expertos en todas las ómicas y el 27,27 % no se consideraron expertos en ninguna ómica. Gracias a todas las cualidades que poseían en su campo profesional y su especialización académica, los participantes respaldaron su participación como expertos (Tabla 9).

Tabla 9. Características demográficas de los panelistas			
Agencia ETS	Comunidad Autónoma	Número	%
Osteba, Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	Euskadi	1	9,09
AVALIA-T, Axencia Galega de Coñecemento en Saúde	Galicia	2	18,18
AQuAS, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya	Cataluña	2	18,18
AETS-ISCI, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III	Madrid	3	27,27
SESCS, Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud	Canarias	1	9,09
IACS, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud	Aragón	2	18,18
Sexo			
Mujer		7	63,64
Hombre		4	36,36
Puesto desempeñado en ETS			
Técnico		4	36,36
Investigador		2	18,18
Director/Responsable /Coordinador		5	45,45
Formación académica			
Licenciatura		11	100,00
Máster		9	81,82
Doctorado		7	63,64
Ciencia ómica			
Experto en genómica		6	54,55
Experto en genómica y proteómica		1	9,09
Todas las ómicas		1	9,09
En ninguna		3	27,27

De acuerdo con el enfoque RAM, se llevó a cabo un análisis descriptivo de los datos provenientes de la primera ronda para todos los miembros del panel (26). Para cada uno de los aspectos o elementos a evaluar, se calculó la puntuación mediana del panel y se categorizó según los criterios de consenso previamente definidos para validar cada uno de los aspectos o elementos. En concreto, las definiciones operativas de los niveles de adecuación y acuerdo utilizadas en el análisis de los resultados fueron las siguientes (ver también tabla 10):

Definición de adecuación: Se considera una dimensión de evaluación:

- **Adecuada:** si recibían una puntuación mediana del grupo entre 7 y 9 (≥ 7), sin desacuerdo.
- **Dudosa:** mediana del grupo entre 4 y 6 o cualquier mediana con desacuerdo.
- **Inadecuada:** mediana del grupo entre 1 y 3, sin desacuerdo.

Definición de acuerdo:

- Existe **acuerdo** cuando no más de tres panelistas puntúan una dimensión de evaluación fuera del intervalo de tres puntos que contiene la mediana, es decir, 1 – 3 (inapropiada), 4 – 6 (dudosa), 7 – 9 (apropiada).

- Existe desacuerdo cuando hay cuatro o más puntuaciones en el intervalo 1 – 3 y cuatro o más en el intervalo 7 – 9.
- En las situaciones en las que no hay acuerdo ni desacuerdo son indeterminadas.

Tabla 10. Clasificación según el método RAM de adecuado, inadecuado y dudoso

		Clasificación de los aspecto o elemento a evaluar		
		Acuerdo	Indeterminado	Desacuerdo
Localización de la mediana	7 – 9	ADECUADA	ADECUADA	DUDOSA
	4 – 6	DUDOSA	DUDOSA	DUDOSA
	1 – 3	INADECUADA	INADECUADA	DUDOSA

En el análisis de la primera ronda, se calificaron un total de 88 aspectos o elementos, incluyendo secciones, categorías, dominios y subdominios. De estos, 84 fueron considerados como adecuados. Los 4 restantes fueron clasificados como adecuados al haber recibido una puntuación mediana del grupo entre 7 y 9 (≥ 7), pero indeterminados respecto al acuerdo.

Además de la calificación, se les dio la oportunidad de aportar comentarios y añadir aspecto o elemento adicionales. En este sentido, más del 50 % de los participantes consideraron que no era necesario incorporar ninguna categoría, dominio o subdominio adicional en cada una de las secciones propuestas. Cabe destacar que un 36,36 % de los panelistas sugirieron la incorporación de algún aspecto o elemento en las secciones "Condición clínica y descripción del problema de salud" y "Resultados clínicos" (Tabla 11). La mayoría de los participantes (81,82 %) opinaron que no era necesario agregar ninguna sección nueva al marco de evaluación propuesto (valoración global, Tabla 11).

Tabla 11. Resultados de análisis de la incorporación de nuevos aspectos a evaluar / elementos (categorías, dominios y subdominios) de las siete secciones propuestas

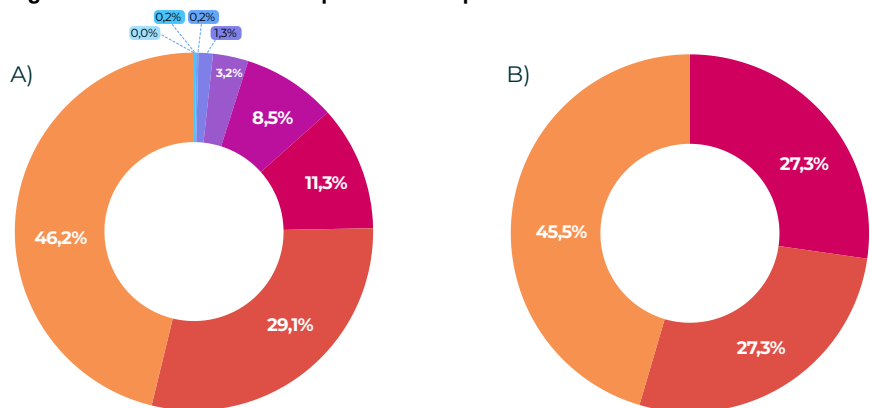
Secciones	Incorporación de nuevos aspectos a evaluar / elementos					
	Sí		No		No sabe / No contesta	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
CONDICIÓN CLÍNICA Y DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD	4,00	36,36	6,00	54,55	1,00	9,09
EL TEST O PRUEBA ÓMICA	3,00	27,27	8,00	72,73	0,00	0,00
RESULTADOS CLÍNICOS	4,00	36,36	7,00	63,64	0,00	0,00
MODELOS DE PRESTACIÓN	1,00	9,09	10,00	90,91	0,00	0,00
ASPECTOS ORGANIZATIVOS	2,00	18,18	9,00	81,82	0,00	0,00
EVALUACIÓN ECONÓMICA	3,00	27,27	6,00	54,55	2,00	18,18
IMPLICACIONES ÉTICAS, LEGALES Y SOCIALES	1,00	9,09	9,00	81,82	1,00	9,09
Valoración global	Incorporación de nuevas secciones					
	2	12,5	9	81,82	0	0

De este análisis, se identificaron un total de 18 aspectos o elementos, algunos de los cuales fueron modificados con pequeños matices (12), mientras que otros eran completamente nuevos (6). Estos cambios fueron incorporados al marco por los autores, teniendo en cuenta las sugerencias de los panelistas, para su posterior evaluación de viabilidad en la segunda ronda (Tabla 12).

Tabla 12. Listado de aspectos o elementos modificados, nuevos o dudosos		
Secciones	Elemento modificados o nuevos	Elementos dudosos
1	1.2 (modificado)	
	1.6 (modificado)	
	1.7 (modificado)	1.7
	Valorar la sección 1 con las nuevas modificaciones	
2	2.1.1 (modificado)	
	2.1.3 (nuevo dominio)	
	Valorar la categoría 2.1 con las nuevas modificaciones	
	Valorar la sección 2 con las nuevas modificaciones	
3	3.3 (modificado)	
	3.3.0 (nuevo dominio)	
	3.3.1 (modificado)	
		3.4.3
	Valorar la categoría 3.3 con las nuevas modificaciones	
	Valorar la sección 3 con las nuevas modificaciones	
4	Valorar la sección 4 con la nueva modificación	
5		5.3.3
		5.4
6	6.3 (nueva categoría)	
	6.4 (nueva categoría)	
	Valorar la sección 6 con las nuevas modificaciones	
7	La antigua categoría 7.3 pasa dominio 7.3.1	
	7.3 (nueva categoría)	
	7.3.1(modificado)	
	7.4 (nueva categoría)	
	Valorar la sección 7 con las nuevas modificaciones	
Número	18	
22	Modificados	Nuevos
	12	6
		4

En términos generales, el porcentaje de frecuencia de las respuestas de los panelistas para puntuar las 75 aspectos o elementos en la primera ronda fue de un 46,2 % para la puntuación 9, seguido por un 29,1 % para la puntuación 8, un 11,3 % para la puntuación 7, un 8,5 % para la puntuación 6, un 3,2 % para la puntuación 5, un 1,35 % para la puntuación 4 y menos del 0,2 % para las puntuaciones de 1 a 3 (Figura 6A). Además, el 45,5 % de los panelistas valoraron el marco propuesto en términos globales con una calificación de 8. El 27,3 % lo valoró con un 7, otro 27,3 % lo valoró con un 9, y la mediana de las de las respuestas obtenidas en esta valoración fue de 8 (Figura 6B).

Figura 6. Frecuencia de las respuestas de la primera ronda



Leyenda: puntuación 1–9

A) Frecuencia global de las respuestas de las valoraciones numéricas de las 75 aspectos o elementos a evaluar

B) Frecuencia de las respuestas de la valoración global del marco de evaluación propuest

2. Segunda ronda

A raíz del análisis de la primera ronda, se pidió a los miembros del panel que volviesen a puntuar los aspectos a evaluar o elementos del marco propuesto (95 ítems) cuyo resultado final fue adecuado pero indeterminado respecto al acuerdo así como los elementos que fueron modificados con pequeños matices, o las aspectos a evaluar o elementos que se habían incorporado al marco, considerando las sugerencias incluidas en las respuestas abiertas de los panelistas en la primera ronda, se identificaron 22 aspectos a evaluar o elementos para su calificación de viabilidad en la segunda ronda (Tabla 12). Al igual que en la primera ronda, el 100 % de los panelistas completaron la segunda ronda.

El análisis de los resultados indicó que el 45,99 % de los aspectos a evaluar o elementos valorados en esta segunda ronda fueron modificados por los panelistas.

Tabla 13. Aspectos a evaluar o elementos cuya puntuación ha sido cambiada (aumentada o disminuida) o no cambiada

Número de panelista	Aspectos a evaluar o elementos							
	Susceptibles al cambio (N = 17)							
	Cambiado		Aumentado		Disminuido		Sin cambios	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1	5	29,41	5	29,41	0	0,00	12	70,59
2	14	82,35	14	82,35	0	0,00	3	17,65
3	7	41,18	5	29,41	2	11,76	10	58,82
4	10	58,82	8	47,06	2	11,76	7	41,18
5	8	47,06	8	47,06	0	0,00	9	52,94
6	12	70,59	4	23,53	8	47,06	5	29,41
7	9	52,94	7	41,18	2	11,76	8	47,06
8	1	5,88	1	5,88	0	0,00	16	94,12
9	6	35,29	5	29,41	1	5,88	11	64,71
10	9	52,94	9	52,94	0	0,00	8	47,06
11	5	29,41	1	5,88	4	23,53	12	70,59
Total	86	45,99	67	35,83	19	10,16	101	54,01

Este método está diseñado para identificar el grado de acuerdo, pero, a diferencia de otros métodos, no fuerza a los miembros del panel a que lleguen a un consenso. De acuerdo con el enfoque RAM, se llevó a cabo un análisis descriptivo de los datos provenientes de la segunda ronda para todos los miembros del panel. Para cada aspecto a evaluar o elemento de esta segunda ronda, se calculó la puntuación mediana del panel y se categorizó según los criterios de consenso previamente definidos para validar cada uno de los aspectos a evaluar o elementos (ver Tabla 10). Los 4 aspectos a evaluar o elementos que fueron clasificados como dudosos en la primera ronda pasaron a ser considerados adecuados respecto al acuerdo en la segunda ronda. Las modificaciones introducidas en 12 aspectos a evaluar o elementos fueron validados por el panel en esta segunda ronda al ser consideradas adecuados. De los seis nuevos aspectos o elementos evaluados, todos, excepto uno, fueron considerados adecuados. Específicamente, el aspecto, llamado "categoría: Impacto medioambiental de la prueba ómica", fue clasificado como dudoso debido a que obtuvo una calificación indeterminada en cuanto al acuerdo, a pesar de haber recibido una puntuación mediana del grupo entre 7 y 9 (≥ 7), en relación a su adecuación. Por lo tanto, el marco de evaluación final consta de 94 aspectos a evaluar o elementos. La primera propuesta del marco constaba de 68 aspectos o elementos, en la segunda propuesta de 88, en la tercera 95 y finalmente consta de 94 (Tabla 14, Figura 5A).

Tabla 14. Evolución del marco de evaluación de tecnologías ómicas

Secciones	Aspectos a evaluar o elementos				
	Nombre	Versiones del Marco			
		1ª	2ª	3ª	4ª
1	CONDICIÓN CLÍNICA Y DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD	11	12	13	13
2	EL TEST O PRUEBA ÓMICA	6	11	12	12
3	RESULTADOS CLÍNICOS	20	24	25	25
4	MODELOS DE PRESTACIÓN	3	3	3	3
5	ASPECTOS ORGANIZATIVOS	19	25	25	25
6	EVALUACIÓN ECONÓMICA	1	3	5	5
7	IMPLICACIONES ÉTICAS, LEGALES SOCIALES Y CULTURALES	8	10	12	11
	Número total de aspectos o elementos	68	88	95	94

4. Marco metodológico para la evaluación de pruebas ómicas

Como resultado del exhaustivo proceso de extracción y síntesis de datos de la RS, la valoración de expertos en ciencias ómicas y representantes de asociaciones de pacientes, y tras someterlo a un proceso de valoración de su adecuación con expertos de las agencias de RedETS (panel RAM), establecimos un marco metodológico sólido para la ETS ómicas. Este marco final se compone de 94 aspectos a evaluar o elementos organizados en una jerarquía vertical de 4 niveles (sección, categoría, dominio y subdominio), proporcionando así una estructura metodológica detallada y coherente para la evaluación precisa de estas tecnologías.

En la Tabla 15, se presenta de manera concisa la totalidad de estos aspectos a evaluar o elementos, jerarquizados en 4 niveles y clasificados en 7 secciones (Figura 5B). Por otro lado, en el Anexo 6 se profundiza con la descripción detallada de cada uno de los aspectos a evaluar o elementos, incluyendo su definición, consideraciones orientativas que pueden ser útiles en el proceso de evaluación, así como las fuentes de información que pueden utilizarse para abordar la evaluación de cada elemento.

Por lo tanto, este proceso meticuloso permitió obtener un marco metodológico sólido y riguroso que servirá como guía en la evaluación precisa y efectiva de las tecnologías ómicas en el ámbito de la salud.

5. Versión abreviada del marco

A partir del marco metodológico para la ETS ómicas que contiene 94 ítems, el grupo investigador de AETSA elaboró una versión abreviada (50 elementos) de este marco. Para ello, se siguieron principalmente las recomendaciones

del *HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessments* de EUnetHTA (31) se eliminaron de forma completa las Secciones 4, 5 y 6.

Sin embargo, la Sección 7, "Implicaciones éticas, legales, sociales y culturales", se ha mantenido a pesar de que el *Core Model®* para la evaluación rápida la elimina. Esto se debe a la alta sensibilidad relacionada con los datos de esta sección que las tecnologías ómicas pueden generar. A pesar de mantenerse, esta sección fue simplificada pasando de tener 3 categorías con sus correspondientes dominios a solo dos categorías: 7.1 "Aspectos legales y protección de datos)" y 7.2 "Implicaciones éticas", cuyas definiciones se han simplificado al máximo. Por otro lado, también se decidió simplificar la categoría "3.4 Perspectiva del paciente", limitándola a una definición general. Esta decisión se tomó debido a las dificultades que se encuentran para obtener evidencia sobre los aspectos incluidos en los dominios de esta categoría (Repercusión clínica individual, Utilidad personal y Asociaciones de pacientes). Toda esta información está recogida en el Anexo 7 (La versión abreviada del marco).

Los aspectos a evaluar o elementos de nuestro marco se clasificaron en dos tipos de forma práctica, siguiendo las recomendaciones de uno de los panelistas, (Tabla 15):

1. **Descriptivas:** los elementos descriptivos ofrecen información sobre un tema específico sin necesidad de extraer o analizar datos de forma cuantitativa o cualitativa. Esta categoría permite una exploración contextual del tema, como por ejemplo información sobre el problema de salud, la condición clínica, población diana, y otros aspectos que informan sobre el contexto o características de la prueba.
2. **Evaluables:** por otro lado, los elementos evaluables se refieren a aspectos que pueden ser valorados mediante el análisis de datos medibles, ya sean de naturaleza cuantitativa o cualitativa. Los elementos evaluables proporcionan una base sólida para el análisis comparativo y la toma de decisiones informada, utilizando datos concretos.

Esta clasificación permite una comprensión clara y estructurada de los aspectos a evaluar o elementos, diferenciando entre la riqueza descriptiva y la capacidad de medición precisa, contribuyendo así a un análisis exhaustivo y fundamentado. Por otro lado, es importante destacar que esta diferenciación no implica que algunos aspectos o elementos sean más importantes o prescindibles que otros. Cada aspecto, ya sea descriptivo o evaluable, aporta un valor significativo al proceso de evaluación, permitiendo una comprensión clara y estructurada de las tecnologías ómicas desde diversas perspectivas.

Tabla 15. Numeración de los aspectos a evaluar / elementos del Marco definitivo y su clasificación

Numeración	Aspectos a evaluar / elementos			Tipo de elemento
	Clasificación	Nombre	Número	
1	Sección	CONDICIÓN CLÍNICA Y DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD	13	Descriptivo
1.1	Categoría	Presentación clínica y fisiopatología		Descriptivo
1.2	Categoría	Población diana		Descriptivo
		Prevalencia		Descriptivo
		Incidencia		Descriptivo
		Variabilidad fenotípica		Descriptivo
		Test Genéticos		Descriptivo
		*Tipo de herencia		Descriptivo
		*Tipo mutación		Descriptivo
		*Tipo penetrancia		Descriptivo
		*Expresividad genética		Descriptivo
1.3	Categoría	Síntomas y carga de la enfermedad para el paciente		Descriptivo
1.4	Categoría	Carga de la enfermedad para familiares / cuidadores del paciente		Descriptivo
1.5	Categoría	Carga de la enfermedad para la sociedad		Descriptivo
1.6	Categoría	Abordaje del problema de salud en el sistema sanitario		Descriptivo
1.6.1	Dominio	Abordaje a nivel preventivo		Descriptivo
1.6.2	Dominio	Abordaje a nivel predictivo		Descriptivo
1.6.3	Dominio	Abordaje a nivel diagnóstico		Descriptivo
1.6.4	Dominio	Abordaje a nivel pronóstico		Descriptivo
1.6.5	Dominio	Abordaje a nivel terapéutico		Descriptivo
1.7	Categoría	Área de especialización		Descriptivo
2	Sección	EL TEST O PRUEBA ÓMICA	12	Descriptivo
2.1	Categoría	Características técnicas de la prueba ómica		Descriptivo
2.1.1	Dominio	La muestra a analizar		Descriptivo
2.1.2	Dominio	Limitaciones técnicas de la prueba		Descriptivo
2.1.3	Dominio	Marcas comerciales disponibles		Descriptivo
2.2	Categoría	Tecnologías relacionadas con la prueba ómica.		Descriptivo
2.2.1	Dominio	Descripción de la prueba de referencia (Gold standard) en caso de que existiese		Descriptivo
2.2.2	Dominio	Tipo de tecnología en relación con tecnologías previas		Descriptivo
		Tecnología sustitutoria		Descriptivo
		Tecnología complementaria o aditiva		Descriptivo
		Sustitutiva y aditiva		Descriptivo
2.3	Categoría	Finalidad asistencial de la prueba ómica		Descriptivo
2.4	Categoría	Grado de desarrollo y aspectos relativos a la regulación de la prueba ómica		Descriptivo
2.4.1	Dominio	Grado de desarrollo de la prueba ómica		Descriptivo
2.4.2	Dominio	Aspectos relativos a la regulación de la prueba ómica		Descriptivo

Tabla 15. Numeración de los aspectos a evaluar / elementos del Marco definitivo y su clasificación (continuación)

Numeración	Aspectos a evaluar / elementos			Tipo de elemento
	Clasificación	Nombre	Número	
3	Sección	RESULTADOS CLÍNICOS	25	Evaluable Cuantitativo
3.1	Categoría	Validez analítica		Evaluable Cuantitativo
3.1.1	Dominio	Sensibilidad analítica de la prueba		Evaluable Cuantitativo
3.1.2	Dominio	Especificidad analítica de la prueba		Evaluable Cuantitativo
3.1.3	Dominio	Exactitud de la prueba		Evaluable Cuantitativo
3.1.4	Dominio	Precisión de la prueba		Evaluable Cuantitativo
3.1.5	Dominio	Solidez de la prueba		Evaluable Cuantitativo
3.1.6	Dominio	Protocolo de validación analítica		Evaluable Cualitativo
3.1.7	Dominio	Acreditación de la calidad del laboratorio		Evaluable Cualitativo
3.2	Categoría	Validez clínica		Evaluable Cuantitativo
3.2.1	Dominio	Validez científica		Evaluable Cuantitativo
3.2.2	Dominio	Rendimiento de la prueba		Evaluable Cuantitativo
3.2.2.a	Subdominio	Sensibilidad clínica		Evaluable Cuantitativo
3.2.2.b	Subdominio	Especificidad clínica		Evaluable Cuantitativo
3.2.2.c	Subdominio	Valor predictivo clínico positivo y negativo		Evaluable Cuantitativo
3.3	Categoría	Utilidad clínica		Evaluable Cuantitativo /Cualitativo
3.3.0	Dominio	Beneficios de la prueba en comparación con la práctica actual		Evaluable Cualitativo
3.3.1	Dominio	Seguridad de la prueba ómica		Evaluable Cualitativo
3.3.1.a	Subdominio	Daños		Evaluable Cualitativo
3.3.1.b	Subdominio	Grupos de pacientes susceptibles		Evaluable Cualitativo
3.3.1.c	Subdominio	Gestión del riesgo		Evaluable Cualitativo
3.4	Categoría	Perspectiva del paciente		Evaluable Cualitativo
3.4.1	Dominio	Repercusión clínica individual		Evaluable Cualitativo
3.4.2	Dominio	Utilidad personal		Evaluable Cualitativo
3.4.3	Dominio	Asociaciones de pacientes		Evaluable Cualitativo

Tabla 15. Numeración de los aspectos a evaluar / elementos del Marco definitivo y su clasificación (continuación)

Numeración	Aspectos a evaluar / elementos			Tipo de elemento
	Clasificación	Nombre	Número	
4	Sección	MODELOS DE PRESTACIÓN	3	Evaluable Cualitativo
4.1	Categoría	El itinerario de los pacientes a través de los distintos profesionales		Evaluable Cualitativo
4.2	Categoría	El nivel de atención en el que se integra y coordina la prestación del programa de asistencia sanitaria ómica		Evaluable Cualitativo
5	Sección	ASPECTOS ORGANIZATIVOS	25	Evaluable Cuantitativo
5.1	Categoría	Estimación de la demanda prevista de la utilización de la prueba ómica		Evaluable Cuantitativo
5.1.1	Dominio	Estimación del número de personas candidatas a la prueba ómica en el intervalo temporal definido		Evaluable Cuantitativo
5.1.2	Dominio	Estimación del número de personas a las que se daría asesoramiento genético en el intervalo temporal definido		Evaluable Cuantitativo
5.1.3	Dominio	Estimación del número de personas cuyo manejo a nivel de atención sanitaria dentro del sistema sanitario cambiaría en función de los resultados obtenidos de las pruebas ómicas		Evaluable Cuantitativo
5.1.4	Dominio	Estimación del número de personas en las que se les adecuaría el tratamiento en función de los resultados obtenidos de las pruebas ómicas		Evaluable Cuantitativo
5.1.5	Dominio	Rendimiento de la actividad de la prueba ómica		Evaluable Cuantitativo
5.2	Categoría	Gestión de los recursos humanos, materiales y de infraestructura		Evaluable Cualitativo
5.2.1	Dominio	Recursos humanos		Evaluable Cualitativo
5.2.2	Dominio	Requerimientos mínimos a nivel de infraestructura		Evaluable Cualitativo
5.2.2.a	Subdominio	Equipamientos e infraestructura requeridos para la utilización efectiva de la tecnología		Evaluable Cualitativo
5.2.2.b	Subdominio	Biobancos		Evaluable Cualitativo
5.2.2.c	Subdominio	Origen de los reactivos		Evaluable Cualitativo
5.2.2.d	Subdominio	Análisis adecuados de los resultados de la prueba y plataformas de almacenamiento de los resultados		Evaluable Cualitativo
5.2.2.e	Subdominio	Guía de interpretación de los resultados para pacientes y familiares		Evaluable Cualitativo
5.2.3	Dominio	Administración		Evaluable Cualitativo
5.2.4	Dominio	Financiación de prueba ómica		Evaluable Cualitativo

Tabla 15. Numeración de los aspectos a evaluar / elementos del Marco definitivo y su clasificación (continuación)

Numeración	Aspectos a evaluar / elementos			Tipo de elemento
	Clasificación	Nombre	Número	
4	Sección	MODELOS DE PRESTACIÓN	3	Evaluable Cualitativo
5.3	Categoría	Aspectos Bioinformáticos		Evaluable Cualitativo
5.3.1	Dominio	Infraestructura Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC)		Evaluable Cualitativo
5.3.2	Dominio	Interoperabilidad de los datos		Evaluable Cualitativo
5.3.3	Dominio	Integración de resultados ómicos en el historial clínico electrónico del paciente		Evaluable Cualitativo
5.3.4	Dominio	Algoritmos y análisis de protocolos validados y estandarizados		Evaluable Cualitativo
5.3.5	Dominio	Sistemas de apoyo a la toma de decisión clínica y gestión del nuevo conocimiento generado en el ámbito de la prueba/enfermedad		Evaluable Cualitativo
5.4	Categoría	Otros requisitos organizativos		Evaluable Cualitativo
5.5	Categoría	Barreras a la implementación		Evaluable Cualitativo
6	Sección	EVALUACIÓN ECONÓMICA	5	Evaluable Cuantitativo
		Análisis de coste-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio		Evaluable Cuantitativo
		<ul style="list-style-type: none"> • Estimación del impacto presupuestario, costes y recursos necesarios para su implementación • Eficiencia de la prueba, relación entre los coste y resultados en salud de la prueba evaluada 		Evaluable Cuantitativo
6.1	Categoría	Costes de gestión de la información ómica e historia clínica asociada		Evaluable Cuantitativo
6.2	Categoría	Coste de almacenamiento y procesamiento y gestión de la infraestructura requerida para la explotación de los datos ómicos y clínicos		Evaluable Cuantitativo
6.3	Categoría	Costes de la prueba ómica		Evaluable Cuantitativo
6.4	Categoría	Costes de los recursos humanos		Evaluable Cuantitativo
7	Sección	IMPLICACIONES ÉTICAS, LEGALES SOCIALES Y CULTURALES	11	Evaluable Cualitativo
7.1	Categoría	Aspectos legales y protección de datos		Evaluable Cualitativo
7.1.1	Dominio	Protección de datos ómicos		Evaluable Cualitativo
7.1.2	Dominio	Otros aspectos legales y normativos		Evaluable Cualitativo

Tabla 15. Numeración de los aspectos a evaluar / elementos del Marco definitivo y su clasificación (continuación)				
Numeración	Aspectos a evaluar / elementos			Tipo de elemento
	Clasificación	Nombre	Número	
7.2	Categoría	Implicaciones éticas		Evaluable Cualitativo
7.2.1	Dominio	Comité Ético		Evaluable Cualitativo
7.2.2	Dominio	Consentimiento informado		Evaluable Cualitativo
7.2.3	Dominio	Estudios en menores		Evaluable Cualitativo
7.2.4	Dominio	Aspectos éticos en otras poblaciones		Evaluable Cualitativo
7.3	Categoría	Aspectos sociales y culturales de la prueba ómica		Evaluable Cualitativo
		Percepciones y creencias		Evaluable Cualitativo
		Estigma y discriminación		Evaluable Cualitativo
		Normas culturales y éticas		Evaluable Cualitativo
7.3.1	Dominio	Educación. Percepción social de la prueba ómica		Evaluable Cualitativo
Número total de aspectos a evaluar/elementos				94

6. Plantilla del informe de evaluación tecnologías ómicas (IETO)

Se elaboró una plantilla que contiene la estructura detallada para los informes de evaluación tecnologías ómicas (IETO) a partir del marco de evaluación previamente desarrollado y teniendo en cuenta los documentos de referencia previos (4,16,19,20). El grupo investigador de AETSA desempeñó un papel crucial en este proceso, seleccionando minuciosamente los aspectos a evaluar o elementos del marco que se integrarían en la plantilla del informe final de evaluación de tecnologías ómicas. Durante reuniones exhaustivas, se llevaron a cabo discusiones sobre los documentos de referencia, llegando a consensos sobre los aspectos esenciales a incluir en los IETO. Este proceso de selección se basó en debates y acuerdos colectivos, asegurando la incorporación de aspectos a evaluar o elementos más relevantes y actualizados en la estructura de los informes finales, incluyendo los apartados, su denominación y contenido. El resultado fue una plantilla para la estructura de informe que se encuentra detallada en el Anexo 8. Esta propuesta fue sometida a revisión por parte de los miembros de las Agencias de RedETS que formaban parte del grupo de trabajo (ver Figura 2, pág. 44).

Como ya se ha mencionado anteriormente, uno de los objetivos del presente documento metodológico era generar esta plantilla para la elaboración de IETO que puedan dar soporte a la determinación de las prioridades sanitarias que apoye la toma de decisiones sobre las tecnologías ómicas a evaluar de cara a su inclusión en la cartera común de servicios del SNS.

Consideraciones futuras de implementación

Para el futuro despliegue e implementación del uso de la Guía OM y como consecuencia la elaboración de IETO, se recomienda la elaboración de una guía para los usuarios, así como talleres de apoyo para facilitar su utilización.

Discusión

La evaluación de las pruebas ómicas es un reto al que se enfrentan las agencias de ETS en la actualidad. La necesidad de una sólida estrategia de ETS ómicas y (con especial foco en las pruebas genéticas) ha sido reconocida y subrayada a nivel europeo y mundial (56).

En los últimos años se han propuesto varios marcos de evaluación, que se basan principalmente en dos enfoques de evaluación bien conocidos, el modelo ACCE (validez analítica, validez clínica, utilidad clínica e implicaciones éticas, legales y sociales) (36,80) y el proceso de ETS (50). Además, algunos marcos de evaluación, como el modelo Fryback-Thornbury que se analiza más adelante, ofrecen una guía conceptual general para los evaluadores o revisores. Otros tipos de marcos de evaluación, conocidos como marcos analíticos, proporcionan detalles adicionales sobre las preguntas clave, como poblaciones relevantes, intervenciones, comparadores, resultados, momentos y entornos (PICOD), y representan gráficamente el proceso de evaluación (44). Por esta razón, hemos creado un marco que integra los dos enfoques más extendidos para la evaluación de las pruebas genéticas, es decir, el modelo ACCE, que se adapta bien a la evaluación del valor técnico y clínico de las pruebas genéticas, y el enfoque ETS, que analiza de forma más sistemática los aspectos organizativos y de prestación de los servicios genéticos. Este enfoque es el que se utilizó recientemente por Pitini et al 2019, para desarrollar su marco de evaluación de pruebas genéticas (50,52,56).

Muchos de los métodos disponibles para evaluar las pruebas genéticas abarcan los tres dominios comunes de evaluación: validez analítica, validez clínica y utilidad clínica (57). Los modelos ACCE y Fryback-Thornbury (79) incluyen un ámbito adicional: el efecto social de la prueba. Algunos marcos de evaluación (como la jerarquía Fryback-Thornbury) proporcionan una orientación conceptual general, mientras que los marcos analíticos (como los de la USPSTF (73) y el Grupo de Trabajo EGAPP (39,67,99) aportan detalles adicionales sobre las poblaciones, intervenciones, comparadores, resultados, tiempos y entornos relevantes. El marco de evaluación de la Universidad McMaster (89) ofrece un enfoque exhaustivo y rico en detalles para la toma de decisiones sobre las pruebas genéticas. Los tres ámbitos del marco de evaluación de McMaster (establecimiento de criterios de evaluación, determinación de límites aceptables para cada criterio y determinación de condiciones de cobertura para las "zonas grises") constituyen la base del modelo recomendado por el marco desarrollado por las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina de Estados Unidos (69). Los dominios se corresponden en líneas generales con los criterios de la ACCE (36,82), y la jerarquía de Fryback-Thornbury (79) representa la utilidad clínica en tres categorías: eficacia en

el resultado para el paciente, eficacia terapéutica y eficacia en la reflexión diagnóstica. El método USPSTF evalúa las intervenciones sanitarias en el contexto de los servicios preventivos en la población general y, por tanto, hace hincapié en los resultados para el paciente, como la morbilidad y la mortalidad, como criterios de valoración de alto nivel. El método EGAPP (39,67,99) organiza la evidencia en las categorías del ACCE (36,82) y evalúa la cadena de evidencia utilizando un marco similar al del USPSTF. El marco de evaluación de la Universidad McMaster identifica seis criterios, uno de los cuales (la eficacia) depende de la finalidad prevista de la prueba. Este criterio está incorporado en nuestro marco como una categoría que hemos llamado “2.3 Finalidad asistencial de la prueba ómica”. El marco McMaster también considera los costes agregados, las métricas de uso y los criterios de rentabilidad que son importantes desde la perspectiva del sistema sanitario. La *Genetic Testing Evidence Tracking Tool* (GETT) (92), aunque no está concebida explícitamente como un método de evaluación, ofrece un modelo sistemático para organizar las pruebas publicadas en 10 categorías principales. Por último, el proceso de evaluación, cuyo primer paso consiste en determinar si la finalidad de las pruebas genéticas en un escenario clínico concreto es clara y necesaria, es objeto de dos preguntas planteadas por Frueh y Quinn (90).

