

Estrategias de implementación de la medicina personalizada de precisión en sistemas sanitarios públicos internacionales

Estado del arte

*Strategies for implementing
personalised precision medicine in
international public health systems
State of the art*

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo
Fundación Progreso y Salud

AETSA
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Estrategias de implementación de la medicina personalizada de precisión en sistemas sanitarios públicos internacionales

Estado del arte

*Strategies for implementing
personalised precision medicine in
international public health systems
State of the art*

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

García Sanz, Patricia

Estrategias de implementación de la medicina personalizada de precisión en otros sistemas sanitarios públicos internacionales. Estado del arte/ 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, 2023.

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

Depósito legal: SE 1571-2023

1. Medicina Personalizada 2. Pruebas Genéticas 3. Implementación de Plan de Salud 4. Planes de Sistemas de Salud 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, 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, 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

NIPO: En trámite

Depósito Legal: SE 1571-2023

DOI: <http://www.doi.org/10.52766/MYUN6474>



Cita sugerida: 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.

Estrategias de implementación de la medicina personalizada de precisión en sistemas sanitarios públicos internacionales

Estado del arte

*Strategies for implementing
personalised precision medicine in
international public health systems
State of the art*

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



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. Evaluador
- Lorena Aguilera Cobos. Evaluador
- María Piedad Rosario Lozano. Documentalista
- Juan Antonio Blasco Amaro. Coordinador

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores

Agradecimientos

Este trabajo ha sido revisado por el Dr. Juan de la Haba (MD, PhD, oncólogo médico en hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, profesor titular de medicina en la Universidad de Córdoba y coordinador de investigación clínica de IMIBIC).

AETSA y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

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	13
Listado de abreviaturas	15
Resumen estructurado	21
<i>Executive summary</i>	23
Justificación	25
Introducción	27
Objetivos	33
Metodología	35
Tipo de estudio	35
Búsqueda	35
Selección de los estudios incluidos	36
Encuesta	36
Extracción de los datos	37
Evaluación de la calidad metodológica	37
Representación gráfica del grado de implementación por categoría	37
Resultado	39
Resultado de la búsqueda	39
Descripción general de los estudios incluidos	39
Resultado de la encuesta	49
Descripción de la calidad de los estudios	49
Resultado de los dominios de evaluación de la implementación de la medicina personalizada de precisión	55
Resultado del grado de implementación de la medicina personalizada de precisión por países	58
Discusión	145
Implementación de la medicina personalizada de precisión	145
Medicina genómica: estado actual de los servicios genómicos (pruebas clínicas genéticas)	148
Limitaciones del informe	152
Lagunas del conocimiento	152
Conclusiones	155
Referencias	157
Anexos	175
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	175
Anexo 2. Diagrama de flujo	183

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Descripción de principales ciencias ómicas adaptado de	30
Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos	40
Tabla 3. Resultados de la encuesta a miembros de INAHTA.....	50
Tabla 4. Calidad de todos los estudios incluidos.....	54
Tabla 5. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Nórdicos	98
Tabla 6. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Centroeuropeos	102
Tabla 7. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países de Europa Meridional	106
Tabla 8. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Anglosajones	109
Tabla 9. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Asiáticos	113
Tabla 10. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Otros Países	117
Tabla 11. Iniciativas Internacionales de Medicina Personalizada de Precisión con alcance Mundial	121
Tabla 12. Iniciativas Europeas de Medicina Personalizada de Precisión	126
Tabla 13. Iniciativas Europeas de Medicina Personalizada de Precisión II	130
Tabla 14. Iniciativas de Medicina Personalizada de Precisión Europeas en colaboración con otros Países y África	134
Tabla 15. Organización de la cartera de servicios genómicos en Reino Unido, Australia, Estados Unidos, Italia y Francia	138
Figura 1. Mapamundi donde se representa el grado de implementación de la medicina personalizada de precisión.....	38

Listado de abreviaturas

Abreviaturas Estado del Arte

ACCE: las siglas del inglés “*Analytic validity, Clinical validity, Clinical utility, and Ethical, legal, and social implications*”, que se traducen como “Validez analítica, validez clínica, utilidad clínica e implicaciones éticas, legales y sociales asociadas”.

AETSA: Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

AGENAS: es la abreviatura en italiano de “*Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali*”.

AGHA: acrónimo en inglés de “*The Australian Genomics Health Alliance*”.

AHMAC: acrónimo en inglés de “*Australian Health Ministers’ Advisory Council*”.

AVIESAN : son las siglas en francés de “*Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé*”.

B1MG: es el acrónimo en inglés de “*Beyond One Million Genomes*”.

BIPMed: acrónimo en inglés de “*Brazilian Initiative on Precision Medicine*”.

CanDIG: se refiere al “*Canadian Distributed Infrastructure for Genomics*”.

CAS: acrónimo en inglés de “*Chinese Academy of Sciences*”.

CCM: acrónimo en italiano de “*Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie*”.

CDC: acrónimo en inglés de “*Centres for Disease Control and Prevention*”.

CDRH: acrónimo en inglés de “*Center for Devices and Radiological Health*”.

CDS-KB: acrónimo en inglés de “*Clinical decision support knowledgebase*”.

CFR: son las siglas en inglés de “*Code of Federal Regulations*”.

CIHR: es el acrónimo en inglés de “*Canadian Institutes of Health Research*”.

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

CMS: acrónimo en inglés de “*Centers for Medicare and Medicaid Service*”.

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

CPHIN: es el acrónimo en inglés de “*The Canadian Personalized Healthcare Innovation Network*”.

CPMI: acrónimo en inglés de “*China Precision Medicine Initiative*”.

CRefIX: acrónimo en francés de “*Centre de Référence, d’Innovation, d’Expertise et de Transfert*”.

CUC: acrónimo en inglés de “*Clinical Utility Card*”

DSP acrónimo en inglés de “*Data Sharing Platform*”

EAPM: acrónimo en inglés de “*European Alliance for Personalised Medicine*”

EE. UU.: Estados Unidos.

EGA: acrónimo en inglés de “*European Genomephenome Archive*”

EGAPP: las siglas del inglés “*Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention*”, que se traducen como “Evaluación de las aplicaciones genómicas en la práctica y la prevención”

ELIXIR: acrónimo del inglés “*European life science infrastructure for biological information*”. Se trata de una organización intergubernamental basada en los recursos y servicios de datos existentes en Europa.

ELSI: acrónimo en inglés de “*Ethical, Legal and Social Implications*”: Implicaciones Ética, legales y Sociales.

ENA: acrónimo en inglés de “*European Nucleotide Archive*”

ENRICH: acrónimo del inglés de “*European Network of Research and Innovation Centres and Hubs*”

EPMP: acrónimo en inglés de “*Estonian Personalized Medicine Pilot Project*”

EQA: son las siglas en inglés de “*External Quality Assessment*”

ERA PerMed: acrónimo en inglés de “*European Research Area Network for Personalised Medicine*”

ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

EUPHA: acrónimo en inglés de “*European Public Health Association*”

EVA: acrónimo en inglés de “*European Variation Archive*”

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

FHI: acrónimo en inglés de “*The Norwegian Institute of Public Health (Folkehelseinstituttet, en noruego)*”

FHIR: acrónimo en inglés de “*Fast Healthcare Interoperability Resources*”

FISH: acrónimo en inglés de “*Fluorescence In Situ Hybridization*”

FORGE: acrónimo en inglés de “*Finding of Rare Disease Genes in Canada*”

FTC: acrónimo en inglés de “*Federal Trade Commission*”

G2MC: acrónimo en inglés de “*Global Genomic Medicine Consortium*”

GA4GH: acrónimo en inglés de “*Global Alliance for Genomics and Health*”

GDR: Reglamento General de Protección de Datos.

GENIE: acrónimo en inglés de “*American Association for Cancer Research Project Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange*”

GENISAP *Network*: significa en inglés “*Italian Network for Public Health Genetics*”.

GHGA: acrónimo en inglés de “*The German Human Genome-Phenome Archive*”.

GIGM: acrónimo en inglés de “*Global Implementation of Genomic Medicine*”.

GLH: acrónimo en inglés de “*Genomic Laboratory Hubs*”.

GMA: acrónimo en inglés de “*Genomic Medicine Alliance*”.

GMS: acrónimo en inglés de “*Genomic Medicine Service*”.

GMS: acrónimo en inglés de “*Genomic Medicine Sweden*”.

GoGreece: acrónimo en inglés de “*Genome of Greece*”.

GP2GP: acrónimo en inglés de “*General Practice to General Practice*”, que se traduce como “de médico de cabecera a médico de cabecera”.

GTR: acrónimo en inglés de “*Genetic testing registry*”.

H3Africa: acrónimo del inglés de “*Human Heredity and Health in Africa*”.

HAS: acrónimo en francés de “*Haute Autorité de Santé*”.

HCE: Historia Clínica Electrónica.

HEcoPerMed: acrónimo del inglés “*Healthcare- and pharma-economics in support of the International Consortium for Personalised Medicine – IPerMed*”.

HEE: acrónimo en inglés de “*Health Education England*”.

HNPM: acrónimo en inglés de “*The Hellenic Network of Precision Medicine on Cancer*”.

IA: inteligencia artificial.

ICPerMed: acrónimo en inglés de “*International Consortium for Personalised Medicine*”.

IGSRT: acrónimo en inglés de “*International Genome Sample Resource*”.

IIGM: acrónimo en inglés de “*Italian Institute for Genomic Medicine*”.

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

INCa: acrónimo en inglés de “*The French National Cancer Institute*”.

IPMP: acrónimo en inglés de “*Israel Precision Medicine Partnership*”.

IQWIG: acrónimo en alemán de “*Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*”.

IRUD: acrónimo en inglés de “*Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases*”.

ISS: es la abreviatura en italiano de “*Instituto Superiore di Sanità*”.

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

MBS: acrónimo en inglés de “*Medicare Benefits Schedule*”.

MG: Medicina Genómica.

MLPA: acrónimo del inglés “*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*”.

MPP: Medicina Personalizada de Precisión.

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

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

NHGP: es el acrónimo de “*National Health Genomics Policy Framework*”.

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

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

NIH: acrónimo en inglés de “*National Institutes of Health*”.

NPAAC: acrónimo en inglés de “*The National Pathology Accreditation Advisory Council*”.

NRC: acrónimo en inglés de “*National Research Council*” de EE.UU.

NSHG-PM: acrónimo en inglés de “*Nordic Society of Human Genetics and Precision Medicine*”.

PBAC: acrónimo en inglés de “*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*”.

PERMIT: siglas en inglés del proyecto europeo “*Personalised Medicine Trials*”.

PFMG2025: siglas en francés de “*Plan France Médecine Génomique 2025*”.

PMC: acrónimo en inglés de “*The Personalized Medicine Coalition*”.

pMedGR: acrónimo en inglés de “*Hellenic Network for Precision Medicine*”.

PMI: acrónimo en inglés de “*Precision Medicine Initiative*”.

PRISMA: acrónimo en inglés de “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*”.

RCP-FMG: reuniones de consulta multidisciplinar sobre un determinado grupo de enfermedades con origen genómico.

Regions4PerMed: siglas en inglés del proyecto Europeo “*Interregional Coordination for a Fast and Deep Uptake of Personalised Medicine*”.

SAPHIRE: acrónimo en inglés de “*Securing the Adoption of Personalised Health in Regions*”.

SIENNA: acrónimo del inglés de “*Stakeholder-Informed Ethics for New technologies with high socio-economic and human rights impact*”.

SIGU: Sociedad Italiana de Genética Humana.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

SPHN: acrónimo en inglés de “*Swiss Personalized Health Network*”.

STR: acrónimo en inglés de “*Short Tandem Repeat*”.

TANGO: acrónimo en inglés de “*Technology Assessment of Next Generation Sequencing in Personalized Oncology*”.

UE: Unión Europea.

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

UPD: acrónimo en inglés de “*Uniparental Disomy*”.

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

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

WOS: acrónimo en inglés de “*Web Of Science*”.

Resumen estructurado

Título: Estrategias de implementación de la medicina personalizada de precisión en otros sistemas sanitarios públicos internacionales. Estado del arte.

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

Introducción

La medicina personalizada de precisión (MPP) es un proceso continuo y fundamental que pretende mejorar la eficacia y la eficiencia de la práctica clínica. Esta mejora se consigue con la comprensión de cómo las características biológicas únicas de los individuos y sus contextos sociales y ambientales contribuyen a su salud y enfermedad. La creciente personalización de la medicina se ve facilitada por el desarrollo de la tecnología, el conocimiento y la comprensión científica.

Las tecnologías que son sinónimo de medicina personalizada, como la genómica, merecen una consideración especial en comparación con otras tecnologías que también están contribuyendo a la personalización de la medicina. Esta especial consideración se deriva del impacto que se prevé que tengan en los resultados de los pacientes y a la complejidad de los retos que su aplicación plantea a los sistemas sanitarios.

Objetivo

Este informe presenta una síntesis de evidencia independiente para informar al Ministerio de Sanidad del estado de la adopción de la MPP en la asistencia sanitaria pública de otros entornos internacionales. Esto permitirá, además, llevar a cabo un análisis de situación de la incorporación de la cartera de servicios de genómicas en otros sistemas sanitarios, así como sus metodologías de evaluación, y la generación de un marco de implementación en España.

Método

Revisión sistemática de la literatura desde enero de 2016 a febrero de 2022 respondiendo al objetivo previamente planteado y siguiendo las recomendaciones de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), utilizando bases de datos electrónicas: *Medline*, *Embase*, *Web of Science*. Además, se llevó a

cabo una búsqueda secundaria que consistió en la exploración de los sitios web de los Ministerios de Salud, los documentos políticos publicados, las directrices nacionales, así como los sitios web de las principales agencias gubernamentales y organizaciones de investigación involucradas en la evaluación de las pruebas genéticas. Por último, se realizó una encuesta a los miembros de *The International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) sobre la implementación de la cartera de servicios genómicos en el contexto de la MPP en sus sistemas nacionales de salud.

Resultados

Se han obtenido un total de 42 dominios para determinar el estado de la implementación de la MPP. Estos dominios, a su vez, se han sido dividido en 12 categorías con opciones de múltiple respuesta. Se ha analizado el estado de implementación de la MPP en un total de 31 países divididos en 6 áreas geográficas (Europa central, Europa meridional, países de origen anglosajón, países nórdicos, países asiáticos y otros países) y en 26 iniciativas internacionales.

Este análisis muestra un grado de implementación desigual y heterogéneo entre los diferentes países. Cabe destacar que las estrategias de implementación de MPP más desarrolladas, dentro de un sistema público de salud, son las de Australia y Reino Unido, siendo las que presentan una cartera de servicios genómicos con un mayor grado de integración en sus sistemas sanitarios.

Conclusiones

Los países analizados que presentan una adopción de la MPP más desarrollada en sus sistemas sanitarios, tienen una serie de características comunes, ya implementadas, en curso o previstas. Estos aspectos suelen estar recogidos en una estrategia de MPP o en su defecto, de medicina genómica (MG), ya sea en forma de un plan nacional específico o como parte de los planes nacionales de salud en línea con los marcos internacionales existentes.

Executive summary

Title: Strategies for implementing personalised precision medicine in other international public health systems. State of the art.

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

Introduction

The personalised precision medicine (PPM) is an ongoing and fundamental process that aims to improve the effectiveness and efficiency of clinical practice. This improvement is achieved by understanding how the unique biological characteristics of individuals and their social and environmental contexts contribute to their health and disease. The increasing personalisation of medicine is facilitated by the development of technology, knowledge and scientific understanding.

Technologies that are synonymous with personalised medicine, such as genomics, deserve special consideration in comparison with other technologies that are also contributing to the personalisation of medicine. This special consideration underlies the impact they are expected to have on patient outcomes and the complexity of the challenges their application poses to healthcare systems.

Objective

This report presents an independent evidence synthesis to inform the Ministry of Health on the state of adoption of PPM in public healthcare in other international settings. This will also allow a situational analysis of the incorporation of the genomic services portfolio in other healthcare systems, as well as their evaluation methodologies, and the generation of a framework for implementation in Spain.

Methods

Systematic review of the literature from January 2016 to February 2022 in response to the previously stated objective and following the recommendations of the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) statement, using electronic databases: *Medline, Embase, Web of Science*. A secondary search was also carried out, which consisted of exploring the websites of Ministries of Health, published

policy documents, national guidelines, as well as the websites of the main government agencies and research organisations involved in the evaluation of genetic testing. Finally, a survey was conducted among members of *The International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) on implementing the portfolio of genomic services in the context of PPM in their national health systems.

Results

A total of 42 domains were obtained for the evaluation of PPM implementation. These domains, in turn, have been divided into 12 categories, and for which there are multiple response options. In total, the state of implementation of PPM in 31 countries (divided into 6 geographical areas: Central Europe, Southern Europe, Anglo-Saxon countries, Nordic countries, Asian countries and other countries) and 26 international initiatives were analysed.

This analysis displays an uneven and heterogeneous degree of implementation across countries. It should be noted that the most developed PPM implementation strategies, within a public health system, are those of Australia and the United Kingdom, which have a portfolio of genomic services with more integration in their health systems.

Conclusions

The countries analysed that have a more developed adoption of PPM in their health systems have several features in common, which are already implemented, ongoing or planned. These aspects are usually included in a PPM strategy or, alternatively, a genomic medicine (GM) strategy, either in the form of a specific national plan or as part of national health plans in line with existing international frameworks.

Justificación

La MPP supone un cambio en el paradigma de la atención sanitaria, ya que ofrece estrategias de prevención y tratamiento a medida para grupos definidos de individuos. La MPP debe considerarse una evolución de la medicina, más que una revolución. Las ciencias ómicas y el avance en la tecnología de datos están contribuyendo en gran medida a esta evolución. Sin embargo, las propias características intrínsecas de estas tecnologías contribuyen a que el avance en la implementación de MPP sea desigual, quedando aún muchos retos que superar.