Por lo tanto, se ha considerado relevante añadir en la sección 3 de nuestro marco (Resultados clínicos) los dominios relativos a la validez analítica, validez clínica y utilidad clínica recogidos en estos marcos de evaluación desarrollados para pruebas ómicas (52,54). La demostración de la utilidad clínica de una prueba basada en la ómica es fundamentalmente similar a la de las pruebas de biomarcadores en general, aunque es necesario prestar atención a los retos exclusivos del desarrollo de pruebas basadas en la ómica en las fases de descubrimiento y validación de la prueba. Tradicionalmente, los dispositivos como las pruebas de biomarcadores han estado sujetos a un proceso regulador diferente del utilizado para los nuevos fármacos. De hecho, el 26 de mayo de 2022 entró en vigor la aplicación del nuevo reglamento sobre los productos sanitarios de diagnóstico *in vitro* (Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo), donde se incluyen muchas de las tecnologías ómicas, y esto va a conllevar ciertos cambios en relación a los requerimientos relacionados con los estudios del funcionamiento llevados a cabo con estos productos, que deberán tenerse en consideración. Al igual que un fármaco ineficaz puede ser perjudicial para los pacientes, una prueba inexacta tiene el potencial de perjudicar a los pacientes dirigiéndolos hacia tratamientos tóxicos e ineficaces o alejándolos de fármacos que podrían salvarles la vida. A medida que el uso de pruebas de biomarcadores, incluidas las pruebas basadas en ómicas como las que se analizan en este informe, se vincula más estrechamente a las decisiones de gestión de los pacientes, como la elección de terapias, es conveniente establecer una comparación entre ambos procesos. Del mismo modo que es

importante estandarizar y comprender plenamente los componentes, la dosis y el calendario de una nueva terapia antes de llevarla a ensayos clínicos para evaluar su eficacia clínica, es esencial que se demuestre la validez analítica de una prueba basada en ómicas (100).

Un aspecto fundamental al evaluar una prueba ómica es la definición adecuada de la situación clínica donde se pretende utilizar (indicación), en nuestro marco para abordar esta cuestión se ha incluido la sección 1 (Condición clínica y descripción del problema de salud) que comprende 7 categorías (ver Anexo 6). De hecho, las conclusiones a las que se llegue tras el proceso de evaluación y las recomendaciones de utilización de la prueba sólo serán aplicables a las indicaciones valoradas. Además, se considera importante determinar si estas indicaciones coinciden con las utilidades clínicas en el desglose del catálogo de pruebas genéticas/genómicas del SNS. En ningún momento se podrán generalizar, sin una nueva evaluación, a otras indicaciones. En el marco o contexto de la cartera común de servicios del SNS o en las carteras complementarias de las CCAA, la evaluación de una determinada tecnología sanitaria tiene como finalidad decidir sobre su inclusión / exclusión o modificación de las condiciones de uso. Por tanto, en algunos casos, a criterio de los autores de la Guía OM, el análisis de este tipo de información puede considerarse de cara a la toma de decisiones.

La Sección 7 de nuestro marco, titulada "Implicaciones Éticas, Legales, Sociales y Culturales", es un dominio que también está presente en el *Core Model*[®] extendido de EUnetHTA (31) y en otros marcos como el de Pitini (52,56). En nuestro marco, hemos incorporado, además, en la sección 3 (Resultados clínicos) la perspectiva del paciente al crear en esta sección 3, la categoría 3.4 "Perspectiva del paciente", que se desglosa en los siguientes dominios: repercusión clínica individual, utilidad personal y asociaciones de pacientes. Queremos resaltar la importancia de la perspectiva del paciente y subrayar la necesidad de llevar a cabo más investigaciones para desarrollar métodos más efectivos. Por ejemplo, en la actualización de la búsqueda se detectó un estudio publicado en marzo de 2023 (78), donde se desarrolló una escala para medir la utilidad personal de los resultados genómicos. En este estudio, se identificaron tres factores clave: autoconocimiento, planificación reproductiva y beneficios prácticos, los cuales se consideraron como aspectos a evaluar para completar de forma más detallada el elemento de utilidad personal. Nosotros no hemos incluido estos tres factores identificados en esta herramienta (PrU) para definir el dominio de utilidad personal en nuestro marco por dos motivos principales. En primer lugar, la complejidad de obtener evidencia para estos factores durante un estudio de ETS. En segundo lugar, consideramos que el uso de esta escala aún no está estandarizado. La validación de esta escala en casos prácticos será fundamental para su aplicación más amplia en el contexto de las pruebas ómicas. Por lo tanto, cuando esto ocurra, se valorará su incorporación en futuras versiones de nuestro marco.

Por otro lado, cabe destacar que se sometió a una valoración una nueva dimensión de evaluación que se llamó “Categoría. Impacto medio ambiental de la prueba ómica” y se incluyó en la Sección 7, siguiendo una de las recomendaciones de uno de los panelistas tras la primera ronda del método RAM, Esta categoría no se incluyó en la versión final del marco porque no alcanzó la adecuación respecto al acuerdo en la segunda ronda del método RAM. El impacto ambiental es una dimensión relevante para el valor de una tecnología sanitaria, pero ha sido poco abordado en los procesos de ETS, a pesar del compromiso que el sector de la salud debe tener para contribuir a mitigar los efectos del cambio climático (101). En esta categoría se debería incluir aspectos como la huella de carbono, la generación de residuos peligrosos, el uso de energía y recursos naturales, la contaminación del suelo, aire y agua, si están disponibles. También se debería evaluar el ciclo de vida completo de la prueba ómica, desde su producción y uso hasta su eliminación, y cómo esto afecta al medio ambiente(101,102). Además, se podría considerar la política ambiental de la empresa que fabrica la prueba ómica y cómo se alinea con los objetivos de sostenibilidad y mitigación del cambio climático. La inclusión de estos aspectos puede ayudar a reducir el impacto medioambiental de la tecnología sanitaria y fomentar la adopción de prácticas más sostenibles por parte del sector salud. Es importante tener en cuenta que la evaluación del impacto ambiental de las tecnologías sanitarias se encuentra en una etapa inicial, por lo que se espera que en futuras actualizaciones de este marco esta categoría se incluya (102). Sin embargo, siempre que el evaluador considere oportuno incluir esta categoría en su informe podrá hacerlo.

Tradicionalmente, los distintos niveles moleculares frente a los que van dirigidas cada una de las tecnologías ómicas se han estudiado aplicando una visión reduccionista y de manera independiente a la hora de abordar las enfermedades, permitiéndonos alcanzar el conocimiento médico y científico actual. Sin embargo, aunque cada una de las ciencias ómicas, de manera aislada, ofrece mucha información, individualmente no pueden capturar toda la complejidad biológica derivada de las relaciones entre los distintos niveles moleculares. A esta compleja realidad molecular, se suma el hecho de que los niveles moleculares no sólo se relacionan entre sí, sino que también se relacionan con el medio que les rodea. En consecuencia, se ven afectados por factores externos como el exposoma (conjunto de factores “no genéticos” que contribuyen al fenotipo de un individuo, como los niveles de contaminación a los que está expuesto, la dieta o el consumo de tabaco) 5 o el microbioma (la población global de microorganismos con sus genes y metabolitos que colonizan el cuerpo humano). Por lo tanto, analizar la información derivada de las ciencias ómicas de manera global permite una mejor comprensión de la fisiopatología y la contextualización de las enfermedades para una mejor prevención, diagnóstico e instauración del

tratamiento adecuado, basado en las diferencias interindividuales. Cabe destacar que este aspecto está incluido en el marco de evaluación desarrollado de forma superficial, se necesita más investigación y desarrollo de una metodología adecuada para poder incorporar estas consideraciones a la presente Guía.

Nuestro marco incorpora una sección dedicada a los aspectos organizativos, similar a la que se encuentra en el marco de Pitini (50,52,56). Sin embargo, nuestro marco es el primero en incluir una dimensión de evaluación específica centrada en los aspectos bioinformáticos en esta sección destinada a los aspectos organizativas. En concreto la Categoría: Aspectos Bioinformáticos tiene como objetivo evaluar la existencia de infraestructuras, sistemas de apoyo, y mecanismos de estandarización y validación para la integración, análisis, gestión y almacenamiento de datos clínicos y ómicos, así como otros factores relevantes a la hora de que se lleve a cabo la prueba o test ómicos. Esto se hace siguiendo los estándares FAIR para garantizar el uso efectivo, correcto y seguro de los datos integrados en la toma de decisiones clínicas.

En la RS se identificaron ocho estudios centrados en la evaluación económica de las pruebas ómicas enfocadas en la MPP (40,43,45,47,48,53,76,77), incluyendo pruebas genéticas. En el análisis crítico de estos estudios se observa una convergencia en los desafíos que enfrentan los economistas de la salud al evaluar pruebas genómicas/genéticas en el contexto de la MPP. Estos estudios, que varían en enfoque y metodología, han identificado una serie de desafíos comunes y específicos. Entre los desafíos comunes se encuentran la elección de la perspectiva y el horizonte temporal en las evaluaciones económicas, así como la complejidad del análisis, la variabilidad de costos y la falta de una base de evidencia sólida (77). Además, se han destacado desafíos específicos relacionados con las pruebas genómicas, como la heterogeneidad de las pruebas y plataformas, la creciente estratificación, la captura de la utilidad personal, los hallazgos incidentales y los efectos secundarios. Estos desafíos subrayan la complejidad inherente en la evaluación económica de las intervenciones genómicas y la necesidad de métodos y enfoques más refinados para abordar estas cuestiones específicas (76). A pesar de los avances realizados, queda claro que aún se necesita una mayor investigación en este campo para abordar de manera efectiva los desafíos identificados. Los economistas de la salud se enfrentan a una tarea compleja y multifacética al evaluar las pruebas genómicas/genéticas en el contexto de la MPP, y es esencial seguir desarrollando enfoques y metodologías que permitan una evaluación económica precisa y equitativa de estas intervenciones en el futuro.

La principal diferencia entre nuestro marco y el desarrollado por Pitini (52,56) radica en que no hemos incorporado una sección específica llamada "Prioridades de investigación" ni la sección que resume nuevamente

tres criterios para evaluar las pruebas recopiladas y apoyar el proceso de toma de decisiones sobre el uso de la prueba: el beneficio neto, la rentabilidad y la viabilidad del programa de pruebas. Hemos tomado esta decisión porque el enfoque sugerido por Pitini indica que estas secciones no son obligatorias y que los tres criterios deben utilizarse a discreción de los responsables de la toma de decisiones, dependiendo del tipo de informe y tecnología ómica que se esté evaluando. No obstante, es importante destacar que hemos incluido en la plantilla del Informe de Evaluación de Tecnologías Ómicas (IETO) la sección "Prioridades de investigación", la cual es opcional y puede ser utilizada según la tecnología evaluada.

La ciencia de datos y el aprendizaje automático han empezado a transformar la medicina basada en la evidencia, brindando una emocionante visión del futuro de la medicina de próxima generación, en la que se adentra en aspectos más profundos y especializados (103). A pesar de los asombrosos avances en ciencia básica y tecnología, las traducciones clínicas en las principales áreas de la medicina van con retraso. En este contexto, es importante mencionar el papel de la inteligencia artificial (IA) en el impulso del uso de multiómicas en el dominio MPP (104). La IA se puede aprovechar para desenredar datos de alto rendimiento a partir de perfiles de datos multiómicos y resolver perfiles moleculares que son indicativos de la respuesta al tratamiento y/o la posible toxicidad del fármaco. Sin embargo, los ejemplos de la aplicación de IA en análisis ómicos son escasos y necesitan de manera óptima suficientes datos ómicos multiescala, multimodal y longitudinal para capturar razonablemente las relaciones que pueden existir entre las características de entrada y salida. Además, se enfrentan desafíos significativos en la aplicación de IA al dominio MPP en las áreas de interoperabilidad, calidad de datos y reproducibilidad de resultados (105). También se considera la posibilidad de reanálisis futuro para mantener la precisión de los resultados a lo largo del tiempo. Por lo tanto, en un futuro habría que revisar esta Guía para incorporar los avances en la ciencia de datos aplicados a la MPP y en particular a las tecnologías ómicas. Sin embargo, debido a la limitación de estudios y a la falta de una metodología estructurada, no hemos podido incorporar en el marco de evaluación y, como consecuencia, en la presente Guía una dimensión de evaluación que cubra este aspecto de manera exhaustiva. Se ha incorporado de manera muy limitada a través de la categoría de Aspectos Bioinformáticos mencionada anteriormente y el dominio específico de esta categoría llamado Algoritmos y Análisis de Protocolos Validados y Estandarizados. Este dominio se centra en la necesidad de utilizar algoritmos y sistemas de IA para analizar resultados, basándose en protocolos validados.

Fortalezas

La metodología empleada en la elaboración de esta Guía GOM presenta diversas fortalezas. En primer lugar, se ha desarrollado mediante la combinación de cuatro enfoques metodológicos complementarios: 1) una RS de la literatura, 2) una encuesta dirigida a expertos en ciencias ómicas y asociaciones de pacientes, 3) un análisis temático adaptado de los marcos metodológicos previamente identificados; y 4) la aplicación de la metodología del consenso RAM con un grupo de trabajo formado por expertos en el ámbito de la ETS y tecnologías ómicas. En segundo lugar, para implementar estos enfoques, se han seguido guías metodológicas ampliamente reconocidas como la declaración *PRISMA* (25), los documentos de referencia (4,16,19,20,31) identificados para elaborar la estructura de un IETO. Además, se ha adaptado el método de análisis temático descrito por Thomas y Harden (32) y se han seguido los documentos metodológicos correspondientes para aplicar el consenso *RAND/UCLA* (28-30). En tercer lugar, el grupo de trabajo ha participado activamente no solo en el panel de consenso RAM, sino también en la aportación de literatura adicional relevante y en la revisión crítica de los subproductos generados a lo largo del proceso de desarrollo de la guía.

Otra de las fortalezas de este documento metodológico es que tanto los pacientes como los gestores sanitarios podrían beneficiarse directamente de los resultados de los IETO desarrollados mediante esta sólida metodología. En el caso de los pacientes, estos informes pueden servir como una fuente de información valiosa sobre futuras tecnologías sanitarias que podrían mejorar su atención. Para los gestores sanitarios, los IETO ofrecen una herramienta útil para comprender el impacto de las tecnologías ómicas en sus entornos asistenciales, como los hospitales. Esto les permite anticipar las necesidades para su implementación, asegurando así la disponibilidad de los recursos y perfiles profesionales adecuados para su correcta utilización.

Limitaciones del informe

Las ciencias ómicas desempeñan un papel clave en el desarrollo e implementación de la MPP. Sin embargo, el nivel de traslación a la práctica clínica de estas tecnologías es aún bajo en relación con su gran potencial para revolucionar la medicina del futuro, con la excepción de la genómica, debido a su mayor trayectoria y desarrollo respecto al resto de ciencias ómicas. Este aspecto, también se ha detectado en el presente estudio cuyo objetivo principal es llevar a cabo la elaboración de la Guía OM.

En este sentido, la mayoría de los estudios detectados y los estudios incluidos en la RS hacen referencia o se centran en la genómica. Por lo tanto, se predice que a medida que se vayan produciendo más avances en las ciencias ómicas, así como incrementando su aplicabilidad en la clínica, esté más

presente el enfoque holístico de la enfermedad gracias a un análisis multiómico junto con el análisis de los datos utilizando la IA, hará que esta Guía y en concreto el marco de evaluación desarrollado necesite ser actualizado de forma continua.

Además, en esta guía metodológica se identifican ciertas limitaciones:

- Limitaciones por idioma: la bibliografía y recursos consultados se encuentran en los idiomas español o inglés, esto puede haber causado que algunos documentos que cumplieran el resto de los criterios de inclusión no se hayan contemplado por el idioma.
- Limitaciones de diseño: al haberse desarrollado esta herramienta *ad-hoc* para la evaluación desarrollada en este informe metodológico. Las limitaciones pueden surgir debido a que la herramienta no fue diseñada para abordar todas las posibles circunstancias o escenarios, lo que puede afectar su aplicabilidad en ciertas situaciones. Está limitación se ha intentado disminuir basando los aspectos a evaluar o elementos en la evidencia localizada en la RS, y en las encuestas y las metodologías de consenso.
- Limitación metodológica: es probable que algunos aspectos o elementos a evaluar, que forman parte del marco, no hayan sido suficientemente debatidos o consensuados al no haberse incluido una segunda ronda presencial, tal como sugiere la metodología RAM.
- Limitación por la participación de pacientes: una limitación que se encontró está relacionada con la baja participación que se obtuvo de las asociaciones de pacientes durante el proceso de consulta y recopilación de datos. La falta de una representación significativa de la perspectiva de los pacientes puede afectar la integridad y la relevancia de las evaluaciones, ya que las experiencias y necesidades específicas de los pacientes no se reflejan completamente en la guía. Esta limitación resalta la necesidad continua de fortalecer la colaboración y la participación de los pacientes en la investigación y la ETS Ómicas y, por extensión, en el proceso de toma de decisiones en la MPP.

Lagunas del conocimiento

La evaluación de las pruebas ómicas y genómicas es a menudo un reto metodológico, debido, en parte, a la falta de estudios de alta calidad y a las pequeñas poblaciones de pacientes, por lo tanto, esto supone una laguna de conocimiento desde la perspectiva de la ETS. Estas lagunas se deben principalmente por tratarse de una disciplina incipiente cuyo desarrollo e

implementación requiere una gran cantidad de recursos y coordinación entre diferentes áreas.

Otra de las lagunas detectadas es la necesidad de continuar con la investigación básica y traslacional en este ámbito para poder desarrollar todo su potencial y ofrecer a los pacientes todos sus posibles beneficios. Esta investigación debe asegurar su traslación a los pacientes mediante mecanismos de acceso equitativos.

En el informe previo a este documento metodológico, se desarrolló propuestas específicas para determinar el nivel de implementación de la MPP en diferentes entornos sanitarios internacionales (11). Se identificó varios desafíos críticos, entre los que destacan las necesidades educativas tanto de los clínicos, los pacientes como de la ciudadanía en general, que requieren atención especial en el contexto de la MPP y que deben mejorarse. Tras la extracción de la evidencia recopilada para la elaboración de esta guía, también subrayamos una carencia en conocimiento sobre la utilidad de las pruebas ómicas. Por lo tanto, sugerimos investigar la percepción de los pacientes sobre la utilidad y el acceso a las pruebas y servicios ómicos en el manejo de sus enfermedades dentro del sistema de salud correspondiente.

Conclusiones

En la elaboración de esta guía se aplicó una metodología sólida que incorporó cuatro enfoques distintos: primero, se llevó a cabo una RS; luego, se realizaron encuestas a expertos en ciencias ómicas y a asociaciones de pacientes; y, además, se aplicó un análisis temático adaptado de los marcos metodológicos identificados. Finalmente, se utilizó la metodología de consenso RAM con un grupo de trabajo compuesto por expertos en ETS y las tecnologías ómicas.

Se identificaron 43 estudios y 30 marcos de evaluación para pruebas genéticas. La mayoría de estos modelos amplían el marco ACCE de validez analítica y clínica; utilidad clínica; y cuestiones éticas, legales y sociales. Varios de estos marcos ofrecen orientación conceptual general, mientras que otros proporcionan preguntas clave en forma de marco analítico o lista de comprobación. Muchos de los marcos de evaluación existentes se aplican a clasificaciones específicas de pruebas genéticas, mientras que otros proporcionan un enfoque estandarizado que puede aplicarse a todas las pruebas ómicas.

El marco desarrollado incluye un total de 94 elementos de evaluación distribuidos en siete secciones. Como principal innovación, se ha incorporado por primera vez la perspectiva de los pacientes mediante la inclusión del dominio de utilidad personal. Asimismo, este es el primer marco de su tipo que contempla tanto el grado de madurez tecnológica que puede alcanzar la prueba ómica como los aspectos bioinformáticos relevantes para el análisis e interpretación de los resultados obtenidos a partir de dichas tecnologías.

Como se mencionó anteriormente, es importante destacar que, debido a los grandes avances en la MPP y las tecnologías ómicas, y la aplicación de la ciencia de datos, análisis bioinformático e IA en este tipo de tecnologías, se recomienda realizar revisiones y actualizaciones periódicas de esta guía en los próximos años, integrando ambos aspectos en un marco de evaluación conjunta

Referencias

1. Ministerio de Sanidad. Aprobación del Acuerdo de la distribución de fondos a las comunidades autónomas y el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA), para ampliación de la cartera de genómica en el Sistema Nacional de Salud (GenES), en el ejercicio presupuestario 2023, en el marco del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia, por un importe total de 46.000.000 euros [Internet] Madrid: Ministerio de Sanidad; 2023 [citado abril 2025]. URL: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/1574.pdf>
2. Traversi D, Pulliero A, Izzotti A, Franchitti E, Iacoviello L, Gianfagna F, et al. Precision Medicine and Public Health: New Challenges for Effective and Sustainable Health. *J Pers Med.* 2021;11(2):135. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11020135>
3. Raza S, Blackburn L, Moorhie S, Cook S, Johnson E, Gaynor L, et al. The personalised medicine technology landscape [Internet]. Cambridge: PHG Foundation; 2018 [citado abril 2025]. URL: <https://www.phgfoundation.org/wp-content/uploads/2024/02/Personalised-medicine-technology-landscape.pdf>
4. Martínez-Férez IM, Márquez-Calderón S, Benot-López S. Actualización de la 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; 2015.
5. European Commission. Personalised medicine | public health. [Internet]: European Commission; 2021 [citado marzo 2023]. URL: https://ec.europa.eu/health/human-use/personalised-medicine_en
6. Fosse V, Oldoni E, Gerardi C, Banzi R, Fratelli M, Bietrix F, et al. Evaluating Translational Methods for Personalized Medicine-A Scoping Review. *J Pers Med.* 2022;12(7). doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12071177>
7. Oldoni E, Saunders G, Bietrix F, Garcia Bermejo ML, Niehues A, t Hoen PAC, et al. Tackling the translational challenges of multi-omics research in the realm of European personalised medicine: A workshop report. *Front Mol Biosci.* 2022;9:974799. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.974799>
8. Sankar PL, Parker LS. The Precision Medicine Initiative's All of Us Research Program: an agenda for research on its ethical, legal, and social issues. *Genet Med.* 2017;19(7):743-50. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2016.183>

9. European Science Foundation. Personalised Medicine for the European Citizen. Towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease (iPM) [Internet]. Strasbourg: ESF; 2012 [citado marzo 2023]. URL: <http://archives.esf.org/coordinating-research/forward-looks/biomedical-sciences-med/current-forward-looks-in-biomedical-sciences/personalised-medicine-for-the-european-citizen.html>
10. Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(3):184-7. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.227>
11. García-Sanz P, Aguilera-Cobos L, Rosario-Lozano MP, Blasco-Amaro JA. Estrategias de implementación de la medicina personalizada de precisión en sistemas sanitarios públicos internacionales. Estado del arte. Sevilla: Madrid: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Ministerio de Sanidad; 2023.
12. Junta de Andalucía. Consejería de Salud y Consumo. Plan de medicina personalizada y de precisión 2023-2027 [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud y Consumo; 2023 [citado marzo 2023]. URL: <https://juntadeandalucia.es/sites/default/files/2023-10/3.1.2.%20Plan%20medicina%20personalizada%20y%20precisi%C3%B3n%202023-2027.pdf>
13. Dai X, Shen L. Advances and Trends in Omics Technology Development. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:911861. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.911861>
14. Debnath M, Prasad GBKS, Bisen PS. Molecular Diagnostics: Promises and Possibilities [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2010 [citado marzo 2023]. URL: <https://doi.org/10.1007/978-90-481-3261-4>
15. Karczewski KJ, Snyder MP. Integrative omics for health and disease. *Nat Rev Genet*. 2018;19(5):299-310. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg.2018.4>
16. Márquez Calderón S, Briones Pérez de la Blanca E. Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2005. Informe 2/2005.
17. Márquez Calderón 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.

18. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Boletín Oficial del Estado, nº 269 (6 de noviembre de 2014).
19. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, Triñanes Pego Y, Molina López T y López García M en representación del Grupo de trabajo de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2016.
20. Baños Álvarez E, Gutierrez Ibarluzea I, Juárez Rojo C, Luengo Matos S, Llanos Méndez A, Molina López T, Prieto Yerro I, Ruiz Olano JM, Varela Lema L en representación del Grupo de trabajo del Plan de Actuaciones en la Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS. Plan de Actuaciones en la Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2016.
21. Orden SND/606/2024, de 13 de junio, por la que se crea el Comité Asesor para la Cartera Común de Servicios en el Área de Genética, y por la que se modifican los anexos I, II, III, VI y VII del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Boletín Oficial del Estado, nº 147 (18 de junio de 2024).
22. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Boletín Oficial del Estado, nº 222 (16 de septiembre de 2006).
23. Lockwood C, Munn Z, Porritt K. Qualitative research synthesis: methodological guidance for systematic reviewers utilizing meta-aggregation. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):179-87. doi: <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000062>
24. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18(1):143. doi: <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0611-x>

25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097-e. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
26. Fitch K. The Rand/UCLA appropriateness method user's manual [Internet]. Santa Monica: Rand; 2001 [citado marzo 2023]. URL: https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf
27. Sparks JA-O, Klamerus MA-O, Caverly TA-O, Skurla SA-O, Hofer TA-O, Kerr EA-O, et al. Planning and Reporting Effective Web-Based RAND/UCLA Appropriateness Method Panels: Literature Review and Preliminary Recommendations. *J Med Internet Res.* 2022;24(8):1438-8871 (Electronic). doi: <https://doi.org/10.2196/33898>
28. Gillian EC, Lisa MKE, Te Ying W. Development of evidence-based Australian medication-related indicators of potentially preventable hospitalisations: a modified RAND appropriateness method. *BMJ Open.* 2014;4(4):e004625. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004625>
29. Campbell JL, Fletcher E, Abel G, Anderson R, Chilvers R, Dean SG, Richards SH, Sansom A, Terry R, Aylward A, Fitzner G, Gomez-Cano M, Long L, Mustafee N, Robinson S, Smart PA, Warren FC, Welsman J, Salisbury C. Policies and strategies to retain and support the return of experienced GPs in direct patient care: the ReGROUP mixed-methods study. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2019. doi: <https://doi.org/10.3310/hsdr07140>
30. Broder MS, Gibbs SN, Yermilov I. An Adaptation of the RAND/UCLA Modified Delphi Panel Method in the Time of COVID-19. *J Healthc Leadersh.* 2022;14:63-70. doi: <https://doi.org/10.2147/JHL.S352500>
31. EUnetHTA Joint Action 2 WP8. HTA Core Model version 3.0. 2013 [citado mayo 2025]. URL: <http://eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/HTACoreModel3.0.pdf>
32. Thomas J, Harden A. Methods for the thematic synthesis of qualitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2008;8:45. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-8-45>
33. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008-j. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
34. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev.* 2019;4:5. doi: <https://doi.org/10.1186/s41073-019-0064-8>

35. Humphrey-Murto S, Varpio L, Gonsalves C, Wood TJ. Using consensus group methods such as Delphi and Nominal Group in medical education research. *Med Teach*. 2017;39(1):14-9. doi: <https://doi.org/10.1080/0142159X.2017.1245856>
36. Gudgeon JM, McClain MR, Palomaki GE, Williams MS. Rapid ACCE: experience with a rapid and structured approach for evaluating gene-based testing. *Genet Med*. 2007;9(7):473-8. doi: <https://doi.org/10.1097/gim.0b013e3180a6e9ef>
37. Kroese M, Zimmern RL, Farndon P, Stewart F, Whittaker J. How can genetic tests be evaluated for clinical use? Experience of the UK Genetic Testing Network. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(9):917-21. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201867>
38. Zimmern RL, Kroese M. The evaluation of genetic tests. *J Public Health (Oxf)*. 2007;29(3):246-50. doi: <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdm028>
39. Teutsch SM, Bradley LA, Palomaki GE, Haddow JE, Piper M, Calonge N, et al. The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) initiative: methods of the EGAPP Working Group. *Genetics in Medicine*. 2009;11(1):3-14. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e318184137c>
40. Beaulieu M, de Denus S, Lachaine J. Systematic review of pharmaco-economic studies of pharmacogenomic tests. *Pharmacogenomics*. 2010;11(11):1573-90. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs.10.145>
41. Botkin JR, Teutsch SM, Kaye CI, Hayes M, Haddow JE, Bradley LA, et al. Outcomes of interest in evidence-based evaluations of genetic tests. *Genet Med*. 2010 Apr;12(4):228-35. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181cdde04>
42. Parker LA, Saez NG, Lumbreras B, Porta M, Hernandez-Aguado I. Methodological Deficits in Diagnostic Research Using '-Omics' Technologies: Evaluation of the QUADOMICS Tool and Quality of Recently Published Studies. *PloS one*. 2010;5(7). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011419>
43. Djalalov S, Musa Z, Mendelson M, Siminovitch K, Hoch J. A review of economic evaluations of genetic testing services and interventions (2004-2009). *Genet Med*. 2011;13(2):89-94. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182003294>
44. Sun F, Bruening W, Erinoff E, Schoelles KM. Addressing Challenges in Genetic Test Evaluation: Evaluation Frameworks and Assessment of Analytic Validity [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 [citado abril 2025]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56750/>

45. Assasi N, Schwartz L, Tarride J-E, Goeree R, Xie F. Economic evaluations conducted for assessment of genetic testing technologies: a systematic review. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16(11):1322-35. doi: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2012.0178>
46. Lin JS, Thompson M, Goddard KA, Piper MA, Heneghan C, Whitlock EP. Evaluating genomic tests from bench to bedside: a practical framework. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2012;12:117. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6947-12-117>
47. Husereau D, Marshall DA, Levy AR, Peacock S, Hoch JS. Health technology assessment and personalized medicine: are economic evaluation guidelines sufficient to support decision making?. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014;30(2):179-87. doi: <https://doi.org/10.1017/S0266462314000142>
48. D'Andrea E, Marzuillo C, De Vito C, Di Marco M, Pitini E, Vacchio MR, et al. Which BRCA genetic testing programs are ready for implementation in health care? A systematic review of economic evaluations. Which BRCA genetic testing programs are ready for implementation in health care? A systematic review of economic evaluations. *Genet Med*. 2016;18(12):1171-80. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2016.29>
49. Barna A, Cruz-Sanchez TM, Brigham KB, Thuong C-T, Kristensen FB, Durand-Zaleski I. Evidence Required By Health Technolgy Assessment And Reimbursement Bodies Evaluating Diagnostic Or Prognostic Algorithms That Include Omics Data. *Int J Technol Assess Health Care*. 2018;34(4):368-77. doi: <https://doi.org/10.1017/S026646231800048X>
50. Pitini E, De Vito C, Marzuillo C, D'Andrea E, Rosso A, Federici A, et al. How is genetic testing evaluated? A systematic review of the literature. *Eur J Hum Genet*. 2018;26(5):605-15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0095-5>
51. Chou AF, Mulvihill J, Kaye C, Mann S, Williams MS, Williamson L. Developing a genetic services assessment tool to inform quality improvement efforts in state genetic service delivery. *Genet Med*. 2019;21(4):955-64. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0141-2>
52. Pitini E, D'Andrea E, De Vito C, Rosso A, Unim B, Marzuillo C, et al. A proposal of a new evaluation framework towards implementation of genetic tests. *PloS one*. 2019;14(8):e0219755-e. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219755>
53. Simeonidis S, Koutsilieris S, Vozikis A, Cooper DN, Mitropoulou C, Patrinos GP. Application of Economic Evaluation to Assess Feasibility for Reimbursement of Genomic Testing as Part of Personalized Medicine Interventions. *Front Pharmacol*. 2019;10:830. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00830>

54. Hoxhaj I, Govaerts L, Simoens S, Van Dyck W, Huys I, Gutierrez-Ibarluzea I, et al. A Systematic Review of the Value Assessment Frameworks Used within Health Technology Assessment of Omics Technologies and Their Actual Adoption from HTA Agencies. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):8001. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17218001>
55. Norris S, Belcher A, Howard K, Ward RL. Evaluating genetic and genomic tests for heritable conditions in Australia: lessons learnt from health technology assessments. *J Community Genet*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1007/s12687-021-00551-2>
56. Pitini E, Baccolini V, Migliara G, Isonne C, Sindoni A, Mazzalai E, et al. Time to Align: A Call for Consensus on the Assessment of Genetic Testing. *Front Public Health*. 2021;9:807695. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.807695>
57. Villari P, Pitini E, D'Andrea E, Rosso A. Evaluation of Predictive Genomic Applications. En: Boccia S, Ádány R, Villari P, Cornel MC, De Vito C, Pastorino R (editores). *Personalised Health Care: Fostering Precision Medicine Advancements for Gaining Population Health Impact*. Cham: Springer; 2021.p. 33-55.
58. Walcott SE, Miller FA, Dunsmore K, Lazor T, Feldman BM, Hayeems RZ. Measuring clinical utility in the context of genetic testing: a scoping review. *Eur J Hum Genet*. 2021;29(3):378-86. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00744-2>
59. Burke W, Zimmern R. Moving beyond ACCE: An expanded framework for genetic test evaluation [Internet]. Cambridge: PHG Foundation; 2007 [citado abril 2025]. URL: <https://www.phgfoundation.org/wp-content/uploads/2023/10/Moving-beyond-ACCE.pdf>
60. Kroese M, Elles R, Zimmern RL. The evaluation of clinical validity and clinical utility of genetic tests [Internet]. Cambridge: PHG Foundation; 2007 [citado abril 2025]. URL: <https://www.phgfoundation.org/wp-content/uploads/2023/10/The-evaluation-of-clinical-validity-and-clinical-utility-of-genetic-tests.pdf>
61. Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing [Internet]. París: OECD; 2007 [citado abril 2025]. URL: <https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/QAGuidelineseng.pdf>
62. Becker F, van El CG, Ibarreta D, Zika E, Hogarth S, Borry P, et al. Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background Document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. *Eur J Hum Genet*. 2011;19 Suppl 1(Suppl 1):S6-44. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.249>

63. van El CG, Cornel MC, Public E, Professional Policy C. Genetic testing and common disorders in a public health framework. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(4):377-81. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.176>
64. EuroGentest. EUROAGENTEST2 (Genetic testing in Europe - Network for the further development, harmonization, validation and standardization of services) [Internet]. Leuven: EuroGentest; 2024 [citado abril 2025]. URL: <https://cordis.europa.eu/project/id/261469/reporting?format=pdf>
65. Morrison A, Boudreau R. Evaluation Frameworks for Genetic Tests [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 [citado abril 2025]. URL: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/EvalFrameworksGeneticTesting-es-37_e.pdf
66. Buchanan J, Wordsworth S, Schuh A. Issues surrounding the health economic evaluation of genomic technologies. *Pharmacogenomics.* 2013;14(15):1833-47. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs.13.183>
67. Veenstra DL, Piper M, Haddow JE, Pauker SG, Klein R, Richards CS, et al. Improving the efficiency and relevance of evidence-based recommendations in the era of whole-genome sequencing: an EGAPP methods update. *Genet Med.* 2013;15(1):14-24. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2012.106>
68. Plun-Favreau J, Immonen-Charalambous K, Steuten L, Strootker A, Rouzier R, Horgan D, et al. Enabling Equal Access to Molecular Diagnostics: What Are the Implications for Policy and Health Technology Assessment? *Public Health Genomics.* 2016;19(3):144-52. doi: <https://doi.org/10.1159/000446532>
69. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. An Evidence Framework for Genetic Testing [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017 [citado abril 2025]. doi: <https://doi.org/10.17226/24632>
70. Orlando LA, Sperber NR, Voils C, Nichols M, Myers RA, Wu RR, et al. Developing a common framework for evaluating the implementation of genomic medicine interventions in clinical care: the IGNITE Network's Common Measures Working Group. *Genet Med.* 2018;20(6):655-63. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.144>
71. Hayeems RZ, Luca S, Ungar WJ, Bhatt A, Chad L, Pullenayegum E, et al. The development of the Clinician-reported Genetic testing Utility InDEx (C-GUIDE): a novel strategy for measuring the clinical utility of genetic testing. *Genet Med.* 2020;22(1):95-101. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0620-0>

72. Augustovski F, Alfie V, Alcaraz A, Garcia Marti S, Drummond MF, Pichon-Riviere A. A Value Framework for the Assessment of Diagnostic Technologies: A Proposal Based on a Targeted Systematic Review and a Multistakeholder Deliberative Process in Latin America. *Value Health*. 2021;24(4):486-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.11.008>
73. Henrikson NB, Webber E, Blasi PR, Nguyen M, Walsh-Bailey C, Lin JS. Genomic Testing for Screening or Disease Risk Prediction: A Technical Brief to Support the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2021 [citado abril 2025]. URL: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/sites/default/files/inline-files/genomic-testing-screening-diseases-technical-brief.pdf>
74. Vu M, Degeling K, Martyn M, Lynch E, Chong B, Gaff C, et al. Evaluating the resource implications of different service delivery models for offering additional genomic findings. *Genet Med*. 2021;23(4):606-13. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01030-8>
75. Hayeems RZ, Luca S, Ungar WJ, Venkataramanan V, Tsiplova K, Bashir NS, et al. The Clinician-reported Genetic testing Utility InDEx (C-GUIDE): Preliminary evidence of validity and reliability. *Genet Med*. 2022;24(2):430-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.10.005>
76. Bouttell J, Heggie R, Oien K, Romaniuk A, VanSteenhouse H, von Delft S, et al. Economic evaluation of genomic/genetic tests: a review and future directions. *Int J Technol Assess Health Care*. 2022;38(1):e67. doi: <https://doi.org/10.1017/S0266462322000484>
77. Chen W, Wang Y, Zemlyanska Y, Butani D, Wong NCB, Virabhak S, et al. Evaluating the Value for Money of Precision Medicine from Early Cycle to Market Access: A Comprehensive Review of Approaches and Challenges. *Value Health*. 2023;26(9):1425-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2023.05.001>
78. Turbitt E, Kohler JN, Angelo F, Miller IM, Lewis KL, Goddard KAB, et al. The PrU: Development and validation of a measure to assess personal utility of genomic results. *Genet Med*. 2023;25(3):100356. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.12.003>
79. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making*. 1991;11(2):88-94. doi: <https://doi.org/10.1177/0272989X9101100203>
80. Haddow J, Palomaki G. An Introduction to Assessing Genomic Screening and Diagnostic Tests. *Nutrition Today*. 2011;46:162-8. doi: <https://doi.org/10.1097/NT.0b013e3182261d7f>
81. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *Jama*. 1988;260(12):1743-8. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.260.12.1743>

82. Sanderson S, Zimmern R, Kroese M, Higgins J, Patch C, Emery J. How can the evaluation of genetic tests be enhanced? Lessons learned from the ACCE framework and evaluating genetic tests in the United Kingdom. *Genet Med.* 2005;7(7):495-500. doi: <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000179941.44494.73>
83. Kroese M, Zimmern RL, Sanderson S. Genetic tests and their evaluation: can we answer the key questions? *Genet Med.* 2004;6(6):475-80. doi: <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000144060.84960.36>
84. Veenstra DL, Roth JA, Garrison LP Jr, Ramsey SD, Burke W. A formal risk-benefit framework for genomic tests: facilitating the appropriate translation of genomics into clinical practice. *Genet Med.* 2010;12(11):686-93. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181eff533>
85. Hornberger J, Doberne J, Chien R. Laboratory-developed test--SynFRAME: an approach for assessing laboratory-developed tests synthesized from prior appraisal frameworks. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012;16(6):605-14. doi: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2011.0177>
86. Esmail LC, Roth J, Rangarao S, Carlson JJ, Thariani R, Ramsey SD, et al. Getting our priorities straight: a novel framework for stakeholder-informed prioritization of cancer genomics research. *Genet Med.* 2013;15(2):115-22. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2012.103>
87. Lu JT, Ferber M, Hagenkord J, Levin E, South S, Kang HP, et al. Evaluation for Genetic Disorders in the Absence of a Clinical Indication for Testing: Elective Genomic Testing. *J Mol Diagn.* 2019;21(1):3-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2018.09.006>
88. Lampe K, Mäkelä M, Garrido MV, Anttila H, Autti-Rämö I, Hicks NJ, et al. The HTA core model: a novel method for producing and reporting health technology assessments. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009;25 Suppl 2:9-20. doi: <https://doi.org/10.1017/S0266462309990638>
89. Giacomini M, Miller F, Browman G. Confronting the "gray zones" of technology assessment: evaluating genetic testing services for public insurance coverage in Canada. *Int J Technol Assess Health Care.* 2003;19(2):301-16. doi: <https://doi.org/10.1017/s0266462303000278>
90. Frueh FW, Quinn B. Molecular diagnostics clinical utility strategy: a six-part framework. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14(7):777-86. doi: <https://doi.org/10.1586/14737159.2014.933075>
91. Blancquaert I. Managing partnerships and impact on decision-making: the example of health technology assessment in genetics. *Community Genet.* 2006;9(1):27-33. doi: <https://doi.org/10.1159/000090690>

92. Rousseau F, Lindsay C, Charland M, Labelle Y, Bergeron J, Blancquaert I, et al. Development and description of GETT: a genetic testing evidence tracking tool. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(10):1397-407. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.291>
93. Calonge N, Green NS, Rinaldo P, Lloyd-Puryear M, Dougherty D, Boyle C, et al. Committee report: Method for evaluating conditions nominated for population-based screening of newborns and children. *Genet Med.* 2010;12(3):153-9. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181d2af04>
94. Genetic Testing Network Steering Group. Procedures and criteria for the evaluation of genetic tests for NHS Service [Internet]. London: NHS; 2003 [citado abril 2025]. URL: http://www.ukgtn.nhs.uk/gtn/digitalAssets/0/214_Background_Information_Gene_Dossier.pdf
95. Berwouts S, Morris MA, Dequeker E. Approaches to quality management and accreditation in a genetic testing laboratory. *Eur J Hum Genet.* 2010;18 Suppl 1(Suppl 1):S1-19. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.104>
96. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med.* 2009;11(1):35-41. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31818fa2ff>
97. Marshall CR, Chowdhury S, Taft RJ, Lebo MS, Buchan JG, Harrison SM, et al. Best practices for the analytical validation of clinical whole-genome sequencing intended for the diagnosis of germline disease. *npj Genomic Medicine.* 2020;5:47. doi: <https://doi.org/10.1038/s41525-020-00154-9>
98. Deans ZC, Ahn JW, Carreira IM, Dequeker E, Henderson M, Lovrecic L, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genomic testing. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(9):1011-16. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-022-01091-0>
99. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. The EGAPP initiative: lessons learned. *Genet Med.* 2014;16(3):217-24. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2013.110>
100. IOM (Institute of Medicine). Evaluation of Omics-Based Tests for Clinical Utility and Use. En: Micheel CM, Nass SJ, Omenn GS, editors. *Evolution of Translational Omics: Lessons Learned and the Path Forward.* Washington, DC: The National Academies Press; 2012. p. 79-104.

101. Toolan M, Walpole S, Shah K, Kenny J, Jonsson P, Crabb N, et al. Environmental impact assessment in health technology assessment: principles, approaches, and challenges. *Int J Technol Assess Health Care*. 2023;39(1):e13. doi: <https://doi.org/10.1017/S0266462323000041>
102. Guirado-Fuentes C, Abt-Sacks A, Trujillo-Martin MDM, Garcia-Perez L, Rodriguez-Rodriguez L, Carrion IRC, et al. Main Challenges of Incorporating Environmental Impacts in the Economic Evaluation of Health Technology Assessment: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(6):4949. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph20064949>
103. Terranova N, Venkatakrishnan K, Benincosa LJ. Application of Machine Learning in Translational Medicine: Current Status and Future Opportunities. *AAPS J*. 2021;23(4):74. doi: <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00593-x>
104. Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. *Nat Med*. 2023;29(1):49-58. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02160-z>
105. Lin B, Wu S. Digital Transformation in Personalized Medicine with Artificial Intelligence and the Internet of Medical Things. *OMICS*. 2022;26(2):77-81. doi: <https://doi.org/10.1089/omi.2021.0037>
106. Orden CIN/417/2022, de 4 de mayo. Anexo IV: Bases reguladoras de la concesión de ayudas públicas a proyectos de prueba de concepto. *Boletín Oficial del Estado*, nº 113 (12 de mayo de 2022).
107. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. [Internet]. s.d: ICMJE; 2025 [citado octubre 2025]. URL: <https://www.icmje.org/recommendations/>

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Medline

Database: vid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to May 11, 2022>.

Lanzamiento: 11 de mayo de 2022.

Search Strategy:

1. exp Genomics/
2. exp Genetic Testing/
3. ((gene or genetic or genom* or multigene or multi-gene) adj3 (test* or panel*)).tw.
4. Genetic Services/ or Genetic Counseling/
5. (genetic adj3 (service or counsel* or screening?)).tw.
6. (genomic? adj3 (resource or service? or portfolio)).tw.
7. (Prenatal adj3 (Noninvasive or Screening)).tw.
8. ((mass or carrier) and screening).tw.
9. *molecular diagnostic techniques/
10. ((molecular or genetic) and techni*).tw.
11. Pharmacogenetics/ (13064)
12. (pharmacogenomic\$ or pharmacogenetic\$).ti,ab.
13. Precision Medicine/
14. (((individualized or personalized or precision or predictive or stratified) adj3 medicine) or 'p health' or p-health or theranostic or theranostics).tw.
15. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16. Evaluation Studies as Topic/ or Technology Assessment, Biomedical/ or Process Assessment, Health Care/ or Program Evaluation/
17. ((evaluation or assessment or evaluating or assessing or evaluate or assess* or apprais*) adj3 test*).ti,ab.
18. 16 or 17
19. Models, Theoretical/ or "Reproducibility of Results"/ or "*Predictive Value of Tests"/ or "*Sensitivity and Specificity"/

20. Evidence-Based Medicine/ or Evidence-Based Practice/
21. (framework? or tool or model or process or methods or "analytic validity" or "clinical validity" or "clinical utility" or "scientific validity" or "clinical decision").ti,ab.
22. ((quality or validat\$ or utility) adj4 (assess\$ or rating\$ or grading or reporting or criteria or measure\$ or methodological or checklist\$ or scale\$ or instrument\$)).ti,ab.
23. (evidence based standard* or evidence based method*).ti,ab.
24. 19 or 20 or 21 or 22 or 23
25. 15 and 18 and 24
26. ("letter or case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.
27. 25 not 26 (1784)
28. animals/ not (animals/ and humans/)
29. 27 not 28
30. Meta-Analysis as Topic/ or review*.tw. or meta analy*.tw. or metaanaly*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic* adj (review* or overview*)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or psychlit.ab. or psyclit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or "science citation index".ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or "reference list".ab. or bibliography*.ab. or hand-search*.ab. or "relevant journals".ab. or (manual adj1 search*).ab. or "selection criteria".ab. or "study selection".ab. or "data extraction".ab. or "data sources".ab. or (search adj1 strateg*).ab.
31. 27 and 30
32. animals/ not (animals/ and humans/)
33. 31 not 32

EMBASE

Fecha de búsqueda: 11 de mayo de 2022.

- #1. 'genomics'/exp
- #2. 'genetic screening'/exp
- #3. ((gene OR genetic OR genom* OR multigene OR 'multi gene') NEAR/3 (test* OR panel*)):ti,ab
- #4. 'genetic service'/de OR 'genetic counseling'/de
- #5. (genetic NEAR/3 (service OR counsel* OR screening?)):ti,ab
- #6. (genomic? NEAR/3 (resource OR service? OR portfolio)):ti,ab

- #7. (prenatal NEAR/3 (noninvasive OR screening)):ti,ab
- #8. (mass:ti,ab OR carrier:ti,ab) AND screening:ti,ab
- #9. 'molecular diagnosis'/mj
- #10. (molecular:ti,ab OR genetic:ti,ab) AND techni*:ti,ab
- #11. 'pharmacogenetics'/de
- #12. pharmacogenomic*:ti,ab OR pharmacogenetic*:ti,ab
- #13. 'personalized medicine'/de
- #14. (((individualized OR personalized OR precision OR predictive OR stratified) NEAR/3 medicine):ti,ab) OR 'p health':ti,ab OR theranostic:ti,ab OR theranostics:ti,ab
- #15. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
- #16. evaluation study'/exp OR 'biomedical technology assessment'/exp OR 'health care quality'/de OR 'program evaluation'/exp
- #17. ((evaluation OR assessment OR evaluating OR assessing OR evaluate OR assess* OR apprais*) NEAR/3 test*):ti,ab
- #18. #16 OR #17
- #19. theoretical model'/de OR 'reproducibility'/de OR 'predictive value'/de OR 'sensitivity and specificity'/de
- #20. evidence-based medicine'/exp OR 'evidence based practice'/exp
- #21. framework?ti,ab OR tool:ti,ab OR model:ti,ab OR process:ti,ab OR methods:ti,ab OR 'analytic validity':ti,ab OR 'clinical validity':ti,ab OR 'clinical utility':ti,ab OR 'scientific validity':ti,ab OR 'clinical decision':ti,ab
- #22. ((quality OR validat* OR utility) NEAR/4 (assess* OR rating* OR grading OR reporting OR criteria OR measure* OR methodological OR checklist* OR scale\$ OR instrument*)):ti,ab
- #23. 'evidence based standard*':ti,ab OR 'evidence based method*':ti,ab
- #24. #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
- #25. #15 AND #18 AND #24
- #26. 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp
- #27. #25 NOT #26

- #28. 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/3 analy*):ti,ab) OR review*:ti,ab OR metaanalys*:ti,ab OR ((systematic NEXT/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psychlit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR 'science citation index':ab OR bids:ab OR 'reference lists':ab OR bibliograph*:ab OR 'hand-search*':ab OR
- #29. #27 AND #28
'manual search*':ab OR 'relevant journals':ab OR (('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab) AND review:pt)
- #30. #29 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Web of Science

Fecha de búsqueda: 17 de mayo 2022.

- #1. Estilo «*Lista Anexos I#*» TS=("macular degeneration" or "wet macular degeneration")
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #2. TS(("macular edema" OR "retinal neovascularization") NOT (diabetic or diabetes))
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020

Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 13 de marzo 2020.

- #1. [mh Genomics] OR [mh "Genetic Testing"]
- #2. ((gene or genetic or genom* or multigene or multi-gene) NEAR/3 (test* or panel*)):ti,ab
- #3. [mh "Genetic Services"] or [mh "Genetic Counseling"]
- #4. (genetic NEAR/3 (service or counsel* or screening?)):ti,ab
- #5. (genomic? NEAR/3 (resource or service? or portfolio)):ti,ab
- #6. (Prenatal NEAR/3 (Noninvasive or Screening)):ti,ab
- #7. ((mass or carrier) AND screening):ti,ab
- #8. [mh ^"molecular diagnostic techniques"]
- #9. ((molecular or genetic) AND techni*):ti,ab
- #10. [mh Pharmacogenetics]
- #11. (pharmacogenomic* or pharmacogenetic*):ti,ab
- #12. [mh "Precision Medicine"]

- #13. ("individualized medicine" or "personalized medicine" or "precision medicine" or "predictive medicine" or "stratified medicine" or "p health" or p-health or theranostic?):ti,ab
- #14. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
- #15. [mh "Evaluation Studies as Topic"] or [mh "Technology Assessment, Biomedical"] or [mh "Process Assessment, Health Care"] or [mh "Program Evaluation"]
- #16. #((evaluation or assessment or evaluating or assessing or evaluate or assess* or apprais*) NEAR/3 test*):ti,ab
- #17. #15 OR #16
- #18. [mh "Models, Theoretical"] or [mh "Reproducibility of Results"] or [mh ^"Predictive Value of Tests"] or [mh ^"Sensitivity and Specificity"]
- #19. [mh "Evidence-Based Medicine"] or [mh "Evidence-Based Practice"]
- #20. (framework? or tool or model or process or methods or "analytic validity" or "clinical validity" or "clinical utility" or "scientific validity" or "clinical decision"):ti,ab
- #21. ((quality or validat* or utility) NEAR/4 (assess* or rating* or grading or reporting or criteria or measure* or methodological or checklist* or scale* or instrument*)):ti,ab
- #22. ("evidence based standard*" or "evidence based method*"):ti,ab
- #23. #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
- #24. #14 AND #17 AND #23 in Cochrane Reviews

InaHTA

Fecha de búsqueda: 16 de mayo 2022.

1. "Genomics"[mh]
2. "Genetic Testing"[mh]
3. (gene or genetic or genom* or multigene or multi-gene) AND (test* or panel*)[Title] OR (gene or genetic or genom* or multigene or multi-gene) AND (test* or panel*)[abs]
4. "Genetic Services"[mh]
5. "Genetic Counseling"[mh]
6. ((genetic AND (service or counsel* or screening*))[title] OR ((genetic AND (service or counsel* or screening*))[abs]
7. (genomic* AND (resource or service* or portfolio))[title] OR (genomic* AND (resource or service* or portfolio))[abs]

8. (Prenatal AND (Noninvasive or Screening))[title] OR (Prenatal AND (Noninvasive or Screening))[abs]
9. ((mass or carrier) AND screening)[title] OR ((mass or carrier) AND screening)[abs]
10. (molecular diagnostic techniques)[title] OR (molecular diagnostic techniques)[abs]
11. "Pharmacogenetics"[mh]
12. (pharmacogenomic* or pharmacogenetic*)[title] OR (pharmacogenomic* or pharmacogenetic*)[abs]
13. "Precision Medicine"[mh]
14. (((individualized or personalized or precision or predictive or stratified) AND medicine) or 'p health' or p-health or theranostic or theranostics)[title] OR (((individualized or personalized or precision or predictive or stratified) AND medicine) or 'p health' or p-health or theranostic or theranostics)[abs]
15. #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1
16. "Evaluation Studies as Topic"[mh] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR "Process Assessment, Health Care"[mh] OR "Program Evaluation"[mh]
17. ((evaluation or assessment or evaluating or assessing or evaluate or assess* or apprais*) AND test*)[title] OR ((evaluation or assessment or evaluating or assessing or evaluate or assess* or apprais*) AND test*)[abs]
18. #17 OR #16
19. "Models, Theoretical"[mh] OR "Reproducibility of Results"[mh] OR "Predictive Value of Tests"[mh] OR "Sensitivity and Specificity"[mh]
20. "Evidence-Based Medicine"[mh] OR "Evidence-Based Practice"[mh]
21. (framework* or tool or model or process or methods or "analytic validity" or "clinical validity" or "clinical utility" or "scientific validity" or "clinical decision")[title] OR (framework* or tool or model or process or methods or "analytic validity" or "clinical validity" or "clinical utility" or "scientific validity" or "clinical decision")[abs]

22. ((quality or validat* or utility) AND (assess* or rating* or grading or reporting or criteria or measure* or methodological or checklist* or scale* or instrument*)) [title] OR ((quality or validat* or utility) AND (assess* or rating* or grading or reporting or criteria or measure* or methodological or checklist* or scale* or instrument*)) [abs]
23. #22 OR #21 OR #20 OR #19
24. #23 AND #18 AND #15
25. #23 AND #18 AND #15 Publication Type Full HTA Rapid Review Mini HTA

PubMed Ahead of print

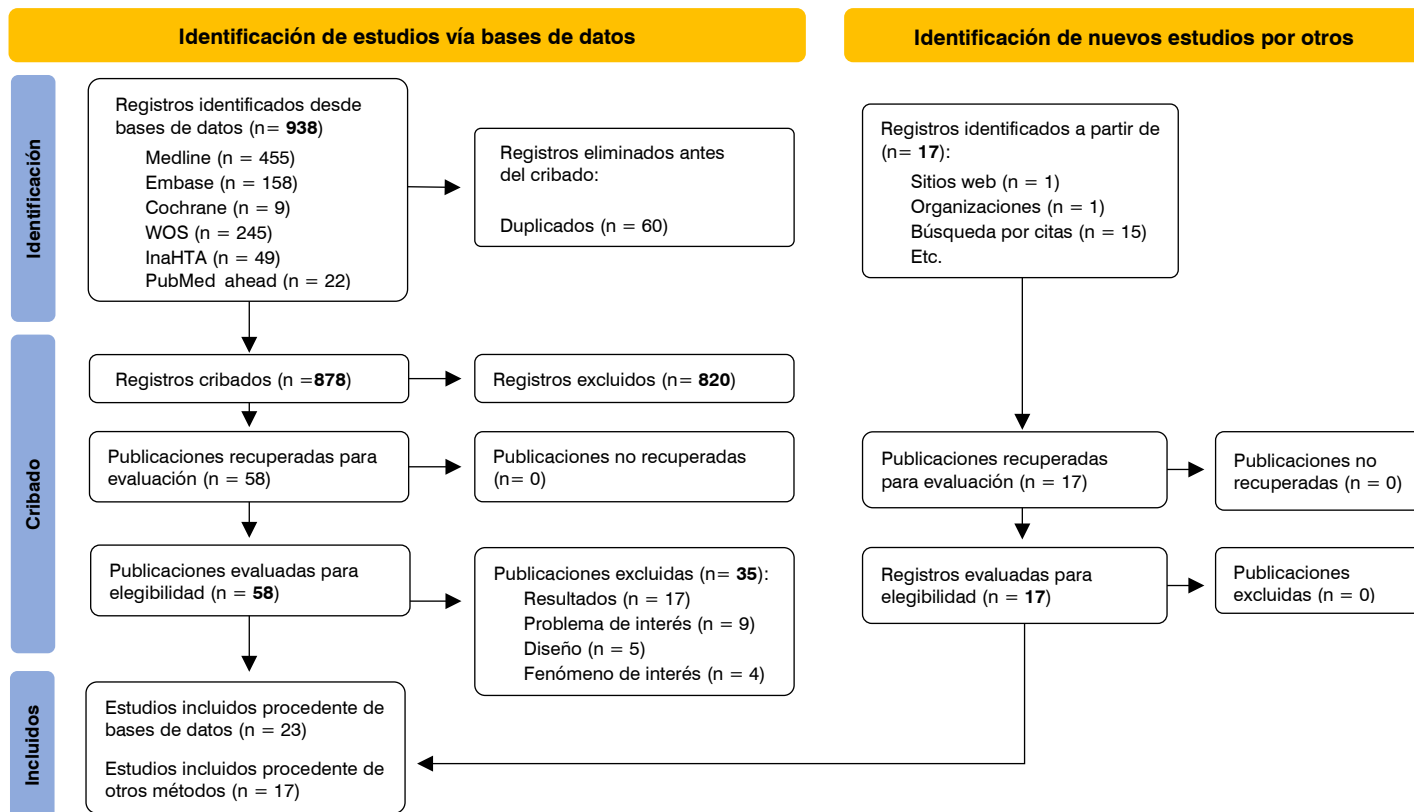
Fecha de búsqueda: 13 de marzo 2020.

- #1. ("Genomics"[Mesh]) OR "Genetic Testing"[Mesh]
- #2. ((gene[Title/Abstract] OR genetic[Title/Abstract] OR genom*[Title/Abstract] OR multigene[Title/Abstract] OR multi-gene[Title/Abstract]) AND (test*[Title/Abstract] OR panel*[Title/Abstract]))
- #3. ("Genetic Services"[Mesh]) OR "Genetic Counseling"[Mesh]
- #4. (genetic[Title/Abstract] AND (service[Title/Abstract] OR counsel*[Title/Abstract] OR screening*[Title/Abstract]))
- #5. (genomic*[Title/Abstract] AND (resource[Title/Abstract] OR service*[Title/Abstract] OR portfolio[Title/Abstract]))
- #6. (Prenatal[Title/Abstract] AND (Noninvasive[Title/Abstract] OR Screening[Title/Abstract]))
- #7. ((mass[Title/Abstract] OR carrier[Title/Abstract]) AND screening[Title/Abstract])
- #8. "Molecular Diagnostic Techniques"[Majr]
- #9. ((molecular[Title/Abstract] OR genetic[Title/Abstract]) AND techni*[Title/Abstract])
- #10. "Pharmacogenetics"[Mesh]
- #11. (pharmacogenomic*[Title/Abstract] OR pharmacogenetic*[Title/Abstract])
- #12. "Precision Medicine"[Mesh]

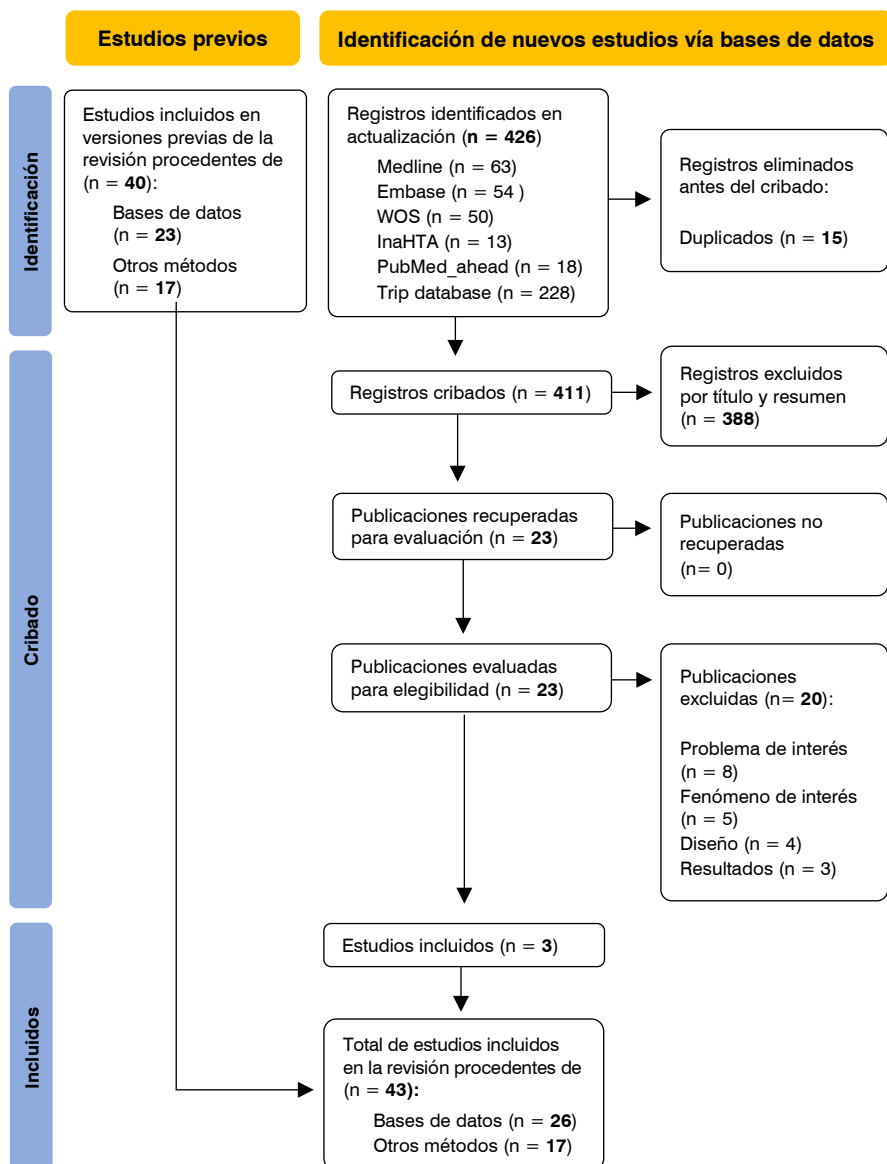
- #13. (((individualized[Title/Abstract] OR personalized[Title/Abstract] OR precision[Title/Abstract] OR predictive[Title/Abstract] OR stratified[Title/Abstract]) AND medicine[Title/Abstract]) OR 'p health'[Title/Abstract] OR p-health[Title/Abstract] OR theranostic[Title/Abstract] OR theranostics[Title/Abstract])
- #14. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
- #15. ((("Evaluation Studies as Topic"[Mesh]) OR "Technology Assessment, Biomedical"[Mesh]) OR "Process Assessment, Health Care"[Mesh]) OR "Program Evaluation"[Mesh] Sort by: Most Recent
- #16. ((evaluation[Title/Abstract] OR assessment[Title/Abstract] OR evaluating[Title/Abstract] OR assessing[Title/Abstract] OR evaluate[Title/Abstract] OR assess*[Title/Abstract] OR apprais*[Title/Abstract]) AND test*[Title/Abstract])
- #17. #15 OR #16
- #18. ((("Models, Theoretical"[Mesh]) OR "Reproducibility of Results"[Mesh]) OR "Predictive Value of Tests"[Majr]) OR "Sensitivity and Specificity"[Majr] Sort by: Most Recent
- #19. ("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR "Evidence-Based Practice"[Mesh] Sort by: Most Recent
- #20. (framework*[Title/Abstract] OR tool[Title/Abstract] OR model[Title/Abstract] OR process[Title/Abstract] OR methods[Title/Abstract] OR "analytic validity"[Title/Abstract] OR "clinical validity"[Title/Abstract] OR "clinical utility"[Title/Abstract] OR "scientific validity"[Title/Abstract] OR "clinical decision"[Title/Abstract])
- #21. ((quality[Title/Abstract] OR validat*[Title/Abstract] OR utility[Title/Abstract]) AND (assess*[Title/Abstract] OR rating*[Title/Abstract] OR grading[Title/Abstract] OR reporting[Title/Abstract] OR criteria[Title/Abstract] OR measure*[Title/Abstract] OR methodological[Title/Abstract] OR checklist*[Title/Abstract] OR scale*[Title/Abstract] OR instrument*[Title/Abstract]))
- #22. ("evidence based standard*" [Title/Abstract] OR "evidence based method*" [Title/Abstract])
- #23. #18 OR OR #19 #20 OR #21 OR #22
- #24. #14 AND #17 AND #23

- #25. (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]
- #26. #24 AND #25
- #27. pubstatusaheadofprint OR inprocess[sb]
"pubstatusaheadofprint" [All Fields] OR "inprocess" [Filter]
- #28. #26 AND #27

Anexo 2. Diagrama de flujo primera búsqueda



Anexo 3. Diagrama de flujo actualización de la búsqueda



Este trabajo está bajo una licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0).
Para ver una copia de esta licencia, visita: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Anexo 4. Listado de expertos en ciencia ómicas encuestados

Expertos participantes en encuestas		
Nombre	Región	Hospital/Centro de Trabajo
Dr. Sebastián Menao Guillén	Zaragoza (Aragón)	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza
Dra. María Victoria Álvarez Martínez	Oviedo (Asturias)	Laboratorio de Medicina del Hospital Universitario Central de Asturias Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA)
Dr. Ignacio Blanco Guillermo	Barcelona (Cataluña)	Hospital Germans Trias I Pujol - Institut Catala d'Oncologia
Dra. Ana Beatriz Sánchez-Heras	Alicante (Comunidad Valenciana)	Hospital General Universitario de Elche (Alicante)
Dr. José Luis Soto Martínez	Elche (Comunidad Valenciana)	Hospital General Universitario de Elche. FISABIO Salud Pública
Dra. María Antonia Ramos Arroyo	Navarra	Navarrabiomed - Centro de investigación biomédica, Complejo Hospitalario de Navarra
Dra. María Fenollar Cortés	Madrid (Comunidad de Madrid)	Hospital Clínico San Carlos (Madrid)
Dra. Ángeles Sánchez Herrero	Valencia (Comunidad Valenciana)	Hospital Doctor Peset (Valencia)
Dra. Ana Patiño García	Pamplona (Navarra)	Universidad de Navarra (CUN y CIMA)
Dra. Marta Gandía Ferri	Filandia	Geneticist Blueprint Genetics
Dr. Ángel Miguel Alonso	Navarra	Hospital Universitario de Navarra
Juan Arenas Márquez	Reino Unido	Elixir
Dra. Olga Abián	Zaragoza (Aragón)	Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)
Dr. Fernando Martín Sánchez	Madrid (Madrid)	BIOTIC es el grupo de Bioinformática Médica del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)
Dra. Begoña Oliver	Malaga (Andalucía)	El Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)
Dra. Ana Barcia Ramírez	Sevilla (Andalucía)	Hospital Universitario Virgen de Valme

Anexo 5. Listado de expertos en ETS incluidos en el Panel RAM

Profesionales que han formado el Panel de Expertos del método RAM		
Panelista	Agencia de ETS	
Iñaki Gutierrez Ibarluzea	OSTEBA	Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco / Osasun Teknologien Ebaluazioko Zerbitzua)
María del Carmen Maceira Rozas	AVALIA-T	Unidade de Asesoramento Científico-técnico", dependiente de la <i>Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde</i>
Emilia Balboa Beltrán	AVALIA-T	Unidade de Asesoramento Científico-técnico", dependiente de la <i>Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde</i>
Iñaki Imaz Iglesia	AETS - ISCIII	La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias se crea dentro del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)
Luis María Sanchez Gomez	AETS - ISCIII	La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias se crea dentro del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)
Begoña Rodríguez Ortiz de Salazar	AETS - ISCIII	La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias se crea dentro del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)
Juan Ignacio Martín Sánchez	IACS	El Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
M Soledad Isern de Val	IACS	El Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
María Bono Vega	IACS	El Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
Lilisbeth Perestelo Pérez	SESCS	Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud
Rosa María Vivanco Hidalgo	AQuAS	Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Anna Godo Pla	AQuAS	Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Anexo 6. Marco de Evaluación Tecnologías ómicas

1. CONDICIÓN CLÍNICA Y DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD

Definición: la condición clínica debe caracterizarse en términos de presentación clínica, fisiopatología, antecedentes genéticos e impacto en la salud.

1.1 CATEGORÍA: Presentación clínica y fisiopatología

Definición: La descripción cuantitativa y cualitativa de la patología a la que se aplica la tecnología. Esta categoría incluye:

La descripción de la enfermedad o problema de salud objetivo del estudio incluyendo la población total afectada con la enfermedad. La historia natural de la enfermedad: se refiere a la evolución de una enfermedad en un individuo a través del tiempo, en ausencia de intervención. La descripción de los factores de riesgo de la enfermedad o problema de salud y las alteraciones ómicas asociadas a la enfermedad.