Estas desigualdades hacen fundamental la definición de un marco de evaluación de la implementación que nos permita el análisis de la situación de la incorporación de la MPP, y en particular, el estado actual de la cartera de servicios de genómica (como ciencia ómica de referencia) en los sistemas sanitarios de otros países. Por lo tanto, el conocimiento del estado actual de las diferentes estrategias seguidas ayudará a desarrollar nuestros propios procedimientos de implementación y de evaluación de la metodología.

Introducción

Las últimas décadas han traído consigo grandes avances en materia de salud, con diversas intervenciones que aumentan la longevidad, reducen el sufrimiento y promueven la eficacia y la eficiencia de la asistencia sanitaria. Con la combinación de los continuos desarrollos (bio)tecnológicos y la necesidad de una toma de decisiones centrada en la persona, la medicina ha llegado a una era en la que una mayor personalización es posible y necesaria. En este contexto surgen los términos medicina personalizada y medicina de precisión. Términos que están muy relacionados entre sí, ya que ambos se refieren al uso de características únicas de los pacientes para seleccionar el mejor tratamiento¹. Sin embargo, no existe consenso universal en su definición, utilizándose ambos términos, indistintamente.

La *European Alliance for Personalised Medicine* (EAPM) define la **medicina personalizada** como un enfoque dirigido a la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en base al perfil específico de un individuo, es decir, teniendo en cuenta la heterogeneidad genética entre los individuos, el medio ambiente y el estilo de vida, incluida la dieta. Sin embargo, muchas veces se asume erróneamente que, debido a la naturaleza del término “personalizada”, la medicina personalizada desarrolla tratamientos únicos para cada individuo, y esto no siempre es así.

Por otro lado, según el *National Research Council* (NRC) de EE. UU.² y la *Precision Medicine Initiative* (PMI)³, la **medicina de precisión** se define como un enfoque emergente para el tratamiento y prevención de las enfermedades que conlleva una adaptación a las características individuales de cada paciente. Sin embargo, en esta definición se incluye además la capacidad de clasificar a los pacientes en subpoblaciones basada en perfiles complejos y multimodales que utilizan datos biológicos (ciencias ómicas), clínicos, de imagen, ambientales (microbioma, exposoma) y datos de dispositivos (sensores portátiles y datos sobre el estilo de vida)^{4,5}. Esto es lo que se conoce como **medicina estratificada**, ya que permite aplicar intervenciones preventivas o terapéuticas en aquellos grupos de pacientes con características en común que obtendrán un beneficio de estas, evitando el gasto innecesario y posibles efectos secundarios a aquellos que no lo obtendrán⁴.

En este contexto, queremos hacer mención también al término **medicina preventiva personalizada o de precisión** cuyo objetivo principal es la optimización de las estrategias preventivas teniendo en cuenta las características del individuo mientras este se encuentra en buen estado

de salud (prevención primaria) o en las primeras etapas de la enfermedad (prevención secundaria). Para ello, combina los datos epidemiológicos de la medicina preventiva clásica con los datos proporcionados por las tecnologías ómicas, permitiendo calcular así, el riesgo a sufrir una enfermedad y en función de éste, aplicar un correcto tratamiento preventivo (preciso). Sin embargo, la incorporación real en la sanidad de estas estrategias preventivas basadas en la medicina preventiva personalizada requiere análisis que demuestren su utilidad clínica y análisis de coste-efectividad que valoren el balance coste-beneficio que conllevaría la implementación de estas estrategias en la atención sanitaria⁶.

En el presente informe consideramos todos estos términos con el fin de reconocer la evolución de la terminología. De esta forma, definimos la **medicina personalizada de precisión** (MPP) como la identificación y aplicación del abordaje preventivo, diagnóstico y terapéutico más efectivos para cada paciente, utilizando como herramienta la medicina de precisión. Esta última constituye una nueva frontera en la atención sanitaria que combina **las ciencias ómicas**, el análisis de grandes datos y la salud de la población⁴.

Además, este nuevo enfoque de MPP conlleva implícito el concepto de **medicina participativa**, la cual se refiere a la participación de paciente en la toma de decisiones. El individuo debe ser consciente de la responsabilidad que tiene en el cuidado de su propia salud, por eso es fundamental involucrar al paciente y hacerle ver que es parte clave del proceso. Todo esto está englobado en el marco P4, propuesto originalmente por Leroy Hood para describir el modo en que la medicina de precisión permite ofrecer una atención preventiva, predictiva, personalizada y participativa, con el objetivo de determinar los tratamientos más adecuados para cada paciente⁷. 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.

La MPP supone un cambio de paradigma tanto conceptual como metodológico en la asistencia sanitaria al incorporar estrategias de diagnóstico y tratamiento más eficaces y seguras, aportando soluciones para garantizar la sostenibilidad de los sistemas sanitarios, ya que también reducen los costes⁸. En este contexto, las ciencias ómicas desempeñan un papel crucial en el desarrollo 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, con la excepción de la genómica, debido a su mayor desarrollo e implementación respecto al resto de ciencias ómicas^{9, 10}. La **medicina genómica (MG)**, otro concepto clave que se considera en este informe, se define como el uso de la información genómica de un individuo como parte de su atención clínica (por ejemplo, para la toma de decisiones diagnósticas o terapéuticas)¹¹. Aunque esta definición abarca tanto las enfermedades complejas mendelianas como las multi-génicas, la MG está evolucionando hacia el análisis y el uso de múltiples variantes simultáneamente en la atención clínica. Esto es posible gracias a una expansión en los conocimientos y técnicas de medición mejoradas que permiten un enfoque más holístico para incorporar los hallazgos genómicos en la atención al paciente¹².

En este contexto de aplicabilidad de la MG, es donde surge la necesidad de desarrollar e implementar **servicios nacionales de genómica**. En concreto, algunos países han desarrollado estrategias de implementación de estos servicios. En términos generales, en estas estrategias se determina que estos servicios deben estar centralizados y diseñados para que funcionen con normas y protocolos comunes. También contemplan que su correcto funcionamiento se lleve a cabo con el apoyo de redes nacionales de laboratorios y directorios de pruebas genómicas. Estas últimas pueden abarcar el uso de todas las tecnologías, desde la secuenciación de un solo gen hasta la de todo el genoma. Además, estas estrategias determinan que estos servicios genómicos necesitan apoyarse en una infraestructura informática que implica mecanismos de almacenamiento, análisis e intercambio de datos, y en última instancia, los procesos de interpretación clínica. Estas estrategias suelen incluir el desarrollo de asociaciones con el mundo académico y la industria para aprovechar y apoyar el desarrollo de una base de conocimientos genómicos¹³.

Por otro lado, cabe destacar que existen tantas ciencias ómicas como elementos biológicos o moleculares susceptibles de ser estudiados por estas tecnologías y, en general, se nombran añadiendo el sufijo “-ómica” al conjunto de moléculas y elementos estudiados. En concreto, el análisis de la información derivada de las ciencias ómicas 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 interindividuales¹⁴. Brevemente, en la Tabla 1 describimos las principales ciencias ómicas:

Tabla 1. Descripción de principales ciencias ómicas adaptado del informe de la Fundación Instituto Roche⁶

Ciencia Ómica	Definición
Genómica	Estudio del conjunto del material genético presente en un organismo
Farmacogenómica	Estudio de los genes que afectan a la respuesta de una persona a determinados fármacos
Nutrigenómica	Estudio de la interacción entre genes y nutrientes
Transcriptómica	Estudio de los perfiles de expresión de los ARN mensajeros, los microARNs y otros ARN no codificantes
Epigenómica	Estudio de los elementos que controlan la expresión génica sin modificar la secuencia de nucleótidos del ADN
Proteómica	Estudio del set completo de proteínas expresadas en un organismo en un tiempo determinado y particular de cada tipo celular o tisular
Metabolómica	Identificación y cuantificación de productos metabólicos de pequeño tamaño (metabolitos) de un sistema biológico (célula, tejido, fluido biológico u órgano)
Lipidómica	Estudio y caracterización del conjunto de los lípidos celulares, las moléculas con las que interactúa y sus funciones en el organismo
Secretómica	Estudio de las moléculas orgánicas y compuestos inorgánicos secretados por las células, tejidos u órganos. Estudio de las interacciones moleculares en un sistema biológico
Interactómica	Estudio de las interacciones moleculares en un sistema biológico
Citómica	Estudio de la colección de procesos celulares complejos y dinámicos subyacentes a los procesos fisiológicos, así como de la diversidad funcional y estructural de conjunto de células de un organismo
Fenómica	Estudio del conjunto de los fenotipos (descripciones físicas) expresados por una célula, resultado de la interacción del genotipo y el ambiente
Exposómica	Estudio del conjunto de factores ambientales a los que se expone una persona a lo largo de su vida
Metagenómica	Estudio del conjunto de microorganismo de una muestra ambiental para proporcionar información de la diversidad ecológica de un ambiente determinado, mediante la obtención secuencias del genoma de los diferentes microorganismos que componen la comunidad

La revolución tecnológica en el campo de generación, procesamiento y análisis de datos de alto rendimiento en salud, desde historias clínicas a estos datos ómicos, con herramientas de inteligencia artificial (IA) y el conocimiento derivado de los mismos es otro de los hitos que ha contribuido al desarrollo de la MPP^{14,15}.

A pesar de estos grandes avances tecnológicos y científicos en el ámbito de la medicina, existen importantes obstáculos para la aplicación de la MPP generalizada en la práctica clínica.

- En primer lugar, se necesita generar y apoyar un movimiento estratégico destinado a demostrar el valor del enfoque de la MPP, para ellos son necesarios marcos de evaluación¹⁶.
- En segundo lugar, es necesario generar y recoger datos genómicos y otros datos moleculares más amplios en la atención sanitaria rutinaria para utilizarlos en la investigación, ya que su uso se sigue considerando excepcional y no fundamental. Esto conduce a que, en muchas enfermedades, y en las fases más tempranas de las mismas, la recopilación de datos necesaria para impulsar el enfoque de la MPP sigue siendo inadecuada. Además, se requiere el acceso a estos datos de pacientes a gran escala, detallados y de diferentes fuentes para avanzar en la comprensión de las enfermedades. Los datos no siempre se recopilan de forma adecuada, ya que muchas veces no suelen estar bien estructurados para poder compararlos, y suele existir una falta de interoperabilidad entre las bases de datos y los sistemas de gestión de las historias clínicas electrónicas (HCE)¹⁷⁻²⁰. Así mismo, el intercambio y el análisis de datos no es una prioridad estratégica. Tampoco existen directrices claras para dar prioridad a la recopilación sistemática de datos, en consonancia con la normativa sobre privacidad, adoptando los principios FAIR (que los datos sean fáciles de encontrar, accesibles, interoperables y reutilizables)²¹.
- En tercer lugar, los conocimientos generados del análisis de estos datos deben incorporarse a directrices, protocolos adaptados y sistemas de apoyo a la toma de decisiones en la práctica clínica. Para ello, es fundamental que los profesionales sanitarios estén formados, motivados y que comprendan el valor que puede alcanzar la MPP.
- Por último, para que se aceleren los descubrimientos en MPP y se adopten los servicios basados en ella, es necesario que participen los ciudadanos, no sólo los pacientes. Aunque para algunos aspectos de la ciencia es importante disponer de datos de individuos en el contexto clínico, los datos de personas sanas procedentes de diversas comunidades son fundamentales para comprender la continuidad de la salud.

Además, todos estos factores que habrá que tener en cuenta para hacer realidad la implementación de la MPP variarán según la singularidad de la enfermedad, el entorno de la práctica y el contexto regional que se considere. El desarrollo de MPP y su aplicación inicial deben funcionar dentro de los marcos existentes en cada país. Por lo tanto, es importante que comprendamos las consideraciones que afectan a las diferentes áreas de la enfermedad.

Por todo ello, el éxito de la MPP o la MG, en particular, para transformar la salud de una población exige algo más que la disponibilidad de pruebas de diagnóstico o cribado²². Su plena implementación plantea importantes retos

a nivel ético-legal, regulatorio, organizativo y de conocimiento relacionados con la aplicación de aquellas aproximaciones que hayan demostrado su eficacia, efectividad, seguridad y coste-efectividad^{4,23,24}. Por ello, es necesaria una estrategia nacional con una planificación adecuada para que su implementación permita garantizar la calidad técnica, la equidad de los ciudadanos en el acceso a las mejores prácticas, los derechos de pacientes y profesionales y la solvencia del sistema de salud. En los últimos años, varios países están implantando estrategias e iniciativas de MPP o MG a nivel nacional. En muchos casos, dichas estrategias cuentan con el compromiso expreso de sus respectivos gobiernos, un presupuesto específico y un marco de financiación adecuado para su incorporación en el sistema de salud.

El objetivo de este informe es describir el estado de la adopción de la MPP en la asistencia sanitaria pública de otros entornos internacionales. Esto permitirá, además, llevar a cabo un análisis de situación de la incorporación de la cartera de servicios de genómica en otros sistemas sanitarios, así como sus metodologías de evaluación, y la generación de un marco de implementación en España.

Objetivos

Los objetivos de este informe son:

- Identificar los dominios que describen la implementación a nivel nacional de la MPP.
- Proporcionar una visión global del estado del arte de la MPP en los sistemas sanitarios públicos internacionales mediante la identificación de planes (nacionales o internacionales) y metodologías de implementación.
- Describir los servicios de genómica ofertados en otros países.

Metodología

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura desde enero de 2016 a febrero de 2022 respondiendo al objetivo previamente planteado y siguiendo las recomendaciones de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)²⁵.

Búsqueda

Para la revisión de la evidencia científica se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos referenciales *Medline* (Ovid), *Embase* (*Excerpta Medica DataBase*), *WOS* (*SCI Science Citation Index*) y *PubMed* (*Ahead of print/First on line*).

Para la identificación de los estudios se empleará lenguaje controlado (descriptores) y terminología libre (*genomic service, personalized medicine, health national program*), adaptándose la estrategia inicial a la sintaxis de cada base de datos. Estas búsquedas fueron limitadas por fecha a estudios posteriores a 2016. Las estrategias utilizadas están disponibles en el Anexo 1.

Por otro lado, se consultaron 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 genéticas así como las principales webs de agencias europeas: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) y la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS), entre otras. Esta búsqueda es parte esencial de este informe, dado que las bases de datos biomédicas de consulta habitual, no suelen indexar los documentos gubernamentales ni los textos legislativos vigentes que aportan el tipo de datos necesario para el análisis de las estrategias de implementación.

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.

Selección de los estudios incluidos

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 revisores de forma independiente filtraron el resto de las referencias por título y resumen usando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- Intervención: implementación de la MPP y los servicios ómicos en los sistemas sanitarios públicos.
- Diseño: revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, informes técnicos, informes gubernamentales y textos legislativos vigentes.
- Fecha: desde enero de 2016.

Criterios de exclusión

- Intervención: estudios centrados en la implementación de otro tipo de servicios en el sistema sanitario o en la técnica de las tecnologías ómicas.
- Diseño: ensayos clínicos, *abstracts* de congresos, comentarios, editoriales, protocolos de revisiones.
- Fecha: anterior a 2016.

Encuesta

Se elaboró una encuesta consistente en 9 preguntas sobre la implementación de la MPP y la evaluación de las tecnologías ómicas dirigida a los miembros de *INAHTA* (del inglés, *International Network of Agencies for Health Technologies Assessment*) a través del boletín mensual vía email que la secretaria de *INAHTA* envía a todos sus miembros. Dicha encuesta fue publicada en el siguiente sitio web de la Comisión Europea: <https://ec.europa.eu/eusurvey/runner/TGMPPSurvey2022> y estuvo disponible durante 14 días (8 de febrero de 2022-22 de febrero de 2022). Las preguntas están disponibles en el Anexo 2.

Extracción de los datos

La extracción de datos se llevó a cabo por pares independientes. 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 categorías para la evaluación de la implementación de la medicina personalizada y estudios sobre la implementación de la medicina personalizada en los países incluidos en el informe.

Las categorías extraídas para la evaluación de la implementación de la MPP fueron las que se utilizaron posteriormente para analizar el estado de implementación en los países incluidos en este informe. Aplicamos un proceso de consenso y la síntesis temática²⁶ para identificar las categorías y dominios analíticos generales que recogían las dimensiones de medición del valor de implementación de la MPP propuestas en los estudios revisados. El proceso de consenso incluyó un proceso estructurado de clasificación de categorías y dominios, la toma de notas abiertas y el análisis temático de la literatura seleccionada en reuniones y debates llevadas a cabo por el equipo multidisciplinar de AETSA encargado del desarrollo de este informe. La síntesis temática es un método para identificar temas cualitativos en los estudios incluidos en una revisión sistemática.

Evaluación de la calidad metodológica

La calidad de los estudios incluidos se evaluó de forma independiente por dos autores (LAC, PGS) 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 revisiones sistemáticas se usó la herramienta AMSTAR-II²⁷, para la evaluación de la calidad de las revisiones narrativas se usó la herramienta SANRA²⁸, y para la evaluación de la calidad de las entrevistas y paneles de expertos se usó la *checklist* publicada por Humprey-Murto²⁹.

Representación gráfica del grado de implementación por categoría

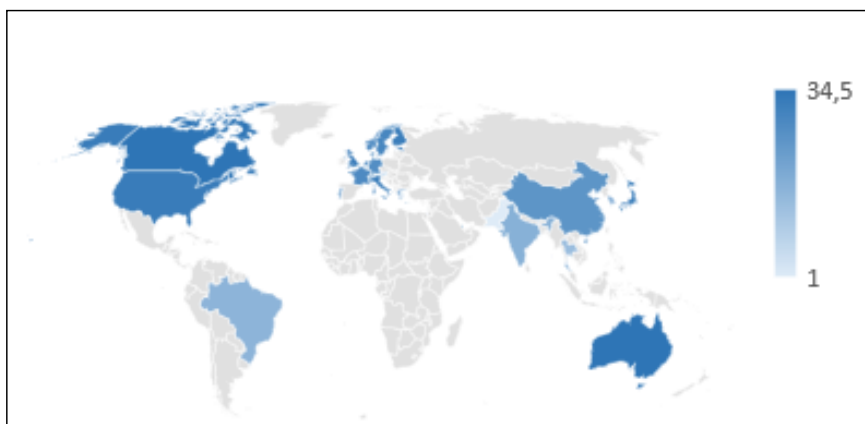
Con la finalidad de conseguir una representación visual del grado de implementación de la MPP a nivel global, se otorgaron valores cuantitativos

a los dominios cualitativos recogidos en la herramienta de evaluación de la MPP desarrollada.