1.2 CATEGORÍA: Población diana

Definición: la población diana se define como el conjunto de individuos con la enfermedad a los que va dirigido la prueba. Es decir, el objetivo de este dominio es identificar el contexto clínico específico de aplicación de la prueba para identificar las poblaciones que podrían ser analizadas (individuos afectados y potencialmente a sus familiares). Esta categoría incluye los siguientes factores: edad, sexo, grupo étnico, criterios de elegibilidad para la prueba. Se debe indicar la *prevalencia* (número de casos en un momento dado) de la enfermedad, *incidencia* (número de casos nuevos) en la población general y *variabilidad fenotípica* (variabilidad en las características observables (signos clínicos) de los pacientes debidos tanto a su genotipo como al ambiente).

En el caso de tratarse de una prueba genómica debe incluirse en esta categoría la descripción del genotipo en estudio y la definición de sus características:

- *Tipo de herencia:* como por ejemplo autosómica recesiva, ligada al sexo, autosómica dominante, poligénica, etc.
- *Tipo mutación:* mutación somática o germinal.
- *Tipo penetrancia:* en este caso debe indicarse si es completa / incompleta, en caso de incompleto indicar el porcentaje. Además, si existen datos, se debe indicar la penetrancia de las manifestaciones clínicas asociadas,

según la edad. Por ejemplo: penetrancia a los 50 años, a los 75 años. La prevalencia de la alteración ómica en población general puede no ser igual a la prevalencia de la enfermedad en casos de penetrancia incompleta.

- *Expresividad genética*: la variabilidad en la intensidad de la expresión de un gen en diferentes individuos que tienen el mismo genotipo, por lo tanto, describe las diferencias observadas en el fenotipo clínico entre estos dos individuos, e incluso en la misma persona en diferentes momentos de su vida, lo cual puede deberse a factores ambientales y a la coexistencia de otros genes que influyen en la expresión del gen. En este caso se debe indicar, si es posible, la información relacionada con la expresividad genética que pueda afectar a los biomarcadores que se van a evaluar.

1.3 CATEGORÍA: Síntomas y carga de la enfermedad para el paciente

Definición: este dominio incluye la descripción del grado de deterioro de la salud determinado por la enfermedad o condición (mortalidad, morbilidades, discapacidad, años de vida perdidos, etc.).

1.4 CATEGORÍA: Carga de la enfermedad para familiares / cuidadores del paciente

Definición: la carga de la enfermedad puede manifestarse de diferentes maneras, como el estrés emocional, el cansancio físico, la ansiedad, la depresión, la disminución de la calidad de vida, la reducción de las oportunidades de empleo, la disminución de los ingresos y los gastos financieros adicionales asociados con el cuidado del paciente. También puede haber cambios en las relaciones sociales y familiares, así como dificultades para encontrar el equilibrio entre el cuidado del paciente y otros compromisos y responsabilidades personales y profesionales.

1.5 CATEGORÍA: Carga de la enfermedad para la sociedad

Definición: la carga de la enfermedad para la sociedad se refiere a los efectos que las enfermedades tienen en la población y en la economía del país, y puede ser causada por diversos factores como la prevalencia de enfermedades crónicas, epidemias y pandemias, falta de acceso a atención médica de calidad y falta de medidas preventivas adecuadas. Esta categoría se enfoca en las consecuencias de las enfermedades en la capacidad básica para la productividad, (por ejemplo, pérdida de productividad laboral), el desarrollo humano (por ejemplo, estigmatización y discriminación) y, en última instancia, el crecimiento económico global de un país.

1.6 CATEGORÍA: Abordaje del problema de salud en el sistema sanitario

Definición: descripción de las cuestiones referidas al manejo clínico actual y a sus posibles alteraciones en función de los resultados de la prueba ómica en evaluación:

1.6.1 DOMINIO: Abordaje a nivel preventivo. Este abordaje se enfoca en evitar la aparición de una enfermedad, el predictivo se enfoca en prever la probabilidad de que un individuo desarrolle una enfermedad o condición específica. Indicar el manejo actual en este nivel y sí se ve alterado por los resultados de la prueba.

1.6.2 DOMINIO: Abordaje a nivel predictivo. Este abordaje se enfoca en prever la probabilidad de que un individuo desarrolle una enfermedad o condición específica. Indicar el manejo actual en este nivel y sí se ve alterado por los resultados de la prueba.

1.6.3 DOMINIO: Abordaje a nivel diagnóstico. Este abordaje se enfoca en identificar la presencia de una enfermedad o condición en un individuo. Indicar el manejo actual en este nivel y sí se ve alterado por los resultados de la prueba.

1.6.4 DOMINIO: Abordaje a nivel pronóstico. Este abordaje se enfoca en evaluar el curso y posibilidades de evolución de una enfermedad o condición que ya ha sido diagnosticada. Indicar el manejo actual en este nivel y sí se ve alterado por los resultados de la prueba.

1.6.5 DOMINIO: Abordaje a nivel terapéutico. Este abordaje se enfoca en establecer la terapia más adecuada, según las características del individuo y la enfermedad en cuestión. Indicar el manejo actual en este nivel y sí se ve alterado por los resultados de la prueba. En el caso de tratarse de una prueba farmacogenómica incluir información relativa al fármaco al que va asociado, así como dato de su farmacodinámica, farmacocinética, modo de administración, efectos adversos, etc.

Cada uno de estos abordajes tiene un momento específico en el que se lleva a cabo y un objetivo particular.

1.7 CATEGORÍA: Área de especialización

Definición: en esta categoría debe identificarse, si es posible, el facultativo responsable de la indicación o prescripción de la prueba ómica en la rutina clínica habitual.

2. EL TEST O PRUEBA ÓMICA

Definición: la prueba ómica debe describirse de forma general. Incluyendo en esta descripción las alteraciones ómicas (genéticas, transcriptómicas, metabolómicas...) objeto de estudio o susceptibles de ser encontradas de forma secundaria (hallazgos incidentales), los procedimientos analíticos; y el contexto clínico en términos de finalidad. En el caso de las pruebas genéticas, esta sección incluirá adicionalmente la información de los genes y variantes identificables.

2.1 CATEGORÍA: Características técnicas de la prueba ómica

Definición: esta categoría incluye toda la información detallada de la prueba ómica en evaluación, en concreto: tipo de dispositivo, técnica o procedimiento, materiales, normativa de regulación, fundamento biológico y versiones de la prueba (especialmente si difieren en su manejo o aplicación). Además, se describen los aspectos en los que la prueba difiere de sus comparadores. Asimismo, siempre que proceda, se incluirá un valor de la "escala de la prueba" que describe la exhaustividad de esta, por ejemplo, en el caso de pruebas que conllevan secuenciación, se podría describir el procedimiento como secuenciación específica (paneles de genes) o secuenciación exhaustiva (secuenciación del exoma, WES; o secuenciación del genoma completo, WGS).

2.1.1 DOMINIO: La muestra a analizar

Definición: en este dominio se definirá el tipo de material biológico objeto de análisis (plasma suero, líquido cefalorraquídeo, orina, etc.), la cantidad necesaria, tipo de muestra (congelada, parafina en caso de biopsias), molécula a analizar (ADN, ARN y otras biomoléculas) y si debe seguirse algún protocolo de mantenimiento específico.

2.1.2 DOMINIO: Limitaciones técnicas de la prueba

Definición: en este dominio se incluirá, siempre que proceda, la descripción de las limitaciones técnicas de la prueba. Se entiende por limitaciones técnicas las barreras que dificultan su realización, como pueden ser el tiempo, el tipo o la cantidad de muestra necesaria y las posibles contaminaciones que puedan presentarse.

2.1.3 DOMINIO: Marcas comerciales disponibles

Definición: descripción, si es posible, de las marcas comerciales disponibles en el mercado de la prueba ómica en evaluación.

2.2 CATEGORÍA: Tecnologías relacionadas con la prueba ómica

Definición: descripción de otras tecnologías directamente relacionadas con la prueba ómica en estudio.

2.2.1 DOMINIO. Descripción de la prueba de referencia (*Gold standard*) en caso de que existiese

Definición: si existe, descripción de alguna técnica *Gold Standard* (o de referencia) de uso actual en clínica, indicar si es necesario (o si se valoraría o no) la realización de una comparativa con la técnica en estudio, de forma que sea posible mostrar el desempeño de la nueva prueba en comparación con la técnica de referencia.

2.2.2 DOMINIO. Tipo de tecnología en relación con tecnologías previas

Definición: en este dominio se clasificará la tecnología ómica en relación con las tecnologías previas en:

- **Tecnología sustitutoria:** la nueva tecnología sustituye directamente a la tecnología actual o la sustituirá casi completamente.
- **Tecnología complementaria o aditiva:** la nueva tecnología se usa en paralelo a las tecnologías sanitarias existentes, en combinación con ellas, pero no reemplazándolas.
- **Sustitutiva y aditiva:** la tecnología puede ser utilizada en algunos casos en sustitución, pero en otros casos en combinación con tecnologías en uso.
- **Otras desconocidas/incertidumbre.**

2.3 CATEGORÍA: Finalidad asistencial de la prueba ómica

Definición: esta categoría incluye la descripción del uso previsto de la prueba ómica. Se debe indicar si la prueba puede utilizarse para la prevención, el diagnóstico, el pronóstico, la adecuación del tratamiento, distinguiendo entre las pruebas presintomáticas, las pruebas de portadores y/o las pruebas prenatales.

Además, esta categoría incluye una clasificación de la prueba ómica a evaluar según su finalidad asistencial a partir de las recogidas para el SNS en Orden SND/606/2024, de 13 de junio (21) que actualiza el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre (22). Para ello, se identificará dicha finalidad asistencial dentro de las 7 opciones descritas:

- Análisis genéticos o genómicos diagnósticos.
- Análisis genéticos presintomáticos o predictivos.
- Análisis genéticos de portadores.

- Análisis genéticos o genómicos para diagnóstico prenatal.
- Análisis para el diagnóstico genético preimplantacional.
- Análisis de farmacogenética y farmacogenómica.
- Estudio genético o genómico en patologías, hereditarias o no, que puedan beneficiarse desde el punto de vista asistencial de la búsqueda de biomarcadores diagnósticos, pronósticos o predictivos de respuesta al tratamiento, de acuerdo con las directrices marcadas por los organismos reguladores o en ficha técnica.

Además, siempre que sea posible se indicará a que Áreas del Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (<https://cgen.sanidad.gob.es/#/>) pertenece la prueba a evaluar:

1. Oncohematología
 - 1.1 Oncohematología adultos
 - 1.1.1 Tumores sólidos
 - 1.1.2 Tumores hematológicos
 - 1.1.3 Cáncer hereditario
 - 1.2 Oncohematología pediátrica
 - 1.2.1 Tumores sólidos
 - 1.2.2 Tumores hematológicos
 - 1.2.3 Cáncer hereditario
2. Farmacogenómica.
3. Cardiopatías y trastornos del sistema circulatorio.
4. Enfermedades oftalmológicas.
5. Enfermedades metabólicas hereditarias y mitocondriales.
6. Enfermedades neurológicas y neuromusculares.
7. Trastornos del neuro-desarrollo, incluyendo déficit cognitivo.
8. Enfermedades de la piel.
9. Enfermedades digestivas, incluyendo hepáticas.
10. Enfermedades renales y trastornos urogenitales.
11. Enfermedades respiratorias.
12. Enfermedades óseas, incluyendo anomalías craneofaciales.
13. Enfermedades otorrinolaringológicas.
14. Inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, auto inflamatorias y enfermedades del tejido conectivo.
15. Enfermedades endocrinas, incluye trastornos de la diferenciación sexual.

16. Enfermedades hematológicas hereditarias.
17. Anomalías fetales y trastornos de la fertilidad.
18. Otras enfermedades complejas y no agrupables en el resto de las categorías.

2.4 CATEGORÍA: Grado de desarrollo y aspectos relativos a la regulación de la prueba ómica

Definición: El grado de desarrollo de una prueba ómica se refiere al nivel de madurez tecnológica siguiendo la escala *Technology Readiness Levels* (TRL) que ha alcanzado. Asimismo, la regulación de estas pruebas implica cumplir con los estándares y requisitos regulatorios locales e internacionales para su validación clínica y su uso en la práctica médica. Esta categoría incluye estos dos dominios:

2.4.1 DOMINIO: Grado de desarrollo de la prueba ómica

Definición: este dominio incluye la determinación del nivel de madurez de prueba ómica siguiendo la escala TRL. Para determinar en qué TRL se encuentra una tecnología se realiza una Evaluación de Madurez Tecnológica de la misma, en la que se examinan varios elementos como los conceptos del programa, capacidades y requisitos tecnológicos. El TRL de cada tecnología se determina teniendo en cuenta una escala del 1 al 9, donde 9 es la tecnología más madura. Para las tecnologías ómicas objeto de este tipo de informe se espera que estén en un grado de desarrollo clínico que corresponde como mínimo TRL 6-7. Los TRL 1-5 corresponderían a un desarrollo preclínicos.

A continuación, se hace una breve descripción de estos niveles TRL (106):

TRL 1. Principios básicos estudiados.

Se trata, en términos globales, de investigación básica. Es el nivel más bajo de madurez tecnológica. Por ejemplo, estudios básicos en genética, se podrían estar estudiando cómo se transmiten los genes de una generación a la siguiente.

TRL 2. Concepto tecnológico formulado.

Investigación aplicada: se formula el concepto de la tecnología y/o su aplicación: Incluye publicaciones o referencias que describen la aplicación considerada y que proporciona análisis para respaldar el concepto. Por ejemplo, estudios para explorar la posibilidad de utilizar la edición de genes para corregir mutaciones en ciertas enfermedades.

TRL 3. Prueba de concepto experimental.

Se comienza con I+D y se realizan experimentos en el laboratorio para demostrar que la tecnología es viable, validando físicamente las predicciones analíticas de elementos separados de la tecnología. Es decir, se ha demostrado que la tecnología tiene el potencial de funcionar en la práctica, aunque aún no se ha demostrado su eficacia o seguridad en situaciones del mundo real. Un ejemplo de un proyecto TRL 3 podría ser el uso de la tecnología de edición genética para corregir mutaciones en células en el laboratorio. En este caso, los científicos llevarían a cabo experimentos en el laboratorio para demostrar que la tecnología de edición de genes puede corregir con éxito las mutaciones genéticas en las células, lo que demuestra la viabilidad de la tecnología. Sin embargo, aún no se han llevado a cabo pruebas para demostrar la eficacia y seguridad de esta tecnología en animales o humanos vivos.

TRL 4. Validación de la tecnología en un entorno relevante simulado.

En este nivel, se ha demostrado que la tecnología puede funcionar en un entorno similar al del mundo real, aunque aún no se ha demostrado su eficacia o seguridad en situaciones reales. Un ejemplo de un proyecto TRL 4 podría ser el uso de la tecnología de edición genética para tratar enfermedades genéticas en un modelo animal. En este caso, los científicos llevarían a cabo experimentos en animales para demostrar que la tecnología de edición de genes puede corregir las mutaciones genéticas y tratar con éxito la enfermedad en el modelo animal, lo que demuestra la viabilidad de la tecnología en un entorno relevante. Sin embargo, aún no se han llevado a cabo pruebas para demostrar la eficacia y seguridad de esta tecnología en humanos vivos.

TRL 5. Validación de la tecnología en entorno relevante.

En este nivel la tecnología ha sido validada en un entorno relevante, que se asemeja a las condiciones de la aplicación real. Esto significa que se ha demostrado que la tecnología funciona en un entorno cercano al de la vida real, y se han identificado y resuelto algunos problemas de diseño. Por ejemplo, en el campo de la genética, la edición de genes podría haber sido probada en animales con una enfermedad similar a la que se espera tratar en humanos, y se han solucionado algunos problemas de seguridad y eficacia. En el TRL 5, se busca una mayor fidelidad del sistema y del entorno a la aplicación real, y la configuración del sistema tiene que ser similar o coincidir con la aplicación final en casi todos los aspectos. Mientras que en el TRL 4, se busca demostrar la viabilidad de la tecnología en el laboratorio, pero sin necesidad de que la configuración del sistema sea idéntica a la aplicación final. En resumen, el TRL 5 implica una validación más avanzada

de la tecnología en un entorno relevante, mientras que el TRL 4 se centra en la prueba de concepto en el laboratorio.

TRL 6. Demostración de la tecnología en entorno real (o ambiente relevante industrial)

Representa un importante avance a la hora de demostrar la madurez de una tecnología. En este nivel, la tecnología se ha probado en un ambiente real y se han recopilado datos sobre su rendimiento. En el ejemplo anterior, se podría haber demostrado la capacidad de la edición de genes para corregir una enfermedad específica en pacientes humanos y recopilados datos sobre su rendimiento.

TRL 7. Demostración de la tecnología en un entorno operacional relevante y a gran escala para su aplicación final

En el ejemplo de la edición de genes, se podría demostrar la eficacia y seguridad del sistema en pacientes humanos en un entorno clínico. En contraste, el TRL 6 implica la validación del sistema a escala piloto en un entorno relevante, que en el ejemplo anterior podría haber sido en pacientes humanos. El TRL 7 representa un nivel de madurez y validación aún mayor que el TRL 6, ya que se lleva a cabo en un entorno operacional real y podría involucrar ensayos clínicos a gran escala en humanos.

TRL 8. Sistema completo y cualificado.

Este nivel implica la culminación del desarrollo de la tecnología, en el que se ha demostrado que el sistema funciona en su forma final y en las condiciones previstas. En el ejemplo de la edición de genes, esto podría significar que se ha desarrollado un sistema completo de edición de genes que ha pasado las pruebas regulatorias y ha sido aprobado para su uso comercial en pacientes humanos. En este nivel, el sistema ha sido calificado y se encuentra listo para su uso en la práctica. Es el final del verdadero desarrollo del sistema y su incorporación en un diseño comercial.

TRL 9. Sistema real probado en un entorno operacional.

Es el nivel en el que la tecnología se ha comercializado y está en uso en el mercado, habiendo sido probada en un entorno operacional y demostrando su capacidad para funcionar a escala completa en una amplia gama de condiciones operativas. En el ejemplo anterior, un sistema de edición de genes que alcance el TRL 9 estaría en uso en hospitales de todo el mundo para tratar enfermedades específicas.

2.4.2 DOMINIO: Aspectos relativos a la regulación de la prueba ómica

Definición: en este dominio se describen los aspectos relativos a la regulación de la prueba ómica, se debe indicar:

- Si el laboratorio donde se realiza la prueba se dispone de acreditación ISO15189 o certificación 9001:2015.
- Si la prueba ómica tiene un marcado o certificado CE u otro certificado por otra agencia.
- Las indicaciones específicas aprobadas para la prueba ómica.
- Si la prueba ómica forma parte de la cartera complementaria de una o varias autonomías.
- Si la prueba ómica tiene licencia de explotación o cesiones en el ámbito de la administración pública. Las cesiones y licencias contractuales constituyen instrumentos para la transferencia de tecnología. La transferencia de tecnología se define como el conjunto de acciones encaminadas a la obtención de un rendimiento comercial de los conocimientos y resultados de I+D+i.
 - Licencia: mediante un contrato de licencia el titular del derecho de patente o de modelo de utilidad (licenciante) podrá autorizar la explotación de la invención a un tercero (licenciataria), a cambio del pago de una contraprestación, denominada regalía, y bajo unas condiciones determinadas, en particular en relación a las facultades, a la duración y al territorio de aplicación. Dicha autorización podrá ser en exclusiva (licencia exclusiva) o en concurrencia con otros licenciataria (licencia no exclusiva).
 - Cesión: mediante un contrato de cesión, las partes, cedente y cesionario, acuerdan un cambio en la titularidad de una solicitud o derecho de patente o modelo de utilidad.

3. RESULTADOS CLÍNICOS

Definición: Esta sección recoge las métricas y variables clínicas relevantes, validadas y respaldadas por evidencia, que permiten evaluar de manera integral la eficacia, seguridad y utilidad clínica de la prueba ómica.

3.1 CATEGORÍA: Validez analítica

Definición: esta categoría se centra en evaluar el rendimiento de una prueba en el entorno de laboratorio, sin considerar su aplicación clínica. En particular, analiza la precisión con la que se detecta una característica ómica específica, como por ejemplo una variante en la secuencia de ADN, deleciones cromosómicas o un marcador bioquímico. Esta categoría incluye diversas métricas analíticas clave, como la sensibilidad, especificidad, exactitud, precisión, robustez y la calidad general del laboratorio.

3.1.1 DOMINIO: Sensibilidad analítica de la prueba

Definición: se refiere a la capacidad de una prueba ómica para detectar pequeñas cantidades de un analito específico, como una variante genética, una deleción cromosómica o un marcador bioquímico, en condiciones controladas de laboratorio. En el contexto de una prueba ómica, esta métrica es crucial para asegurar que incluso las concentraciones más bajas del analito de interés puedan ser identificadas con precisión.

En las pruebas ómicas, la sensibilidad analítica es fundamental para detectar variantes genéticas raras o niveles bajos de biomarcadores que podrían ser indicativos de una condición biológica específica. Una alta sensibilidad analítica asegura que la prueba pueda identificar estos analitos con precisión, lo cual es esencial para investigaciones genéticas, estudios de enfermedades y desarrollo de terapias personalizadas.

3.1.2 DOMINIO: Especificidad analítica de la prueba

Definición: se refiere a la capacidad de una prueba ómica para distinguir el analito de interés de otros compuestos similares presentes en la muestra. En el contexto de una prueba ómica, esta métrica es esencial para asegurar que la prueba detecte únicamente la característica biológica específica, como una variante genética, una deleción cromosómica o un marcador bioquímico, sin interferencias de otros elementos.

En las pruebas ómicas, la especificidad analítica es crucial para evitar falsos positivos, que pueden ocurrir si la prueba detecta compuestos similares al analito de interés. Una alta especificidad analítica asegura que los resultados obtenidos son precisos y reflejan únicamente la presencia del analito específico, lo cual es muy importante para la validez de estudios genéticos, diagnósticos y tratamientos personalizados.

3.1.3 DOMINIO: Exactitud analítica de la prueba

Definición: se refiere a la capacidad de la prueba ómica para generar resultados que se aproximen lo más posible al valor verdadero o al estándar de referencia reconocido del analito de interés. Este concepto es fundamental para garantizar que las mediciones reflejen con precisión la presencia, ausencia o cantidad de una característica biológica específica, como una variante genética, una deleción cromosómica o un marcador bioquímico.

En el contexto de una prueba ómica, la exactitud es crucial para para minimizar errores en la detección y cuantificación de una característica biológica específica, como una variante genética, una deleción cromosómica o un marcador bioquímico, asegurando la fiabilidad y la validez de los resultados obtenidos.

3.1.4 DOMINIO: Precisión analítica de la prueba

Definición: se refiere a la consistencia de los resultados cuando se repite la prueba en las mismas condiciones. La precisión evalúa la capacidad de la prueba para generar resultados consistentes y reproducibles, independientemente de variaciones operativas o técnicas.

La precisión analítica es crítica para validar la fiabilidad de las pruebas ómicas, especialmente debido a la complejidad de los datos generados y su impacto en decisiones clínicas y de investigación.

3.1.5 DOMINIO: Robustez analítica de la prueba

Definición: La capacidad de una prueba ómica para mantener su desempeño y consistencia frente a pequeñas fluctuaciones en los parámetros del ensayo. Esto incluye variables técnicas como la temperatura, la humedad relativa o la calidad de los reactivos utilizados en el análisis. La robustez de la prueba ómica se evalúa mediante estudios de comparación entre laboratorios o variaciones controladas de dichos factores, con el objetivo de determinar el rango operativo y garantizar resultados fiables y reproducibles bajo diferentes condiciones de laboratorio.

Esta definición enfatiza la importancia de la robustez analítica como un indicador de la fiabilidad de un método bajo condiciones variables.

3.1.6 DOMINIO: Protocolo de validación analítica

Definición: En el contexto de las pruebas ómicas, muchas de estas se encuentran aún en fases de investigación y, por lo tanto, carecen de protocolos de validación analítica formalizados, que son esenciales para su aplicación clínica. Este dominio evalúa si existe un protocolo de validación analítica exhaustivo que proporcione información sobre aspectos críticos, como la variación inherente a la técnica y otros parámetros analíticos fundamentales. Por ello, es necesario describir si dicho protocolo está disponible, si ha sido implementado y qué resultados aporta respecto a la fiabilidad y consistencia de la prueba.

3.1.7 DOMINIO: Acreditación de la calidad del laboratorio

Definición: en este dominio se debe indicar la acreditación o acreditaciones de los laboratorios donde se van a realizar la prueba ómica a evaluar. Estos laboratorios deben cumplir unas normas mínimas de calidad, precisión, fiabilidad y de gestión de las pruebas. Esta acreditación puede obtenerse siguiendo diferentes normativas, a continuación, se indican algunos ejemplos del procedimiento de certificación en otros entornos:

- Los laboratorios del *Reino Unido* están acreditados por el Servicio de Acreditación del Reino Unido (UKAS) según la norma internacional reconocida ISO 15189:2013 (<https://www.cuh.nhs.uk/our-services/genomic-laboratory>).
- Los laboratorios *estadounidenses* que realizan pruebas relacionadas con la salud, incluidas las pruebas genéticas, están regulados por el programa *Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)*. Los estándares CLIA no abordan la validez clínica o la utilidad clínica de las pruebas genéticas.
- En *Australia*, los laboratorios para poder realizar las pruebas genómicas deben estar acreditados por *the National Association of Testing Authorities (NATA)*.
- En *Italia*, actualmente se aplica la evaluación externa de la calidad (EQA, de inglés *External Quality Assessment*) ya que es el mejor sistema para evaluar objetivamente el rendimiento del laboratorio. La participación es voluntaria, pero está recomendada por directrices y normas internacionales (por ejemplo, ISO 15189:2013).
- Los controles externos, como las Evaluaciones Externas de Calidad (del inglés, *External Quality Assessments, EQAs*) del *European Molecular Genetics Quality Network (EMQN)* y los controles internos, son requisitos necesarios para la acreditación con la norma ISO 15189. Los EQAs de EMQN, así como otros proveedores de controles externos, no están diseñados para la acreditación, sino que proporcionan un certificado de resultado satisfactorio o no satisfactorio en la participación del control. La norma internacional ISO 15189 acredita la gestión de calidad y la competencia técnica de los laboratorios clínicos, incluyendo los genéticos, y es recomendada por la ANECA en España.

Este dominio debe incluir el nombre del organismo que ha realizado la certificación y si el laboratorio participa en programas de evaluación externa de la calidad (ej. *European Molecular Genetics Quality Network*).

3.2 CATEGORÍA: Validez clínica

Definición: esta categoría evalúa la capacidad de la prueba ómica para detectar o predecir con precisión y fiabilidad una condición clínica. Consta de dos partes:

3.2.1 DOMINIO: Validez científica

Definición: se refiere a la evidencia que respalda la asociación entre un biomarcador ómico (gen-enfermedad o alteración ómica-enfermedad) y una condición clínica. Esta evidencia proviene principalmente de estudios epidemiológicos realizados por la comunidad científica. La validez científica es un prerrequisito para considerar la aplicabilidad clínica de la prueba.

3.2.2 DOMINIO: Rendimiento de la prueba

Definición: el rendimiento de la prueba mide en qué grado las variantes ómicas analizadas pueden diferenciar entre individuos que desarrollarán una condición clínica y aquellos que no lo harán. Se evalúa utilizando métricas como la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y factores moduladores como la prevalencia de la condición, la penetrancia y los modificadores genético-ambientales.

El rendimiento se evalúa en poblaciones específicas y debe considerar posibles sesgos en los estudios subyacentes.

3.2.2.a SUBDOMINIO: Sensibilidad clínica

Definición: se refiere a la proporción de individuos para quienes la prueba identifica o predice correctamente la presencia de una condición clínica bien definida.

3.2.2.b SUBDOMINIO: Especificidad clínica

Definición: se refiere a la proporción de individuos para quienes la prueba identifica o predice correctamente la ausencia de una condición clínica bien definida.

3.2.2.c SUBDOMINIO: Valor predictivo clínico positivo y negativo

Definición: los valores predictivos indican la probabilidad de que las personas en una población definida:

- *Valor predictivo positivo (VPP):* desarrollen la enfermedad o condición clínica tras un resultado positivo en la prueba.
- *Valor predictivo negativo (VPN):* no desarrollen la enfermedad o condición clínica tras un resultado negativo en la prueba.

Los factores que influyen son:

- **Prevalencia:** la proporción de individuos en la población que presentan el fenotipo
- **Penetrancia:** la probabilidad de que un fenotipo o condición clínica se manifieste cuando un genotipo específico está presente.
- **Modificadores:** otros factores genéticos o ambientales que interactúan con la alteración ómica y pueden influir en los resultados. Los modificadores pueden afectar a la expresividad, que describe la variabilidad en los signos o síntomas asociados con un fenotipo

3.3 CATEGORÍA: Utilidad clínica

Definición: esta categoría evalúa el impacto sanitario de la prueba en términos de riesgos y beneficios, en comparación con la práctica actual. La utilidad clínica de una prueba genética es la evidencia de que mejora los resultados clínicos de forma cuantificable y de que añade valor para la toma de decisiones sobre el diagnóstico, pronóstico o tratamiento del paciente en comparación con el tratamiento actual sin pruebas genéticas o en comparación con otras pruebas genéticas que ya estén implementadas en la práctica clínica. La utilidad clínica es la probabilidad con que la realización de una prueba tendrá un efecto en términos de salud, contabilizando tanto los efectos de los resultados positivos como negativos. Incluye una valoración del balance entre beneficios (efectividad) y riesgos, incluidos los efectos adversos que conllevará su realización (seguridad). Para que se consiga un beneficio en salud, es necesario que se cumplan los siguientes criterios:

- Debe haber una prueba con validez analítica y clínica.
- Debe existir una intervención efectiva en los individuos en que la prueba es positiva y/o un efecto positivo de la información en los casos positivos y/o negativos. Sin embargo, es importante señalar que no se debe suponer a priori que la prueba ómica o el asesoramiento genético derivada de esta es siempre efectivo, y que conlleva una mejora de los hábitos de vida, ya que no siempre ocurre esta relación, y a veces incluso puede haber actitudes fatalistas con

disminución de la motivación para cambiar hacia estilos de vida más saludables. Además, el beneficio en términos de salud va a estar íntimamente ligado a la gravedad de la enfermedad que se diagnostica, predice o trata con la prueba, ya que si existe un tratamiento o método de prevención eficaz el resultado evitado será de mayor importancia clínica.

Esta categoría también considera la disponibilidad, la eficacia, la efectividad y la seguridad de las intervenciones que se pondrán en marcha, en función de los resultados de la prueba, en comparación con la práctica actual.

Además, en esta categoría se considera la definición de utilidad clínica de la prueba según el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre (22) que la define como "constituir un elemento esencial para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, para la selección y seguimiento de tratamientos, así como para la toma de decisiones reproductivas. Todo ello siempre que el balance beneficio / riesgo sea favorable."

En la categoría de utilidad clínica, se pide al evaluador que facilite los beneficios y riesgos documentados, así como su frecuencia y gravedad.

3.3.1 DOMINIO: Beneficios de la prueba en comparación con la práctica actual

Definición: en este dominio, se espera que se indiquen los beneficios previstos y documentados (facilitando las referencias), así como su frecuencia, para cada una de las estrategias y población diana consideradas. Además, es importante especificar si estos beneficios están relacionados con resultados positivos, negativos o no concluyentes de la prueba. El objetivo principal de este dominio es determinar si existe evidencia que demuestre una mejora clínicamente significativa en los resultados o en la toma de decisiones médicas o personales debido al uso de la prueba en comparación con la práctica clínica sin ella o en comparación con otras pruebas genéticas que ya estén implementadas en la práctica clínica. La evidencia directa de buena calidad de la utilidad clínica se basa en medidas específicas de los resultados de interés, como por ejemplo la mortalidad, la morbilidad o la discapacidad. Esta evidencia se obtiene generalmente a partir de ensayos clínicos bien diseñados.

Sin embargo, en situaciones donde no exista evidencia directa, se pueden considerar otras vías de evidencia indirecta para demostrar la utilidad clínica de la prueba. Una vía de evidencia indirecta puede ser analizar cómo la información adicional proporcionada por la prueba podría influir en las decisiones médicas y en la prescripción de tratamientos, en las estrategias en la sanidad pública de los responsables políticos. Además, la evidencia indirecta puede provenir de estudios que demuestren que el uso de la prueba ayuda a los pacientes a comprender mejor su enfermedad o su

riesgo de padecer una enfermedad y, por lo tanto, mejorar directamente la calidad de vida y/o salud mental. Asimismo, la evidencia indirecta puede basarse en estudios que muestren que el uso de la prueba motiva a los pacientes a realizar cambios de comportamiento que mejoren su salud, como comer una dieta más saludable, hacer más ejercicio o mejorar la adherencia a los tratamientos beneficiosos prescritos por un médico, etc.

3.3.2 DOMINIO: Seguridad de la prueba ómica

Definición: en este dominio, para cada una de las estrategias y población diana consideradas, se debe especificar los riesgos potenciales y riesgos documentados facilitando las referencias. Además, se debe indicar si estos riesgos están relacionados con resultados positivos, negativos o no concluyentes de la prueba. Se considera riesgos todos los efectos no deseados o perjudiciales que pueden ser causados por el uso de la prueba ómica; incluye la descripción de los daños, el grupo de pacientes con mayor susceptibilidad a ellos y la gestión de los riesgos. Este dominio incluye:

3.3.2a SUBDOMINIO: Daños

Definición: este subdominio describe el tipo, la incidencia, la gravedad, la duración y la frecuencia, así como las consecuencias y manejo de los falsos positivos, los falsos negativos y los hallazgos incidentales.

3.3.2b SUBDOMINIO: Grupos de pacientes susceptibles

Definición: este subdominio describe los grupos de pacientes que tienen más probabilidades de sufrir daños por el uso de la prueba.

3.3.2c SUBDOMINIO: Gestión del riesgo

Definición: este subdominio describe la necesidad de planes de gestión para el manejo de daños y la reducción de su gravedad o aparición.

3.4 CATEGORÍA: Perspectiva del paciente

Definición: La perspectiva del paciente en el contexto de pruebas ómicas se refiere a la forma en que las pruebas genómicas pueden afectar la percepción del paciente y su toma de decisiones sobre su propia salud, incluyendo su relación con los profesionales sanitarios y la adopción de medidas preventivas o terapéuticas. Esta categoría incluye aspectos como la comprensión y aceptación de los resultados, la toma de decisiones informadas, el afrontamiento emocional y la calidad de vida. También se considera cómo la prueba puede afectar su entorno social, familiar y laboral. En resumen, la perspectiva del paciente se centra en cómo las pruebas ómicas afectan la vida del paciente y su capacidad para tomar decisiones informadas y participar en su propio cuidado de salud.

3.4.1 DOMINIO: Repercusión clínica individual

Definición: descripción de la repercusión de las pruebas ómicas en los individuos y los familiares directos de los individuos en estudio (en caso de que la prueba ómica indique posibilidad, riesgo o certeza de tener o desarrollar la patología) y descripción de la posible intervención clínica que se podría aplicar a estos familiares.

3.4.2 DOMINIO: Utilidad personal

Definición: este dominio se define como el significado y el valor que una prueba genómica aporta a un individuo desde la perspectiva de ese individuo. La utilidad personal es una categoría amplia que incluye todas las posibles razones personales para realizar la prueba y el efecto personal de la misma, ambos subjetivos y no relacionados con la salud (o indirectamente relacionados con la salud), por ejemplo, mejorar la comprensión de la enfermedad por parte del paciente, permitir la planificación familiar y vital, etc. En esta categoría también se incluye resultados negativos que puede tener la prueba y los resultados de ésta sobre el paciente (hallazgos incidentales).

Las consideraciones sobre la utilidad personal deben ser evaluadas, incluso si sólo se hace en términos cualitativos, con el fin de dar una imagen más completa del valor de una prueba ómica. Los elementos relevantes de la utilidad personal a evaluar serán el autoconocimiento, el conocimiento de la enfermedad, el afrontamiento, la dinámica familiar y la planificación familiar y vital.

3.4.3 DOMINIO: Asociaciones de pacientes

Definición: en este dominio se debe indicar la existencia de organizaciones enfocadas en patologías específicas, que representan y defienden los derechos de los pacientes. Estas asociaciones proporcionan una perspectiva valiosa al momento de tomar decisiones en el ámbito de la salud, y su opinión debe ser considerada en conjunto con la de la población general para garantizar una atención médica de calidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

4. MODELOS DE PRESTACIÓN

Definición: en esta sección se define el contexto, es decir, el modelo sanitario en el que se ofrecen las pruebas ómicas a las personas y familias que padecen o corren el riesgo de padecer alteraciones ómicas asociados a una enfermedad. Si no existe un modelo de prestación referencia en el país de evaluación, se podría incluir su comparación con respecto a otros modelos de prestación de servicios de salud de otros países. Esta sección incluye tres aspectos principales:

4.1 CATEGORÍA: El itinerario de los pacientes a través de los distintos profesionales

Definición: esta categoría incluye una descripción del circuito asistencial de servicios genómicos en el que se aplica la prueba ómica en la actualidad o donde se podría aplicar en el futuro. Es importante tener en consideración que cuando se cumplimente esta categoría se debe tener en cuenta que los modelos organizativos y la organización de los servicios sanitarios que son competencia de las comunidades autónomas (CCAA). Por otro lado, es importante mencionar que esta categoría no evalúa la calidad del circuito asistencial, simplemente se valora la existencia o no de este mismo. Por lo tanto, esta categoría ayudará a proporcionar una visión más completa y anticipada del uso de la prueba ómica en diferentes escenarios clínicos. Por ejemplo, en esta categoría se podrían definir todas las etapas que deberían de ser cubiertas en este circuito, teniendo en cuenta la heterogeneidad entre los sistemas sanitarios, las particularidades de las unidades de asesoramiento genético y los posibles condicionantes sociales de los pacientes. A continuación, se enumeran ejemplos de las posibles etapas de este circuito:

- Primera consulta médica con el paciente (médico de familia u otro especialista).
- Derivación a unidad de consejo genético (la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica) para facilitar un asesoramiento al paciente y a sus familiares (si fuera necesario) proporcionando toda la información clínica específica y sus consecuencias de una manera entendible por el paciente.
- Discusión con el equipo multidisciplinar, dependiendo del tipo de gestión hospitalaria el equipo estará formado por diferentes especialidades como genética clínica, cardiogenética, neurogenética, cáncer hereditario, etc., Se discutirán aspectos como:
 - El tipo de análisis.
 - Su idoneidad.
 - Las posibles repercusiones para el pacientes y familiares.

- Y su manejo clínico en función de los resultados usando como por ejemplo modelos de triaje o priorización.
- Prescripción de la prueba.
- Consentimiento informado al paciente. En esta etapa se les explicará en detalle a los pacientes en que consiste las técnicas ómicas en cuestión y sus implicaciones individuales, reproductivas y familiares.
- Toma de la muestra.
- Realización de la prueba.
- Recepción de los resultados clínicos y biológicos.
- Interpretación de los resultados por el equipo multidisciplinar.
- Informe de la interpretación de los resultados.
- Consulta médica para informar de los resultados al paciente y realizar el correspondiente asesoramiento genético (significado y, repercusión personal y familiar del resultado, riesgo de recurrencia de la enfermedad, posibilidades de prevención...)
- Manejo clínico correspondiente del paciente en función de los resultados, como, por ejemplo, posibles interconsultas a especialistas derivadas de esas consultas por medidas de prevención o reducción de riesgo que haya que implementar, adecuación del tratamiento.

4.2 CATEGORÍA: El nivel de atención en el que se integra y coordina la prestación del programa de asistencia sanitaria ómica

Definición: Esta categoría tiene como objetivo identificar el ámbito asistencial donde se suele aplicación de la prueba. Entre los principales ámbitos asistenciales se identifican:

- *Hospital terciario:* aplicación y/o prescripción de la prueba no disponibles en un hospital comarcal o local, tales como centros especializados en cáncer o unidades especializadas de neurocirugía.
- *Hospital general:* aplicación y/o prescripción de la prueba puede ser implantada en cualquier hospital o de manera ambulatoria con equipamiento suficiente para los cuidados generales con ingreso o sin ingreso, procedimientos de día y algo más complejos o pruebas diagnósticas de alta resolución.

- *Atención primaria o comunitaria:* aplicación y/o prescripción de la prueba puede ser usada en medicina de familia, medicina general, cuidados no especializados o atención domiciliaria o en un cribado poblacional o un programa de vacunación.
- *Información no disponible.*

5. ASPECTOS ORGANIZATIVOS

Definición: en esta sección se valora en términos generales las consideraciones necesarias para la implementación de la prueba ómica en el contexto sanitario. En concreto, se estima la demanda esperada de la prueba ómica en estudio y los recursos necesarios para implementar el programa de atención sanitaria relacionado; también debe considerar las posibles barreras a la implementación y los requerimientos adicionales.

5.1 CATEGORÍA: Estimación de la demanda prevista de la utilización de la prueba ómica

Definición: descripción de la demanda prevista de la prueba ómica en un intervalo temporal definido (mes, año, etc.). En esta categoría se incluye:

5.1.1 DOMINIO. Estimación del número de personas candidatas a la prueba ómica en un intervalo temporal definido, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, así como el número de familiares a los que se realizaría la prueba (si procede).

5.1.2 DOMINIO. Estimación del número de personas a las que se daría asesoramiento genético en un intervalo temporal definido si esta prueba ómica a estudio implica la necesidad de asesoramiento genético, así como el número de familiares a los que se les daría este asesoramiento (si procede).

5.1.3 DOMINIO. Estimación del número de personas cuyo manejo a nivel de atención sanitaria dentro del sistema sanitario cambiaría en función de los resultados obtenidos de las pruebas ómicas.

5.1.4 DOMINIO. Estimación del número de personas en las que se les adecuaría el tratamiento en función de los resultados obtenidos de las pruebas ómicas, en caso de que se trate de una prueba diagnóstica de acompañamiento del tratamiento.

5.1.5 DOMINIO. Rendimiento de la actividad de la prueba ómica

Definición: Este dominio debe incluir el número de muestras que se podrían procesar y el tiempo de procesamiento por prueba y el análisis de los resultados.

5.2 CATEGORÍA: Gestión de los recursos humanos, materiales y de infraestructura

Definición: en esta categoría se debe indicar una estimación de los recursos humanos, materiales y económicos necesarios para implementar la prueba ómica en el sistema sanitario. En esta categoría también se incluye la descripción de la disponibilidad y oportunidad de adquirir estos recursos, siempre y cuando proceda.

5.2.1 DOMINIO: Recursos humanos

Definición: en este dominio se debe describir la estimación de necesidades de personal, su preparación, y formación específica mínima. En concreto, se debe indicar si el personal actual es suficiente para la implantación / implementación de las pruebas ómicas y demás actividades asociadas, como el asesoramiento genético, tratamiento, seguimiento y análisis informático específico, en el sistema sanitario, según el volumen de pruebas estimado en el apartado anterior. En caso de que se requieran recursos humanos adicionales, se especificarán. Además, se debe indicar si el personal ya implicado necesitará formación adicional. De ser así, se especificará el número de personas y el tipo de formación requerida. Este dominio también indica si los profesionales necesitan ser acreditados oficialmente para realizar este tipo de análisis.

5.2.2 DOMINIO: Requerimientos mínimos a nivel de infraestructura

Definición: en este dominio se debe indicar los requisitos de infraestructura necesarios para implementar y llevar a cabo las pruebas ómicas y actividades asociadas en un sistema sanitario. En este apartado se incluye la siguiente información:

5.2.2a SUBDOMINIO: Equipamientos e infraestructura requeridos para la utilización efectiva de la tecnología (como, por ejemplo: secuenciadores, termocicladores, etc.)

5.2.2b SUBDOMINIO: Biobancos. En este subdominio se indica si se conservarán las muestras en una seroteca, banco de ADN o cualquier otro tipo de banco de muestras biológicas.

5.2.2c SUBDOMINIO: Origen de los reactivos. Indicar si los reactivos serán de elaboración propia o kits comerciales. En caso de tratarse de kits comerciales especificar su denominación e 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.

5.2.2d SUBDOMINIO: Guía de interpretación de los resultados para pacientes y familiares. Indicar si existe o va a ser necesario desarrollar una guía de interpretación de los resultados para personas no familiarizadas con la prueba.

5.2.3 DOMINO: Administración

Definición: este dominio incluye información de la entidad que administra y gestiona la prueba ómica y sus resultados (entidad hospitalaria, comunidad autónoma, gobierno nacional).

5.2.4 DOMINO: Financiación de prueba ómica

Definición: cómo la financiación en el SNS es pública, este dominio se refiere a si la prueba ómica forma parte o no de la cartera común de servicios del SNS y en caso de que así sea estará financiada públicamente sin copago por el usuario.

5.3 CATEGORÍA: Aspectos Bioinformáticos

Definición: en esta categoría se debe determinar si existen las infraestructuras, sistemas de apoyo y mecanismos de estandarización y validación para la integración, análisis, gestión y almacenamiento de datos clínicos, datos ómicos y otros factores relevantes (socioeconómicos, ambientales, hábitos de vida, etc.) siguiendo los estándares FAIR (del inglés, *Findable, Accessible, Interoperable, and Reusable*). Todo esto garantiza la utilización efectiva, correcta y segura de los datos ómicos integrados y una toma de decisiones clínicas informadas en la práctica clínica.

5.3.1 DOMINIO: Infraestructura Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC)

Definición: en el contexto de la gestión de datos clínicos y ómicos, este dominio implica la implementación y el mantenimiento de sistemas de computación y software necesarios para almacenar, procesar y compartir información médica de manera segura y eficiente. Esto incluye la creación y el manejo de bases de datos conectadas, así como la integración de la historia clínica informatizada. Además, la infraestructura TIC también abarca la gestión y el almacenamiento de resultados de pruebas de ómica, imágenes médicas y otros datos clínicos relevantes. Para garantizar la seguridad de los datos clínicos y genómicos, es necesario tomar medidas de seguridad y privacidad, como implementar autenticación y autorización, cifrado y control de acceso. La infraestructura TIC también permite la integración de herramientas y sistemas de inteligencia artificial y procesamiento de datos para mejorar la investigación y la toma de decisiones clínicas, así como la interoperabilidad de los datos utilizando estándares como FAIR.

5.3.2 DOMINIO: Interoperabilidad de los datos

Definición: el dominio de la interoperabilidad de datos se refiere a un conjunto de prácticas y estándares que permiten la integración y compartición de datos ómicos y clínicos, asegurando su accesibilidad, utilidad y reutilización mediante el uso de estándares FAIR y la implementación de infraestructuras compatibles con los estándares europeos. La interoperabilidad de datos requiere también de un control de calidad para garantizar su precisión y confiabilidad, así como de procedimientos específicos para el tratamiento de las secuencias genómicas, que incluyen el uso de formatos estándar y la implementación de controles de calidad. Este dominio tiene como objetivo facilitar el acceso y compartición segura de datos, lo que maximiza el potencial para la transferencia de investigación a la práctica clínica, beneficiando así a ciudadanos y pacientes en las etapas de prevención, diagnóstico y tratamiento. La interoperabilidad de datos es esencial para la implementación de propuestas legislativas y para la evaluación de tecnologías sanitarias relacionadas con pruebas ómicas.

5.3.3 DOMINIO: Integración de resultados ómicos en el historial clínico electrónico del paciente

Definición: Este dominio se refiere a la práctica de incorporación los datos ómicos, incluyendo información genómica, proteómica, metabolómica, etc., en el registro médico electrónico del paciente. Esto se logra mediante la integración de sistemas de información clínica, como la historia clínica digital, junto con otros datos, como el exposoma (factores ambientales a los que una persona está expuesta) y datos generados por los pacientes, como dispositivos portátiles que recopilan información sobre la actividad física y la salud del usuario. La interoperabilidad de los datos es esencial para esta integración. La integración de resultados ómicos en la historia clínica electrónica, junto con otros datos de exposoma y generados por los pacientes, puede mejorar la toma de decisiones clínicas y personalizar los tratamientos, lo que beneficia a los pacientes y ciudadanos.

5.3.4 DOMINIO: Algoritmos y análisis de protocolos validados y estandarizados

Definición: este dominio se refiere a si la prueba ómica requiere el uso de algoritmos u otros sistemas como inteligencia artificial (IA) para el análisis de los resultados, y si este análisis se basa en protocolos validados y estandarizados con el objetivo de obtener resultados precisos y reproducibles. También se debe indicar en este dominio si se necesitan plataformas para el almacenamiento y el análisis de los datos generados por la prueba, lo cual dependerá del volumen y complejidad de los datos que se estén analizando. En algunos casos, puede ser suficiente utilizar un ordenador personal o un servidor local para realizar el análisis de los datos. En otros casos, como el análisis de datos de gran escala o alta complejidad, puede ser necesario utilizar superordenadores o plataformas

de computación en la nube. Además, se debe mencionar si está contemplado el reanálisis de los resultados en un tiempo determinado en los casos de obtención de CNV o variantes de significado incierto, esto es una práctica recomendada en la investigación genómica y se refiere a la revisión de los resultados de una prueba genética en el futuro, a medida que se disponga de nueva información y se realicen nuevas pruebas y descubrimientos. Esta práctica puede ayudar a garantizar que los resultados de la prueba sean precisos y actualizados en todo momento.

5.3.5 DOMINIO. Sistemas de apoyo a la toma de decisión clínica y gestión del nuevo conocimiento generado en el ámbito de la prueba / enfermedad

Definición: los sistemas de soporte a la toma de decisiones clínicas (SATDC) son herramientas informáticas diseñadas para ayudar a la toma de decisiones clínicas. Estos sistemas utilizan una combinación de datos médicos del paciente, conocimientos clínicos y algoritmos informáticos para proporcionar recomendaciones y sugerencias en tiempo real al médico o al personal de salud encargado de tomar decisiones. Los algoritmos y la IA se utilizan para analizar los datos y proporcionar recomendaciones personalizadas en función de la situación clínica de cada paciente. Además, estos sistemas pueden ayudar a identificar patrones y tendencias en los datos, lo que puede ser útil para mejorar la calidad de la atención médica y la investigación clínica, incluidos los datos ómicos. A partir de estas herramientas y los datos ómicos obtenidos de las pruebas, se pueden generar estos SATDC, por lo tanto, en este dominio hay que tener en consideración si ya existe este tipo de sistemas. Además, se debe indicar si a la forma en que se recopila, se organiza y se utiliza el conocimiento clínico surgido de estos datos ómicos actualizado para mejorar la toma de decisiones médicas. Esto puede incluir la creación de bases de datos de evidencia clínica, la realización de revisiones sistemáticas y la evaluación crítica de la literatura médica actualizada.

5.4 CATEGORÍA: Otros requisitos organizativos

Definición: en esta categoría se evalúan otros elementos importantes no mencionados anteriormente.

1. Educación de los profesionales implicados directa o indirectamente en la aplicación de la prueba.
2. Difusión de información entre los profesionales.
3. Proceso que garantice el acceso a la atención (poblaciones especiales, zonas remotas, enfermedades raras).
4. Cooperación, comunicación y coordinación.
5. Sistema de garantía de calidad, seguimiento y control.

5.5 CATEGORÍA: Barreras a la implementación

Definición: descripción de los principales obstáculos que impidan o dificulten la implementación/implantación de la prueba ómica en nuestro sistema sanitario.

6. EVALUACIÓN ECONÓMICA

Definición: esta sección evalúa los análisis de coste-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio, de las pruebas ómicas, en función la evidencia que se encuentre. Se considera necesario la inclusión de estudios que valoren aspectos económicos derivados de la implementación de la prueba ómica a evaluar (uso de recursos, coste unitario o estudios de evaluación económica). Esta sección incluye:

- Estimación del impacto presupuestario, costes y recursos necesarios para su implementación.
- Eficiencia de la prueba, relación entre los coste y resultados en salud de la prueba evaluada.
- Cabe destacar que la evaluación económica desde el punto de vista de las ETS adaptada a las tecnologías ómicas se encuentra actualmente en continuo desarrollo e investigación.

6.1 CATEGORÍA: Costes de gestión de la información ómica e historia clínica asociada

Definición: para la posterior utilización de la prueba ómica y los datos clínicos asociados, resulta necesario, al menos en el caso de los datos genómicos, cumplir con los requisitos del Espacio Europeo de Datos de Salud Primario y Secundario y la Infraestructura Europea de Datos Genómicos. Por consiguiente, es vital gestionar eficientemente el costo asociado a la gestión de los datos en origen y asegurar su correcta anotación a lo largo del ciclo de vida, de manera que sean compatibles con los estándares internacionales aplicables. Esto permitirá la adecuada utilización de los datos y la información ómica, su posterior análisis y su aplicación en beneficio de los pacientes. En esta categoría se debe evaluar este tipo de costes.

6.2 CATEGORÍA: Coste de almacenamiento y procesamiento y gestión de la infraestructura requerida para la explotación de los datos ómicos y clínicos

Definición: en esta categoría se debe evaluar este tipo de costes que puede incluir la compra de computadoras de alto rendimiento, servidores, sistemas de almacenamiento y procesamiento de datos y software especializado. Es

importante una gestión efectiva y eficiente de estos costos para asegurar la compatibilidad con los estándares internacionales aplicables y garantizar el uso adecuado y efectivo de los datos para beneficio de los pacientes y la investigación en salud.

6.3 CATEGORÍA: Costes de la prueba ómica

Definición: esta categoría tiene como objetivo evaluar los costes económicos asociados a la realización de una prueba ómica. Para ello, es importante considerar el número de muestras que se pueden procesar simultáneamente y el tiempo de procesamiento por prueba (ver rendimiento de la prueba). También se deben tener en consideración los costes asociados al análisis de los resultados obtenidos, incluyendo la interpretación de estos y el posible seguimiento médico requerido. Además, se deben tener en consideración que los costes de una prueba genética pueden variar dependiendo de diversos factores, como el tipo de prueba genética, la complejidad del análisis, el número de genes estudiados, el lugar donde se realizan las pruebas, entre otros. En algunos casos, puede ser necesario realizar pruebas adicionales para confirmar o descartar un resultado, lo que puede aumentar el costo total de las pruebas genéticas.

6.4 CATEGORÍA: Costes de los recursos humanos

Definición: esta categoría tiene como objetivo evaluar los costes relacionados con los recursos humanos involucrados en la realización de las pruebas ómicas.

En esta categoría se deben considerar los costes relacionados con el personal necesario para llevar a cabo las pruebas ómicas, como los científicos, técnicos de laboratorio y personal de apoyo. Esto incluye los salarios, beneficios y capacitación requeridos para estos roles. Además, también se deben tener en cuenta los costos indirectos asociados, como el tiempo dedicado por el personal para preparar y procesar las muestras, así como los costos de mantenimiento y calibración de los equipos utilizados en el proceso de prueba.

7. IMPLICACIONES ÉTICAS, LEGALES SOCIALES Y CULTURALES

Definición: Esta sección evalúa el valor que la sociedad confiere a las intervenciones propuestas, las normas legales específicas relacionadas y el impacto en la vida social del paciente y su familia. La descripción de los impactos éticos, sociales, legales, políticos y culturales, como el acceso del paciente a la prueba en España, y el acceso del paciente a la interpretación adecuada de los resultados, así como el apoyo y el seguimiento.

7.1 CATEGORÍA: Aspectos legales y protección de datos

Definición: Esta categoría incluye los siguientes aspectos:

7.1.1 DOMINIO: Protección de datos ómicos

Definición: Esta categoría describe toda la normativa existente en relación con protección de datos ómicos, datos sensibles y con legislación específica.

7.1.2 DOMINIO: Otros aspectos legales y normativos

Definición: Este dominio abarca diversos aspectos legales y normativos específicos relacionados con la implementación de la prueba ómica. Por ejemplo, si se aplica inteligencia artificial (IA), sería necesario evaluar si es preciso ampliar el marco legal y ético existente.

7.2 CATEGORÍA: Implicaciones éticas

Definición: esta categoría hace referencia a todas las cuestiones éticas que deben ser consideradas en la implementación de pruebas ómicas, incluyendo el respeto a la autonomía de los pacientes, la confidencialidad de los datos genéticos, la equidad en el acceso a las pruebas y la toma de decisiones informadas por parte de los pacientes y sus familias. Además, esta categoría aborda la necesidad de la intervención del comité ético en situaciones específicas y considera otros aspectos éticos relevantes, como la inclusión de poblaciones vulnerables o la consideración de la opinión de las asociaciones de pacientes. En resumen, esta categoría se enfoca en garantizar que la implementación de las pruebas ómicas se realice de manera ética y responsable.

7.2.1 DOMINIO: Comité Ético

Definición: este dominio describe si es necesaria la intervención del comité ético en la interpretación de los resultados y/o su transmisión a pacientes o familiares. Especialmente se contempla la intervención del comité ético en casos de dudosa o controvertida indicación clínica de un estudio genético y

en los casos de estudios en menores o en análisis de portadores de variantes de significado incierto o escasa evidencia científica o mutaciones germinales.

7.2.2 DOMINIO: Consentimiento informado

Definición: en este dominio se debe indicar si existe un consentimiento orientado a las características específicas de la prueba ómica. Por ejemplo, el consentimiento para la realización de un cariotipo debe ser diferente al de un CGH-array o un exoma. Este consentimiento debe proporcionar información adaptada a todo tipo de pacientes y familiares, de forma comprensible para personas no expertas en la materia.

7.2.3 DOMINIO: Estudios en menores

Definición: este dominio se refiere a los aspectos éticos específicos relacionados con la realización de estudios genómicos en menores de edad. Esto incluye la necesidad de obtener el consentimiento informado de los padres o tutores legales del menor, así como la consideración de los posibles beneficios y riesgos del estudio para el menor. Además, se deben tener en cuenta aspectos como la confidencialidad de la información genética del menor y la protección de sus derechos en caso de descubrimientos genéticos incidentalmente relevantes.

7.2.4 DOMINIO: Aspectos éticos en otras poblaciones

Definición: este dominio incluye otros aspectos éticos específicos que estén relacionados con la implementación de la prueba ómica (como puede ser la posibilidad de aplicación de la prueba ómica a poblaciones vulnerables, por ejemplo, minorías étnicas).

7.3 CATEGORÍA: Aspectos sociales y culturales de la prueba ómica

Definición: esta categoría tiene como objetivo determinar, en la manera que sea posible, cómo la sociedad y cultura en la que se realizan las pruebas ómicas puede afectar a dichas pruebas. La cultura y los aspectos sociales pueden influir en las pruebas genéticas, en particular, de varias maneras:

- **Percepciones y creencias:** las diferentes culturas tienen distintas percepciones y creencias sobre la genética y las pruebas genéticas. Algunas culturas pueden ver la genética como determinante del destino de una persona, mientras que otras pueden tener una comprensión más holística de la salud y la enfermedad. Estas diferencias de percepción pueden influir en la aceptación y la disposición a realizar pruebas genéticas.

- **Estigma y discriminación:** en algunas sociedades, ciertas condiciones genéticas pueden estar asociadas con estigmas o discriminación. Por ejemplo, algunas culturas pueden tener prejuicios negativos hacia las personas con enfermedades genéticas. Esto puede generar temor o resistencia a someterse a pruebas genéticas por miedo a ser estigmatizados o excluidos socialmente.
- **Normas culturales y éticas:** las normas culturales y los valores éticos también pueden influir en la decisión de someterse o no a pruebas genéticas. Algunas culturas pueden tener la creencia de que es mejor no conocer cierta información genética para evitar conflictos familiares o problemas emocionales. Además, en sociedades donde prevalece el respeto a la autonomía individual, las personas pueden valorar más la toma de decisiones informadas y el consentimiento en relación a las pruebas genéticas.

7.3.1 DOMINIO: Educación. Percepción social de la prueba ómica

Definición: en este dominio se describe si es necesaria una educación específica de pacientes, familiares y ciudadanía en los beneficios e implicaciones de la prueba ómica, así como el grado de implementación de esta educación. Si es posible, se determinará si existe asesoramiento genético culturalmente sensible. Esto implica que los profesionales de la salud y los asesores genéticos deben tener en cuenta la diversidad cultural y adaptar sus prácticas de asesoramiento genético de manera culturalmente sensible. Esto involucra comprender y respetar las creencias, valores y normas de cada individuo o comunidad, para proporcionar información y orientación genética de manera adecuada. Además, este dominio incluye la medición del impacto psicosocial de la devolución de los resultados genómicos a los pacientes siempre que sea posible.

Anexo 7. Versión abreviada del Marco de evaluación tecnologías ómicas

1. CONDICIÓN CLÍNICA Y DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD

Definición: la condición clínica debe caracterizarse en términos de presentación clínica, fisiopatología, antecedentes genéticos e impacto en la salud.

1.1 CATEGORÍA: Presentación clínica y fisiopatología

Definición: la descripción cuantitativa y cualitativa de la patología a la que se aplica la tecnología. Esta categoría incluye:

La descripción de la enfermedad o problema de salud objetivo del estudio incluyendo la población total afectada con la enfermedad. La historia natural de la enfermedad: se refiere a la evolución de una enfermedad en un individuo a través del tiempo, en ausencia de intervención. La descripción de los factores de riesgo de la enfermedad o problema de salud y las alteraciones ómicas asociadas a la enfermedad.

1.2 CATEGORÍA: Población diana

Definición: La población diana se define como el conjunto de individuos con la enfermedad a los que va dirigido la prueba. Es decir, el objetivo de este dominio es identificar el contexto clínico específico de aplicación de la prueba para identificar las poblaciones que podrían ser analizadas (individuos afectados y potencialmente a sus familiares). Esta categoría incluye los siguientes factores: edad, sexo, grupo étnico, criterios de elegibilidad para la prueba. Se debe indicar la prevalencia (número de casos en un momento dado) de la enfermedad, incidencia (número de casos nuevos) en la población general y variabilidad fenotípica (variabilidad en las características observables (signos clínicos) de los pacientes debidos tanto a su genotipo como al ambiente).

En el caso de tratarse de una prueba genómica debe incluirse en esta categoría la descripción del genotipo en estudio y la definición de sus características:

- *Tipo de herencia:* como por ejemplo autosómica recesiva, ligada al sexo, autosómica dominante, poligénica, etc.
- *Tipo mutación:* mutación somática o germinal.

- *Tipo penetrancia*: en este caso debe indicarse si es completa / incompleta, en caso de incompleto indicar el porcentaje. Además, si existen datos, se debe indicar la penetrancia de las manifestaciones clínicas asociadas, según la edad. Por ejemplo: penetrancia a los 50 años, a los 75 años. La prevalencia de la alteración ómica en población general puede no ser igual a la prevalencia de la enfermedad en casos de penetrancia incompleta.
- *Expresividad genética*: la variabilidad en la intensidad de la expresión de un gen en diferentes individuos que tienen el mismo genotipo, por lo tanto, describe las diferencias observadas en el fenotipo clínico entre estos dos individuos, e incluso en la misma persona en diferentes momentos de su vida, lo cual puede deberse a factores ambientales y a la coexistencia de otros genes que influyen en la expresión del gen. En este caso se debe indicar, si es posible, la información relacionada con la expresividad genética que pueda afectar a los biomarcadores que se van a evaluar.

1.3 CATEGORÍA: Síntomas y carga de la enfermedad para el paciente

Definición: este dominio incluye la descripción del grado de deterioro de la salud determinado por la enfermedad o condición (mortalidad, morbilidades, discapacidad, años de vida perdidos, etc.).

1.4 CATEGORÍA: Carga de la enfermedad para familiares/ cuidadores del paciente

Definición: la carga de la enfermedad puede manifestarse de diferentes maneras, como el estrés emocional, el cansancio físico, la ansiedad, la depresión, la disminución de la calidad de vida, la reducción de las oportunidades de empleo, la disminución de los ingresos y los gastos financieros adicionales asociados con el cuidado del paciente. También puede haber cambios en las relaciones sociales y familiares, así como dificultades para encontrar el equilibrio entre el cuidado del paciente y otros compromisos y responsabilidades personales y profesionales.

1.5 CATEGORÍA: Carga de la enfermedad para la sociedad

Definición: la carga de la enfermedad para la sociedad se refiere a los efectos que las enfermedades tienen en la población y en la economía del país, y puede ser causada por diversos factores como la prevalencia de enfermedades crónicas, epidemias y pandemias, falta de acceso a atención médica de calidad y falta de medidas preventivas adecuadas. Esta categoría se enfoca en las consecuencias de las enfermedades en la capacidad básica

para la productividad, (por ejemplo, pérdida de productividad laboral), el desarrollo humano (por ejemplo, estigmatización y discriminación) y, en última instancia, el crecimiento económico global de un país.

1.6 CATEGORÍA: Abordaje del problema de salud en el sistema sanitario

Definición: descripción de las cuestiones referidas al manejo clínico actual y a sus posibles alteraciones en función de los resultados de la prueba ómica en evaluación:

1.6.1 DOMINIO: Abordaje a nivel preventivo. Este abordaje se enfoca en evitar la aparición de una enfermedad, el predictivo se enfoca en prever la probabilidad de que un individuo desarrolle una enfermedad o condición específica. Indicar el manejo actual en este nivel y sí se ve alterado por los resultados de la prueba.

1.6.2 DOMINIO: Abordaje a nivel predictivo. Este abordaje se enfoca en prever la probabilidad de que un individuo desarrolle una enfermedad o condición específica. Indicar el manejo actual en este nivel y sí se ve alterado por los resultados de la prueba.

1.6.3 DOMINIO: Abordaje a nivel diagnóstico. Este abordaje se enfoca en identificar la presencia de una enfermedad o condición en un individuo. Indicar el manejo actual en este nivel y sí se ve alterado por los resultados de la prueba.

1.6.4 DOMINIO: Abordaje a nivel pronóstico. Este abordaje se enfoca en evaluar el curso y posibilidades de evolución de una enfermedad o condición que ya ha sido diagnosticada. Indicar el manejo actual en este nivel y sí se ve alterado por los resultados de la prueba.

1.6.5 DOMINIO: Abordaje a nivel terapéutico. Este abordaje se enfoca en establecer la terapia más adecuada, según las características del individuo y la enfermedad en cuestión. Indicar el manejo actual en este nivel y sí se ve alterado por los resultados de la prueba. En el caso de tratarse de una prueba farmacogenómica incluir información relativa al fármaco al que va asociado, así como dato de su farmacodinámica, farmacocinética, modo de administración, efectos adversos, etc.

Cada uno de estos abordajes tiene un momento específico en el que se lleva a cabo y un objetivo particular.

1.7 CATEGORÍA: Área de especialización

Definición: en esta categoría debe identificarse, si es posible, el facultativo responsable de la indicación o prescripción de la prueba ómica en la rutina clínica habitual.

2. EL TEST O PRUEBA ÓMICA

Definición: la prueba ómica debe describirse de forma general. Incluyendo en esta descripción las alteraciones ómicas (genéticas, transcriptómicas, metabolómicas...) objeto de estudio o susceptibles de ser encontradas de forma secundaria (hallazgos incidentales), los procedimientos analíticos; y el contexto clínico en términos de finalidad. En el caso de las pruebas genéticas, esta sección incluirá adicionalmente la información de los genes y variantes identificables.

2.1 CATEGORÍA: Características técnicas de la prueba ómica

Definición: esta categoría incluye toda la información detallada de la prueba ómica en evaluación, en concreto: tipo de dispositivo, técnica o procedimiento, materiales, normativa de regulación, fundamento biológico y versiones de la prueba (especialmente si difieren en su manejo o aplicación). Además, se describen los aspectos en los que la prueba difiere de sus comparadores. Asimismo, siempre que proceda, se incluirá un valor de la "escala de la prueba" que describe la exhaustividad de esta, por ejemplo, en el caso de pruebas que conllevan secuenciación, se podría describir el procedimiento como secuenciación específica (paneles de genes) o secuenciación exhaustiva (secuenciación del exoma, WES; o secuenciación del genoma completo, WGS).

2.1.1 DOMINIO: La muestra a analizar

Definición: en este dominio se definirá el tipo de material biológico objeto de análisis (plasma suero, líquido cefalorraquídeo, orina, etc.), la cantidad necesaria, tipo de muestra (congelada, parafina en caso de biopsias), molécula a analizar (ADN, ARN y otras biomoléculas) y si debe seguirse algún protocolo de mantenimiento específico.

2.1.2 DOMINIO: Limitaciones técnicas de la prueba

Definición: en este dominio se incluirá, siempre que proceda, la descripción de las limitaciones técnicas de la prueba. Se entiende por limitaciones técnicas las barreras que dificultan su realización, como pueden ser el tiempo, el tipo o la cantidad de muestra necesaria y las posibles contaminaciones que puedan presentarse.

2.1.3 DOMINIO: Marcas comerciales disponibles

Definición: descripción, si es posible, de las marcas comerciales disponibles en el mercado de la prueba ómica en evaluación.