Un total de 37 de los 42 dominios recogidos en la herramienta se tuvieron en cuenta para esta evaluación. Los 5 dominios que fueron excluidos corresponden a la categoría de información básica ya que no son cuantificables con la metodología propuesta. Se sumó un punto por cada uno de los dominios que se encontraron implementados en cada país de estudio, siendo la puntuación máxima por país 37 puntos en el caso de haberse implementado todos los dominios. Si el grado de implementación para uno de los dominios hubiera sido parcial o se hubiera encontrado aún en desarrollo, la puntuación que se habría sumado para ese campo habría sido de 0,5.

Al aplicar esta conversión en nuestra herramienta, se logra obtener una representación gráfica de los niveles de implementación en los países incluidos en el informe, así como una evaluación cuantitativa detallada de dicha implementación.

Figura 1. Representación mundial del grado de implementación de la MPP



Resultados

Resultado de la búsqueda

Un total de 1375 estudios fueron identificados en la búsqueda inicial. Tras eliminar duplicados, se obtuvieron 1368 estudios potencialmente relevantes. Se realizó una primera selección en base a título y resumen, descartándose inicialmente 1255 por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir algunos de los criterios de exclusión. De los 114 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 30 para su análisis en este informe.

A partir de la búsqueda secundaria se identificaron e incluyeron en este informe un total de 184 recursos.

El diagrama de flujo se muestra en el Anexo 2.

Descripción general de los estudios incluidos

Los estudios localizados por búsqueda primaria e incluidos en este informe se pueden dividir en 2 tipos: estudios sobre categorías para la evaluación de la implementación de la MPP^{11, 12, 17-20, 30-39} y estudios sobre la implementación de la MPP en los países contemplados en el informe⁴⁰⁻⁵¹.

En la Tabla 2 se detallan las características generales de los estudios incluidos localizados en la búsqueda primaria para la evaluación de la implementación de la MPP y sobre su estado de implementación en otros países.

Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos

Autor y año	País o área analizadas	Tipo de estudio	Características estudio	Criterios de selección	Número de estudios incluidos	Información extraída	Objetivo
Unim et al. 2019	Global	RS/ Entrevista/ Encuesta	<p>BD: PubMed, Scopus, Web Of Science, Google y Google Scholar. PICO: (i) ¿Qué son los modelos de prestación de servicios genéticos? (ii) ¿Quién presta los servicios genéticos y dónde? (iii) ¿Quién paga los servicios genéticos y cómo? (iv) ¿Cómo se paga a los proveedores? (v) ¿Dónde obtienen información los proveedores y los consumidores? (vi) ¿Cuál es el papel del gobierno? (vii) ¿Cuáles son las cuestiones culturales, éticas y políticas? (viii) ¿Cuáles son los modelos de prestación alternativos? (ix) ¿Qué cambios de política pública necesitamos? (x) ¿Cómo se difunde la información sobre los servicios genéticos? Fecha de la búsqueda: 2015</p> <p>Entrevistas estructuradas con expertos en salud</p> <p>Encuesta a miembros de la EUPHA</p>	<p>Se incluyeron artículos e informes relevantes sobre estudios piloto, mejores prácticas y proyectos financiados inherentes a la prestación de servicios genéticos; provisión de todo tipo de pruebas genéticas por parte de equipos de especialistas en genética y profesionales sanitarios que ejercen en atención primaria o secundaria; intervenciones realizadas en países europeos y extraeuropeos (anglófonos) (Estados Unidos, Canadá, Australia y Nueva Zelanda)</p> <p>Se incluyeron estudios publicados en inglés e italiano entre 2000 y 2015</p> <p>Se excluyeron estudios que sólo informaran sobre servicios de asesoramiento genético; estudios descriptivos en los que las vías de atención no estaban bien definidas; y estudios que no especificaban el tipo de prueba genética considerada</p>	117 artículos, incluyen 148 programas genéticos, que clasifican según ámbito de aplicación, tipo de test, tipo de patología y vía asistencial	Categorías de servicios de genómica/ Categorías de implementación / Información de implementación de países	Evaluar los servicios genéticos en países europeos y no-europeos para identificar y clasificar los modelos de implementación de los test genéticos

Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos (continuación)

Autor y año	País o área analizadas	Tipo de estudio	Características estudio	Criterios de selección	Número de estudios incluidos	Información extraída	Objetivo
Pitini, 2019	ND	RS/Panel expertos (Delphi)	<p>BD: <i>PubMed, Scopus, Web Of Science, Google y Google Scholar</i> y los sitios web de las principales agencias gubernamentales y organizaciones de investigación que participan en la evaluación de las pruebas genéticas. Fecha de la búsqueda: abril 2017</p> <p>Panel de expertos con metodología Delphi 3 rondas; n = 55 miembros de <i>Italian Network of Public Health Genomics (GENISAP)</i>: 34 médicos, 20 biólogos y 1 economista)</p>	Cualquier documento que describiera un marco de evaluación original para las pruebas genéticas	29 estudios incluidos	Categorías de implementación	Identificar y comparar los marcos existentes de evaluación de pruebas genómicas, centrándose especialmente en sus criterios de evaluación (la validez analítica y clínica, la utilidad clínica y aspectos éticos, legales y sociales y económicos)
Pearce <i>et al.</i> 2019	Global	RS	<p>BD: <i>Web of Science y PubMed.</i> Fecha de la búsqueda: abril 2018</p>	<p>La revisión incluyó estudios de investigación primaria y revisiones sistemáticas. La búsqueda no se limitó a los estudios del Reino Unido, ni a países con sistemas sanitarios similares</p> <p>Se excluyeron los artículos que no estaban escritos en inglés. Se excluyeron los editoriales, los comentarios, los resúmenes de conferencias y documentos metodológicos sin presentación de los resultados de la investigación. También se excluyeron los artículos con un enfoque molecular/biológico, trabajos sobre genética peri o prenatal, y los artículos sobre investigación genética</p>	55 (EE. UU. = 29, Reino Unido = 10, Canadá = 4, Holanda = 2, Estonia = 1, Corea del Sur = 1 y Cuba = 1)	Categorías de implementación / Información de implementación de países	Identificación de los dominios clave para implantar la medicina genómica en la práctica clínica rutinaria y evaluación del estado actual del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido para implementar un Servicio de Medicina Genómica

Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos (continuación)							
Autor y año	País o área analizadas	Tipo de estudio	Características estudio	Criterios de selección	Número de estudios incluidos	Información extraída	Objetivo
Kovanda et al. 2021	Global	RS	BD: <i>PubMed, Google, EGA</i> . Fecha de la búsqueda: abril 2020	Proyectos de implementación de la medicina genómica a nivel nacional Se excluyeron proyectos ya concluidos en la fecha de búsqueda, proyectos internacionales, y proyectos que solamente tengan como objetivo la obtención de muestras de secuenciación	41 estudios incluidos de 86 países	Información de implementación de países	Ofrecer una visión general de la información disponible sobre los proyectos genómicos nacionales activos en todo el mundo para identificar las características comunes y las diferencias entre ellos
Chong et al. 2018	Sudeste asiático (Indonesia, Malasia, Singapur y Tailandia)	RN (<i>scope review</i>) / Entrevistas	BD: <i>PubMed, Embase, CINAHL, Cochrane Library y Web Of Science</i> , y literatura gris). Fecha de la búsqueda: enero 2017 Entrevista (n entrevistados = 11: 5 médicos y 6 investigadores)	ND	47 recursos incluidos (38 artículos, 6 guías de organismos gubernamentales y 3 sitios webs)	Categorías de implementación / Información de implementación de países	Describir los enfoques actuales de las políticas y programas en el sudeste asiático para promover la adopción y la aplicación de la MPP, hay que destacar los desafíos y proponer estrategias para el desarrollo futuro
Kurnat-Thoma, 2020	EEUU	RN (<i>scoping review</i>)	BD: <i>PubMed, CINAHL y Google Scholar</i> MeSH terms: <i>Clinical Laboratory Improvement Amendments-certified laboratory genetic tests, health system implementation, genetic test implementation, ELSI, precision medicine/precision health genomic medicine implementation, workforce development, and clinical decision support (CDS)</i>	ND	51 artículos y 29 recursos online	Categorías de implementación / Información de implementación de países	Descripción de las tendencias actuales (2014-2019) en EEUU del uso de pruebas genéticas en el sistema sanitario, de los recursos de educación y formación del personal sanitario en genética/genómica y de las herramientas de implementación de la medicina genómica en la decisión/práctica clínica

Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos (continuación)

Autor y año	País o área analizadas	Tipo de estudio	Características estudio	Criterios de selección	Número de estudios incluidos	Información extraída	Objetivo
Lee & Kim, 2022	Corea del Sur	RN	BD: el Instituto Nacional de Ciencia y Tecnología Corea del Sur	ND	5647 proyectos de I+D relacionados con el MP incluidos	Categorías de implementación / Información de implementación de países	Desarrollo de un marco de innovación global preciso con dimensiones regionales, técnicas y organizativas para establecer la colaboración entre las diferentes partes interesadas, creando así una base para una estrategia nacional global de MP en Corea del Sur
Doyle et al. 2018	EEUU	RN	Redacción en grupo de trabajo con proceso interactivo de 8 miembros de <i>Genomics and Population Health Action Collaborative</i> (GPHAC)	ND	Se identifican 38 medidas para la implementación de la medicina genómica	Categorías de implementación	Desarrollo de un marco organizativo para la implementación de los servicios genómicos, a través de la identificación de amplios dominios de los programas estatales de genómica de la salud pública para la medición de resultados específicos para las actividades de genómica de la salud pública, con un énfasis mayor en síndrome de <i>Lynch</i> , cáncer de colon hereditario y cáncer de mama y ovario hereditario. Estas medidas de la implementación formarán parte de un conjunto de herramientas de salud pública genómica disponible en línea
Long et al. 2021	Australia	RN/ Entrevista/ Encuesta	RN: enfoque cualitativo, exploratorio y en varias etapas Búsqueda de literatura gris, literatura empírica y documentos de <i>Australian Genomics</i> , informes de organizaciones y repositorios web Entrevista: 10 agentes involucrados en el plan de <i>Australian Genomics</i> o de organizaciones asociadas Encuesta: 9 informantes clave en genómica clínica	ND	ND	Información de implementación de países	Trazar un mapa holístico del panorama de la genómica clínica en Australia mediante la elaboración de un gráfico complejo. Utilizando la teoría de los sistemas complejos, lo que permita la identificación de las características clave, los retos y los puntos de apoyo de la aplicación de la genómica clínica

Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos (Continuación)							
Autor y año	País o área analizadas	Tipo de estudio	Características estudio	Criterios de selección	Número de estudios incluidos	Información extraída	Objetivo
Unim <i>et al.</i> 2020	Quebec (Canadá)	Cuestionario	Cuestionario elaborado ad hoc: basado en la revisión de la literatura y el asesoramiento de expertos europeos en genética clínica, evaluación de servicios genéticos y desarrollo de políticas; n = 30 (5 médicos, 16 consejeros genéticos y 9 investigadores)	ND	ND	Información de implementación de países	El objetivo de este estudio es identificar los modelos de prestación de servicios genéticos, políticas para el uso de la genética médica y medidas para evaluar los servicios genéticos en la provincia de Quebec (Canadá)
Manolio <i>et al.</i> 2016	EEUU	RN	BD: 30 institutos y centros del sistema nacional de salud de EE. UU.	ND	ND	Información de implementación de países	Descripción de las iniciativas de investigación en implementación de medicina genómica y difusión del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano y otros grupos Identificación de los obstáculos para la implementación de medicina genómica en el sistema sanitarios de Estados Unidos poniendo el foco en el avance en la ciencia de la medicina y mejorar la eficacia de la asistencia sanitaria
Delnord <i>et al.</i> 2021	Bélgica	Cuestionario/ Encuesta	Cuestionario a coordinadores de <i>next-generation sequencing</i> (NGS) sobre las fases de implementación de ómicas (exploración, instalación, implementación inicial, implementación total y expansión)	ND	ND	Información de implementación de países	Evaluar la implementación del NGS <i>Roadbook</i> en el sistema sanitario belga y el impacto de esta iniciativa en el uso de las NGS en oncohematología
			Encuesta on-line a un grupo de 14 expertos de <i>ComPerMed</i> en vigilancia, el control y la atención del cáncer, consistente en un cuestionario con 28 preguntas agrupadas en 4 categorías (calidad, capacidad de respuesta, compromiso de las partes interesadas e integración del conocimiento). Sistema de puntuación con escala <i>Likert</i> , documentación aportada previamente <i>NGS Roadbook</i>				

Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos (Continuación)

Autor y año	País o área analizadas	Tipo de estudio	Características estudio	Criterios de selección	Número de estudios incluidos	Información extraída	Objetivo
Pritchard et al. 2017	EEUU	Debates en grupo/ Encuestas	Encuesta: Grupo de Trabajo de Sanidad del PMC compuesto por representantes de 49 organizaciones servicios de salud (centros de salud académicos = 19, sistemas de salud comunitarios = 12, organizaciones de apoyo a la prestación de salud=16, y 2 grupos de médicos). Debate: n = 54 participantes, divididos en tres grupos focales (proveedores = 17, industria = 23, pacientes = 14), a cada uno se les planteo una tanda de 5 preguntas diferentes	ND	ND	Categorías de implementación	Identificación áreas que requieren mejoras para la implementación de la MP y las estrategias para abordar estas mejoras analizadas principalmente en las organizaciones sanitarias de EE. UU.
Ricciardi et al. 2017	Global	Debate en grupo	Debate de un grupo de expertos en sanidad, política pública, salud pública, legislación y ética de Europa, EEUU y Canadá sobre el futuro de la asistencia sanitaria, organizado organizado por la <i>Foundation for Genomics and Population Health</i> (PHG)	ND	ND	Categorías de implementación / Información de implementación de países	Descripción de los retos, los beneficios y las consecuencias de la implantación de la asistencia sanitaria personalizada. Identificación de los factores de implantación de MP de los responsables políticos y los profesionales
Chanfrau-Coffinier et al. 2019	EE. UU.	Entrevista	n entrevistados = 57 participantes de la Conferencia de la <i>Veterans Health Administration</i> organizada el 25 agosto 2016 en Arlington, Virginia, (11 administradores/ gestores, 22 clínicos, 6 pacientes/familiares, 5 responsables políticos/pagadores, 13 investigadores)	ND	ND	Categorías de implementación	Desarrollo de un modelo para facilitar la implementación de la medicina de precisión en <i>Veterans Health Administration</i> y otras organizaciones sanitarias
Barash, 2016	Asia	Encuesta	n encuestados = 60 asistentes da la 11ª Conferencia de Asia-Pacífico sobre Genética Humana (APCHG 2015), Hanoi (Vietnam)	ND	ND	Categorías de implementación	Declaración regional de consenso sobre las necesidades para avanzar en la implementación de la MP/genómica en la práctica clínica que pueda ayudar a las organizaciones de financiación y a los responsables políticos a promover el intercambio de beneficios genómicos a nivel mundial

Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos (Continuación)

Autor y año	País o área analizadas	Tipo de estudio	Características estudio	Criterios de selección	Número de estudios incluidos	Información extraída	Objetivo
Agarwal <i>et al.</i> 2021	EE. UU.	Encuesta estructurada	Encuesta estructurada a 4 organizaciones sanitarias de Estados Unidos líderes en MP: dos sistemas de salud comunitarios, una red de distribución y un sistema de salud académico. Las entrevistas se llevaron a cabo de forma doblemente ciega. No se revelan los nombres de las instituciones que fueron entrevistadas	ND	ND	Categorías de implementación	Conocer la forma en que los sistemas sanitarios han adoptado la gestión de proyectos, comprender los retos asociados a la integración clínica de la gestión de proyectos y desarrollar una perspectiva sobre el alcance de la adopción de la gestión de proyectos en estas diferentes instituciones. Estas entrevistas fueron la base para identificar los parámetros valorados por las instituciones que están a la vanguardia de la gestión de proyectos y los parámetros clave con los que estas organizaciones miden el nivel de adopción de la gestión de proyectos. A partir de estas entrevistas se definieron ocho criterios de evaluación para el marco: tres de estos criterios reflejan las pruebas realizadas y los datos recogidos para hacer posible la medicina personalizada, y las categorías restantes eran la orientación de las pruebas y la accesibilidad de los datos, el apoyo del liderazgo, la financiación interna, la utilización de los datos y los esfuerzos para compartirlos
Snape <i>et al.</i> 2019	Reino Unido	RN	ND	ND	ND	Información de implementación de países	Implicaciones e impacto de la implantación de las tecnologías NGS y la medicina genómica en el sistema público sanitario de Reino Unido para pacientes, familiares y clínicos. Discutir sobre su integración en el sistema y proporcionar recomendaciones que faciliten la implementación

Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos (continuación)