2.2 CATEGORÍA: Tecnologías relacionadas con la prueba ómica

Definición: descripción de otras tecnologías directamente relacionadas con la prueba ómica en estudio.

2.2.1 DOMINIO. Descripción de la prueba de referencia (*Gold Standard*) en caso de que existiese

Definición: si existe, descripción de alguna técnica *Gold Standard* (o de referencia) de uso actual en clínica, indicar si es necesario (o si se valoraría o no) la realización de una comparativa con la técnica en estudio, de forma que sea posible mostrar el desempeño de la nueva prueba en comparación con la técnica de referencia.

2.2.2 DOMINIO. Tipo de tecnología en relación con tecnologías previas

Definición: en este dominio se clasificará la tecnología ómica en relación con las tecnologías previas en:

- **Tecnología sustitutoria:** la nueva tecnología sustituye directamente a la tecnología actual o la sustituirá casi completamente.
- **Tecnología complementaria o aditiva:** la nueva tecnología se usa en paralelo a las tecnologías sanitarias existentes, en combinación con ellas, pero no reemplazándolas.
- **Sustitutiva y aditiva:** la tecnología puede ser utilizada en algunos casos en sustitución, pero en otros casos en combinación con tecnologías en uso.
- **Otras desconocidas / incertidumbre.**

2.3 CATEGORÍA: Finalidad asistencial de la prueba ómica

Definición: esta categoría incluye la descripción del uso previsto de la prueba ómica. Se debe indicar si la prueba puede utilizarse para la prevención, el diagnóstico, el pronóstico, la adecuación del tratamiento, distinguiendo entre las pruebas presintomáticas, las pruebas de portadores y/o las pruebas prenatales.

Además, esta categoría incluye una clasificación de la prueba ómica a evaluar según su finalidad asistencial a partir de las recogidas para el SNS en Orden SND/606/2024, de 13 de junio (21) que actualiza el Real Decreto

1030/2006, de 15 de septiembre (22). Para ello, se identificará dicha finalidad asistencial dentro de las 7 opciones descritas:

- Análisis genéticos o genómicos diagnósticos.
- Análisis genéticos presintomáticos o predictivos.
- Análisis genéticos de portadores.
- Análisis genéticos o genómicos para diagnóstico prenatal.
- Análisis para el diagnóstico genético preimplantacional.
- Análisis de farmacogenética y farmacogenómica.
- Estudio genético o genómico en patologías, hereditarias o no, que puedan beneficiarse desde el punto de vista asistencial de la búsqueda de biomarcadores diagnósticos, pronósticos o predictivos de respuesta al tratamiento, de acuerdo con las directrices marcadas por los organismos reguladores o en ficha técnica.

Además, siempre que sea posible se indicará a qué Áreas del Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (<https://cgen.sanidad.gob.es/#/>) pertenece la prueba a evaluar:

1. Oncohematología
 - 1.1 Oncohematología adultos
 - 1.1.1 Tumores sólidos
 - 1.1.2 Tumores hematológicos
 - 1.1.3 Cáncer hereditario
 - 1.2 Oncohematología pediátrica
 - 1.2.1 Tumores sólidos
 - 1.2.2 Tumores hematológicos
 - 1.2.3 Cáncer hereditario
2. Farmacogenómica.
3. Cardiopatías y trastornos del sistema circulatorio.
4. Enfermedades oftalmológicas.
5. Enfermedades metabólicas hereditarias y mitocondriales.
6. Enfermedades neurológicas y neuromusculares.
7. Trastornos del neuro-desarrollo, incluyendo déficit cognitivo.
8. Enfermedades de la piel.
9. Enfermedades digestivas, incluyendo hepáticas.
10. Enfermedades renales y trastornos urogenitales.

11. Enfermedades respiratorias.
12. Enfermedades óseas, incluyendo anomalías craneofaciales.
13. Enfermedades otorrinolaringológicas.
14. Inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, auto inflamatorias y enfermedades del tejido conectivo.
15. Enfermedades endocrinas, incluye trastornos de la diferenciación sexual.
16. Enfermedades hematológicas hereditarias.
17. Anomalías fetales y trastornos de la fertilidad.
18. Otras enfermedades complejas y no agrupables en el resto de las categorías.

2.4 CATEGORÍA: Grado de desarrollo y aspectos relativos a la regulación de la prueba ómica

Definición: el grado de desarrollo de una prueba ómica se refiere al nivel de madurez tecnológica siguiendo la escala *Technology Readiness Levels* (TRL) que ha alcanzado. Asimismo, la regulación de estas pruebas implica cumplir con los estándares y requisitos regulatorios locales e internacionales para su validación clínica y su uso en la práctica médica. Esta categoría incluye estos dos dominios:

2.4.1 DOMINIO: Grado de desarrollo de la prueba ómica

Definición: este dominio incluye la determinación del nivel de madurez de prueba ómica siguiendo la escala TRL. Para determinar en qué TRL se encuentra una tecnología se realiza una Evaluación de Madurez Tecnológica de la misma, en la que se examinan varios elementos como los conceptos del programa, capacidades y requisitos tecnológicos. El TRL de cada tecnología se determina teniendo en cuenta una escala del 1 al 9, donde 9 es la tecnología más madura. Para las tecnologías ómicas objeto de este tipo de informe se espera que estén en un grado de desarrollo clínico que corresponde como mínimo TRL 6-7. Los TRL 1-5 corresponderían a un desarrollo preclínicos.

A continuación, se hace una breve descripción de estos niveles TRL (106):

TRL 1. Principios básicos estudiados.

Se trata, en términos globales, de investigación básica. Es el nivel más bajo de madurez tecnológica. Por ejemplo, estudios básicos en genética, se podrían estar estudiando cómo se transmiten los genes de una generación a la siguiente.

TRL 2. Concepto tecnológico formulado.

Investigación aplicada: se formula el concepto de la tecnología y/o su aplicación: Incluye publicaciones o referencias que describen la aplicación considerada y que proporciona análisis para respaldar el concepto. Por ejemplo, estudios para explorar la posibilidad de utilizar la edición de genes para corregir mutaciones en ciertas enfermedades.

TRL 3. Prueba de concepto experimental.

Se comienza con I+D y se realizan experimentos en el laboratorio para demostrar que la tecnología es viable, validando físicamente las predicciones analíticas de elementos separados de la tecnología. Es decir, se ha demostrado que la tecnología tiene el potencial de funcionar en la práctica, aunque aún no se ha demostrado su eficacia o seguridad en situaciones del mundo real. Un ejemplo de un proyecto TRL 3 podría ser el uso de la tecnología de edición genética para corregir mutaciones en células en el laboratorio. En este caso, los científicos llevarían a cabo experimentos en el laboratorio para demostrar que la tecnología de edición de genes puede corregir con éxito las mutaciones genéticas en las células, lo que demuestra la viabilidad de la tecnología. Sin embargo, aún no se han llevado a cabo pruebas para demostrar la eficacia y seguridad de esta tecnología en animales o humanos vivos.

TRL 4. Validación de la tecnología en un entorno relevante simulado.

En este nivel, se ha demostrado que la tecnología puede funcionar en un entorno similar al del mundo real, aunque aún no se ha demostrado su eficacia o seguridad en situaciones reales. Un ejemplo de un proyecto TRL 4 podría ser el uso de la tecnología de edición genética para tratar enfermedades genéticas en un modelo animal. En este caso, los científicos llevarían a cabo experimentos en animales para demostrar que la tecnología de edición de genes puede corregir las mutaciones genéticas y tratar con éxito la enfermedad en el modelo animal, lo que demuestra la viabilidad de la tecnología en un entorno relevante. Sin embargo, aún no se han llevado a cabo pruebas para demostrar la eficacia y seguridad de esta tecnología en humanos vivos.

TRL 5. Validación de la tecnología en entorno relevante.

En este nivel la tecnología ha sido validada en un entorno relevante, que se asemeja a las condiciones de la aplicación real. Esto significa que se ha demostrado que la tecnología funciona en un entorno cercano al de la vida real, y se han identificado y resuelto algunos problemas de diseño. Por ejemplo, en el campo de la genética, la edición de genes podría haber sido probada en animales con una enfermedad similar a la que se espera tratar en humanos, y se han solucionado algunos problemas de seguridad y eficacia. En el TRL 5, se busca una mayor fidelidad del sistema y del entorno a la aplicación real, y la configuración del sistema tiene que ser similar o

coincidir con la aplicación final en casi todos los aspectos. Mientras que en el TRL 4, se busca demostrar la viabilidad de la tecnología en el laboratorio, pero sin necesidad de que la configuración del sistema sea idéntica a la aplicación final. En resumen, el TRL 5 implica una validación más avanzada de la tecnología en un entorno relevante, mientras que el TRL 4 se centra en la prueba de concepto en el laboratorio.

TRL 6. Demostración de la tecnología en entorno real (o ambiente relevante industrial)

Representa un importante avance a la hora de demostrar la madurez de una tecnología. En este nivel, la tecnología se ha probado en un ambiente real y se han recopilado datos sobre su rendimiento. En el ejemplo anterior, se podría haber demostrado la capacidad de la edición de genes para corregir una enfermedad específica en pacientes humanos y recopilados datos sobre su rendimiento.

TRL 7. Demostración de la tecnología en un entorno operacional relevante y a gran escala para su aplicación final

En el ejemplo de la edición de genes, se podría demostrar la eficacia y seguridad del sistema en pacientes humanos en un entorno clínico. En contraste, el TRL 6 implica la validación del sistema a escala piloto en un entorno relevante, que en el ejemplo anterior podría haber sido en pacientes humanos. El TRL 7 representa un nivel de madurez y validación aún mayor que el TRL 6, ya que se lleva a cabo en un entorno operacional real y podría involucrar ensayos clínicos a gran escala en humanos.

TRL 8. Sistema completo y cualificado

Este nivel implica la culminación del desarrollo de la tecnología, en el que se ha demostrado que el sistema funciona en su forma final y en las condiciones previstas. En el ejemplo de la edición de genes, esto podría significar que se ha desarrollado un sistema completo de edición de genes que ha pasado las pruebas regulatorias y ha sido aprobado para su uso comercial en pacientes humanos. En este nivel, el sistema ha sido calificado y se encuentra listo para su uso en la práctica. Es el final del verdadero desarrollo del sistema y su incorporación en un diseño comercial.

TRL 9. Sistema real probado en un entorno operacional

Es el nivel en el que la tecnología se ha comercializado y está en uso en el mercado, habiendo sido probada en un entorno operacional y demostrando su capacidad para funcionar a escala completa en una amplia gama de condiciones operativas. En el ejemplo anterior, un sistema de edición de genes que alcance el TRL 9 estaría en uso en hospitales de todo el mundo para tratar enfermedades específicas.

2.4.2 DOMINIO: Aspectos relativos a la regulación de la prueba ómica

Definición: en este dominio se describen los aspectos relativos a la regulación de la prueba ómica, se debe indicar:

- Si el laboratorio donde se realiza la prueba se dispone de acreditación ISO15189 o certificación 9001:2015.
- Si la prueba ómica tiene un marcado o certificado CE u otro certificado por otra agencia.
- Las indicaciones específicas aprobadas para la prueba ómica.
- Si la prueba ómica forma parte de la cartera complementaria de una o varias autonomías.
- Si la prueba ómica tiene licencia de explotación o cesiones en el ámbito de la administración pública. Las cesiones y licencias contractuales constituyen instrumentos para la transferencia de tecnología. La transferencia de tecnología se define como el conjunto de acciones encaminadas a la obtención de un rendimiento comercial de los conocimientos y resultados de I+D+i.
 - Licencia: mediante un contrato de licencia el titular del derecho de patente o de modelo de utilidad (licenciante) podrá autorizar la explotación de la invención a un tercero (licenciataria), a cambio del pago de una contraprestación, denominada regalía, y bajo unas condiciones determinadas, en particular en relación a las facultades, a la duración y al territorio de aplicación. Dicha autorización podrá ser en exclusiva (licencia exclusiva) o en concurrencia con otros licenciataria (licencia no exclusiva).
 - Cesión: mediante un contrato de cesión, las partes, cedente y cesionario, acuerdan un cambio en la titularidad de una solicitud o derecho de patente o modelo de utilidad.

3. RESULTADOS CLÍNICOS

Definición: Esta sección recoge las métricas y variables clínicas relevantes, validadas y respaldadas por evidencia, que permiten evaluar de manera integral la eficacia, seguridad y utilidad clínica de la prueba ómica.

3.1 CATEGORÍA: Validez analítica

Definición: esta categoría se centra en evaluar el rendimiento de una prueba en el entorno de laboratorio, sin considerar su aplicación clínica. En particular, analiza la precisión con la que se detecta una característica ómica específica, como por ejemplo una variante en la secuencia de ADN, deleciones cromosómicas o un marcador bioquímico. Esta categoría incluye diversas métricas analíticas clave, como la sensibilidad, especificidad, exactitud, precisión, robustez y la calidad general del laboratorio.

3.1.1 DOMINIO: Sensibilidad analítica de la prueba

Definición: se refiere a la capacidad de una prueba ómica para detectar pequeñas cantidades de un analito específico, como una variante genética, una deleción cromosómica o un marcador bioquímico, en condiciones controladas de laboratorio. En el contexto de una prueba ómica, esta métrica es crucial para asegurar que incluso las concentraciones más bajas del analito de interés puedan ser identificadas con precisión.

En las pruebas ómicas, la sensibilidad analítica es fundamental para detectar variantes genéticas raras o niveles bajos de biomarcadores que podrían ser indicativos de una condición biológica específica. Una alta sensibilidad analítica asegura que la prueba pueda identificar estos analitos con precisión, lo cual es esencial para investigaciones genéticas, estudios de enfermedades y desarrollo de terapias personalizadas.

3.1.2 DOMINIO: Especificidad analítica de la prueba

Definición: se refiere a la capacidad de una prueba ómica para distinguir el analito de interés de otros compuestos similares presentes en la muestra. En el contexto de una prueba ómica, esta métrica es esencial para asegurar que la prueba detecte únicamente la característica biológica específica, como una variante genética, una deleción cromosómica o un marcador bioquímico, sin interferencias de otros elementos.

En las pruebas ómicas, la especificidad analítica es crucial para evitar falsos positivos, que pueden ocurrir si la prueba detecta compuestos similares al analito de interés. Una alta especificidad analítica asegura que los resultados obtenidos son precisos y reflejan únicamente la presencia del analito específico, lo cual es muy importante para la validez de estudios genéticos, diagnósticos y tratamientos personalizados.

3.1.3 DOMINIO: Exactitud analítica de la prueba

Definición: se refiere a la capacidad de la prueba ómica para generar resultados que se aproximen lo más posible al valor verdadero o al estándar de referencia reconocido del analito de interés. Este concepto es fundamental para garantizar que las mediciones reflejen con precisión la presencia, ausencia o cantidad de una característica biológica específica, como una variante genética, una deleción cromosómica o un marcador bioquímico.

En el contexto de una prueba ómica, la exactitud es crucial para para minimizar errores en la detección y cuantificación de una característica biológica específica, como una variante genética, una deleción cromosómica o un marcador bioquímico, asegurando la fiabilidad y la validez de los resultados obtenidos.

3.1.4 DOMINIO: Precisión analítica de la prueba

Definición: se refiere a la consistencia de los resultados cuando se repite la prueba en las mismas condiciones. La precisión evalúa la capacidad de la prueba para generar resultados consistentes y reproducibles, independientemente de variaciones operativas o técnicas.

La precisión analítica es crítica para validar la fiabilidad de las pruebas ómicas, especialmente debido a la complejidad de los datos generados y su impacto en decisiones clínicas y de investigación.

3.1.5 DOMINIO: Robustez analítica de la prueba

Definición: la capacidad de una prueba ómica para mantener su desempeño y consistencia frente a pequeñas fluctuaciones en los parámetros del ensayo. Esto incluye variables técnicas como la temperatura, la humedad relativa o la calidad de los reactivos utilizados en el análisis. La robustez de la prueba ómica se evalúa mediante estudios de comparación entre laboratorios o variaciones controladas de dichos factores, con el objetivo de determinar el rango operativo y garantizar resultados fiables y reproducibles bajo diferentes condiciones de laboratorio.

Esta definición enfatiza la importancia de la robustez analítica como un indicador de la fiabilidad de un método bajo condiciones variables.

3.1.6 DOMINIO: Protocolo de validación analítica

Definición: en el contexto de las pruebas ómicas, muchas de estas se encuentran aún en fases de investigación y, por lo tanto, carecen de protocolos de validación analítica formalizados, que son esenciales para su aplicación clínica. Este dominio evalúa si existe un protocolo de validación analítica exhaustivo que proporcione información sobre aspectos críticos, como la variación inherente a la técnica y otros parámetros analíticos fundamentales. Por ello, es necesario describir si dicho protocolo está

disponible, si ha sido implementado y qué resultados aporta respecto a la fiabilidad y consistencia de la prueba.

3.1.7 DOMINIO: Acreditación de la calidad del laboratorio

Definición: en este dominio se debe indicar la acreditación o acreditaciones de los laboratorios donde se van a realizar la prueba ómica a evaluar. Estos laboratorios deben cumplir unas normas mínimas de calidad, precisión, fiabilidad y de gestión de las pruebas. Esta acreditación puede obtenerse siguiendo diferentes normativas, a continuación, se indican algunos ejemplos del procedimiento de certificación en otros entornos:

- Los laboratorios del *Reino Unido* están acreditados por el Servicio de Acreditación del Reino Unido (UKAS) según la norma internacional reconocida ISO 15189:2013 (<https://www.cuh.nhs.uk/our-services/genomic-laboratory>).
- Los laboratorios *estadounidenses* que realizan pruebas relacionadas con la salud, incluidas las pruebas genéticas, están regulados por el programa *Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)*. Los estándares CLIA no abordan la validez clínica o la utilidad clínica de las pruebas genéticas.
- En *Australia*, los laboratorios para poder realizar las pruebas genómicas deben estar acreditados por *the National Association of Testing Authorities (NATA)*.
- En *Italia*, actualmente se aplica la evaluación externa de la calidad (EQA, de inglés *External Quality Assessment*) ya que es el mejor sistema para evaluar objetivamente el rendimiento del laboratorio. La participación es voluntaria, pero está recomendada por directrices y normas internacionales (por ejemplo, ISO 15189:2013).
- Los controles externos, como las Evaluaciones Externas de Calidad (del inglés, *External Quality Assessments, EQAs*) del *European Molecular Genetics Quality Network (EMQN)* y los controles internos, son requisitos necesarios para la acreditación con la norma ISO 15189. Los EQAs de EMQN, así como otros proveedores de controles externos, no están diseñados para la acreditación, sino que proporcionan un certificado de resultado satisfactorio o no satisfactorio en la participación del control. La norma internacional ISO 15189 acredita la gestión de calidad y la competencia técnica de los laboratorios clínicos, incluyendo los genéticos, y es recomendada por la ANECA en España.

Este dominio debe incluir el nombre del organismo que ha realizado la certificación y si el laboratorio participa en programas de evaluación externa de la calidad (ej. *European Molecular Genetics Quality Network*).

3.2 CATEGORÍA: Validez clínica

Definición: esta categoría evalúa la capacidad de la prueba ómica para detectar o predecir con precisión y fiabilidad una condición clínica. Consta de dos partes:

3.2.1 DOMINIO: Validez científica

Definición: se refiere a la evidencia que respalda la asociación entre un biomarcador ómico (gen-enfermedad o alteración ómica-enfermedad) y una condición clínica. Esta evidencia proviene principalmente de estudios epidemiológicos realizados por la comunidad científica. La validez científica es un prerrequisito para considerar la aplicabilidad clínica de la prueba.

3.2.2 DOMINIO: Rendimiento de la prueba

Definición: el rendimiento de la prueba mide en qué grado las variantes ómicas analizadas pueden diferenciar entre individuos que desarrollarán una condición clínica y aquellos que no lo harán. Se evalúa utilizando métricas como la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y factores moduladores como la prevalencia de la condición, la penetrancia y los modificadores genético-ambientales.

El rendimiento se evalúa en poblaciones específicas y debe considerar posibles sesgos en los estudios subyacentes.

3.2.2.a SUBDOMINIO: Sensibilidad clínica

Definición: se refiere a la proporción de individuos para quienes la prueba identifica o predice correctamente la presencia de una condición clínica bien definida.

3.2.2.b SUBDOMINIO: Especificidad clínica

Definición: se refiere a la proporción de individuos para quienes la prueba identifica o predice correctamente la ausencia de una condición clínica bien definida.

3.2.2.c SUBDOMINO: *Valor predictivo clínico positivo y negativo*

Definición: los valores predictivos indican la probabilidad de que las personas en una población definida:

- *Valor predictivo positivo (VPP):* desarrollen la enfermedad o condición clínica tras un resultado positivo en la prueba.
- *Valor predictivo negativo (VPN):* no desarrollen la enfermedad o condición clínica tras un resultado negativo en la prueba.

Los factores que influyen son:

- **Prevalencia:** la proporción de individuos en la población que presentan el fenotipo
- **Penetrancia:** la probabilidad de que un fenotipo o condición clínica se manifieste cuando un genotipo específico está presente.
- **Modificadores:** otros factores genéticos o ambientales que interactúan con la alteración ómica y pueden influir en los resultados. Los modificadores pueden afectar a la expresividad, que describe la variabilidad en los signos o síntomas asociados con un fenotipo.

3.3 CATEGORÍA: *Utilidad clínica*

Definición: esta categoría evalúa el impacto sanitario de la prueba en términos de riesgos y beneficios, en comparación con la práctica actual. La utilidad clínica de una prueba genética es la evidencia de que mejora los resultados clínicos de forma cuantificable y de que añade valor para la toma de decisiones sobre el diagnóstico, pronóstico o tratamiento del paciente en comparación con el tratamiento actual sin pruebas genéticas o en comparación con otras pruebas genéticas que ya estén implementadas en la práctica clínica. La utilidad clínica es la probabilidad con que la realización de una prueba tendrá un efecto en términos de salud, contabilizando tanto los efectos de los resultados positivos como negativos. Incluye una valoración del balance entre beneficios (efectividad) y riesgos, incluidos los efectos adversos que conllevará su realización (seguridad). Para que se consiga un beneficio en salud, es necesario que se cumplan los siguientes criterios:

- Debe haber una prueba con validez analítica y clínica.
- Debe existir una intervención efectiva en los individuos en que la prueba es positiva y/o un efecto positivo de la información en los casos positivos y/o negativos. Sin embargo, es importante señalar que no se debe suponer a priori que la prueba ómica o el asesoramiento genético derivada de esta es siempre efectivo, y que conlleva una mejora de los hábitos de vida, ya que no siempre ocurre esta relación, y a veces incluso puede haber actitudes fatalistas con disminución de la motivación para

cambiar hacia estilos de vida más saludables. Además, el beneficio en términos de salud va a estar íntimamente ligado a la gravedad de la enfermedad que se diagnostica, predice o trata con la prueba, ya que si existe un tratamiento o método de prevención eficaz el resultado evitado será de mayor importancia clínica.

Esta categoría también considera la disponibilidad, la eficacia, la efectividad y la seguridad de las intervenciones que se pondrán en marcha, en función de los resultados de la prueba, en comparación con la práctica actual.

Además, en esta categoría se considera la definición de utilidad clínica de la prueba según el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre (22) que la define como "constituir un elemento esencial para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, para la selección y seguimiento de tratamientos, así como para la toma de decisiones reproductivas. Todo ello siempre que el balance beneficio / riesgo sea favorable".

En la categoría de utilidad clínica, se pide al evaluador que facilite los beneficios y riesgos documentados, así como su frecuencia y gravedad.

3.3.1 DOMINIO: Beneficios de la prueba en comparación con la práctica actual

Definición: en este dominio, se espera que se indiquen los beneficios previstos y documentados (facilitando las referencias), así como su frecuencia, para cada una de las estrategias y población diana consideradas. Además, es importante especificar si estos beneficios están relacionados con resultados positivos, negativos o no concluyentes de la prueba. El objetivo principal de este dominio es determinar si existe evidencia que demuestre una mejora clínicamente significativa en los resultados o en la toma de decisiones médicas o personales debido al uso de la prueba en comparación con la práctica clínica sin ella o en comparación con otras pruebas genéticas que ya estén implementadas en la práctica clínica. La evidencia directa de buena calidad de la utilidad clínica se basa en medidas específicas de los resultados de interés, como por ejemplo la mortalidad, la morbilidad o la discapacidad. Esta evidencia se obtiene generalmente a partir de ensayos clínicos bien diseñados.

Sin embargo, en situaciones donde no exista evidencia directa, se pueden considerar otras vías de evidencia indirecta para demostrar la utilidad clínica de la prueba. Una vía de evidencia indirecta puede ser analizar cómo la información adicional proporcionada por la prueba podría influir en las decisiones médicas y en la prescripción de tratamientos, en las estrategias en la sanidad pública de los responsables políticos. Además, la evidencia indirecta puede provenir de estudios que demuestren que el uso de la prueba ayuda a los pacientes a comprender mejor su enfermedad o su riesgo de padecer una enfermedad y, por lo tanto, mejorar directamente la calidad de vida y/o o salud mental. Asimismo, la evidencia indirecta puede

basarse en estudios que muestren que el uso de la prueba motiva a los pacientes a realizar cambios de comportamiento que mejoren su salud, como comer una dieta más saludable, hacer más ejercicio o mejorar la adherencia a los tratamientos beneficiosos prescritos por un médico, etc.

3.3.2 DOMINIO: Seguridad de la prueba ómica

Definición: en este dominio, para cada una de las estrategias y población diana consideradas, se debe especificar los riesgos potenciales y riesgos documentados facilitando las referencias. Además, se debe indicar si estos riesgos están relacionados con resultados positivos, negativos o no concluyentes de la prueba. Se considera riesgos todos los efectos no deseados o perjudiciales que pueden ser causados por el uso de la prueba ómica; incluye la descripción de los daños, el grupo de pacientes con mayor susceptibilidad a ellos y la gestión de los riesgos. Este dominio incluye:

3.3.2a SUBDOMINIO: Daños

Definición: este subdominio describe el tipo, la incidencia, la gravedad, la duración y la frecuencia, así como las consecuencias y manejo de los falsos positivos, los falsos negativos y los hallazgos incidentales.

3.3.2b SUBDOMINIO: Grupos de pacientes susceptibles

Definición: este subdominio describe los grupos de pacientes que tienen más probabilidades de sufrir daños por el uso de la prueba.

3.3.2c SUBDOMINIO: Gestión del riesgo

Definición: este subdominio describe la necesidad de planes de gestión para el manejo de daños y la reducción de su gravedad o aparición.

3.4 CATEGORÍA: Perspectiva del paciente

Definición: la perspectiva del paciente en el contexto de pruebas ómicas se refiere a la forma en que las pruebas genómicas pueden afectar la percepción del paciente y su toma de decisiones sobre su propia salud, incluyendo su relación con los profesionales sanitarios y la adopción de medidas preventivas o terapéuticas. Esta categoría incluye aspectos como la comprensión y aceptación de los resultados, la toma de decisiones informadas, el afrontamiento emocional y la calidad de vida. También se considera cómo la prueba puede afectar su entorno social, familiar y laboral. En resumen, la perspectiva del paciente se centra en cómo las pruebas ómicas afectan la vida del paciente y su capacidad para tomar decisiones informadas y participar en su propio cuidado de salud.

3.4.1 DOMINIO: Repercusión clínica individual

Definición: descripción de la repercusión de las pruebas ómicas en los individuos y los familiares directos de los individuos en estudio (en caso de que la prueba ómica indique posibilidad, riesgo o certeza de tener o desarrollar la patología) y descripción de la posible intervención clínica que se podría aplicar a estos familiares.

3.4.2 DOMINIO: Utilidad personal

Definición: este dominio se define como el significado y el valor que una prueba genómica aporta a un individuo desde la perspectiva de ese individuo. La utilidad personal es una categoría amplia que incluye todas las posibles razones personales para realizar la prueba y el efecto personal de la misma, ambos subjetivos y no relacionados con la salud (o indirectamente relacionados con la salud), por ejemplo, mejorar la comprensión de la enfermedad por parte del paciente, permitir la planificación familiar y vital, etc. En esta categoría también se incluye resultados negativos que puede tener la prueba y los resultados de ésta sobre el paciente (hallazgos incidentales).

Las consideraciones sobre la utilidad personal deben ser evaluadas, incluso si sólo se hace en términos cualitativos, con el fin de dar una imagen más completa del valor de una prueba ómica. Los elementos relevantes de la utilidad personal a evaluar serán el autoconocimiento, el conocimiento de la enfermedad, el afrontamiento, la dinámica familiar y la planificación familiar y vital.

3.4.3 DOMINIO: Asociaciones de pacientes

Definición: en este dominio se debe indicar la existencia de organizaciones enfocadas en patologías específicas, que representan y defienden los derechos de los pacientes. Estas asociaciones proporcionan una perspectiva valiosa al momento de tomar decisiones en el ámbito de la salud, y su opinión debe ser considerada en conjunto con la de la población general para garantizar una atención médica de calidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

7. IMPLICACIONES ÉTICAS, LEGALES SOCIALES Y CULTURALES

Definición: esta sección evalúa el valor que la sociedad confiere a las intervenciones propuestas, las normas legales específicas relacionadas y el impacto en la vida social del paciente y su familia. La descripción de los impactos éticos, sociales, legales, políticos y culturales, como el acceso del paciente a la prueba en España, y el acceso del paciente a la interpretación adecuada de los resultados, así como el apoyo y el seguimiento.

7.1 CATEGORÍA: Aspectos legales y protección de datos

Definición: esta categoría describe toda la normativa existente en relación con protección de datos ómicos, datos sensibles y con legislación específica, así como otros aspectos legales y normativos específicos que estén relacionados con la implementación de la prueba ómica como, por ejemplo, si se aplica inteligencia artificial (IA), sería necesario evaluar si es preciso ampliar el marco legal y ético existente.

7.2 CATEGORÍA: Implicaciones éticas

Definición: esta categoría hace referencia a todas las cuestiones éticas que deben ser consideradas en la implementación de pruebas ómicas, incluyendo el respeto a la autonomía de los pacientes, la confidencialidad de los datos genéticos, la equidad en el acceso a las pruebas y la toma de decisiones informadas por parte de los pacientes y sus familias. Además, esta categoría aborda la necesidad de la intervención del comité ético en situaciones específicas y considera otros aspectos éticos relevantes, como la inclusión de poblaciones vulnerables o la consideración de la opinión de las asociaciones de pacientes. En resumen, esta categoría se enfoca en garantizar que la implementación de las pruebas ómicas se realice de manera ética y responsable.

Anexo 8. Plantilla del Informe de Evaluación Tecnologías Ómicas

La plantilla del Informe de Evaluación de Tecnologías Ómicas (IETO) se presenta a continuación como una guía orientativa para la elaboración estructurada del informe. Esta plantilla incluye los siguientes elementos: información preliminar (página de créditos), resumen estructurado (en versiones en castellano e inglés), justificación del informe y los distintos apartados que lo componen, a saber: introducción, metodología, resultados, consideraciones para la implementación, discusión, conclusiones, referencias bibliográficas y anexos. No obstante, debe señalarse que esta estructura no es definitiva ni cerrada. Podrá ser ampliada en función de los aspectos específicos que se decida evaluar según el Marco completo de Evaluación de las Tecnologías Ómicas (Anexo 6) o su versión abreviada (Anexo 7).

La presente plantilla, por tanto, tiene un carácter flexible y orientador, y su finalidad es facilitar la homogeneidad y coherencia en la presentación de los informes, sin menoscabo de la necesaria adaptación al contexto y objetivos particulares de cada evaluación. A continuación, se describen detalladamente los contenidos propuestos para cada uno de los apartados.

Título

Se refiere al título que aparecerá en el informe impreso y sobre el que se listará la tecnología. El título dará información sobre el nombre de tecnología y el grupo de pacientes o patología a la que va dirigida.

Información preliminar

En este apartado se recoge la siguiente información, aunque no necesariamente en este orden:

- Ficha catalográfica del informe (Figura 4);

Figura 4. Plantilla de ficha catalográfica de un informe de ETS

Título -Autor. -Ciudad/es: editor/es; año
1 archivo pdf; - (informes, Estudios e Investigación)
NIPO: xxxxx
Depósito legal: xxxxx

- **Autoría y participantes**, se recogerán el/los autores/es y documentalista/s, asesores, colaboradores u otros expertos que han participado en el documento, y se especificará la contribución realizada por cada uno de ellos. Tal y como se recoge en la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias (19) se debería considerar autor aquella persona que cumpla los siguientes requisitos:
 - Habrá realizado aportaciones importantes a la idea y diseño del estudio, o a la recogida de datos, o al análisis e interpretación de datos.
 - Habrá participado en la redacción del borrador del informe o en la revisión crítica de su contenido intelectual sustancial.
 - Habrá participado en la aprobación final de la versión que va a publicarse.
- **Convenio de colaboración / financiación**, bajo el que se ha realizado el proyecto, donde se añadirá el párrafo siguiente:

Este documento ha sido realizado por la [Nombre de la agencia de RedETS] en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de [Fecha, número de mes de año]

- **Cita bibliográfica**, que debería realizarse siguiendo un estándar de citación establecido como el estilo Vancouver específico para informes. En el caso de los informes realizados en el marco de la RedETS podría obviarse la información referente a la financiación, ya que en este caso coincide con el editor del documento, por lo que la cita bibliográfica podría realizarse como sigue:

Autores. Título. Ciudad de Edición: Editor; Fecha. Informe n.º: el que corresponda. Contrato n.º: el que corresponda. Financiado por quien corresponda.

- **Revisión externa**, en la que se identificarán los revisores externos y además se podrán incluir agradecimientos por su colaboración. Por ejemplo: “Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La *agencia que corresponda* agradece a *quién corresponda* su colaboración desinteresada y los comentarios aportados”.
- **Declaración de conflicto de interés**, se deberá explicitar la existencia o no de conflictos de interés por parte de los autores y revisores del documento.
- **Agradecimientos**, si procede se podrá incluir un apartado específico en el cuerpo del informe en el que se incluyan agradecimientos a los colaboradores del proyecto.
- **Información editorial**, que incluya la fecha de edición, la identificación del editor, datos de contacto de editor y/o autores y empresa responsable de la maquetación del documento.

Resumen estructurado

Debe constar de introducción, objetivo, método, resultados y conclusiones. Se incluirá una versión en inglés y otra en castellano.

Justificación

En este apartado se indicará la razón por la cual se realiza el IETO, mediante una breve descripción del problema de salud, opciones terapéuticas disponibles, o cualquier otra información que se considere relevante. Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica. Además, se deberá añadir un párrafo en el que se especifique tanto el peticionario de dicho informe como la agencia que lo ha realizado, así como el objetivo del proyecto del siguiente modo: “Este informe ha sido realizado a petición de *quien corresponda*, y a propuesta de *quien corresponda*. Su objetivo es *el que corresponda*.”