Autor y año	País o área analizadas	Tipo de estudio	Características estudio	Criterios de selección	Número de estudios incluidos	Información extraída	Objetivo
Lejeune et al. 2021	Francia	RN	ND	ND	ND	Información de implementación de países	Descripción de los retos políticos asociados a la implantación de las pruebas genómicas en Francia y mostrar la necesidad de una evaluación multidisciplinar de la NGS que tenga en cuenta los efectos sanitarios y no sanitarios asociados a la NGS necesarios para su generalización. Descripción del proceso de toma de decisiones en materia de salud pública en Francia
Vrijenhoek et al. 2021	Estonia, Finlandia y Holanda	RN (<i>scope review</i>)	ND	ND	ND	Categorías de implementación / Información de implementación de países	Proporcionar una visión general de los servicios genéticos ofertados en Estonia, Finlandia y Holanda y considerar el impacto de hechos históricos y recientes en el desarrollo de la genética clínica. Describir las características claves de los servicios genómicos en los 3 países e identificar semejanzas y diferencias entre los sistemas a nivel de cultura, estructura y práctica clínica, y cómo esto influye en su futuro desarrollo
Horgan & Lal, 2018	Europa	RN (<i>policy statement</i>)	ND	ND	ND	Información de implementación de países	Descripción de las cuestiones de MP relacionadas con el desarrollo, la inversión, los factores de riesgo, las pruebas y la aprobación, desde el punto de vista de la industria, del evaluador y del responsable de la toma de decisiones o del pagador. Análisis de estas cuestiones en la red de la Alianza Europea para la Medicina Personalizada
Burns et al. 2019	Australia	RN	ND	ND	ND	Categorías de implementación / Información de implementación de países	Consideraciones clave para integrar con éxito las tecnologías genómicas en los sistemas sanitarios. Descripción de la implementación efectiva y sostenible de las pruebas genómicas dentro de las áreas estratégicas prioritarias del Marco de Política Nacional de Genómica Sanitaria de Australia
Pastorino et al. 2021	ND	RN	ND	ND	ND	Categorías de implementación / Información de implementación de países	Descripción de las cuestiones éticas planteadas en la transición de la medicina del siglo XX hacia la MPP y de cómo pueden estas cuestiones afectar a su eficacia o eficiencia, así como los mecanismos para mitigar estos efectos

Tabla 2. Descripción general de los estudios incluidos (continuación)

Autor y año	País o área analizadas	Tipo de estudio	Características estudio	Criterios de selección	Número de estudios incluidos	Información extraída	Objetivo
Whitsel <i>et al.</i> 2019	EE. UU.	RN	ND	ND	ND	Categorías de implementación / Información de implementación de países	Hay que destacar el importante papel del gobierno estadounidense, en las diferentes etapas de desarrollo de la MP (desde la ciencia básica hasta la traslación) en sus diferentes niveles organizativos. Incentivar la colaboración entre entidades públicas, privadas y organizaciones sin ánimo de lucro
Mulder, 2017	África	RN	ND	ND	ND	Información de implementación de países	Contexto de la implementación actual de la MP en África, iniciativas de MP y futuros retos para la implementación y traslación real de la MP en el continente
Qoronfleh <i>et al.</i> 2020	Qatar	RN (<i>policy statement</i>)	ND	ND	ND	Información de implementación de países	Análisis en detalle las cuestiones relacionadas con el desarrollo continuo, la inversión sostenida, los factores de riesgo, las pruebas y la aprobación de las innovaciones sanitarias para una mejor estrategia y un proceso más rápido de implementación de la MP en Qatar
Riaz <i>et al.</i> 2019	Pakistán	RN	ND	ND	ND	Información de implementación de países	Retos y oportunidades para la implementación de la MP en países en desarrollo, enfocado en Pakistán. Proponer recomendaciones prácticas para los primeros pasos de implementación de la MP
Sirisena <i>et al.</i> 2016	Sri Lanka	Estudio casos de implementación	3 casos de estudio	ND	ND	Información de implementación de países	Descripción de las primeras experiencias y retos para la integración de la medicina genómica en la rutina clínica en Sri Lanka
Chakrabarty <i>et al.</i> 2015	India	RN	ND	ND	ND	Información de implementación de países	Descripción de la situación de implementación actual de la MP en India en el contexto internacional, retos futuros para la implementación y aspectos éticos y sociales
Traversi <i>et al.</i> 2021	Italia	RN	ND	ND	ND	Información de implementación de países	Visión general de las ómicas en la sanidad pública italiana. Visión de los profesionales, los ciudadanos y de los departamentos regionales
Bilkey <i>et al.</i> 2019	Global	RN	ND	ND	ND	Categorías de implementación / Información de implementación de países	Descripción de las aplicaciones de la atención sanitaria genómica, su alcance y los retos éticos, legales y sociales que plantean en las distintas fases del ciclo de desarrollo países

EEUU: Estados Unidos; n: número; RN: revisión narrativa, Fundación PHG: *Public Health Genomics Foundation*; ND: no descrito; BD: bases de datos; ELSI: *ethical, legal and social implications*; CDS: *clinical decision support*; VHA: *Veterans Health Administration*; MP: medicina personalizada; GENISAP: *Italian Network for Public Health Genomics*; NGS: *next-generation sequencing*; EUPHA: *European Public Health Association*; ComPerMed: *Personalised Medicine Commission*; CINAHL: acrónimo en inglés de *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*

Resultado de la encuesta

Las 9 preguntas planteadas en la encuesta y publicadas en la web <https://ec.europa.eu/eusurvey/runner/TGMPPSurvey2022> fueron respondidas por 3 participantes miembros de 3 agencias diferentes pertenecientes al consorcio INAHTA: KCE de Bélgica, *Adelaide Health Technology Assessment* (AHTA) de Australia y *Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali* (AGENAS) de Italia.

Las cuestiones planteadas se pueden dividir en 2 secciones: preguntas relativas a la implementación de la MPP en los países de los participantes (preguntas de la 2 a la 5) y preguntas relativas a la evaluación de las tecnologías ómicas (preguntas de la 6 a la 9). Dos de los participantes respondieron a las 9 cuestiones, y el tercer participante contestó únicamente a las preguntas relativas a la evaluación de las tecnologías ómicas.

El bajo número de participantes no permite hacer un análisis de los diferentes grados de implementación ni de las diferencias entre las metodologías de evaluación de estas tecnologías. Aunque sí aportaron nueva documentación, y permite dar una visión general de la gran heterogeneidad tanto en el grado de implementación como en la evaluación que existe entre países.

En la Tabla 3 se detallan las preguntas y las respuestas obtenidas al cuestionario.

Descripción de la calidad de los estudios

Se evaluó la calidad de los estudios incluidos con diferentes herramientas según el tipo de estudio: AMSTARII²⁷ para revisiones sistemáticas, SANRA²⁸ para revisiones narrativas y *checklist* propuesta por Humphrey-Murto²⁹ para las entrevistas y paneles de expertos. En el caso de revisiones que incluyeran además entrevistas o paneles de expertos, se evaluaron por separado ambos elementos.

La calidad de las revisiones sistemáticas osciló, según los criterios de la herramienta AMSTARII, entre moderada y críticamente baja, sin alcanzar ninguna de las revisiones incluidas la calidad alta que es la máxima para esta herramienta. La calidad de las revisiones narrativas osciló, según los criterios de la herramienta SANRA, entre las puntuaciones 12 y 5, siendo la puntuación máxima posible un 12 para esta herramienta. La calidad de las entrevistas y paneles de expertos osciló, según la *checklist* publicada por Humphrey-Murto, entre las puntuaciones 11 y 3, siendo la puntuación máxima posible para esta herramienta de 11. No se excluyeron estudios por motivos de baja calidad. (Tabla 4: Calidad de todos los estudios incluidos).

Tabla 3. Resultados de la encuesta a miembros de INAHTA			
Pregunta de la encuesta	Respuesta participante 1	Respuesta participante 2	Respuesta participante 3
1. Nombre de la organización en la que trabaje	KCE. Bélgica	<i>Adelaide Health Technology Assessment (AHTA). Australia</i>	<i>Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS). Italia</i>
2. ¿Conoce los procedimientos para la implementación de la medicina personalizada en los servicios de genómica del sistema sanitario de su país?	Sí	No	Sí
3. ¿Está involucrado en los planes para la implementación de la medicina personalizada en los servicios de genómica del sistema sanitario de su país? *En caso afirmativo añada tu papel aquí	Sí. Orientaciones generales y de HTA para la implementación de pruebas/terapias combinadas	No	Sí. Agencia encargada de producir información de HTA para apoyar el proceso de toma de decisiones
4. ¿Podría explicar brevemente los procedimientos para la implementación de la medicina personalizada en el sistema sanitario de su país?	La atención se centró en los fármacos dirigidos a la oncología y en asegurarse de que el diagnóstico complementario estuviera disponible a tiempo y fuera reembolsado y de calidad garantizada	NA	Evaluación de HTA para apoyar a un grupo técnico designado por el Ministerio de Salud que produce un documento técnico. Este documento técnico ha recibido el Nivel Mínimo de Asistencia del SNS italiano. Este grupo solicita que se apruebe la solicitud de actualización del nivel mínimo de asistencia para producir una recomendación. A continuación, el Ministerio de Sanidad, de acuerdo con el Ministerio de Hacienda, iniciará el proceso legislativo para introducir nuevos servicios
5. ¿Podría facilitarnos (si está disponible) enlaces o referencias y/o documentos o archivos sobre los procedimientos de incorporación de nuevas pruebas genéticas a la cartera de servicios del sistema sanitario de su país?	https://www.inami.fgov.be/fr/professionnels/etablisements-services/laboratoires/Pages/remboursement-medicaments-personnalisés-companion-diagnostics.aspx	NA	https://www.salute.gov.it/portale/lea/menuContenutoLea.jsp?lingua=italiano&area=Lea&menu=aggLea

Tabla 3. Resultados de la encuesta a miembros de INAHTA (continuación)

Pregunta de la encuesta	Respuesta participante 1	Respuesta participante 2	Respuesta participante 3
6. ¿Conoce las metodologías de evaluación de las pruebas genéticas para su incorporación en el sistema sanitario de su país?	Sí	Sí	Sí
7. ¿Está involucrado en la evaluación de las pruebas genéticas para su incorporación en el sistema sanitario de su país? *En caso afirmativo añada su papel aquí	Sí. Evaluación y orientación general	Sí. AHTA participó en el desarrollo de las metodologías y directrices para la evaluación de tecnologías codependientes (es decir, medicamentos y diagnósticos complementarios) en Australia. La AHTA también participó en las últimas actualizaciones de las directrices del Comité Asesor de Prestaciones Farmacéuticas para las presentaciones y las directrices del Comité Asesor de Servicios Médicos, que incluyen orientaciones para la evaluación de las tecnologías codependientes. Esta última incluye también orientaciones para la evaluación de las pruebas genéticas en general	Sí. Agencia encargada de producir información de HTA para apoyar el proceso de toma de decisiones

Tabla 3. Resultados de la encuesta a miembros de INAHTA (continuación)

Pregunta de la encuesta	Respuesta participante 1	Respuesta participante 2	Respuesta participante 3
<p>8. ¿Podría explicar brevemente los métodos de evaluación de las pruebas genéticas en el sistema sanitario de su país?</p>	<p>La lista de pruebas para enfermedades hereditarias se determina en consenso por los centros de genética médica. Existen clases de reembolso separadas en función de la complejidad de las pruebas. Para las alteraciones genéticas adquiridas en oncología también hay un reembolso basado en la complejidad; pero la inclusión de las pruebas se discute en una comisión de diagnóstico de compañía en RIZIV-INAMI</p>	<p>Dado que, por lo general, se carece de pruebas sobre los resultados directos de las pruebas en la salud, se utiliza un enfoque de pruebas vinculadas para evaluar las pruebas genéticas en Australia. Esto implica una evaluación de la exactitud de las pruebas, si las pruebas dan lugar a un cambio en el tratamiento de los pacientes y cuál es el efecto del cambio en el tratamiento. Sobre esta base, se hace una afirmación clínica. Si la afirmación es de mayor eficacia y seguridad, también se realiza un análisis de coste-eficacia (preferiblemente un análisis de coste-utilidad)</p> <p>En el caso de las tecnologías codependientes, los métodos suelen ser similares. Cuando no se dispone de ensayos controlados aleatorios directos para informar sobre el efecto del cambio de tratamiento (es decir, el beneficio de la terapia dirigida), y sólo se utilizan pruebas de un solo brazo que comparan una población positiva al biomarcador con el nuevo tratamiento con una población no seleccionada tratada con el comparador, entonces también se requiere una evaluación del efecto pronóstico del biomarcador para aislar el efecto del tratamiento de cualquier efecto pronóstico</p>	<p>Evaluación de HTA para apoyar a un grupo técnico designado por el Ministerio de Salud que produce un documento técnico. Este documento técnico ha recibido el Nivel Mínimo de Asistencia del sistema sanitario nacional italiano. Este grupo solicita que se apruebe la solicitud de actualización del nivel mínimo de asistencia para producir una recomendación. A continuación, el Ministerio de Sanidad, de acuerdo con el Ministerio de Hacienda, iniciará el proceso legislativo para introducir nuevos servicios en el SNS</p>

Tabla 3. Resultados de la encuesta a miembros de INAHTA (continuación)

Pregunta de la encuesta	Respuesta participante 1	Respuesta participante 2	Respuesta participante 3
<p>9. ¿Podría facilitarnos (si está disponible) enlaces o referencias y/o documentos o archivos sobre las metodologías de evaluación para la incorporación de nuevas pruebas genéticas en la cartera de servicios del sistema sanitario nacional de su país? *Por favor, añada aquí los enlaces o referencias:</p>		<p><i>PBAC Guidelines:</i> https://pbac.pbs.gov.au/ (see <i>Product Type 4 for codependent technologies, specifically:</i> https://pbac.pbs.gov.au/product-type-4-codependent-technologies.html)</p> <p><i>MSAC Guidelines:</i> http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/Documents-for-Applicants-and-Assessment-Groups (véase el Apéndice 8 para las tecnologías codependientes en concreto, teniendo en cuenta que éstas se refieren, en parte, a las orientaciones del PBAC mencionadas anteriormente) y la Sección 2B para los métodos generales de evaluación de las pruebas genéticas.</p> <p>Publicación del personal de AHTA para el desarrollo de métodos para la evaluación de las tecnologías codependientes: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0272989X12452341</p>	<p>https://www.salute.gov.it/portale/lea/menuContenutoLea.jsp?lingua=italiano&area=Lea&menu=aggLea</p>

AHTA: Adelaide Health Technology Assessment; HTA: Health Technologies Assessment; KCE: The Belgian Health Care Knowledge Centre; SNS: Sistema Nacional de Salud; MSAC: Medical Services Advisory Committee, PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

Tabla 4. Calidad de todos los estudios incluidos

Autor y año	Tipo de estudio	Herramienta	Resultado calidad
Kovanda <i>et al.</i> 2021	RS	AMSTAR II	Calidad baja
Pearce <i>et al.</i> 2019	RS	AMSTAR II	Calidad moderada
Pitini, 2019	RS	AMSTAR II	Calidad críticamente baja
Unim <i>et al.</i> 2019	RS	AMSTAR II	Calidad baja
Bilkey <i>et al.</i> 2019	RN	SANRA	8
Burns <i>et al.</i> 2019	RN	SANRA	7
Chong <i>et al.</i> 2018	RN	SANRA	12
Doyle <i>et al.</i> 2018	RN	SANRA	10
Kurnat-Thoma, 2020	RN	SANRA	11
Lee & Kim, 2022	RN	SANRA	12
Pastorino <i>et al.</i> 2021	RN	SANRA	5
Vrijenhoek <i>et al.</i> 2021	RN	SANRA	6
Whitsel <i>et al.</i> 2019	RN	SANRA	5
Snape <i>et al.</i> 2019	RN	SANRA	6
Lejeune <i>et al.</i> 2021	RN	SANRA	10
Mulder <i>et al.</i> 2017	RN	SANRA	4
Riaz <i>et al.</i> 2019	RN	SANRA	8
Chakrabarty <i>et al.</i> 2015	RN	SANRA	4
Manolio, 2016	RN	SANRA	8
Traversi <i>et al.</i> 2021	RN	SANRA	9
Horgan & Lal, 2018	RN (<i>policy statement</i>)	SANRA	10
Qoronfleh <i>et al.</i> 2020	RN (<i>policy statement</i>)	SANRA	7
Long <i>et al.</i> 2021	RN	SANRA	11
Agarwal <i>et al.</i> 2021	Entrevista	Humphrey-Murto	8
Barash, 2016	Encuesta	Humphrey-Murto	4
Chanfrau-Coffinier <i>et al.</i> 2019	Entrevista	Humphrey-Murto	6
Delnord <i>et al.</i> 2021	Encuesta	Humphrey-Murto	8
Pitini, 2019	Panel de expertos	Humphrey-Murto	11
Pritchard <i>et al.</i> 2017	Debate en grupo y encuesta	Humphrey-Murto	6
Ricciardi <i>et al.</i> 2017	Debate en grupo	Humphrey-Murto	3
Sirisena <i>et al.</i> 2016	Estudio casos de implementación	SANRA	5
Unim <i>et al.</i> 2020	Cuestionario	Humphrey-Murto	7
Long <i>et al.</i> 2021	Entrevista/Encuesta	Humphrey-Murto	11

Resultado de los dominios de evaluación de la implementación de la MPP

La evaluación de la implementación valora la consistencia y la coherencia de la ejecución (práctica) de un programa en relación con el diseño inicial (teoría). Debido a las particularidades intrínsecas de las ciencias ómicas y la MPP es necesaria una visión integral y específica de su implementación desde los primeros pasos. En la implementación de MPP intervienen múltiples aspectos que pueden provocar desviaciones o déficits respecto al diseño inicial o marco de desarrollo inicial. Para determinar de forma aproximada el grado y la metodología de implementación de la MPP en diferentes países, en primer lugar, se procedió a extraer una serie de dominios. Estos dominios se definen como los aspectos característicos de la implementación de MPP susceptibles de ser evaluados. En concreto, para determinar el grado de desarrollo en MPP de cada país, se estableció que los dominios extraídos, serían los mínimos necesarios para establecer el estado actual de la implementación de la MPP. Por lo tanto, determinar si un país en concreto recoge estos dominios o no dentro de su estrategia nacional nos proporcionará una idea del nivel de su implementación en MPP.

La extracción de estos dominios se basa en 19 estudios obtenidos de la búsqueda primaria^{11,12,17-20,30-39} y 1 estudio obtenido en la búsqueda secundaria⁵². Para realizar el análisis del grado de implementación, se recogen en total 42 dominios divididos en 12 categorías con múltiples opciones de respuesta.

- Categoría de información básica:
 - País.
 - Estado de implementación: En estado exploratorio/aplicación inicial/implementación en expansión/implementación completa.
 - Nivel territorial de implementación: Nacional/Regional/Local.
 - Proyecto o iniciativa de implementación.
 - Comité directivo de implementación: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
- Categoría de políticas de Salud:
 - Legislación o regulación: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
 - Grupos de trabajo colaborativo entre diferentes “*stakeholders*”: Sí/No.