Introducción

En el apartado de introducción del documento debería contemplarse toda la información, utilizando la evidencia procedente de las dos fuentes según corresponda, relativa a los siguientes dominios como mínimo e incluyendo todos las categorías o dominios que sean necesarios del marco de evaluación desarrollado:

- **Nombre de la tecnología ómica**, este dominio incluye todos los nombres, marcas comerciales y sinónimos conocidos de la tecnología a evaluar. Además, se debe indicar si es una marca comercial la indicación ® o TM, después del nombre. Si se incluye más de una tecnología, añadir información sobre cada uno de los fabricantes. La información se obtendrá tanto del cuestionario como de la RS.
- **Compañía comercial o elaboradora del producto**, este dominio incluye la información de la compañía fabricante implicada en el desarrollo o comercialización de la tecnología. Se debe escribir “ninguno” si no hay ningún desarrollador definido. La información se obtendrá del cuestionario.
- **Breve descripción de la tecnología**, este dominio incluye una breve descripción de la tecnología que deje clara su finalidad y de qué tipo de tecnología se trata. La información se obtendrá tanto del cuestionario como de la RS.
- **Identificación de la finalidad asistencial de la tecnología ómica**: se incluye la descripción del uso previsto de la prueba ómica. Se debe indicar si la prueba puede utilizarse para la prevención, el diagnóstico, el pronóstico, la adecuación del tratamiento, distinguiendo entre las pruebas presintomáticas, las pruebas de portadores y/o las pruebas prenatales. Además, este dominio incluye una clasificación de la prueba ómica a evaluar según su finalidad asistencial a partir de las recogidas para el SNS en Orden SND/606/2024, de 13 de junio (21) que actualiza el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre (22). Para ello, se identificará dicha finalidad asistencial dentro de las 7 opciones descritas:
 - Análisis genéticos o genómicos diagnósticos.
 - Análisis genéticos presintomáticos o predictivos.
 - Análisis genéticos de portadores.
 - Análisis genéticos o genómicos para diagnóstico prenatal.
 - Análisis para el diagnóstico genético preimplantacional.
 - Análisis de farmacogenética y farmacogenómica.

- Estudio genético o genómico en patologías, hereditarias o no, que puedan beneficiarse desde el punto de vista asistencial de la búsqueda de biomarcadores diagnósticos, pronósticos o predictivos de respuesta al tratamiento, de acuerdo con las directrices marcadas por los organismos reguladores o en ficha técnica.

Además, siempre que sea posible se indicará a qué Áreas del Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (<https://cgen.sanidad.gob.es/#/>) pertenece la prueba a evaluar:

1. Oncohematología.
 - 1.1 Oncohematología adultos.
 - 1.1.1 Tumores sólidos.
 - 1.1.2 Tumores hematológicos.
 - 1.1.3 Cáncer hereditario.
 - 1.2 Oncohematología pediátrica.
 - 1.2.1 Tumores sólidos.
 - 1.2.2 Tumores hematológicos.
 - 1.2.3 Cáncer hereditario.
2. Farmacogenómica.
3. Cardiopatías y trastornos del sistema circulatorio.
4. Enfermedades oftalmológicas.
5. Enfermedades metabólicas hereditarias y mitocondriales.
6. Enfermedades neurológicas y neuromusculares.
7. Trastornos del neuro-desarrollo, incluyendo déficit cognitivo.
8. Enfermedades de la piel.
9. Enfermedades digestivas, incluyendo hepáticas.
10. Enfermedades renales y trastornos urogenitales.
11. Enfermedades respiratorias.
12. Enfermedades óseas, incluyendo anomalías craneofaciales.
13. Enfermedades otorrinolaringológicas.
14. Inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, auto inflamatorias y enfermedades del tejido conectivo.
15. Enfermedades endocrinas, incluye trastornos de la diferenciación sexual.
16. Enfermedades hematológicas hereditarias.
17. Anomalías fetales y trastornos de la fertilidad.
18. Otras enfermedades complejas y no agrupables en el resto de las categorías.

- Descripción del problema de salud, este dominio incluye:
 - La *descripción cuantitativa y cualitativa de la patología* a la que se aplica la tecnología, incluyendo la descripción de las características clínicas de la enfermedad, subgrupos relevantes, pronosis y comorbilidades. La información se obtendrá de la RS.
 - *La carga de la enfermedad*, que incluye la descripción del grado de deterioro de la salud determinado por la enfermedad o condición (mortalidad, discapacidad, años de vida perdidos, etc.). La información se obtendrá de la RS.
 - La identificación de los pacientes que constituyen la *población diana*, la incidencia / prevalencia para la población objetivo, incluyendo factores como la edad, el grupo étnico, los criterios de elegibilidad para la prueba. La información se obtendrá de la RS.
 - *Incidencia*: número de casos nuevos de la enfermedad o condición en la población de riesgo durante un periodo de tiempo determinado, normalmente un año. La información se obtendrá de la RS.
 - *Prevalencia*: número de casos de la enfermedad o condición en una población y momento dados.
 - *El manejo actual del problema de salud*, es decir una descripción de las cuestiones referidas al manejo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad (Tabla 1). La información se obtendrá de la RS.
 - *El área de especialización/abordaje*, identificación de la especialidad médica de la patología donde se aplicará la tecnología ómica. El abordaje se refiere que, si es una prueba farmacogenómica, se debe identificar también el fármaco al cual va asociado. La información se obtendrá de la RS y del cuestionario.

Tabla 1: Dominio: Descripción problema de salud

Elementos a evaluar	Información a incluir
Problema de salud diana	¿Cuál es la enfermedad o problema de salud objetivo del estudio?
	¿Cuáles son los factores de riesgo de la enfermedad o problema de salud?
	¿Cuál es la historia natural de la enfermedad?
	¿Cuáles son los síntomas y carga de la enfermedad para el paciente?
Manejo actual del problema de salud	¿Cuáles son las consecuencias/carga de la enfermedad para la sociedad?
	Actualmente, ¿cuál es el manejo diagnóstico y terapéutico del problema de salud?
Población diana	¿Cuál es la población?
	¿Cuántos pacientes constituyen la población diana?
Área de especialización / abordaje	¿Cuál es la especialidad médica donde se utilizará la tecnología?

- **Descripción y características técnicas de la tecnología ómica a estudio**, en este dominio se incluye toda la información referente a la tecnología en suficiente detalle para que permita diferenciarla de sus comparadores (Tabla 2):

Tabla 2: Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio

Elementos por evaluar	Información para incluir	
Características de la tecnología	¿En qué consiste la tecnología y sus comparadores?	
	¿Cuál es la fase de desarrollo de la tecnología siguiendo las clasificaciones?	La escala <i>Technology Readiness Levels</i> (TRL) El marco de ETS y la evaluación clínica
	¿Cuáles son los beneficios y riesgos declarados?	
	¿Tiene un marcado/certificado CE o de otra agencia?	
Marcado / certificado CE	¿Tiene un marcado/certificado CE o de otra agencia?	
Regulación: licencias y autorizaciones	¿Cuál es el estado de las licencias de comercialización de la tecnología y sus indicaciones aprobadas?	
Implementación actual	¿Cuál es el nivel de utilización de la tecnología?	
Lugar o ámbito de aplicación	¿Cuál es/sería el primer lugar de prescripción y/o utilización de la tecnología ómica?	
Coste y precio unitario	¿Cuál es el coste estimado por unidad de la tecnología ómica en el momento de su comercialización?	

Fuente: elaboración propia

- *Características técnicas.* Describir la tecnología y su/s comparador/es: el tipo de dispositivo, técnica o procedimiento; su fundamento biológico y mecanismo de acción, aspectos en los que la tecnología difiere de sus predecesores y las diferentes modificaciones o versiones existentes especialmente si estas afectan a su manejo. La información se obtendrá de la RS y del cuestionario.
- *Grado de desarrollo de la tecnología ómica.* La información se obtendrá del cuestionario. Este apartado incluye la determinación del nivel de madurez de la tecnología ómica siguiendo la escala *Technology Readiness Levels* (TRL). Para determinar en qué TRL se encuentra una tecnología se realiza una Evaluación de Madurez Tecnológica de la misma, en la que se examinan varios elementos como los conceptos del programa, capacidades y requisitos tecnológicos. El TRL de cada tecnología se determinan teniendo en cuenta una escala del 1 al 9, donde 9 es la tecnología más madura.
- En este apartado se incluye también la clasificación de la tecnología ómica, teniendo en consideración el marco de ETS y la evaluación clínica, en las siguientes fases:
 - **Experimental-pilotaje o fase II:** sólo usado en estudios científicos con un número reducido de pacientes. Tecnología en pilotaje, ensayos clínicos fase II. Procedimientos quirúrgicos con uso limitado a centros de investigación en ensayos clínicos. Dispositivos en prueba o en ensayos de seguridad (referidos a cada autonomía).

- **Fase III-Investigación:** tecnología en ensayos clínicos fase III. Procedimientos quirúrgicos con uso limitado en unos centros especializados. Dispositivos en ensayos de eficacia (referidos a cada autonomía).
 - **Cercanos a la implantación:** tecnología en estado de pre-autorización con solicitud de licencia de autorización o en difusión temprana. Procedimientos quirúrgicos y dispositivos médicos empleados fuera de ensayos clínicos, pero en expedientes irresolubles o con controversia sobre el beneficio clínico y en difusión actual (referidos a cada autonomía).
 - **Establecido:** con autorización o disponible para su utilización y venta y en uso fuera de ensayos clínicos (referidos a cada autonomía). Información no disponible.
 - **Otros.**
- *Implementación actual de la tecnología ómica.* Este apartado incluye la descripción del uso actual de la tecnología, nivel de utilización, y su implementación. La información se obtendrá de la RS.
 - *Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología ómica.* Este apartado incluye el primer lugar de prescripción y/o utilización de la tecnología que se está desarrollando. Si es necesario se debe ofrecer información detallada específica de la tecnología ómica concreta. La información se obtendrá de la RS y del cuestionario.
 - **Hospital terciario:** nivel de cuidados que no son disponibles en un hospital comarcal o local, tales como centros especializados en cáncer o unidades especializadas de neurocirugía.
 - **Hospital general o centros de cirugía ambulatoria:** la tecnología no requiere cuidados especializados y puede ser implantada en cualquier hospital o de manera ambulatoria con equipamiento suficiente para los cuidados generales con ingreso o sin ingreso, procedimientos de día y algo más complejos o pruebas diagnósticas de alta resolución.
 - **Atención primaria o comunitaria:** la tecnología puede ser usada en el ámbito de la atención primaria, bien sea en consulta o en atención domiciliaria; así como en programas de cribado poblacionales o de vacunación.
 - **Información no disponible.**
 - **Otras.** La tecnología está indicada para otras ubicaciones tales como los cuidados institucionalizados.

- Indicación si la tecnología tiene un *marcado o certificado CE* u otro certificado por otra agencia.
- *Situación regulatoria y de disponibilidad.* En este apartado se indicará si la prueba ómica se encuentra incluida en la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS), en la cartera complementaria de alguna comunidad autónoma o si no está financiada públicamente. Asimismo, se podrá informar si existen contratos de licencia de explotación o cesiones relacionados con la tecnología en el ámbito de la administración pública. En caso de no disponer de información, se indicará expresamente.
- **Requerimientos de la técnica para su utilización y financiación de la tecnología.** En este apartado se incluye la información sobre los siguientes requerimientos para poder utilizar la tecnología ómica a estudio:
 - *Recursos humanos.* Personal, preparación y formación específica mínima. Indicar si se requerirá formación del personal implicado. En caso afirmativo, especificar el número de personas y el tipo de formación. Indicar si los profesionales necesitan estar acreditados de forma oficial para este tipo de análisis.
 - *Requerimientos mínimos infraestructura.* En este apartado se incluye la siguiente información:
 - Equipamientos e infraestructura requeridos para la utilización efectiva de la tecnología (como, por ejemplo: secuenciadores, termocicladores, etc.)
 - Indicar si se conservaran las muestras en una seroteca o banco de ADN.
 - Origen de los reactivos. Indicar si los reactivos serán de elaboración propia o kits comerciales. En caso de tratarse de kits comerciales especificar su denominación e 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.
 - Acreditación de los laboratorios. Se indicará las posibles acreditación/es de los laboratorios donde se van a realizar la prueba ómica a evaluar.
 - Análisis adecuados de los resultados de la prueba, por ejemplo, utilización de algoritmos de prueba sugeridos. Indicar si son necesarias plataformas para el almacenamiento y análisis de los datos generados con la prueba (como, por ejemplo: Superordenadores, etc.).

- ¿Existen otros laboratorios a los que se les podría subcontratar o derivar el análisis de esta prueba? En caso de respuesta afirmativa, indicar cuáles o sus requisitos mínimos.
- Indicar si existe o va a ser necesario desarrollar una guía de interpretación de los resultados para personas no familiarizadas con la tecnología.

Si esta información no está descrita en el cuestionario, se procederá a indicar los requisitos mínimos organizativos a nivel de infraestructura y formación necesarios para que la prueba ómica pueda implementarse obtenidos de la RS.

- *Administración.* Este apartado incluye información de quién administra y en qué contexto y nivel de la práctica clínica se utiliza la nueva tecnología. La información se obtendrá de la RS y del cuestionario.
- *Financiación de la tecnología.* En este apartado se incluye el nivel de cobertura de la tecnología. La información se obtendrá de la RS y del cuestionario.

Tabla 3: Descripción de los requerimientos de la técnica para su utilización y financiación

Elementos a evaluar	Información a incluir
Recursos humanos	Personal, preparación y formación específica mínima
Infraestructura (equipamiento, instalaciones y suministros)	¿Cuáles son los equipamientos mínimos para la utilización de la tecnología?
	¿Qué tipo de instalaciones especiales y suministros son necesarios para el uso de la tecnología?
	¿Se conservan las muestras en una seroteca o banco de ADN??
	¿Cuál es el origen de los reactivos necesarios?
	¿Qué tipo de acreditación necesitan de los laboratorios?
	¿Cuáles son los requerimientos para llevar a cabo el análisis de los resultados?
	¿Existen otros laboratorios a los que se les podría subcontratar o derivar el análisis de esta prueba?
Administración encargada	¿Quién administra y en qué contexto y nivel de la práctica clínica se utiliza la nueva tecnología?
Financiación de la tecnología	¿Cuál es el nivel de cobertura de la tecnología?

Fuente: elaboración propia

- **Relación con tecnologías previas**, en este dominio se incluyen la información de si la tecnología ómica a evaluar será una tecnología sustitutoria o será usada con las tecnologías existentes. Como novedad respecto a las otras guías (4,19,20,52,54,57) parte de la información de este apartado se obtendrá de la búsqueda tecnológica de la prueba ómica en bases de datos especializadas sobre propiedad intelectual y patentes (ver apartado de metodología). En este dominio se clasificará la tecnología ómica en:
 - **Tecnología sustitutoria:** la nueva tecnología sustituye directamente a la tecnología actual o la sustituirá casi completamente.
 - **Tecnología complementaria o aditiva:** la nueva tecnología se usa en paralelo a las tecnologías sanitarias existentes, en combinación con ellas, pero no reemplazándolas.
 - **Sustitutiva y aditiva:** la tecnología puede ser utilizada en algunos casos en sustitución, pero en otros casos en combinación con tecnologías en uso.
 - **Otras desconocidas / incertidumbre.**

La información se obtendrá de la RS y del cuestionario.

Tabla 4: Dominio: Descripción de la relación de la tecnología ómica a estudio con tecnologías previas

Elementos a evaluar	Información a incluir
¿Va a ser la tecnología sustitutoria o será usada con las tecnologías existentes?	Tecnología sustitutoria
	Tecnología complementaria o aditiva
	Sustitutiva y aditiva
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual	¿Cuáles son los beneficios de su uso para los pacientes, los profesionales, el sistema sanitario o el medio ambiente?

Fuente: elaboración propia

Metodología

En este apartado se recoge las principales características de la metodología empleada en la realización del IETO. La información relativa a la *intervención* se obtendrá de una revisión sistemática (RS).

Metodología para obtención de la evidencia de la Intervención

- Criterios de selección de estudios
 - Descripción de la pregunta de investigación en formato PICO.
 - Especificar los criterios de selección de estudios empleados:
 - Características de los pacientes.
 - Intervención y comparadores.

- Variables de resultado.
- Diseño epidemiológico.
- Tipo de publicación.
- Tamaño de muestra.

Tabla 5: Componentes de la pregunta clínica en formato PICOD

Descripción	Aspectos de interés
Población	Describir la enfermedad o condición de interés. Aportar código CIE-10-ES Diagnósticos Describir la población diana, haciendo referencia a posibles acotaciones en relación a factores como la edad, riesgo o gravedad; Describir el uso de la tecnología en la población de interés y el contexto clínico: por ejemplo, diagnóstico, tratamiento, primera/segunda línea.
Intervención	Describir la intervención/tecnología de la forma más detallada posible y los modos de administración y/o instrucciones de uso.
Comparación	Seleccionar los comparadores: otra tecnología específica, tratamiento habitual sin la tecnología, no tratamiento o placebo; Incluir la justificación de su elección y los criterios empleados, siguiendo la guía de selección de comparadores de EUnetHTA.
Variables de resultado (outcomes)	Seleccionar las variables de resultado más adecuadas para la evaluación; Incluir la justificación de su elección, siguiendo para ello las guías elaboradas por EUnetHTA sobre variables resultado.
Diseño del estudio	Especificar los diseños de los estudios que serán considerados; Diferenciar entre rendimiento diagnóstico, eficacia y seguridad, es decir qué diseño se considerará para valorar cada tipo de variable.

Fuente: adaptado de EUnetHTA WP5 JA2, *Rapid assessments of other health technologies. Procedure manual for piloting rapid assessments*, version 3.

- Estrategia de búsqueda
 - Se llevará a cabo primero una *búsqueda exploratoria* que consistirá en:
 - Detección de documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales e internacionales con *horizon scanning* como CDA-AMC, AHRQ, NICE y <https://www.scottishmedicines.org.uk/about-us/horizon-scanning>
 - Detección de documentos publicados por otras iniciativas:
 - www.ECRI.org
 - <https://beneluxa.org/>
 - <https://www.ukpharmascan.org.uk/>
 - <https://www.pcori.org/>
 - <https://www.io.nihr.ac.uk/outputs-publications/>
 - Detección de documentos publicados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA).

- Una exploración de los sitios web de las principales organizaciones o instituciones gubernamentales nacionales y /o autonómicas que disponen en su catálogo de servicios las pruebas ómicas a evaluar.
- Se llevará a cabo una *revisión sistemática* respondiendo al objetivo previamente planteado y la pregunta de investigación, siguiendo las recomendaciones de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), utilizando bases de datos electrónicas: Medline, Embase. Se utilizarán las bases de datos: Próspero y clinicaltrials.gov, para identificar estudios en curso.
- Se realizará, también según requerimientos previos, una *búsqueda tecnológica* de la prueba ómica a evaluar en bases de datos especializadas sobre propiedad intelectual y patentes con alcance nacional e internacional ejecutada por la Oficina de Tránsito de Tecnología (OTT) correspondientes siempre y cuando proceda.
- Fecha de ejecución de la/s búsqueda/s. Actualizaciones de la búsqueda inicial.
- Realización de búsquedas manuales o en otras fuentes de información.

Cabe destacar que, aunque inicialmente se propone como metodología una revisión sistemática, en función del volumen de resultados, así como de las necesidades y los plazos marcados por el peticionario de esta consulta técnica, se pueden hacer modificaciones metodológicas que permitan reducir los plazos en función de los recursos sin menoscabar la calidad del informe.

- ***Síntesis de la evidencia.*** Describir la metodología de síntesis de la evidencia empleada.
- ***Valoración de la calidad de la evidencia.*** Describir las escalas de calidad de valoración de evidencia o del riesgo de sesgo empleadas.

En cuanto a la síntesis de la evidencia, se recomienda realizar un análisis cuantitativo siguiendo el sistema GRADE. De no ser posible el empleo de esta metodología, se realizará un análisis cualitativo de los estudios recuperados (síntesis narrativa).

Resultados

En cuanto al apartado de resultados de un informe de IETO está estructurado en:

Resultados de la revisión de la evidencia disponible sobre la Intervención.

En este subapartado queda dividido en 3 secciones en las que se recogerán una descripción de la evidencia recuperada en la estrategia de búsqueda, los resultados clínicos de la tecnología ómica evaluada y los estudios en marcha localizados.

Descripción de la evidencia disponible

En la cual se debe incluir un diagrama de flujo de los resultados de la búsqueda, así como la siguiente información:

Resultados de la búsqueda

- Número total de referencias recuperadas. Se puede incluir las identificadas en cada base de datos.
- Referencias excluidas tras la lectura del título o Abstract.
- Número de estudios excluidos tras la lectura a texto completo y causa de exclusión.
- Estudios finalmente incluidos.

Descripción y calidad de los estudios seleccionados.

- Diseño de los estudios.
- Descripción de la población: país de realización, tamaño muestral, edad, sexo, comorbilidades, gravedad de la patología o cualquier otra característica de la población que se considere relevante.
- Intervención y comparadores.
- Descripción de la intervención, comparadores, principales variables de resultado utilizadas en seguridad y eficacia/efectividad.
- Evaluación de calidad de la evidencia: Describir las escalas de calidad de valoración de evidencia o del riesgo de sesgo empleadas.

Limitaciones del informe

Lagunas de conocimiento

Conclusiones

Finalmente, como último apartado se recogerán las conclusiones del IETO derivadas de la evidencia analizada. En este apartado se deberá:

- Describir los principales resultados clínicos con relación a su comparador si existe.
- Especificar si la evidencia encontrada responde a la pregunta de investigación e identificar las lagunas de evidencia.
- Identificar el contexto de aplicación.
- Describir posibles implicaciones en la gestión y/o política sanitaria.

Prioridades de investigación

Este apartado abordar las lagunas de las pruebas que, casi con toda seguridad, se descubrirán durante el proceso de evaluación. Estas lagunas, además de la cantidad y la calidad de los datos, también pueden estar relacionadas con la generalización de los datos y su pertinencia en el contexto específico de la evaluación. Es esencial determinar si la evidencia disponible para cada dimensión es exhaustiva, incompleta o inexistente. En caso de ser incompleta o faltar, estas lagunas en la evidencia deben plantearse como preguntas de investigación específicas. Estas preguntas no solo orientarán futuras investigaciones, sino que también proporcionarán información crucial a los responsables de la toma de decisiones sobre el estado actual del conocimiento en el campo.

Referencias bibliográficas

Se recogerán las referencias bibliográficas de los documentos y/o herramientas metodológicas empleadas para la realización del IETO en estilo Vancouver (versión 2025) (107).

Anexos

En este apartado se debería incluir al menos:

- La estrategia de búsqueda bibliográfica;
- La relación de citas bibliográficas de los estudios excluidos;
- Las tablas de evidencia donde se resumirán las principales características y resultados clínicos de los estudios incluidos.

Anexo 9. Encuestas dirigidas a los expertos y las asociaciones de pacientes

Procedimientos y métodos de evaluación de pruebas ómica /medicina personalizada de precisión (MPP)

Los campos marcados con * son obligatorios.

Cláusula de exención de responsabilidad

La Comisión Europea no se hace responsable del contenido de los cuestionarios creados por medio del servicio EUSurvey. La responsabilidad del contenido del cuestionario recae exclusivamente en su creador y gestor. El uso del servicio EUSurvey no implica que la Comisión Europea recomiende ni avale las opiniones manifestadas en ellos.



AETSA-FPS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía- Fundación progreso y Salud) está realizando un análisis de las metodologías de evaluación de las pruebas ómicas que incluyen las pruebas genéticas y genómicas en el marco del plan de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. El objetivo principal es conocer su opinión, basada en su experiencia en este ámbito, para determinar si los dominios de evaluación propuestos son adecuados y suficientes. Estos dominios son producto de una revisión sistemática de la literatura, donde se han identificado marcos metodológicos para la evaluación de estas pruebas ómicas publicados anteriormente.

AETSA le agradecería que dedicará unos minutos a responder a este cuestionario sobre las dimensiones de evaluación de las pruebas ómicas.

La encuesta está dividida en 4 apartados. El primer apartado son preguntas relacionadas con sus datos personales. El segundo apartado, y más extenso, se trata de las dimensiones de evaluación. Este apartado está dividido a su vez en 7 secciones. Estas secciones están divididas en categorías y estas a su vez en dominios, y estos, en subdominios, siempre y cuando sea oportuno. Estas secciones son las siguientes:

1. Condición clínica y descripción del problema de salud.
2. El test o prueba ómica.
3. Resultados clínicos.
4. Modelos de prestación.
5. Aspectos organizativos.
6. Evaluación económica.
7. Implicaciones éticas, legales y sociales.

Y al final de cada una de las secciones se encontrarán dos preguntas de elección única (unirespuesta) en las que puede responder Si/No/No sabe/no contesta accionando el desplegable. En caso de que su respuesta conlleve alguna modificación de la herramienta presentada aparecerá un cuadro de respuesta libre para que pueda redactar los cambios sugeridos.

El tercer apartado es una valoración global de la herramienta presentada que incluye también dos preguntas de elección única (unirespuesta) en las que puede responder Si/No/No sabe/no contesta accionando el desplegable. En caso de que su respuesta conlleve alguna modificación de la herramienta presentada aparecerá un cuadro de respuesta libre para que pueda redactar los cambios sugeridos.

El cuarto apartado se llama modelos de evaluación de las pruebas ómicas e incluye una única pregunta para determinar si conoce otros modelos metodologías/ modelos de evaluación de pruebas ómicas incluidas las pruebas genéticas o genómicas.

El cuestionario estará disponible hasta el **16 de enero a las 17:00 CEST**.

Muchas gracias por su tiempo y colaboración.

1 DATOS PERSONALES DE LOS PARTICIPANTES

* Nombre y apellidos

* email

Por favor, indique los siguientes datos personales según corresponda.

	Respuesta
*Edad:	<input type="text"/>
*Género (M/H):	<input type="text"/>

¿Cuál es el nombre de la organización de su empleo principal?

* Por favor, añada aquí el nombre de su organización:

* Por favor, añada aquí provincia y comunidad autónoma donde se localiza:

*
¿A qué categoría pertenece su organización?

Por favor, indique una de estas opciones según corresponda:

- Universidad
- Centros sanitarios
- Institución dependiente de la administración central o autonómica
- Empresa privada que no dependa de la administración central ni autonómica que no estén incluidas en las anteriores definiciones
- *Otra

*
¿Cuál es el puesto que desempeña en la organización para la que trabaja?

Por favor, añada aquí el puesto/ categoría que desempeña:

*
¿Cuál es su formación académica y especialización?

Por favor, añada aquí su formación y especialización (para ello puede especificar las titulaciones que considere oportunas que avalen su especialización).

*
¿En qué ciencias ómicas considera que tiene mayor formación y conocimiento?

Por favor, añada aquí su respuesta:

2 DIMENSIONES DE EVALUACIÓN

2.1 CONDICIÓN CLÍNICA Y DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD

Definición: La condición clínica debe caracterizarse en términos de presentación clínica, fisiopatología, antecedentes genéticos e impacto en la salud pública.

CATEGORÍA: Presentación clínica y fisiopatología

Definición: La descripción cuantitativa y cualitativa de la patología a la que se aplica la tecnología. Esta categoría incluye: La descripción de la enfermedad o problema de salud objetivo del estudio incluyendo la población total de la enfermedad. La historia natural de la enfermedad: se refiere a la evolución de una enfermedad en un individuo a través del tiempo, en ausencia de intervención. La descripción de los factores de riesgo de la enfermedad o problema de salud Alteraciones ómicas asociadas a la enfermedad.

CATEGORÍA: Población diana

Definición: La población diana se define como el conjunto de individuos con la enfermedad a los que va dirigido la prueba. Es decir, el objetivo de este dominio es identificar el contexto clínico específico de aplicación de la prueba para identificar las poblaciones que podrían ser analizadas (individuos afectados y potencialmente a sus familiares). Esta categoría incluye los siguientes factores: edad, sexo, grupo étnico, criterios de elegibilidad para la prueba, prevalencia* de la enfermedad e incidencia* en la población general.

*Prevalencia. Definición: número de casos de la enfermedad o condición en una población y momento dados.

*Incidencia. Definición: número de casos nuevos de la enfermedad o condición en la población de riesgo durante un periodo de tiempo determinado, normalmente un año.

En el caso de tratarse de una prueba genómica debe incluirse en esta categoría la descripción del genotipo en estudio:

Tipo de herencia: como por ejemplo autosómica recesiva, ligada al sexo, autosómica dominante, poligénica, etc. Tipo penetrancia: en este caso debe indicarse si es completa/incompleta, en caso de incompleto indicar el porcentaje. La prevalencia de la alteración ómica en población general (puede no ser igual a la prevalencia de la enfermedad en casos de penetrancia incompleta).

CATEGORÍA: Síntomas y carga de la enfermedad para el paciente

Definición: este dominio incluye la descripción del grado de deterioro de la salud determinado por la enfermedad o condición (mortalidad, morbilidades, discapacidad, años de vida perdidos, etc.).

CATEGORÍA: Carga de la enfermedad para la sociedad

Definición: descripción de las consecuencias de la enfermedad para la sociedad.

CATEGORÍA: Abordaje del problema de salud en el sistema sanitario

Definición: descripción de las cuestiones referidas al manejo clínico actual y a sus posibles alteraciones en función de los resultados de la prueba ómica en evaluación:

DOMINIO: Abordaje a nivel preventivo. Indicar el manejo actual en este nivel y si se ve alterado por los resultados de la prueba.

DOMINIO: Abordaje a nivel diagnóstico. Indicar el manejo actual en este nivel y si se ve alterado por los resultados de la prueba.

DOMINIO: Abordaje a nivel pronóstico. Indicar el manejo actual en este nivel y si se ve alterado por los resultados de la prueba.

DOMINIO: Abordaje a nivel terapéutico. Indicar el manejo actual en este nivel y si se ve alterado por los resultados de la prueba. En el caso de tratarse de una prueba farmacogenómica incluir información relativa al fármaco al que va asociado, así como dato de su farmacodinámica, farmacocinética, modo de administración, efectos adversos, etc.

CATEGORÍA: Área de especialización

Definición: identificación del facultativo responsable de la indicación de la prueba ómica.

Cuestiones sobre la condición clínica y descripción del problema de salud:

* 1. ¿Considera las categorías y dominios incluidos adecuados y sus definiciones correctas?

- Sí
- No
- No sabe/no contesta

* 2. ¿Sugiere la inclusión de alguna categoría o dominio adicional para esta sección?

- Sí
- No
- No sabe/no contesta

2.2 EL TEST Ó PRUEBA ÓMICA

Definición: La prueba ómica debe describirse de forma general. Incluyendo en esta descripción las alteraciones ómicas (genéticas, transcriptómicas, metabolómicas...) objeto de estudio o susceptibles de ser encontradas de forma secundaria (hallazgos incidentales), los procedimientos analíticos; y el contexto clínico en términos de finalidad. En el caso de las pruebas genéticas, esta sección incluirá adicionalmente la información de los genes y variantes identificables.

CATEGORÍA: Características técnicas de la prueba ómica.

Definición: esta categoría incluye toda la información detallada de la prueba ómica en evaluación, en concreto: tipo de dispositivo, técnica o procedimiento, materiales, normativa de regulación, fundamento biológico y versiones de la prueba (especialmente si difieren en su manejo o aplicación). Además, se describen los aspectos en los que la prueba difiere de sus comparadores. Asimismo, siempre que proceda, se incluirá un valor de la "escala de la prueba" que describe la exhaustividad de esta, por ejemplo, en el caso de pruebas que conllevan secuenciación, se podría describir el procedimiento como secuenciación específica (paneles de genes) o secuenciación exhaustiva (secuenciación del exoma, WES; o secuenciación del genoma completo, WGS).

CATEGORÍA: Finalidad asistencial de la prueba ómica

Definición: esta categoría incluye la descripción del uso previsto de la prueba ómica. Se debe indicar si la prueba puede utilizarse para la prevención, el diagnóstico, el pronóstico, la adecuación del tratamiento, distinguiendo entre las pruebas presintomáticas, las pruebas de portadores y/o las pruebas prenatales. Además, este dominio incluye la clasificación de la prueba ómica a evaluar según su finalidad asistencial dentro del sistema de salud, recogidas en el RD 1030/2006. Para ello, se identificará dicha finalidad asistencial dentro de las 7 opciones descritas:

1. Análisis genéticos o genómicos diagnósticos.
2. Análisis genéticos presintomáticos o predictivos.
3. Análisis genéticos de portadores.
4. Análisis genéticos o genómicos para diagnóstico prenatal.
5. Análisis para el diagnóstico genético preimplantacional.
6. Análisis de farmacogenética y farmacogenómica.
7. Estudio de biomarcadores diagnósticos, pronósticos o predictivos de respuesta al tratamiento.

CATEGORÍA: Grado de desarrollo y aspectos relativos a la regulación de la prueba ómica

Definición: Esta categoría incluye estos dos dominios:

DOMINIO: Grado de desarrollo de la prueba ómica

Definición: este dominio incluye la determinación del nivel de madurez de prueba ómica siguiendo la escala Technology Readiness Levels (TRL). Para determinar en qué TRL se encuentra una tecnología se realiza una Evaluación de Madurez Tecnológica de la misma, en la que se examinan varios elementos como los conceptos del programa, capacidades y requisitos tecnológicos. El TRL de cada tecnología se determinan teniendo en cuenta una escala del 1 al 9, donde 9 es la tecnología más madura.

DOMINIO: Aspectos relativos a la regulación de la prueba ómica

Definición: en este dominio se describen los aspectos relativos a la regulación de la prueba ómica, se debe indicar:

- Si la prueba ómica tiene un marcado o certificado CE u otro certificado por otra agencia.
- Las indicaciones específicas aprobadas para la prueba ómica.
- Si la prueba ómica forma parte de la cartera complementaria de una o varias autonomías.
- Si la prueba ómica tiene licencia de explotación o cesiones en el ámbito de la administración pública. Las cesiones y licencias contractuales constituyen instrumentos para la transferencia de tecnología. La transferencia de tecnología se define como el conjunto de acciones encaminadas a la obtención de un rendimiento comercial de los conocimientos y resultados de I+D+i.
 - Licencia: mediante un contrato de licencia el titular del derecho de patente o de modelo de utilidad (licenciante) podrá autorizar la explotación de la invención a un tercero (licenciatario), a cambio del pago de una contraprestación, denominada regalía, y bajo unas condiciones determinadas, en particular en relación a las facultades, a la duración y al territorio de aplicación Dicha autorización podrá ser en exclusiva (licencia exclusiva) o en concurrencia con otros licenciatarios (licencia no exclusiva).
 - Cesión: mediante un contrato de cesión, las partes, cedente y cesionario, acuerdan un cambio en la titularidad de una solicitud o derecho de patente o modelo de utilidad.