- Categoría de integración de la MPP en el sistema sanitario:
 - Cartera de servicios de MPP/tecnologías ómicas: Sí/No *En caso afirmativo: Genómica/Transcriptómica/Epigenómica/Proteómica/Metabolómica/Microbioma/ND.
 - Nivel de accesibilidad de MPP en el sistema sanitario: Parcial/Completo/ND.
 - Finalidad asistencial: 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 genético o genómico en patologías, hereditarias o no.
- Categoría de investigación básica y traslación:
 - Plan de fomento de la investigación básica en MPP y traslación a la clínica: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
- Categoría de infraestructuras y recursos:
 - Proyectos de obtención de información ómica poblacional: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
 - Biobancos (muestras biológicas): Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
 - Plataformas de almacenamiento de historiales clínicos electrónicos: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
 - Plataformas de almacenamiento de datos ómicos: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
 - Plataformas de análisis de datos ómicos y *Big data*: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
- Categoría de gestión y disponibilidad de datos:
 - Armonización, calidad y protección de historiales clínicos electrónicos: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
 - Armonización, calidad y protección de datos ómicos: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
 - Incorporación de los datos ómicos en los historiales clínicos electrónicos: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
 - Acceso e interoperabilidad entre facultativos y entidades a los datos ómicos: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
 - Utilización de datos ómicos en la toma de decisiones clínicas: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.

- Categoría de áreas organizacionales:
 - Interoperabilidad entre organizaciones y recursos de investigación básica y traslacional: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
 - Implantación de áreas especializadas en MPP: Sí/No. *En caso afirmativo: Medicina ómica/Unidad de consejo genético/Unidad de laboratorio especializado en ciencias ómicas/*Big Data*/Bioinformática.
 - Refuerzo de áreas no especializadas involucradas en MPP: Sí/No. *En caso afirmativo: Atención primaria/Enfermería/Atención especialista/Farmacia.
 - Desarrollo y adopción de directrices de procedimiento: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
 - Estructura organizativa para la realización de pruebas ómicas: Centralizada/Descentralizada/Externalizada.
 - Equipos para la realización de las pruebas ómicas: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
- Categoría de implicaciones éticas, legislativas y sociales (ELSI):
 - Nivel asistencial de información al paciente: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
 - Formularios estandarizados para el consentimiento informado: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
 - Mecanismos de protección de datos: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
- Categoría de necesidades educativas:
 - Educación y formación para el personal sanitario especializado y no especializado en MPP: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
 - Educación para pacientes y familiares en MPP: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
 - Actividades de concienciación y divulgación para la ciudadanía: Sí/Sí, en curso/No, pero previsto/No.
- Categoría de evaluación de tecnologías sanitarias:
 - Plan de evaluación de tecnologías sanitarias específico de MPP: Sí/No. *Nombre en caso afirmativo.
 - Organismo de evaluación de tecnologías sanitarias: Sí/No. *Nombre en caso afirmativo.
 - Metodología de evaluación de tecnologías sanitarias específico de MPP: Sí/No. *Nombre en caso afirmativo.
 - Grupo de toma de decisiones sobre la evaluación: Sí/No. *Nombre en caso afirmativo.

- Categoría de evaluación de la implementación:
 - Plan de evaluación de la implementación de MPP: Sí/No. *Nombre en caso afirmativo.
 - Organismo de evaluación de la implementación: Sí/No. *Nombre en caso afirmativo.
 - Metodologías de evaluación de la implementación: Sí/No. *Nombre en caso afirmativo.
- Categoría de financiación:
 - Tipo de financiación: Pública/Privada/Mixta.
 - Previsión de presupuesto para la implementación de la MPP: Sí/ Sí, en curso/No, pero previsto/No.

Resultado del grado de implementación de la MPP por países

Se ha analizado el estado de implementación de la MPP en un total de 31 países divididos en 6 áreas geográficas (Europa central, Europa meridional, países de origen anglosajón, países nórdicos, países asiáticos y otros países) y en 26 iniciativas internacionales. Para ello, se aplicaron los 42 dominios de evaluación, obtenidos en el resultado anterior.

Este análisis pretende determinar el grado de implementación de MPP al examinar cuales de los dominios se encuentran implementados y/o contemplados en los planes de implementación de cada país. Además, esta metodología permite obtener una visión global de las diferentes estrategias utilizadas para dicha implementación, así como determinar cuáles parecen ser las más consolidadas. De esta manera, las mejores estrategias podrán ser valoradas y consideradas para ser utilizadas como posibles modelos para el desarrollo de planes futuros de implementación de la MPP.

La información para estos análisis del grado de implementación se obtiene de un total de 203 recursos bibliográficos obtenidos 29 de la búsqueda primaria y 174 de la búsqueda secundaria.

Estado de implementación de la MPP en los países centroeuropeos: Holanda, Alemania, Bélgica, Francia y Suiza

Se incluyen en este informe 4 de los principales países centroeuropeos de los que se ha encontrado información sobre el estado de implementación de la MPP: Holanda, Alemania, Bélgica, Francia y Suiza.

Holanda

El estado de implementación de la MPP en el estado holandés se puede definir como implementación en fase de expansión^{16,53}. Cuenta con sucesivas iniciativas de implementación de la MPP desde 2002, como la *Netherlands Genomics Initiative*⁵⁴. Desde el punto de vista regulatorio aún se encuentra desarrollando legislación específica con grupos de *stakeholders* para su desarrollo ya formados, y cuenta ya con una legislación nacional de protección de datos^{16,52}. Se contempla que las plataformas para compartir los datos (DSP, del inglés *Data Sharing Platform*) ómicas tendrían que actuar dentro de la actual legislación de la AVG (implementación holandesa del GDPR). La AVG permite realizar un DSP adecuado. Sin embargo, hay más legislación que se debe tener en cuenta, como las leyes de derechos de autor y los derechos de las bases de datos. La legislación holandesa actual es vaga e incompleta cuando se trata del intercambio de datos en el sector médico. En concreto, esta legislación va con retraso; no hay una base legislativa sólida. En consecuencia, no está claro lo que es posible y lo que no. Los avances actuales en los Países Bajos sobre la confidencialidad del paciente (“*patiëntgeheim*”, <https://www.patientenfederatie.nl/>) se esfuerzan por imponer mayores restricciones a la divulgación de los datos de los pacientes. Esto podría tener un impacto negativo fundamental en las posibilidades de una DSP para la atención sanitaria personalizada¹⁶.

La cartera de servicios de ómicas holandesa se centra en la genómica, transcriptómica y metabolómica, sin que se haya garantizado aún un acceso universal a todos los usuarios del sistema público sanitario. El desarrollo de la investigación básica y su traslación a la clínica se encuentra centralizado en el centro de referencia *Dutch Techcentre for Life Science*. Para aumentar y almacenar el conocimiento de las características ómicas de la población cuenta con varios proyectos de secuenciación nacionales (*NLgenome*, *RADICON-NL*, *GONL: Genome Of The Netherlands*, *The Cognomics Project*)^{55,56} una red de biobancos, iniciativas para el desarrollo de los HCE (*Health-RI initiative*)⁵⁷ y proyectos aún en desarrollo para el almacenamiento y análisis de los datos obtenidos (*ELIXIR-NL*)¹⁶. La armonización, seguridad e interoperabilidad de los datos obtenidos se encuentran en proceso de mejora, e incluidas en la iniciativa *Health-RI initiative (Health-RI initiative)*⁵⁷. Desde el punto de vista organizacional destaca la iniciativa *The Netherlands X-Omics Initiative*, para asegurar el equipamiento y la organización necesarias que necesitan las pruebas ómicas. Uno de los puntos sobre los que no se ha encontrado información y que se destaca como punto de mejora son las implicaciones éticas, legislativas, y sociales, al no contar con un formulario de consentimiento informado estandarizado. Aunque sí cabe destacar que cuenta con la iniciativa *Personal Health Train Network* que incluye formación

para personal sanitario, pacientes, familiares y sociedad general. No cuenta con un modelo de evaluación de la implementación, pero sí con un modelo para la evaluación de las tecnologías sanitarias específico para la MPP. En este sentido cabe destacar que el estudio '*Technology Assessment of Next Generation Sequencing in Personalized Oncology* (TANGO)' financiado por la Organización Holandesa para la Investigación y el Desarrollo de la Salud (ZonMw). El estudio pretende aportar pruebas sobre la implementación óptima de la WGS en la práctica clínica en oncología⁵⁸. La financiación holandesa para la MPP es mayoritariamente pública⁵⁹.

Alemania

En Alemania la primera iniciativa encontrada para la implementación de la MPP, *genomDE*, que comenzó en 2019, tiene fecha prevista de finalización en 2023, por lo que se considera en estado de aplicación inicial de implementación. A pesar de este estado, sí cuenta con una base jurídica redactada en 2021 que incluye las ciencias genómicas en la Ley para el Desarrollo de la Asistencia Sanitaria, y se encuentra dentro de otras iniciativas internacionales para el desarrollo de la MP (*ICPerMed* o *BIMG*). En la cartera de servicios cuenta con servicios de genómica y transcriptómica, especialmente se contempla su uso para el diagnóstico, el análisis de portadores y el diagnóstico preimplantacional o prenatal, aunque aún no se garantiza su acceso universal a la población.

La ciencia básica y su traslación se garantiza con la existencia del centro de referencia *German Resource Center for Genome Research*. Entre las iniciativas para el aumento del conocimiento de las características poblaciones genómicas destaca el proyecto de secuenciación *German Human Genome Project*, a su vez el almacenamiento y análisis de los datos generados se recoge en una plataforma nacional de secuenciación de datos genéticos. La armonización, seguridad, control e inclusión en los historiales clínicos de los datos ómicos de los pacientes se encuentra en fase de implementación bajo el paraguas del proyecto *The German Human Genome Phenome Archive* (GHGA). Para la correcta implementación a nivel organizacional, contempla la necesidad de un refuerzo de médicos especialistas y una organización centralizada para la realización de las pruebas genéticas. Las implicaciones éticas, legislativas y sociales de las ciencias ómicas se encuentran recogidas en la Ley de Diagnóstico Genético desarrollada en 2010. El proyecto GHGA, ya mencionado anteriormente, contempla también las necesidades educativas de profesionales sanitarios, pacientes y ciudadanía general. La financiación de la implementación en Alemania de la MPP es principalmente pública. Se pueden considerar como debilidades del plan de implementación de la MPP en Alemania la falta de una evaluación de tecnologías sanitarias específica en MPP o MG y la

falta de una evaluación de la implementación específicas para la MPP^{35, 60}. Sin embargo, cabe destacar que el organismo de evaluación de tecnologías sanitarias de Alemania, el *Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), está intentando simplificar el proceso de evaluación de los diagnósticos complementarios, donde se incluyen algunas pruebas genéticas, pero todavía no existe un enfoque estandarizado ni una metodología publicada⁶¹.

Bélgica

La primera iniciativa de implementación de MPP hallada para Bélgica tiene como comienzo 2012, *Belgian Medical Genomics Medicine*, con finalización en el año 2017, fechas que coinciden con la creación del comité directivo para la implementación *Personalised Medicine Commission*. El estado de la implementación en Bélgica se puede definir como implementación en expansión, aunque aún cuenta con carencias en algunos de los dominios evaluados en este informe. Entre las carencias, cabe destacar la ausencia de legislación específica para la MPP, de grupos de trabajo colaborativos establecidos y de planes de fomento de la investigación básica en MPP con traslación a la clínica.

La cartera de servicios de MPP belga cuenta con pruebas de genómica y transcriptómica entre sus servicios con finalidad diagnóstica, análisis de portadores, farmacogenética y análisis genético prenatal, aunque el nivel de accesibilidad para los usuarios se cualifica como parcial. En la categoría de infraestructuras y recursos destacan las iniciativas *Biobanking and biomolecular resources*, para el fomento de biobancos, y *BALLET* y *GeNeo*, para obtención de información ómica poblacional. No se han encontrado iniciativas para el almacenamiento, el análisis, la seguridad y el acceso de los datos clínicos, especialmente los ómicos. En cuanto a las áreas organizacionales solamente se contempla la interoperabilidad entre organizaciones y el refuerzo de áreas asistenciales clínicas involucradas en MPP. Las actividades formativas y educativas se recogen únicamente para personal sanitario. No se han detectado planes de evaluación de tecnologías sanitarias ni de evaluación de la implementación específicos para la MPP. La financiación principal de MPP en Bélgica es de origen público^{35, 60}.

Francia

La iniciativa de implementación *France Genomic Medicine Plan 2025* comenzó en 2020 para la implementación de la MPP en Francia a nivel nacional, y actualmente se considera el estado de la MPP como implementación en expansión, centrándose sobre todo en la MG.

La legislación se encuentra actualmente en redacción bajo el control de la *Agence de la biomédecine*. Las pruebas genómicas o genéticas son el

único tipo de prueba ómica con las que cuenta la cartera de servicios y su accesibilidad es parcial para los usuarios del sistema.

La finalidad asistencial contemplada para este tipo de prueba se centra en el diagnóstico, el análisis de posibles portadores, el diagnóstico genético prenatal y la farmacogenómica. Cuenta con numerosos proyectos de secuenciación masiva de la población, como MULTIPLI, DEFIDIAG, GLUCOGEN y POPGEN, algunos de estos proyectos se centran en población general y otros en población con patologías concretas. No se ha encontrado información detallada sobre la red de biobancos en Francia, pero sí cuenta con plataformas de almacenamiento y análisis de datos ómicos. Para estos datos ómicos junto a los historiales clínicos de los pacientes, existen iniciativas de armonización y protección, que además, fomentan su uso y acceso con redes interoperativas, como *FHIR*. Desde el punto de vista organizativo, destaca por tener una estructura centralizada para la realización de pruebas ómicas con un centro de referencia (*Center for Technology, Innovation and Transfer, CRefIX*) y contemplar la implantación de nuevas áreas sanitarias especializadas en MPP (bioinformática, genética y bioestadística) y el refuerzo de personal de áreas no especializadas involucradas en MPP (médicos de atención primaria y especialistas, matemáticos, epidemiólogos y técnicos de laboratorio). En la categoría de ELSI se han desarrollado formularios estandarizados de consentimiento informado y mecanismos de protección de datos. Además, el comité consultivo nacional de ética (*Comité consultatif national d'éthique*) se encarga de examinar las distintas etapas del proceso de la vía asistencial con respecto a los aspectos de la recogida, almacenamiento y tratamiento de datos clínicos y genómicos y genómicos, así como la garantía de una atención segura y de alta calidad, así como de la preparación la evolución de los actuales marcos normativos actuales. Se cubren las necesidades educativas en MPP de personal sanitario, familiares y pacientes, aunque no se incluyen actividades de divulgación para la ciudadanía. Contempla el desarrollo un plan y metodología de evaluación de tecnologías sanitarias para las tecnologías ómicas que se llevará a cabo dentro del contexto del *the National Authority for Health* (HAS). El HAS contribuye activamente al proceso de toma de decisiones mediante la elaboración de recomendaciones de salud pública basadas en un enfoque poblacional (evaluación de la relación beneficio/riesgo con la integración de aspectos económicos y organizativos). Sin embargo, las evaluaciones de los ensayos multianalíticos con análisis algorítmicos (MAAAs) que incorporan los resultados de un panel de pruebas (moleculares o no moleculares), con o sin otra información clínica, en un algoritmo para generar una puntuación de riesgo o probabilidad, no siempre fueron realizadas por el HAS. Por ejemplo, la evaluación de tres MAAAs sobre el cáncer de mama fue realizada inicialmente por el *The French National Cancer Institute* (INCa)⁶². Por

último, no hemos encontrado un plan de evaluación de la implementación. El origen principal de la financiación para MPP en Francia es público^{43, 63-65}.

Suiza

En 2017 se establece la iniciativa *Swiss Personalized Health Network* (SPHN) con la que Suiza comienza a implementar la MPP. Actualmente, esta iniciativa sigue en marcha, cuenta con un comité directivo para la implementación. La implementación en Suiza se puede definir en estado de expansión. No se ha localizado legislación específica para MPP en Suiza, pero sí grupos de trabajo colaborativos con diferentes partes involucradas. La cartera de servicios contempla todos los tipos de test ómicos (genómicos, transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos y microbiota), aunque el acceso para la población sigue siendo parcial, y las finalidades asistenciales para su uso son diagnóstico, análisis de posibles portadores y farmacogenética.

Además, Suiza cuenta con un plan de fomento de la investigación básica en MPP y su traslación a la clínica. Numerosos son los proyectos en Suiza para dotar de infraestructuras y recursos a la MPP, entre los que se destacan *C3-STuDY* y *SVIP-O* (proyectos para la secuenciación de población), *BioMedIT* (plataforma para el almacenamiento de historiales electrónicos) y *MedCo* (plataforma para el almacenamiento de datos ómicos). Cuenta además con mecanismos para la gestión y disponibilidad de datos, tanto historiales clínicos como datos ómicos, para su utilización en la toma de decisiones clínicas. Se contempla la implantación del área de bioinformática como área especializada en MPP. En la categoría ELSI se destaca la existencia de formularios de consentimiento informado estandarizados y mecanismos de protección de datos. En Suiza, la propia iniciativa de implementación cuenta con una sección que contempla la formación de personal sanitario, pacientes, familiares de pacientes y ciudadanía general. No se han localizado planes de evaluación de tecnologías sanitarias ómicas ni de evaluación de la implementación. La financiación de la MPP en Suiza tiene un origen público-privado (mixto)⁶⁶.

Estado de implementación de la MPP en los países de Europa meridional: Italia, Grecia y Portugal

Se incluyen en este informe 3 de los principales países de Europa meridional de los que se ha encontrado información sobre el estado de implementación de la MPP: Italia, Grecia y Portugal.

Italia

La primera iniciativa localizada para la implementación de la MPP en Italia es *National Plan for Innovation of the Health System based on -omics sciences*,

promovida por el Ministerio de Sanidad italiano a nivel nacional en 2017. Actualmente la MPP en Italia se encuentra en estado de expansión. A nivel legislativo existe una adaptación italiana de la directiva europea *General Data Protection Regulation*. Además, *stakeholders* italianos forman parte de iniciativas internacionales y de grupos colaborativos con la industria. Actualmente no existe una cartera de servicios ómicos, pero está prevista su pronta introducción, lo cual podría aumentar el nivel de accesibilidad actual a este tipo de prueba. Los planes de fomento a la investigación se encuentran en curso y en mejora a través del *Italian Institute for Genomic Medicine* (IIGM) especialmente centrados sus estudios en genómica y proteómica.

No se han detectado planes de secuenciación a nivel poblacional, pero sí una red de biobancos y plataformas de almacenamiento y análisis de datos ómicos, gestionados por el IIGM. Los dominios de gestión y disponibilidad de datos se encuentran en fase de implementación y mejora. En la categoría de áreas organizacionales destacan la implantación de numerosas áreas especializadas en MPP, el refuerzo en áreas no especializadas involucradas en MPP y la estructura organizativa para la realización de pruebas de manera fragmentada por regiones. En las categorías de ELSI y necesidades educativas, la implementación en Italia se encuentra en curso y mejora. Italia contempla un plan de evaluación de tecnologías sanitarias específico para MPP que cuenta además con una metodología específica, un grupo de toma de decisiones y una división del trabajo de evaluación en agencias regionales, sin embargo carece de un plan de evaluación de la implementación de la MPP. La fuente de financiación principal de la MPP en Italia es de origen público^{51, 67-71}.

Grecia

El estado de implementación de la MPP en Grecia se puede catalogar como en aplicación inicial en la mayoría de los dominios, aunque cabe destacar su mayor implementación para cáncer. La primera iniciativa a nivel nacional griego para la implementación de la MPP encontrada es *Hellenic Network for Precision Medicine* (pMedGR). Es una iniciativa que parte del Departamento nacional de Investigación e Innovación, comenzó en 2018 y sigue desarrollándose en la actualidad. Aunque aún no cuenta con una regulación o legislación específica para MPP, sí que existen grupos de trabajo colaborativos entre las diferentes partes interesadas.

La actual cartera de servicios de tecnologías ómicas se centra en técnicas genómicas, con un nivel de accesibilidad para los usuarios parcial, y cuyas finalidades asistenciales son principalmente el diagnóstico, el análisis de posibles portadores, la farmacogenómica y el diagnóstico genético prenatal. Complementariamente existe en fase de mejora un plan de fomento a

la investigación básica en MPP y traslación a la clínica. Cuentan con un proyecto de secuenciación poblacional desde 2010, *Genome of Greece* (GoGreece), una red de biobancos nacionales que cuenta con 4 biobancos principales, una plataforma de almacenamiento de historiales clínicos electrónicos y están desarrollando plataformas para el almacenamiento y el análisis de datos ómicos y *Big Data* bajo el proyecto *Infrastructures, Tools, and Systems for Organization, Processing, and Analysis of Biomedical Data* y en *Hellenic Precision Medicine Network on Cancer*. Dentro de este mismo proyecto se contemplan la armonización, calidad y protección de los datos ómicos y los historiales clínicos. Se detectan carencias al evaluar la categoría de áreas organizacionales para Grecia, solamente se recoge información para la financiación de equipos a través de la iniciativa pMedGR. Se destaca también la escasez de recursos contemplados para las implicaciones éticas, jurídicas y sociales de las ciencias ómicas, las necesidades formativas y educativas, y la evaluación específica de estas tecnologías sanitarias y su implementación. La financiación principal de la MPP en Grecia parece tener origen público⁷²⁻⁷⁴.

Portugal

La implementación de la MPP en Portugal se encuentra en estado inicial, mostrando numerosas lagunas en algunas de las categorías de evaluación de la implementación. Se ha detectado la iniciativa *GenomePT*, como plan nacional de la Universidad de Aveiro. Portugal, sí forma parte de iniciativas internacionales. Existe en este país una hoja de ruta portuguesa para el fomento de la investigación y su traslación a la clínica. El proyecto *GenomePT* recoge la secuenciación de parte de la población. Portugal cuenta con un sistema de biobancos Biobanco-iMM CAML, una plataforma de almacenamiento de historiales clínicos (*National EHR system*) y plataformas para el análisis de datos ómicos.

La armonización, calidad y protección de los historiales clínicos electrónicos se contempla dentro del proyecto TEMIS, que además fomenta el acceso y la interoperabilidad entre facultativos y entidades. La estructura organizativa portuguesa para la realización de pruebas ómicas es centralizada, y se recoge junto a la financiación de equipos para pruebas ómicas en el proyecto *GenomePT*. Las únicas actividades formativas que se recogen tienen como objetivo el personal sanitario. No se contemplan los aspectos ELSI, ni la evaluación específica de estas tecnologías sanitarias, ni de su implementación en los proyectos portugueses sobre MPP. La principal fuente de financiación para los proyectos MPP en Portugal tienen origen público^{67,75}.

Estado de implementación de la MPP en los países asiáticos: China, Corea del Sur, Japón, Singapur, India y Tailandia

Se incluyen en este informe 6 de los principales países asiáticos de los que se ha encontrado información sobre el estado de implementación de la MPP: China, Corea del Sur, Japón, Singapur, India y Tailandia.

China

En China la implementación de la MPP se encuentra en fase de expansión. La primera iniciativa localizada para la implementación de estas tecnologías comienza en 2016 y se extiende hasta 2030, *China Precision Medicine Initiative* (CPMI). A pesar de contar con esta iniciativa no parece disponer de con un marco regulatorio para la MPP. Cuenta con una cartera de servicios para tecnologías ómicas en las que se incluyen principalmente test genómicos, transcriptómicos y epigenómicos, aunque el acceso de la población a esta tecnología es parcial.

Existe un plan para incentivar la ciencia básica y su traslación a la clínica en el campo de la MPP, otro plan para la secuenciación masiva de la población china englobado dentro de la iniciativa CPMI, y, además, ya ha desarrollado plataformas para el almacenamiento y análisis de los datos ómicos, *China National GeneBank*. En curso se encuentra aún la armonización, calidad y protección de los historiales clínicos y su inclusión junto a datos genómicos que permitiera la interoperabilidad entre profesionales y centros para la toma de decisiones clínicas. No se ha encontrado información relativa a aspectos organizacionales, aunque sí se contempla la necesidad de refuerzo de personal en áreas ya implantadas relacionadas con la MPP. El reglamento de la República Popular China sobre la administración de los recursos genéticos humanos publicado en 2019 legisla la conservación, utilización y suministro de datos genéticos. La formación se contempla para personal sanitario y pacientes, aunque aún se encuentra en implementación. No se han detectado mecanismos de evaluación de tecnologías sanitarias adaptados para las ómicas, pero sí cuenta con una red de agencias de evaluación. El origen de la financiación para la implementación en China de la MPP tiene origen mixto (público-privado)^{33, 56, 76-82}.

Corea del Sur

La implementación de la MPP en Corea del Sur se encuentra también en fase de expansión. Esta implementación comenzó en 2014 con la iniciativa *Genome Technology to Business Translation Program*, que finalizó en 2021. No se han detectado iniciativas legislativas para la MPP en este país. Cuenta con

una cartera de servicios de ómicas, centrada en genómica y transcriptómica con finalidad diagnóstica, detección de portadores, diagnóstico prenatal y farmacogenética, aunque la población tiene un acceso parcial a estas pruebas. Hay que destacar también la existencia de los proyectos *Korean Genome and Epidemiology Study* y *10k Korean Genome Project* centrados en la secuenciación de la población surcoreana y en la armonización y protección de los datos ómicos, y el proyecto *Korea Biobank Project* para la implementación y la organización de los biobancos.

Las plataformas de almacenamiento y análisis de datos obtenidos se encuentran en proceso de implementación. No se ha detectado ningún plan para el desarrollo de los historiales clínicos electrónicos, ni la incorporación de los datos ómicos a estos. La estructura organizativa para la implementación en Corea del Sur es descentralizada, está coordinada por el *Center for Genome Science*, y plantea el refuerzo de áreas sanitarias involucradas en MPP y la implantación del área de *BigData*. Se incorporan planes formativos en MPP para personal sanitario y pacientes. Muy destacables son las carencias en la categoría de implicaciones ELSI, la evaluación de tecnologías sanitarias y la evaluación de la implementación específicas para la MPP. La fuente de financiación principal detectada para la MPP en Corea del Sur es pública¹⁹.

Japón

Al igual que en los dos países anteriormente mencionados, la implementación de la MPP se encuentra en fase de expansión. No se ha encontrado ninguna iniciativa para la implementación de la MPP, pero sí un grupo de trabajo dependiente del ministerio nacional para el uso de la información genómica en los servicios médicos y el desarrollo de la MPP. La legislación para la MPP en Japón depende del *Council Committee of Ethics of the Japan Society of Human Genetics*. En Japón, la cartera de servicios de pruebas ómicas se centra en las pruebas genómicas, a las cuales toda la población nacional tendría acceso total. Estas pruebas contemplan todas las finalidades descritas en este informe. La *Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases* (RIUD) contempla la secuenciación de población japonesa que padece enfermedades raras. Japón tiene una red de biobancos centrados en la MPP *BioBank Japan* y coordinados por la red *National Center BioBank Network*. La gestión, almacenamiento y análisis de los datos generados se asegura gracias a la existencia de plataformas de almacenamiento y análisis, y de proyectos para la implementación de los historiales clínicos que contengan los datos ómicos generados, lo cual permite el uso de estos datos en la toma de decisiones clínicas.

La estructura organizativa para la realización de pruebas ómicas es descentralizada en Japón con numerosos hospitales que prestan el

servicio, por ello se contempla el refuerzo de numerosas áreas sanitarias y la implementación de nuevas áreas. La prestación del servicio queda reforzada con la existencia de guías de procedimiento para el uso correcto de estas pruebas. Las implicaciones éticas, legales y sociales se encuentran totalmente cubiertas con mecanismos de protección de datos específicos para la MPP y formularios de consentimiento informado estandarizados. Las actividades formativas se recogen para personal sanitario, pacientes, familiares y sociedad general. Japón cuenta además con una metodología de evaluación de tecnologías sanitarias específica para la MPP, pero no con un mecanismo de la evaluación de su implantación. La financiación para la MPP en Japón tiene procedencia pública^{42, 76, 83-89}.

Singapur

En Singapur la implementación de la MPP se encuentra en un estado más incipiente, con una iniciativa nacional de MPP reciente aún en curso, por lo que se puede definir como implementación en estado exploratorio. A pesar de ello, Singapur sí participa en algunas iniciativas internacionales de MPP, como *GenomeAsia 100k*, y cuenta con legislación para las pruebas genéticas directas al consumidor. No se ha encontrado una cartera de servicios ómicos, para los que exista un acceso parcial para la población. El proyecto *Singapore 10k Genome Project* propone la secuenciación de la población de Singapur para conocer mejor las características de su genoma.

A nivel de infraestructuras cuenta con un centro de investigación para la investigación básica y traslacional de la MPP, una red de biobancos bajo el control del *SingHealth Tissue Repository*, y plataformas para el almacenamiento de historiales clínicos electrónicos y datos ómicos, *Singapore Human Mutation/Polymorphism Database*. Además, existen registros que combinan para los pacientes los historiales clínicos y sus datos ómicos. A nivel organizacional, Singapur aún muestra numerosas carencias en la implementación, solamente contempla la necesidad de establecer nuevas unidades y especialidades clínicas, como la medicina genómica y el consejo genético. En cuanto a la implicaciones éticas, legales y sociales, se encuentra en curso el desarrollo de mecanismos de protección de datos y de formularios estandarizados de consentimiento informado. Se recogen las necesidades formativas para personal sanitario. En cuanto a la evaluación de tecnologías sanitarias, Singapur cuenta con una agencia para esta evaluación, pero no se ha encontrado una metodología específica para esta evaluación ni para la evaluación de la implementación de la MPP. En Singapur el origen de la financiación para la implementación de la MPP es público^{30, 52, 56}.

India

La implementación de la MPP en India se encuentra en aplicación inicial, con un primer proyecto de implementación a nivel nacional que dio comienzo en 2020, *Genome India Project*. A pesar de este nivel de implementación inicial, cabe destacar que a nivel legislativo cuenta con un comité nacional de bioética y políticas específicas para la regulación de la MPP, como la “Declaración de principios específicos para la investigación en genética humana” y “Políticas éticas sobre el genoma humano, la investigación genética y los servicios”. India no cuenta con una cartera de servicios genómicos encontrándose actualmente en implementación. Sí que tiene un plan para el fomento de la investigación básica y traslacional de la MPP, un proyecto para la secuenciación de la población recogido en el *Genome Indian Project* y un proyecto específico para la patología de cáncer, *Indian Cancer Genome Atlas*.

A nivel de infraestructuras destacan las bases de datos para el almacenamiento y análisis de historiales clínicos electrónicos y datos ómicos, como la *Indian Genetic Disease Database* y el *Indian Genome Variation Consortium*. A pesar de estas infraestructuras, aún no existen mecanismos específicos para la armonización de estos datos. Se han detectado numerosas insuficiencias a nivel organizativo, se recoge únicamente la necesidad de creación de nuevas unidades clínicas (bioestadística y *BigData*) y de refuerzo de otras unidades ya establecidas (médicos especialistas y bioinformática). India no cuenta con formularios estandarizados de consentimiento informado, pero sí con mecanismos de protección para los datos generados. A nivel formativo, existen iniciativas para la educación de personal sanitario, pacientes, familiares y sociedad en general. En India, la Agencia Nacional para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (*National Health Systems Resource Centre*) es la responsable de la evaluación de tecnologías sanitarias, pero no se ha encontrado una metodología específica para la evaluación de la implementación de la MPP. La financiación para la implementación de la MPP en India es pública. Esto indica que la financiación proviene del sector público en lugar de ser financiada por empresas privadas^{42, 90-95}.

Tailandia

La MPP se encuentra en aplicación inicial, no se ha detectado ningún plan de implementación a nivel nacional, aunque sí dispone de un comité dentro del *National Health Research*. No cuenta con una legislación específica para la MPP, ni con una cartera de servicios para las pruebas ómicas, aunque parte de su población ya puede acceder a ellas principalmente con finalidad diagnóstica o análisis de portadores. A pesar de no tener un plan de fomento de la investigación básica en este campo, si existen cuatro proyectos de

secuenciación poblacional enfocados en: oncología, farmacogenética, enfermedades raras (*Thailand's Rare and Undiagnosed Disease Network, T-RUN*), y secuenciación de población general (*G2020 Population Genomics Pilot*). La creación de biobancos y el almacenamiento de historiales clínicos electrónicos y datos de secuenciación se encuentran en estado de desarrollo. No se han encontrado en Tailandia iniciativas o proyectos que contemplen los dominios de la categoría de gestión y disponibilidad de datos. A nivel organizacional, se pretende fomentar la interoperabilidad de recursos entre instituciones y expertos, además de implementar nuevas áreas sanitarias (consejo genético, genetistas, biólogos moleculares y patólogos) y de reforzar otras unidades ya existentes (bioinformática y bioestadística). Los proyectos desarrollados en Tailandia no contemplan aún las implicaciones éticas, legales y sociales de la MPP. Las actividades formativas se recogen especialmente para el personal sanitario, aunque existen iniciativas de divulgación científica para la población general. No se han localizado planes de evaluación de tecnologías sanitarias ni de evaluación de la implementación específicos para la MPP en este país. La financiación para esta implementación tiene en Tailandia un origen principalmente público^{30, 96, 97}.

Estado de implementación de la MPP en los países nórdicos: Finlandia, Dinamarca, Noruega, Suecia y Estonia

Se incluyen en este informe 5 de los principales países nórdicos de los que se ha encontrado información sobre el estado de implementación de la MPP: Finlandia, Dinamarca, Noruega, Suecia y Estonia.

Finlandia

La implementación de la MPP en Finlandia es una de las más desarrolladas y consolidadas de los países incluidos en este informe. Este desarrollo y consolidación se explica por la existencia de proyectos nacionales y legislación específica para la MPP, desde hace más de 20 años. Actualmente cabría destacar la iniciativa, *Finland's Genome Strategy*, comenzada en 2015 y propulsada por *The Finnish Ministry of Social Affairs and Health*, y el comité directivo para la implementación. A nivel legislativo, las primeras regulaciones se remontan a 1992 (Ley sobre el estatuto de los derechos de los pacientes), y cuenta con una Ley de Biobancos (2012), una Ley de Tecnología Genética (1995) y un Reglamento general de protección de datos (2018). Además, Finlandia participa en numerosas iniciativas internacionales en las que se incluye a la industria. Este país cuenta con una cartera de servicios de tecnologías ómicas, cuyo catálogo no ha podido consultarse, pero que garantiza el acceso total a la población del país usuaria de la

sanidad pública. Las principales finalidades para las que se contemplan las pruebas ómicas en Finlandia son el diagnóstico, la detección de portadores y la farmacogenómica. Existen planes de fomento de la investigación básica y traslacional en MPP para continuar con su desarrollo.

La principal iniciativa para la secuenciación de población fina es *FinnGen*, igualmente cuenta con una red de biobancos, desarrollada bajo el proyecto *Biobank Act*, plataformas para el almacenamiento y el análisis de los datos ómicos obtenidos. La existencia de mecanismos para la armonización, control de calidad y seguridad de los historiales clínicos electrónicos junto a datos ómicos, permite el uso de ellos en la toma de decisiones clínicas. La plataforma en la que se registran y aúnan los historiales clínicos electrónicos y los datos ómicos se denomina *FinData*. Existen mecanismos para fomentar la interoperabilidad entre organismos y expertos en MPP, sin que estos incluyan a los biobancos. A nivel organizativo se contemplan la necesidad de la implementación de las unidades de consejo genético y medicina ómica, y el refuerzo del personal de enfermería, atención primaria y atención especialista. En Finlandia existen directrices para la inclusión de los datos ómicos en los procedimientos clínicos, siendo la estructura organizativa para la realización de estas pruebas centralizada, y contando con planes de financiación específica para los equipos necesarios. En Finlandia cuentan con formularios estandarizados de consentimiento informado y mecanismos de protección de datos. Es importante destacar la gran concienciación entre el personal sanitario, los pacientes y la sociedad fina en la importancia de la MPP, con gran implicación de asociaciones de pacientes en su implementación y divulgación y con una estrategia formativa para todos los niveles. Finlandia se destaca como uno de los pocos países que tiene una metodología específica para la evaluación de estas tecnologías sanitarias, aunque no tiene un plan de evaluación de implementación. La financiación para la MPP en Finlandia es público-privada^{31, 67, 98, 99}.