Cuestiones sobre el test o la prueba ómica:

*** 1. ¿Considera las categorías y dominios incluidos adecuados y sus definiciones correctas?**

- Sí
- No
- No sabe/no contesta

*** 2. ¿Sugiere la inclusión de alguna categoría o dominio adicional para esta sección?**

- Sí
- No
- No sabe/no contesta

2.3 RESULTADOS CLÍNICOS

Definición: Esta sección incluye las variables de resultados clínicos avalados y referenciados para poder evaluar correctamente la prueba ómica.

CATEGORÍA: Validez analítica

Definición: Esta categoría evalúa el rendimiento de la prueba en el laboratorio y no en la clínica. En concreto, evalúa la precisión con la que se identifica una determinada característica ómica concreta, como una variante de la secuencia de ADN, las deleciones cromosómicas o un indicador bioquímico en el laboratorio. Esta categoría incluye diversas variables analíticas, las más utilizadas son: la sensibilidad y la especificidad, la exactitud, la precisión, la solidez y la calidad del laboratorio.

DOMINIO: Sensibilidad analítica de la prueba ómica

Definición: la eficacia con la que una prueba puede detectar todos los positivos verdaderos, determinados por un método de referencia o Gold-standard a nivel de laboratorio.

DOMINIO: Especificidad analítica de la prueba ómica

Definición: la capacidad de un procedimiento de medición para medir únicamente el analito de interés a nivel de laboratorio.

DOMINIO: Exactitud de la prueba ómica

Definición: la capacidad de la prueba ómica para distinguir a los sujetos con y sin la enfermedad de entre quienes se sospecha la enfermedad en una situación clínica cotidiana a nivel de laboratorio. Para cumplir este objetivo son decisivas: la selección del estándar de referencia válido, evitar los sesgos característicos de esta fase, identificar los parámetros que cuantifican la bondad de la exactitud diagnóstica y efectuar análisis estadísticos adecuados.

DOMINIO: Precisión de la prueba ómica

Definición: la concordancia entre el resultado de una prueba y el valor real de lo que se está midiendo a nivel de laboratorio.

DOMINIO: Solidez de la prueba ómica

Definición: la capacidad de un método de no verse afectado por pequeñas fluctuaciones en los parámetros del ensayo; a menudo se evalúa mediante estudios de comparación entre laboratorios o variando parámetros como la temperatura y la humedad relativa para determinar el rango operativo del método a nivel de laboratorio.

DOMINIO: Acreditación de la calidad del laboratorio

Definición: en este dominio se debe indicar la acreditación o acreditaciones de los laboratorios donde se van a realizar la prueba ómica a evaluar. Estos laboratorios deben cumplir unas normas mínimas de calidad, precisión, fiabilidad y de gestión de las pruebas. Esta acreditación puede obtenerse siguiendo diferentes normativas, a continuación se indican algunos ejemplos del procedimiento de certificación en otros entornos:

- Los laboratorios del *Reino Unido* están acreditados por el Servicio de Acreditación del Reino Unido (UKAS) según la norma internacional reconocida ISO 15189:2013 (<https://www.cuh.nhs.uk/our-services/genomic-laboratory>).
- Los laboratorios *estadounidenses* que realizan pruebas relacionadas con la salud, incluidas las pruebas genéticas, están regulados por el programa Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA). Los estándares CLIA no abordan la validez clínica o la utilidad clínica de las pruebas genéticas.
- En *Australia*, los laboratorios para poder realizar las pruebas genómicas deben estar acreditados por the National Association of Testing Authorities (NATA).
- En *Italia*, actualmente se aplica la evaluación externa de la calidad (EQA, de inglés External Quality Assessment) ya que es el mejor sistema para evaluar objetivamente el rendimiento del laboratorio. La participación es voluntaria, pero está recomendada por directrices y normas internacionales (por ejemplo, ISO 15189:2013).

Este dominio debe incluir el nombre del organismo que ha realizado la certificación y si el laboratorio participa en programas de evaluación externa de la calidad (ej. European Molecular Genetics Quality Network).

CATEGORÍA: Validez clínica

Definición: esta categoría evalúa la capacidad de la prueba para detectar o predecir con precisión y fiabilidad una condición clínica. Consta de dos partes:

DOMINIO: Validez científica

Definición: la validez científica se define como la evidencia de la asociación gen-enfermedad o alteración ómica-enfermedad. La evidencia de esta asociación biomarcador-enfermedad es esencialmente una cuestión de estudios epidemiológicos que normalmente lleva a cabo la comunidad científica.

DOMINIO: Rendimiento de la prueba

Definición: el grado en que las variantes analizadas por la prueba ómica pueden distinguir entre los individuos que desarrollarán una condición clínica de los que no lo harán. Suele describirse en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y factores de influencia (prevalencia de la condición, penetrancia de la condición y modificadores genético-ambientales).

SUBDOMINIO: Sensibilidad clínica

Definición: la proporción de individuos para los que el resultado de la prueba identifica o predice correctamente la presencia de un trastorno bien definido.

SUBDOMINIO: Especificidad clínica

Definición: la proporción de individuos para los que el resultado de la prueba de detecta o predice correctamente la ausencia de un trastorno clínico bien definido.

SUBDOMINIO: Valor predictivo clínico positivo y negativo

Definición: las probabilidades de que las personas (dentro de una población definida) con resultados positivos de la prueba desarrollen la enfermedad (valor predictivo positivo) y de que las personas (dentro de una población definida) con resultados negativos no la desarrollen (valor predictivo negativo). Los factores que influyen en este valor son:

- Penetrancia: la relación entre el genotipo y el fenotipo. Es la probabilidad de que la enfermedad (o el fenotipo) se exprese cuando un determinado genotipo está presente.
- Prevalencia: la proporción de individuos en el entorno o población seleccionados que tienen el fenotipo.
- Modificadores: otros factores genéticos o ambientales que pueden interactuar con la alteración genética que se está estudiando y el resultado de interés. Los modificadores pueden afectar a la expresividad, que se refiere a la variabilidad de los signos o síntomas que se producen con un fenotipo.

CATEGORÍA: Utilidad clínica

Definición: esta categoría evalúa el impacto sanitario de la prueba en términos de riesgos y beneficios, en comparación con la práctica actual. En concreto, mide la mejora de los resultados sanitarios -como la mortalidad, la morbilidad o la discapacidad- debida a las intervenciones adoptadas sobre la base de los resultados de las pruebas y los riesgos que podrían producirse. Considera la disponibilidad, la eficacia, la efectividad y la seguridad de las intervenciones que se pondrán en marcha, en función de los resultados de la prueba, en comparación con la práctica actual. Además, en esta categoría se considera la definición de utilidad clínica de la prueba según el RD 1030/2006 que la define como "constituir un elemento esencial para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, para la selección y seguimiento de tratamientos, así como para la toma de decisiones reproductivas. Todo ello siempre que el balance beneficio/riesgo sea favorable."

DOMINIO: Seguridad de la prueba ómica

Definición: todos los efectos no deseados o perjudiciales que pueden ser causados por el uso de la prueba ómica; incluye la descripción de los daños, el grupo de pacientes con mayor susceptibilidad a ellos y la gestión de los riesgos. Este dominio incluye:

SUBDOMINIO: Daños

Definición: este subdominio describe el tipo, la incidencia, la gravedad, la duración y la frecuencia, así como las consecuencias y manejo de los falsos positivos, los falsos negativos y los hallazgos incidentales.

SUBDOMINIO: Grupos de pacientes susceptibles

Definición: este subdominio describe los grupos de pacientes que tienen más probabilidades de sufrir daños por el uso de la prueba.

SUBDOMINIO: Gestión del riesgo

Definición: este subdominio describe la necesidad de planes de gestión para el manejo de daños y la reducción de su gravedad o aparición.

CATEGORÍA: Utilidad personal/ perspectiva del paciente.

Definición: esta categoría se define como el significado y el valor que una prueba genómica aporta a un individuo desde la perspectiva de ese individuo. La utilidad personal es una categoría amplia que incluye todas las posibles razones personales para realizar la prueba y el efecto personal de la misma, ambos subjetivos y no relacionados con la salud (o indirectamente relacionados con la salud), por ejemplo, mejorar la comprensión de la enfermedad por parte del paciente, permitir la planificación reproductiva y vital, etc. En esta categoría también se incluye resultados negativos que puede tener la prueba y los resultados de ésta sobre el paciente (hallazgos incidentales).

Las consideraciones sobre la utilidad personal deben ser evaluadas, incluso si sólo se hace en términos cualitativos, con el fin de dar una imagen más completa del valor de una prueba ómica. Los elementos relevantes de la utilidad personal a evaluar serán el autoconocimiento, el conocimiento de la enfermedad, el afrontamiento, la dinámica familiar y la planificación reproductiva y vital.

Cuestiones sobre los resultados clínicos:*** 1. ¿Considera las categorías y dominios incluidos adecuados y sus definiciones correctas?**

- Sí
 No
 No sabe/no contesta

*** 2. ¿Sugiere la inclusión de alguna categoría o dominio adicional para esta sección?**

- Sí
 No
 No sabe/no contesta

2.4 MODELOS DE PRESTACIÓN

Definición: en esta sección se define el contexto, es decir, el modelo sanitario en el que se ofrecen las pruebas ómicas a las personas y familias que padecen o corren el riesgo de padecer alteraciones ómicas asociadas a una enfermedad. Incluye tres aspectos principales:

CATEGORÍA: El itinerario de los pacientes a través de los distintos profesionales

Definición: esta categoría incluye una descripción del circuito asistencial de servicios genómicos, donde se aplica la prueba ómica en la actualidad o donde se aplicaría. Por ejemplo, en esta categoría se podría definir todas las etapas de este circuito:

- Consulta médica con el paciente.
- Discusión con el equipo multidisciplinar.
- Prescripción de la prueba.
- Consentimiento informado al paciente.
- Toma de la muestra.
- Realización de la prueba.
- Recepción de los resultados clínicos y biológicos.
- Interpretación de los resultados en grupo multidisciplinar.
- Informe de la interpretación de los resultados.
- Consulta médica para informar de los resultados al paciente

CATEGORÍA: El nivel de atención en el que se integra y coordina la prestación del programa de asistencia sanitaria ómica

Definición: Esta categoría tiene como objetivo identificar el ámbito asistencial donde se suele aplicación de la prueba. Entre los principales ámbitos asistenciales se identifican:

- Hospital terciario: Aplicación y/o prescripción de la prueba no disponibles en un hospital comarcal o local, tales como centros especializados en cáncer o unidades especializadas de neurocirugía.
- Hospital general: Aplicación y/o prescripción de la prueba puede ser implantada en cualquier hospital o de manera ambulatoria con equipamiento suficiente para los cuidados generales con ingreso o sin ingreso, procedimientos de día y algo más complejos o pruebas diagnósticas de alta resolución.
- Atención primaria o comunitaria: Aplicación y/o prescripción de la prueba puede ser usada en medicina de familia, medicina general, cuidados no especializados o atención domiciliaria o es un cribado poblacional o un programa de vacunación.
- Información no disponible.

Cuestiones sobre los modelos de prestación:

* 1. ¿Considera las categorías y dominios incluidos adecuados y sus definiciones correctas?

- Sí
- No
- No sabe/no contesta

* 2. ¿Sugiere la inclusión de alguna categoría o dominio adicional para esta sección?

- Sí
- No
- No sabe/no contesta

2.5 ASPECTOS ORGANIZATIVOS

Definición: en esta sección se valora en términos generales las consideraciones necesarias para la implementación de la prueba ómica en el contexto sanitario. En concreto, se estima la demanda esperada de la prueba ómica en estudio y los recursos necesarios para implementar el programa de atención sanitaria relacionado; también debe considerar las posibles barreras a la implementación y los requerimientos adicionales.

CATEGORÍA: Estimación de la demanda prevista de la utilización de la prueba ómica

Definición: descripción de la demanda prevista de la prueba ómica en un intervalo temporal definido (mes, año,...). En esta categoría se incluye:

DOMINIO. Estimación del número de personas candidatas a la prueba ómica intervalo temporal definido, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, así como el número de familiares a los que se realizaría la prueba (si procede).

DOMINIO. Estimación del número de personas a las que se daría asesoramiento genético intervalo temporal definido si esta prueba ómica a estudio implica la necesidad de asesoramiento genético, así como el número de familiares a los que se les daría este asesoramiento (si procede).

DOMINIO. Estimación del número de personas cuyo manejo a nivel de atención sanitaria dentro del sistema sanitario cambiaría en función de los resultados obtenidos de las pruebas ómicas.

DOMINIO. Estimación del número de personas en las que se les adecuaría el tratamiento en función de los resultados obtenidos de las pruebas ómicas, en caso de que se trate de una prueba diagnóstica de acompañamiento del tratamiento.

DOMINIO. Rendimiento de la actividad de la prueba ómica

Definición: Este dominio debe incluir el número de muestras que se podrían procesar y el tiempo de procesamiento por prueba y el análisis de los resultados.

CATEGORÍA: Gestión de los recursos humanos, materiales y de infraestructura

Definición: en esta categoría se debe indicar una estimación de los recursos humanos, materiales y económicos necesarios para implementar la prueba ómica en el sistema sanitario. En esta categoría también se incluye la descripción de la disponibilidad y oportunidad de adquirir estos recursos, siempre y cuando proceda.

DOMINIO: Recursos humanos.

Definición: en este dominio se describe la estimación de necesidades de personal, su preparación y formación específica mínima. En concreto, se determina si es suficiente el personal actual para la implantación/implementación de las pruebas ómicas y demás actividades asociadas (asesoramiento genético, tratamiento y seguimiento) en el sistema sanitario (según el volumen de pruebas estimados en el apartado anterior). En caso de necesitar recursos humanos adicionales, especificarlos. Además, se indica si se requerirá formación adicional del personal ya implicado. En caso afirmativo, se debe especificar el número de personas y el tipo de formación. En este dominio también se indica si los profesionales necesitan estar acreditados de forma oficial para este tipo de análisis.

DOMINIO: Requerimientos mínimos a nivel de infraestructura. En este apartado se incluye la siguiente información:

SUBDOMINIO: Equipamientos e infraestructura requeridos para la utilización efectiva de la tecnología (como, por ejemplo: secuenciadores, termocicladores, etc.)

SUBDOMINIO: Biobancos. En este subdominio se indica si se conservarían las muestras en una seroteca, banco de ADN o cualquier otro tipo de banco de muestras biológicas.

SUBDOMINIO: Origen de los reactivos. Indicar si los reactivos serán de elaboración propia o kits comerciales. En caso de tratarse de kits comerciales, especificar su denominación e indicar si se son aplicables las normas específicas sobre homologación, calidad industrial, seguridad de uso e información a los usuarios y su grado de cumplimiento.

SUBDOMINIO: Análisis adecuados de los resultados de la prueba y plataformas de almacenamiento de los resultados. Por ejemplo, utilización de algoritmos de prueba sugeridos. Indicar si son necesarias plataformas para el almacenamiento y análisis de los datos generados con la prueba (como, por ejemplo: Superordenadores, etc.)

SUBDOMINIO: Guía de interpretación de los resultados para pacientes y familiares.

Indicar si existe o va a ser necesario desarrollar una guía de interpretación de los resultados para personas no familiarizadas con la prueba.

DOMINIO: Administración.

Definición: Este dominio incluye información de la entidad que administra y gestiona la prueba ómica sus resultados (entidad hospitalaria, comunidad autónoma, gobierno nacional).

DOMINIO: Financiación de prueba ómica.

Definición: cómo la financiación en el SNS es pública, este dominio se refiere a si la prueba ómica forma parte o no de la cartera común de servicios y en caso de que así sea estará financiada públicamente sin copago por el usuario.

CATEGORÍA: Otros requisitos organizativos

Definición: en esta categoría se evalúan otros elementos importantes no mencionados anteriormente.

1. Educación de los profesionales implicados directa o indirectamente en la aplicación de la prueba.
2. Difusión de información entre los profesionales.
3. Proceso que garantice el acceso a la atención (poblaciones especiales, zonas remotas, enfermedades raras).
4. Cooperación, comunicación y coordinación.
5. Sistema de garantía de calidad, seguimiento y control.

CATEGORÍA: Barreras a la implementación

Definición: descripción de los principales obstáculos que impidan o dificulten la implementación/implantación de la prueba ómica en nuestro sistema sanitario.

Cuestiones sobre los aspectos organizativos:

*** 1. ¿Considera las categorías y dominios incluidos adecuados y sus definiciones correctas?**

- Sí
- No
- No sabe/no contesta

*** 2. ¿Sugiere la inclusión de alguna categoría o dominio adicional para esta sección?**

- Sí
- No
- No sabe/no contesta

2.6 EVALUACIÓN ECONÓMICA

Definición: esta sección evalúa los análisis de coste-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio. de las pruebas ómicas, en función la evidencia que se encuentre. Se considera necesario la inclusión de estudios que valoren aspectos económicos derivados de la implementación de la prueba ómica a evaluar (uso de recursos, coste unitario o estudios de evaluación económica). Este esta sección incluye:

- Estimación del impacto presupuestario, costes y recursos necesarios para su implementación.
- Eficiencia de la prueba, relación entre los coste y resultados en salud de la prueba evaluada.

Cuestiones sobre la evaluación económica:

*** 1. ¿Considera las categorías y dominios incluidos adecuados y sus definiciones correctas?**

- Sí
- No
- No sabe/no contesta

*** 2. ¿Sugiere la inclusión de alguna categoría o dominio adicional para esta sección?**

- Sí
- No
- No sabe/no contesta

2.7 IMPLICACIONES ÉTICAS, LEGALES Y SOCIALES

Definición: Esta sección evalúa el valor que la sociedad confiere a las intervenciones propuestas, las normas legales específicas relacionadas y el impacto en la vida social del paciente y su familia. La descripción de los impactos éticos, sociales, legales, políticos y culturales, como el acceso del paciente a la prueba en España, y el acceso del paciente a la interpretación adecuada de los resultados, así como el apoyo y el seguimiento.

CATEGORÍA: Aspectos legales y protección de datos.

Definición: Esta categoría incluye los siguientes aspectos:

DOMINIO: Protección de datos ómicos.

Definición: Esta categoría describe toda la normativa existente en relación con protección de datos ómicos, datos sensibles y con legislación específica.

DOMINIO: Otros aspectos legales y normativos.

Definición: Este dominio incluye otros aspectos legales y normativos específicos que estén relacionados con la implementación de la prueba ómica.

CATEGORÍA: Implicaciones éticas

DOMINIO: Comité Ético.

Definición: Este dominio describe si es necesaria la intervención del comité ético en la interpretación de los resultados y/o su transmisión a pacientes o familiares.

DOMINIO: Otros aspectos éticos.

Definición: Este dominio incluye otros aspectos éticos específicos que estén relacionados con la implementación de la prueba ómica (como puede ser la posibilidad de aplicación de la prueba ómica a poblaciones vulnerables).

CATEGORÍA: Percepción social de la prueba ómica

Definición: en esta categoría se describe si es necesaria una educación específica de pacientes, familiares y ciudadanía en los beneficios e implicaciones de la prueba ómica, así como el grado de implementación de esta educación. Este dominio también incluye siempre que sea posible la medición el impacto psicosocial de la devolución de los resultados genómicos a los pacientes.

Cuestiones sobre las implicaciones éticas, legales y sociales:

* 1. ¿Considera las categorías y dominios incluidos adecuados y sus definiciones correctas?

- Sí
- No
- No sabe/no contesta

* 2. ¿Sugiere la inclusión de alguna categoría o dominio adicional para esta sección?

- Sí
- No
- No sabe/no contesta

3 VALORACIÓN GLOBAL

* 1. ¿Sugiere la eliminación de alguna sección o apartado para para la evaluación de pruebas ómicas?

- Sí
- No
- No sabe/no contesta

* 2. ¿Sugiere la inclusión de alguna sección o apartado adicional para la evaluación de pruebas ómicas?

- Sí
- No
- No sabe/no contesta

4 MODELOS DE EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS ÓMICAS

* ¿Podría facilitarnos (si está disponible) enlaces o referencias y/o documentos o guías sobre las metodologías/ modelos de evaluación de pruebas ómicas incluidas las pruebas genéticas o genómicas?

- Sí
- No

Anexo 9. Encuestas dirigidas a los expertos y las asociaciones de pacientes

Procedimientos y métodos de evaluación de pruebas ómicas /medicina personalizada de precisión (MPP)

Los campos marcados con * son obligatorios.

Cláusula de exención de responsabilidad

La Comisión Europea no se hace responsable del contenido de los cuestionarios creados por medio del servicio EUSurvey. La responsabilidad del contenido del cuestionario recae exclusivamente en su creador y gestor. El uso del servicio EUSurvey no implica que la Comisión Europea recomiende ni avale las opiniones manifestadas en ellos.



AETSA-FPS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía- Fundación progreso y Salud) está realizando un análisis de las metodologías de evaluación de las pruebas ómicas que incluyen las pruebas genéticas y genómicas en el marco del plan de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. El propósito principal de esta encuesta es conocer **el punto de vista de los pacientes**, para determinar si los dominios de evaluación propuestos orientados hacia la perspectiva de los pacientes son adecuados y suficientes. Estos dominios son producto de una revisión sistemática de la literatura, donde se han identificado marcos metodológicos para la evaluación de estas pruebas ómicas publicados anteriormente.

La encuesta está dividida en 3 apartados. El **primer apartado** son preguntas relacionadas con sus datos personales y la organización de pacientes a la que pertenece. El **segundo apartado**, y más extenso, trata de las dimensiones de evaluación que hemos desarrollado de forma preliminar procede de los resultados de una revisión sistemática de la literatura e incluye **7 secciones**. Estas secciones están divididas en categorías y estas a su vez en dominios, y estos, en subdominios, siempre y cuando sea oportuno. Estas secciones son las siguientes:

1. Condición clínica y descripción del problema de salud.
2. El test o prueba ómica.
3. Resultados clínicos.
4. Modelos de prestación.
5. Aspectos organizativos.
6. Evaluación económica.
7. Implicaciones éticas, legales y sociales.

En concreto, las preguntas de la encuesta se centrarán en las secciones específicas donde **la perspectiva del paciente adquiere una importancia relevante** que son las siguientes:

- Resultados clínicos (categoría utilidad personal).
- Modelos de prestación.
- Aspectos organizativos.
- Implicaciones éticas, legales y sociales.

Al final de cada una de las secciones se encontrarán dos preguntas de elección única (unirespuesta) en las que puede responder Si/No/No sabe/no contesta accionando el desplegable. En caso de que su respuesta conlleve alguna modificación de la herramienta presentada aparecerá un cuadro de respuesta libre para que pueda redactar los cambios sugeridos.

El **tercer apartado** es una valoración global de las secciones incluídas que están relacionadas con la perspectiva del paciente. Este apartado incluye también dos preguntas de elección única (unirespuesta) en las que puede responder Si/No/No sabe/no contesta accionando el desplegable. En caso de que su respuesta conlleve alguna modificación de la herramienta presentada aparecerá un cuadro de respuesta libre para que pueda redactar los cambios sugeridos.

AETSA le agradecería que dedicará unos minutos a responder a este cuestionario sobre las dimensiones de evaluación desde la perspectiva del paciente.

El cuestionario estará disponible hasta el **26 de enero a las 17:00 CEST**.

Muchas gracias por su tiempo y colaboración.

1 DATOS PERSONALES DE LOS PARTICIPANTES

* Nombre y apellidos:

* email:

Por favor, indique los siguientes datos personales según corresponda.

	Respuesta
*Edad:	<input type="text"/>
*Género (M=Mujer/H=Hombre):	<input type="text"/>

¿Cuál es el nombre de la organización de pacientes a la que pertenece?

* Por favor, añada aquí el nombre de su organización:

* Por favor, añada aquí provincia y comunidad autónoma donde se localiza:

*
¿Cuál es el puesto que desempeña en la organización de pacientes a la que pertenece?

Por favor, añada aquí el puesto/ categoría que desempeña:

2 DIMENSIONES DE EVALUACIÓN

2.1 RESULTADOS CLÍNICOS

Definición: Esta sección incluye las variables de resultados clínicos avalados y referenciados para poder evaluar correctamente la prueba ómica.

CATEGORÍA: Utilidad personal/perspectiva del paciente

Definición: el significado y el valor que una prueba genómica aporta a un individuo desde la perspectiva de ese individuo. La utilidad personal es una categoría amplia que incluye todas las posibles razones personales para realizar la prueba y el efecto personal de la misma, ambos subjetivos y no relacionados con la salud (o indirectamente relacionados con la salud), por ejemplo, mejorar la comprensión de la enfermedad por parte del paciente, permitir la planificación reproductiva y vital, etc. En esta categoría también se incluye resultados negativos que puede tener la prueba y los resultados de esta sobre el paciente (hallazgos incidentales). A diferencia de la utilidad clínica, la utilidad personal no conduce directamente a la mejora de los resultados de salud, sino que tiene un efecto sobre el bienestar general de los individuos.

Las consideraciones sobre la utilidad personal deben ser evaluadas, incluso si sólo se hace en términos cualitativos, con el fin de dar una imagen más completa del valor de una prueba ómica. Los elementos relevantes de la utilidad personal a evaluar serán el autoconocimiento, el conocimiento de la enfermedad, el afrontamiento, la dinámica familiar y la planificación reproductiva y vital.

Cuestiones sobre la utilidad personal:

* 1. ¿Considera esta categoría y su definiciones correcta?

* 2. ¿Sugiere la inclusión de alguna categoría o dominio adicional para esta sección en relación con la perspectiva de los pacientes?

2.2 MODELOS DE PRESTACIÓN

Definición: en esta sección se define el contexto, es decir, el modelo sanitario en el que se ofrecen las pruebas ómicas a las personas y familias que padecen o corren el riesgo de padecer alteraciones ómicas asociados a una enfermedad. Incluye tres aspectos principales:

CATEGORÍA: El itinerario de los pacientes a través de los distintos profesionales

Definición: esta categoría incluye una descripción del circuito asistencial de servicios genómicos, donde se aplica la prueba ómica en la actualidad o donde se aplicaría. Por ejemplo, en esta categoría se podría definir todas las etapas de este circuito:

- Consulta médica con el paciente.
- Discusión con el equipo multidisciplinar.
- Prescripción de la prueba.
- Consentimiento informado al paciente.
- Toma de la muestra.
- Realización de la prueba.
- Recepción de los resultados clínicos y biológicos.
- Interpretación de los resultados en grupo multidisciplinar.
- Informe de la interpretación de los resultados.
- Consulta médica para informar de los resultados al paciente.

Cuestiones sobre los modelos de prestación:

* 1. ¿Considera esta categorías adecuada y su definiciones correcta?

* 2. ¿Sugiere la inclusión de alguna categoría o dominio adicional para esta sección en relación con la perspectiva de los pacientes?

2.3 ASPECTOS ORGANIZATIVOS

Definición: en esta sección se valora en términos generales las consideraciones necesarias para la implementación de la prueba ómica en el contexto sanitario. En concreto, se estima la demanda esperada de la prueba ómica en estudio y los recursos necesarios para implementar el programa de atención sanitaria relacionado; también debe considerar las posibles barreras a la implementación y los requerimientos adicionales.

CATEGORÍA: Estimación de la demanda prevista de la utilización de la prueba ómica

Definición: descripción de la demanda prevista de la prueba ómica en un intervalo temporal definido (mes, año,...). En esta categoría se incluye:

DOMINIO. Estimación del número de personas candidatas a la prueba ómica intervalo temporal definido, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, así como el número de familiares a los que se realizaría la prueba (si procede).

DOMINIO. Estimación del número de personas a las que se daría asesoramiento genético intervalo temporal definido si esta prueba ómica a estudio implica la necesidad de asesoramiento genético, así como el número de familiares a los que se les daría este consejo (si procede).

DOMINIO. Estimación del número de personas cuyo manejo a nivel de atención sanitaria dentro del sistema sanitario cambiaría en función de los resultados obtenidos de las pruebas ómicas.

DOMINIO. Estimación del número de personas en las que se les adecuaría el tratamiento en función de los resultados obtenidos de las pruebas ómicas, en caso de que se trate de una prueba diagnóstica de acompañamiento del tratamiento.

DOMINIO. Rendimiento de la actividad de la prueba ómica

Definición: Este dominio debe incluir el número de muestras que se podrían procesar y el tiempo de procesamiento por prueba y el análisis de los resultados.

CATEGORÍA: Gestión de los recursos humanos, materiales y de Infraestructura

Definición: una estimación de los recursos humanos, materiales y económicos necesarios para implementar la prueba ómica en el sistema sanitario. En esta categoría también se incluye la descripción de la disponibilidad y oportunidad de adquirir estos recursos, siempre y cuando proceda.

DOMINIO: Recursos humanos.

Definición: en este dominio se describe la estimación de necesidades de personal, su preparación y formación específica mínima. En concreto, se determina si es suficiente el personal actual para la implantación/implementación de las pruebas ómicas y demás actividades asociadas (asesoramiento genético, tratamiento y seguimiento) en el sistema sanitario (según el volumen de pruebas estimados en el apartado anterior). En caso de necesitar recursos humanos adicionales, especificarlos. Además, se indica si se requerirá formación adicional del personal ya implicado. En caso afirmativo, se debe especificar el número de personas y el tipo de formación. En este dominio también se indica si los profesionales necesitan estar acreditados de forma oficial para este tipo de análisis.

DOMINIO: Requerimientos mínimos a nivel de infraestructura. En este apartado se incluye la siguiente información:

SUBDOMINIO: Equipamientos e Infraestructura requeridos para la utilización efectiva de la tecnología (como, por ejemplo: secuenciadores, termocicladores, etc.)

SUBDOMINIO: Biobancos. En este subdominio se indica si se conservarían las muestras en una seroteca, banco de ADN o cualquier otro tipo de banco de muestras biológicas.

SUBDOMINIO: Origen de los reactivos. Indicar si los reactivos serán de elaboración propia o kits comerciales. En caso de tratarse de kits comerciales. Especificar su denominación e 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.

SUBDOMINIO: Análisis adecuados de los resultados de la prueba y plataformas de almacenamiento de los resultados. Por ejemplo, utilización de algoritmos de prueba sugeridos. Indicar si son necesarias plataformas para el almacenamiento y análisis de los datos generados con la prueba (como, por ejemplo: Superordenadores, etc.)

SUBDOMINIO: Guía de interpretación de los resultados para pacientes y familiares.

Indicar si existe o va a ser necesario desarrollar una guía de interpretación de los resultados para personas no familiarizadas con la prueba.

DOMINIO: Administración.

Definición: Este dominio incluye información de la entidad que administra y gestiona la prueba ómica sus resultados (entidad hospitalaria, comunidad autónoma, gobierno nacional).

DOMINIO: Financiación de prueba ómica.

Definición: E cómo la financiación en el SNS es pública, este dominio se refiere a si la prueba ómica forma parte o no de la cartera común de servicios y en caso de que así sea estará financiada públicamente sin copago por el usuario.

CATEGORÍA: Otros requisitos organizativos

Definición: en esta categoría se evalúan otros elementos importantes no mencionados anteriormente.

1. Educación de los profesionales implicados directa o indirectamente en la aplicación de la prueba.
2. Difusión de información entre los profesionales.
3. Proceso que garantice el acceso a la atención (poblaciones especiales, zonas remotas, enfermedades raras).
4. Cooperación, comunicación y coordinación.
5. Sistema de garantía de calidad, seguimiento y control.

CATEGORÍA: Barreras a la implementación

Definición: descripción de los principales obstáculos que impidan o dificulten la implementación/implantación de la prueba ómica en nuestro sistema sanitario.

Cuestiones sobre los aspectos organizativos:

* 1. ¿Considera las categorías y dominios incluidos adecuados y sus definiciones correctas?

* 2. ¿Sugiere la inclusión de alguna categoría o dominio adicional para esta sección en relación con la perspectiva de los pacientes?

2.4 IMPLICACIONES ÉTICAS, LEGALES Y SOCIALES

Definición: Esta sección evalúa el valor que la sociedad confiere a las intervenciones propuestas, las normas legales específicas relacionadas y el impacto en la vida social del paciente y su familia. La descripción de los impactos éticos, sociales, legales, políticos y culturales, como el acceso del paciente a la prueba en España, y el acceso del paciente a la interpretación adecuada de los resultados, así como el apoyo y el seguimiento.

CATEGORÍA: Aspectos legales y protección de datos.

Definición: Esta categoría incluye los siguientes aspectos:

DOMINIO: Protección de datos ómicos.

Definición: Esta categoría describe toda la normativa existente en relación con protección de datos ómicos, datos sensibles y con legislación específica.

DOMINIO: Otros aspectos legales y normativos.

Definición: Este dominio incluye otros aspectos legales y normativos específicos que estén relacionados con la implementación de la prueba ómica.

CATEGORÍA: Implicaciones éticas

DOMINIO: Comité Ético.

Definición: Este dominio describe si es necesaria la intervención del comité ético en la interpretación de los resultados y/o su transmisión a pacientes o familiares.

DOMINIO: Otros aspectos éticos.

Definición: Este dominio incluye otros aspectos éticos específicos que estén relacionados con la implementación de la prueba ómica (como puede ser la posibilidad de aplicación de la prueba ómica a poblaciones vulnerables).

CATEGORÍA: Percepción social de la prueba ómica

Definición: en esta categoría se describe si es necesaria una educación específica de pacientes, familiares y ciudadanía en los beneficios e implicaciones de la prueba ómica, así como el grado de implementación de esta educación. Este dominio también incluye siempre que sea posible la medición el impacto psicosocial de la devolución de los resultados genómicos a los pacientes.

Cuestiones sobre las implicaciones éticas, legales y sociales:

* 1. ¿Considera las categorías y dominios incluidos adecuados y sus definiciones correctas?

* 2. ¿Sugiere la inclusión de alguna categoría o dominio adicional para esta sección en relación con la perspectiva de los pacientes?

3 VALORACIÓN GLOBAL

* 1. ¿Sugiere la inclusión de alguna sección o apartado adicional para la evaluación de pruebas ómicas desde la perspectiva del paciente?

* 2. ¿Sugiere la eliminación de alguna sección o apartado para para la evaluación de pruebas ómicas desde la perspectiva del paciente?