Dinamarca

En Dinamarca la implementación de la MPP se puede definir en fase de expansión con iniciativas para su desarrollo a nivel nacional y regional. Entre esas iniciativas, destaca la estrategia nacional *Danish Strategy for Personalized Medicine*, impulsada por el Ministerio de Sanidad del país y que comenzó en 2021, y que incluye un comité de expertos. A nivel legislativo, su regulación es una adaptación de las leyes europeas para lo cual cuenta con un grupo de trabajo de expertos. Dinamarca participa también en numerosas iniciativas, algunas de las cuales incluyen a la industria. Cuenta con una cartera de servicios ómicos, centrada principalmente en pruebas genómicas que garantiza un acceso de momento parcial a la población usuario. La finalidad de estas pruebas fue en un inicio solamente diagnóstica

y farmacogenética, aunque actualmente se contemplan otras finalidades como el diagnóstico prenatal y la detección de portadores.

En Dinamarca existen iniciativas para el fomento de la investigación básica y traslacional de la MPP. Los proyectos *Genome Denmark* y *FarGen Project*, buscan el genotipado de la población danesa para conocer sus características. Además, a nivel de infraestructuras y recursos cuenta con una red de biobancos, una plataforma de almacenamiento de historiales clínicos *The Danish Clinical Quality Program*, y plataformas para el almacenamiento y el análisis de los datos ómicos generados, *National Whole Genome* y *National High Performance Computing Center*. El fomento de estas infraestructuras junto a la armonización y protección de los historiales y de los datos ómicos, permite que sean usados de forma conjunta en la toma de decisiones clínicas. Cabe destacar que la interoperabilidad entre centros y profesionales también promueve el uso de esta información a favor del paciente. La estructura organizativa es centralizada con un centro de referencia, *Danish National Genome Center*. En el apartado de implicaciones éticas, jurídicas y sociales despunta Dinamarca por los mecanismos para la protección y seguridad de los datos y los formularios estandarizados de consentimiento informado. Entre las carencias que presenta Dinamarca en la implementación de la MPP destacar que no se han detectado iniciativas formativas para sanitarios ni pacientes, aunque sí algunas iniciativas de divulgación científica de la MPP, ni planes para la evaluación de tecnologías sanitarias ni para la evaluación de la implementación específicos para MPP. En Dinamarca la financiación para esta implementación es de origen público-privado^{52, 100-102}.

Noruega

La implementación de la MPP en Noruega se encuentra en estado de expansión. Se han detectado varias iniciativas para su implementación a nivel nacional, entre ellas cabe destacar *BigMed* (2017-2020) y *The Norwegian Strategy for Personalised Medicine in Healthcare* (2017-2021), y un comité de expertos *The Research Council of Norway*. A nivel legislativo cuenta con leyes específicas para MPP, *Nordic Permed Law*, además de pertenecer a grupos de trabajo colaborativos de diferentes iniciativas internacionales. Cuenta con una cartera de servicios de genómica y transcriptómica, que garantizan de momento un acceso parcial de la población a estas tecnologías, principalmente con finalidades diagnósticas, detección de portadores y farmacogenética. Existe un plan de fomento nacional de la investigación básica y traslacional de la MPP. En cuanto a las infraestructuras, existe una red de biobancos, una plataforma de almacenamiento de historiales clínicos electrónicos y plataformas para el almacenamiento y el análisis de los datos ómicos (*Architecture for BIGMED Integrations and Norwegian*

Sequencing Center). Contando con estas infraestructuras y con planes de homogeneización y seguridad de los datos, se ha alcanzado a poder integrar los datos de los historiales clínicos y los datos ómicos para la toma de decisiones clínicas.

A nivel organizativo, la estructura es regional potenciada por un sistema de interoperabilidad que permite compartir datos entre clínicos y centros. Se contempla la necesidad de implantar las unidades de consejo genético y medicina genómica, y reforzar otras unidades que intervienen en esta implementación, como enfermería, atención primaria y atención especialista. Se encuentran ya implantados un mecanismo de protección de datos y un formulario estandarizado de consentimiento informado para los pacientes. Respecto a las actividades formativas, se contemplan únicamente para personal sanitario. Noruega cuenta con un plan de evaluación de tecnologías sanitarias específico para las tecnologías de MPP llevado a cabo por *The Norwegian Institute of Public Health* (<https://www.fhi.no/en/>), pero no cuenta con un plan de evaluación de la implementación. La financiación de la MPP en Noruega es mixta (pública-privada) procediendo la parte pública de distintos niveles, tanto nacional como regional¹⁰¹.

Suecia

Suecia representa un caso especial para evaluar el nivel de implementación de la MPP, ya que los planes estratégicos de implementación se centran en medicina genómica, no en MPP. El principal plan estratégico para la implementación de la medicina genómica en este país es *Genomic Medicine Sweden* (GMS) que tiene previsto su desarrollo entre 2018 y 2030. Se ha formado también un comité de expertos para la implementación, *GMS Steering Committee*. Cuenta con legislación específica para las pruebas genómicas, y además se integra en otras iniciativas internacionales para la colaboración con las diferentes partes interesadas en este tipo de pruebas. El fomento de la medicina básica y traslacional en el ámbito de la MPP lo engloba dentro de un programa de genómica médica y biofármacos.

Suecia presenta un gran desarrollo de infraestructuras y recursos: proyectos de secuenciación poblacional (*Swedish Genomes Program*), un red de biobancos (*Biobanking and Molecular Resource Infrastructure of Sweden*), una plataforma de almacenamiento de historiales clínicos electrónicos (*Swedish National Quality Registries and Electronic Healthcare Records*), una plataforma de almacenamiento de datos ómicos (*The National Genomics Infrastructure*) y una plataforma de análisis de datos ómicos (*Bioinformatics Services to Swedish Life Science*). La armonización y seguridad de los historiales clínicos electrónicos y de los datos ómicos se encuentra en desarrollo, lo que permitirá su uso en la toma de decisiones clínicas. Actualmente se está desarrollando con este fin una plataforma

nacional, *National platform for Diagnostics Development*. A nivel organizativo, cabe destacar el fomento de la interoperabilidad entre centros y profesionales, la implementación de nuevas áreas (medicina genómica, consejo genético y nuevas unidades de análisis en laboratorio), la organización descentralizada de los centros de medicina genómica para cubrir todas las regiones. Se encuentran ya implementados los formularios estandarizados de consentimiento informado y los mecanismos de protección de datos. Se han localizado en Suecia iniciativas para la formación en MPP de personal sanitario, pacientes, familiares y sociedad general. Como carencia, cabe destacar que no se han detectado planes de evaluación de tecnologías sanitarias específicas para las ómicas ni planes de implementación. El origen principal de la financiación para la MPP es público, tanto nacional como regional^{99,103,104}.

Estonia

La implementación de la MPP en Estonia se puede definir como aplicación inicial. No se ha localizado ningún proyecto de implementación en este país para la MPP, solamente existe un proyecto aún en estado de piloto: *Estonian Personalised Medicine Pilot Project (EPMPP)*. A pesar de este estado inicial cuenta con legislación específica para la MPP, y actualmente colabora en algunas iniciativas nacionales e internacionales. En Estonia, no existe una cartera de servicios ómicos, aunque hay un acceso parcial de los usuarios a este tipo de pruebas, principalmente con finalidad diagnóstica, detección de portadores y farmacogenómica. Existe un plan de fomento de la investigación básica y traslacional en el ámbito de la MPP. El proyecto *The Estonian genome Project*, persigue la secuenciación de la población estonia para determinar sus rasgos genómicos característicos. Estonia cuenta con una red de biobancos, una plataforma de historiales clínicos electrónicos y está desarrollando las plataformas para el almacenamiento y análisis de los datos ómicos.

La homogeneización y protección de los historiales clínicos electrónicos se encuentra implementada, se espera utilizar el mismo mecanismo para los datos ómicos y la inclusión de estos en los historiales. A nivel organizacional, hay planes para fomentar la interoperabilidad entre instituciones, la implantación de nuevas áreas (bioinformática y *BigData*) y se encuentra en curso la adopción de directrices teniendo en cuenta los resultados de estas pruebas. Se encuentran ya implementados los formularios estandarizados de consentimiento informado y los mecanismos de protección de datos. Se han localizado en Estonia iniciativas para la formación en MPP de personal sanitario, y se están implementando iniciativas para la formación de pacientes, familiares y la divulgación entre la sociedad general. Cabe destacar que Estonia cuenta con un plan propio para la evaluación de tecnologías sanitarias

específico para estas tecnologías. Estas evaluaciones están centralizadas en el *Centre for Health Technology Assessment*, en la Universidad de Tartu, y se basan en una metodología ACCE. Además, el proyecto EPMPP cuenta con un apartado para la evaluación de la implementación de la MPP en este país con una metodología adaptada a este tipo de tecnologías. La financiación en Estonia para esta implementación es, principalmente, de origen público

31, 105-107

Estado de implementación de la MPP en los países anglosajones: EE. UU., Reino Unido, Australia y Canadá

Se incluyen en este informe 5 de los principales países anglosajones de los que se ha encontrado información sobre el estado de implementación de la MPP: EE. UU., Reino Unido, Australia y Canadá.

EE. UU.

La implementación de la MPP en EE. UU. se encuentra en expansión. En este país se han localizado numerosas iniciativas nacionales de MPP, entre las que cabe destacar: eMERGE, IGNITE y Geisenger. Cada uno de los proyectos cuenta con un comité de expertos. A nivel legislativo, *The Food and Drug Administration* (FDA) es la encargada de la legislación de las tecnologías ómicas, y cuenta con numerosos grupos de trabajo nacionales e internacionales. No existe una cartera de servicios ómicos para el país, y de momento, el acceso de la población a la MPP es parcial, aunque se contempla su uso con numerosas finalidades (diagnóstico, análisis de portadores, diagnóstico genético prenatal y farmacogenómica). Además, existen planes para el fomento de la investigación básica y traslacional en el campo de la MPP. El proyecto *All of Us DNA10k* tiene como objetivo la secuenciación genómica de población estadounidense para determinar las variantes características presentes en esta población.

A nivel de recursos, EE. UU. cuenta con una plataforma de almacenamiento de historiales clínicos (*Epic*) y una base de datos para el almacenamiento y el análisis de los datos ómicos (*Clinical decision support knowledgebase*, CDS-KB). La gestión y disponibilidad de los datos se garantiza gracias a iniciativas para la homogeneización y seguridad de los datos ómicos y los historiales clínicos electrónicos. Existe una plataforma para el acceso a los datos de facultativos de distintas entidades, *FHIR Genomics Reporting Implementation Guide*, lo que fomenta el uso de estos datos en la toma de decisiones clínicas. En la categoría de áreas organizacionales, destaca el fomento de la interoperabilidad entre instituciones, la implantación de nuevas áreas clínicas y la estructura organizativa descentralizada con una serie de centros de referencia: *Duke University School of Medicine, Indiana*

University School of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, University of Florida College of Pharmacy, University of Maryland School of Medicine & Vanderbilt University Medical Center.

Se encuentran ya implementados los formularios estandarizados de consentimiento informado y los mecanismos de protección de datos. Se han localizado en EE. UU. iniciativas para la formación en MPP de personal sanitario, pacientes, familiares y sociedad general. Como carencia, cabe destacar que no se han detectado planes de evaluación de tecnologías sanitarias específicas para las ómicas. Sí existe en EE.UU. un plan para la evaluación de la implementación de la MPP, con una metodología específica (*Consolidate Framework for Implementation Research, CFIR*). En EE.UU. la inversión para la MPP es de origen mixto (público-privado)^{11, 12, 33, 36, 37, 47, 108, 109}.

Reino Unido

Reino Unido es uno de los países líderes en investigación genómica y en implementación de la MPP. Esta implementación es tanto a nivel nacional como regional, y actualmente se encuentra sustentada por iniciativas como *Genome UK: 2021 to 2022 implementation plan*, desarrollado por el ministerio de innovación, y un comité directivo *Genomics Clinical Reference Group*. En el apartado legislativo, destaca en Reino Unido la ley *Code on Genetic Testing and Insurance*, además participa en numerosos grupos de trabajo para la regulación internacional. Existe una cartera de servicios genómicos a nivel nacional, promovido por el *NHS Genomic Medicine Service*, que proporciona un acceso completo a toda la población a las pruebas genómicas.

Las finalidades de uso de estas pruebas genómicas abarcan desde su uso diagnóstico, el análisis de portadores de mutaciones, el diagnóstico prenatal y preimplantacional y la farmacogenómica. Además, se incentiva la investigación básica y traslacional en MPP gracias a iniciativas y financiación provenientes del *NHS Genomic Medicine Service Research Collaborative*. Se han detectado numerosos proyectos para la secuenciación de la población británica, por ejemplo: *Newborn Genomes Programme, Cancer 2.0, 100000 Genomes Project* y *COVID-19 Study*. La red de biobancos de este país se denomina *The United Kingdom's Biobank*. Reino Unido cuenta también con plataformas para el almacenamiento de historiales clínicos electrónicos (*National Electronic Health Record systems*) y para el almacenamiento y análisis de datos ómicos. Estos recursos y plataformas permiten la homogeneización y seguridad de los historiales clínicos y los datos ómicos, y se promueve la inclusión de los datos genómicos en los historiales clínicos (*The National Genomic Information System*).

El sistema GP2GP (del inglés *General Practice to General Practice*) es un sistema de transferencia electrónica de registros médicos entre médicos

de atención primaria en el Reino Unido. GP2GP permite que los registros clínicos electrónicos sean transferidos de manera eficiente y segura entre prácticas de atención primaria cuando un paciente se registra con un nuevo médico. El objetivo es mejorar la continuidad de la atención y la calidad de la atención al paciente, evitando la necesidad de repetir pruebas y evaluaciones. Este sistema GP2GP aún en desarrollo permitirá la disponibilidad de los datos entre centros, lo que facilitará el uso de estos datos en la toma de decisiones clínicas. A nivel organizativo, destaca su estructura descentralizada con laboratorios certificados en las diferentes regiones de Reino Unido, la implantación de nuevas áreas clínicas (unidad de consejo genético, medicina genómica, unidades de laboratorio especializadas, bioinformática y *BigData*) y el refuerzo de áreas ya existentes que intervienen en la MPP. El comité de ética del *NHS* aprobó la implantación de un formulario estandarizado de consentimiento informado para este tipo de pruebas y mecanismos de protección de datos específicos. El programa *HEE Genomics Education Programme* recoge iniciativas formativas en MPP para personal sanitario, pacientes, familiares y sociedad en general. Para la evaluación de las tecnologías sanitarias de MPP, el organismo encargado en Reino Unido es NICE que cuenta con una metodología y un grupo de trabajo específicos para este tipo de pruebas. Sin embargo, Reino Unido no cuenta con un plan de evaluación de la implementación de la MPP. En este país el origen de la financiación para la MPP es mixto (público-privado).^{13, 40, 41, 52, 67, 75, 110-114}

Australia

El desarrollo y nivel de implementación de la MPP en Australia puede considerarse uno de los más elevados recogidos en este informe. El estado de la implementación de la MPP en Australia puede definirse como implementación cuasi completa. La iniciativa actual es *National Health Genomics Policy Framework* (NHGPF), que comenzó a desarrollarse en 2018 bajo el control del ministerio de salud del gobierno australiano. El objetivo de esta iniciativa es maximizar los beneficios para la salud de la genómica y proteger la privacidad y la seguridad del paciente en el contexto de la atención de la salud en Australia. El NHGPF establece una serie de principios y políticas para guiar el uso seguro y ético de la genómica en la atención médica y la investigación en Australia. Se ha detectado también un comité directivo encargado del control de la implementación, *The Human Genetics Advisory Committee*. A nivel legislativo, destaca la ley *Essentially yours: The protection of Human Genetic Information in Australia* redactada por *Australian Law Reform Commission* y el *Australian Health Ethics Committee*. Complementariamente a la legislación citada, Australia cuenta con numerosos grupos de trabajo organizados en diferentes iniciativas nacionales y forma parte de numerosas iniciativas internacionales con *stakeholder* de entidades públicas y privadas.

Australia tiene un sistema nacional de salud, pero los servicios de genética clínica y de laboratorio son financiados por los seis gobiernos estatales y los dos territoriales. Por lo tanto, el enfoque de la aplicación de la medicina genómica se ha basado en la “federación” de los servicios estatales existentes con la participación de los gobiernos estatales y federales en el desarrollo de un Marco de Política Nacional de Genómica Sanitaria¹¹⁵.

La cartera de servicios ómicos se centra, principalmente, en genómica, y de momento solo garantiza un acceso parcial a los usuarios australianos. Las finalidades que recogen para las pruebas genómicas van desde el diagnóstico, el análisis de posibles portadores, el diagnóstico preimplantacional y prenatal, y la farmacogenómica. *The Australian Genomics Health Alliance (AGHA)* y *Australian Genomic Cancer Medicine Program*, son redes que fomentan la investigación básica y traslacional en el campo de la MPP. El proyecto *Australian genomics (2014-2021)*, es un proyecto de genotipado de la población australiana para la detección de sus variantes específicas. A nivel de infraestructuras, Australia cuenta con una red de biobancos, una plataforma para el almacenamiento de historiales clínicos digitales (*My Health Record*) y plataformas para el almacenamiento y el análisis de los datos ómicos (*The National Approach to Data Federation and Analysis program*). La iniciativa *Genomic information management* permitió la inclusión de datos ómicos en los historiales clínicos, esto sumado a la homogeneización de los datos y su protección, permite usarlos en la toma de decisiones clínicas (*Clinical Genomic Practice*). En el apartado de áreas organizativas, el sistema australiano es un sistema descentralizado que contempla la inclusión de las pruebas ómicas en la rutina clínica (*Guidelines for the reanalysis of clinical data*), para lo cual establece la necesidad de implantar nuevas áreas clínicas (unidad de consejo genético, unidad de laboratorio especializado, medicina ómica, *BigData* y bioinformática) y reforzar otras ya existentes.

Existen ya formularios de consentimiento informado estandarizados y mecanismos de protección de datos específicos para las pruebas ómicas y sus resultados. Se han detectado numerosas iniciativas en Australia para la formación en MPP de personal sanitario (*Workforce Education Genomic literacy, workforce & training*), pacientes, familiares y ciudadanía general (*Involve Australia – public involvement in genomic*).

The Medical Services Advisory Committee (MSAC) es un comité independiente creado por el gobierno australiano para formular recomendaciones sobre el reembolso público de tecnologías y servicios, distintos de los farmacéuticos. El MSAC se encarga de evaluar las pruebas genéticas y genómicas y las tecnologías codependientes. El MSAC ha llevado a cabo muchas evaluaciones de pruebas genéticas de variantes genéticas somáticas únicas, normalmente con el fin de establecer la elegibilidad para productos farmacéuticos subvencionados. Sin embargo, las primeras

solicitudes al MSAC de pruebas genéticas para afecciones hereditarias pusieron de manifiesto deficiencias en las directrices de los servicios de investigación y las tecnologías codependientes¹¹⁶. Cabe destacar que, en 2016, el MSAC publicó su tarjeta de utilidad clínica (CUC, del inglés *Clinical Utility Card*) Proforma¹¹⁷, una herramienta adicional para guiar las evaluaciones de las pruebas genéticas para las condiciones hereditarias^{118,119}. Desde entonces, cada uno de los tres enfoques (servicios de investigación, tecnologías codependientes y la Proforma CUC) se ha utilizado para enmarcar las evaluaciones de las pruebas genéticas o genómicas para las condiciones hereditarias. Además, recientemente se han establecido metodologías de evaluación de tecnologías sanitarias específicas para estas tecnologías (PBAC, del inglés *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Guidelines* y *MSAC Guidelines*) contempladas en un plan de evaluación y desarrolladas por un grupo de expertos.

No se ha detectado en Australia ningún plan de evaluación de la implementación. El origen de la financiación de la MPP en Australia es público-privado^{41, 44, 52, 120-122}.

Canadá

En Canadá la MPP se encuentra en expansión, gracias a proyectos nacionales y regionales, como *Genome Canada Corporate Plan*, *Precision Health Strategy program*, *The Canadian Personalized Healthcare Innovation Network* y *The Canadian Personalized Health Initiative*. A nivel regulatorio, cuenta con numerosas leyes específicas para las pruebas ómicas, entre las que cabe destacar *The Genetic Non-Discrimination Act*. Canadá forma parte de numerosas iniciativas internacionales y grupos colaborativos de trabajo entre diferentes *stakeholders*.

Este país cuenta con una cartera de servicios genómicos que de momento solo garantiza un acceso parcial a los usuarios canadienses. Las finalidades que recogen para las pruebas genómicas van desde el diagnóstico, el análisis de posibles portadores, el diagnóstico preimplantacional y prenatal, y la farmacogenómica. El *Structural Genomic Consortium* fomenta en este país la investigación básica y traslacional en el ámbito de la MPP. Se han detectado también 2 proyectos para la secuenciación genómica de la población canadiense, *FORGE CANADA* y *Personal Genome Project Canada*. A nivel de infraestructuras, cuenta con una red de biobancos, plataformas de almacenamiento de historiales clínicos electrónicos y plataformas de almacenamiento y análisis de diversos datos ómicos. El uso de estos datos en la toma de decisiones clínicas (*Genome Canada's All for One initiative*) es ya posible en Canadá gracias a la garantía de su seguridad y armonización y a la inclusión de los datos ómicos en los historiales (CanDIG y CHORD). La organización de esta implementación es descentralizada en

centros clínicos de todo el país, en los que se fomenta la implantación de nuevas áreas clínicas (unidad de consejo genético, unidad de laboratorio especializado, medicina ómica, *BigData* y bioinformática) y reforzar otras ya existentes. Existen ya formularios de consentimiento informado estandarizados y mecanismos de protección de datos específicos para las pruebas ómicas y sus resultados. Se han detectado numerosas iniciativas en Canadá para la formación en MPP de personal sanitario (*Training program for healthcare professional*), pacientes, familiares y ciudadanía general. Se han establecido metodologías de evaluación de tecnologías sanitarias específicas para estas tecnologías. En concreto, se desarrolló un marco basado en el modelo ACCE para orientar la cobertura pública de las nuevas pruebas genéticas predictivas en Ontario^{123, 124}. Este modelo de evaluación está contemplado en un plan de evaluación y desarrolladas por un grupo de expertos. Se ha localizado también un organismo para la evaluación de la implementación de la MPP, CLEO. El origen de la financiación de la MPP en Canadá es público-privado^{38, 56, 125}.

Estado de implementación de la MPP en Israel, Qatar, Pakistán y Brasil

Se incluyen en este informe otros 4 países de los que se ha encontrado información sobre el estado de implementación de la MPP: Israel, Qatar, Pakistán y Brasil.

Israel

En Israel cuentan con un plan de implementación a nivel nacional de la MPP, *Israel Precision Medicine Partnership* (IPMP), coordinado por el comité *IPMP Scientific Advisory Committee*. Dicho plan, de financiación pública, cuenta ahora mismo con un plan de fomento a la investigación básica y traslacional en el ámbito de la MPP y un plan de protección de datos ómicos. Las finalidades asistenciales contempladas para las pruebas ómicas son diagnósticas, análisis de posibles portadores y farmacogenómicas. Al detectarse, en este momento, solamente estos puntos de implementación se considera que la MPP está aún en estado exploratorio en Israel¹²⁶⁻¹²⁸.

Qatar

El estado de implementación de la MPP en Qatar se puede definir como inicial. Existe un programa de implementación a nivel nacional, *Qatar Genome Program*, y este país se encuentra en algunas iniciativas internacionales sobre la MPP. La legislación se encuentra en desarrollo, teniendo en cuenta las particularidades religiosas. Las finalidades

asistenciales contempladas para las pruebas ómicas son diagnósticas, análisis de posibles portadores y farmacogenómicas. Existe en este país un plan de fomento de la investigación, centralizado en el *Qatar Precision Medicine Institute*. Cuenta además con un plan de genotipado de la población, *Qatar Genome Project*, una red de biobancos y plataformas para el almacenamiento y análisis de los datos ómicos generados. El uso de los datos ómicos en la toma de decisiones clínicas se encuentra previsto, pero aún en fase de mejora. Organizativamente el sistema se organiza de forma descentralizada, y se encuentra en estado de implementación la unidad de consejo genético. Los mecanismos de protección de datos se encuentran en desarrollo. Es especialmente reseñable que, a pesar de su estado de implementación inicial, Qatar cuenta con iniciativas formativas para personal sanitario, pacientes, familiares y sociedad general. La financiación en este país para la MPP es principalmente pública^{34, 42, 129, 130}.

Pakistán

La implementación de la MPP en Pakistán se encuentra en estado exploratorio dada la existencia de un proyecto nacional para su implementación⁴⁸.

Brasil

Brasil cuenta con varios planes de implementación de MPP, *The EPIGEN-Brazil Initiative* y *The Brazilian Initiative on Precision Medicine*. Sin que exista aún regulación específica, sí existen grupos de trabajo de expertos pertenecientes a entidades públicas y privadas. El acceso de la población brasileña a las tecnologías ómicas es parcial. Se encuentra en desarrollo una coalición de 5 centros de investigación brasileños para fomentar la investigación básica y traslacional. Existen iniciativas para el genotipado de la población brasileña, como DNABr, BIPMed (del inglés *Brazilian Initiative on Precision Medicine*) y *EPIGEN-Brazil Initiative*. Se encuentran en estado de desarrollo de plataformas de almacenamiento y análisis de datos ómicos, como *The National Platform of Genomes Brazil*. La protección y homogeneización de los datos ómicos se contempla en un proyecto que está actualmente en marcha. A nivel organizativo, las infraestructuras y redes están en un estado tan inicial que no es posible su análisis pormenorizado. A nivel formativo, únicamente se contempla actualmente la formación de personal sanitario. La financiación para la MPP en Brasil es de origen público. Dadas las numerosas carencias de la implementación en Brasil se debe definir como estado exploratorio¹³¹⁻¹³⁴.

Organización de la cartera de servicios genómicos en otros países

En los últimos años, los grandes avances en las tecnologías de pruebas genómicas han permitido el desarrollo y la aplicación clínica de pruebas cada vez más completas transformando los servicios genómicos/genéticos. Actualmente, se están desarrollando nuevos modelos de prestación de servicios genéticos en todo el mundo para hacer frente a la creciente demanda de estos servicios, así como para hacerlos accesibles y asequibles. En la gran mayoría de los planes estratégicos nacionales para la implantación del MPP o de la MG de los países que hemos analizados, se define la cartera de servicios de genómica como el conjunto de pruebas, asesoramiento y consultas genéticas. En concreto y según la evidencia científica, el modelo de prestación de servicios genéticos es una combinación de servicios sanitarios personales prestados por profesionales de la salud a individuos y familias (es decir, diagnóstico, tratamiento/gestión e información), y servicios y funciones de salud pública (es decir, cribado de la población, financiación, desarrollo de políticas, educación de personal sanitario, información/involucración de los ciudadanos, evaluación de servicios e investigación)^{135, 136}.

En esta sección analizamos como está estructurada la organización de la cartera de servicios de genómica en países que presentan esta cartera en un estado, relativamente, avanzado de implementación. En concreto, esta sección se centra en la implementación o no de los siguientes elementos:

1. Un directorio nacional de pruebas genéticas.
2. Laboratorios de análisis genéticos acreditados.
3. Formulario nacional de consentimiento clínico para pruebas genómicas.
4. Circuito asistencial de servicios de genómica.

La información necesaria para este análisis se estructuró en categorías dentro de cada uno de estos elementos, de la siguiente forma:

1. Un directorio nacional de pruebas genéticas:
 - Organización principal
 - Listas de pruebas genéticas organizadas en dominios: Dominios
 - Finalidad asistencial cubierta por las pruebas ofertadas en el sistema nacional de salud en global (descritas previamente en la sección “Resultado de los dominios de evaluación de la implementación de la MPP” del informe).
 - Base de datos de paneles de genes.

2. Laboratorios de análisis genéticos acreditados: Forma /tipo de acreditación de laboratorio.
3. Formulario nacional de consentimiento clínico para pruebas genéticas.
4. Circuito asistencial de servicios genómicos: Etapas.

Cabe destacar que solo hemos podido llevar a cabo este análisis en 4 países, y el único país que tiene implementado todos los elementos por completo es el Reino Unido. Además, hemos mencionado a Francia debido a su proximidad geográfica. Estos resultados se encuentran resumidos en la tabla 14.

Reino Unido

En enero de 2019, se puso marcha el Servicio de Medicina Genómica (GMS, del inglés *Genomic Medicine Service*) del *National Health System* (NHS) del Reino Unido¹¹. El NHS GMS tiene como objetivo mejorar los resultados de la asistencia sanitaria mediante la integración de la tecnología genómica en la atención rutinaria al paciente. Para ello, proporciona un acceso coherente y equitativo a las pruebas genómicas de vanguardia a los 55 millones de habitantes del Reino Unido mediante la consolidación de los servicios existentes, al tiempo que proporciona la base para ofrecer futuras tecnologías y enfoques a medida que surjan⁴⁰. El NHS GMS consta de los siguientes elementos:

1. Un servicio nacional de laboratorios genómicos prestado a través de una red de siete centros de laboratorio genómico del NHS (GHL, del inglés *Genomic Laboratory Hubs*)¹⁴.
2. Un directorio nacional de pruebas genómicas que contiene las pruebas disponibles en el NHS en Reino Unido.
3. Un servicio nacional de secuenciación genómica completa y una infraestructura informática de apoyo desarrollada en colaboración con *Genomics England*.
4. Un servicio integrado de genética clínica que incluya asesoramiento genómico para enfermedades raras y hereditarias y para el cáncer.
5. Alianzas de servicios de medicina genómica del NHS, para apoyar la integración sistemática de la medicina genómica en los itinerarios de los pacientes de principio a fin, a fin de garantizar que todos los pacientes elegibles puedan acceder a servicios de alta calidad.
6. Una función nacional de implementación, coordinación y supervisión dentro del NHS *England* y NHS *Improvement* (Unidad de Genómica).

El GMS se está llevando a cabo a través de una red nacional de pruebas, consolidando y aprovechando los servicios de laboratorio existentes. Los laboratorios regionales de genética del Reino Unido se han agrupado en siete centros de laboratorios genómicos (GLH) del NHS, cada uno de los cuales es responsable de coordinar los laboratorios locales de una parte concreta del país. A continuación, se enumeran estos GLH:

1. *Central and South Genomic Laboratory Hub led by Birmingham Women's and Children NHS Foundation Trust.*
2. *East Genomic Laboratory Hub led by Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust.*
3. *North West Genomic Laboratory Hub led by Manchester University NHS Foundation Trust.*
4. *North Thames Genomic Laboratory Hub led by Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust.*
5. *South East Genomic Laboratory Hub led by Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust.*
6. *South West Genomic Laboratory Hub led by North Bristol NHS Trust.*
7. *North East and Yorkshire Genomic Laboratory Hub led by The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust.*

Los laboratorios están acreditados por el Servicio de Acreditación del Reino Unido (UKAS, del inglés *United Kingdom Accreditation Service*) según la norma internacional reconocida ISO 15189:2012 Laboratorios médicos - Requisitos de calidad y competencia (Ref: 8840). <https://www.cuh.nhs.uk/our-services/genomic-laboratory/>

En el Reino Unido, todas las pruebas genéticas requieren el consentimiento informado firmado por los pacientes. Es responsabilidad del clínico remitente obtener el consentimiento apropiado del paciente para las pruebas genéticas. El laboratorio asume que, al recibir una muestra clínica y un formulario de remisión cumplimentado, el clínico remitente ha obtenido el consentimiento. *Health Education England* ha elaborado un paquete de formación para obtener el consentimiento para las pruebas genómicas. No existe un formulario estándar unificado, pero si existen formularios estándar de consentimiento para pruebas genómicas en cada uno de los siete GLH (ver enlace web en la tabla 14). Existen varias cuestiones que complican el proceso de obtención del consentimiento en la práctica de la genética clínica, como la posibilidad de que las pruebas produzcan “hallazgos incidentales” y el hecho de que los resultados de las pruebas puedan indicar que los

familiares del paciente están en riesgo. En concreto en los formularios de consentimiento para las pruebas genómicas usados en el Reino Unido se utiliza un enfoque individual de la confidencialidad, a pesar de que las directrices nacionales recomiendan lo contrario¹³⁷.

Una característica central del GMS es el Directorio Nacional de Pruebas Genómicas (TD, del inglés *Test Directory*), que enumera los tipos de pruebas genómicas –incluyendo cariotipos, pruebas de *microarray*, pruebas para genes individuales y marcadores moleculares, pruebas de panel de genes, secuenciación del exoma completo (WES, del inglés *Whole Exome Sequencing*) y secuenciación del genoma completo (WGS, del inglés *Whole Genome Sequencing*)– que estarán disponibles a través del NHS en Inglaterra. El NHS de Reino Unido cuenta con un directorio de pruebas genómicas (<https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>). Este directorio de pruebas genómicas se publicó por primera vez el 3 de agosto de 2018, y su última actualización es del 21 de abril del 2022. El desarrollo por primera vez del contenido del directorio de pruebas genéticas se llevó a cabo a través de la creación de dos grupos de expertos organizado por NHS *England* y NHS *Improvement*. Uno de estos grupos fue para las enfermedades raras y hereditarias y otro para el cáncer. Los grupos reunieron a médicos, científicos, economistas de la salud, expertos en políticas, representantes públicos y organizaciones de pacientes. El Directorio de Pruebas se basa en el trabajo de evaluación realizado por la Red de Pruebas Genéticas del Reino Unido y a través de un proceso detallado que combina los enfoques de evaluación nacionales e internacionales, las pruebas emergentes y los hallazgos de la investigación y el Proyecto 100.000 Genomas y un análisis de la actividad actual de las pruebas del NHS.

En este directorio se especifican las pruebas genómicas encargadas por el NHS en Inglaterra, la tecnología con la que están disponibles y los pacientes que podrán acceder a una prueba. Las pruebas se dividen en primer lugar en 2 categorías: pruebas genéticas para enfermedades raras y hereditarias, y pruebas genéticas relacionadas con patología oncológica.

La solicitud de la prueba genética para ambas categorías es la misma. Los clínicos pueden requerir la realización de la prueba al paciente:

- Solicitando la indicación clínica (nombre y código único de la indicación clínica), en los casos en los que se conozca la indicación clínica a analizar.
- Si el clínico es consciente de que algunas de las pruebas constitutivas que se ofrecen como parte de la indicación clínica no son necesarias, puede especificar al laboratorio qué pruebas constitutivas son necesarias y cuáles no.

En este directorio de pruebas indica las especialidades clínicas que pueden solicitar una prueba genómica específica, ya que muchas de las pruebas sólo son relevantes para determinadas especialidades, por ejemplo, los clínicos de Genética Clínica, Obstetricia, Pediatría, etc. Puede haber circunstancias excepcionales en las que los clínicos necesiten pedir una prueba fuera del repertorio estándar.

Los clínicos deben seguir el proceso local para solicitar pruebas genómicas. Todas las remisiones de pruebas serán clasificadas por el centro de laboratorios genómicos local para garantizar que se realice la prueba más adecuada. En los casos en que se soliciten pruebas por indicación clínica, el Centro de laboratorios genómicos revisará la solicitud de pruebas y la información clínica pertinente y seleccionará la(s) prueba(s) constitutiva(s) más adecuada(s) para facilitar la solicitud de pruebas. Las pruebas deben dirigirse a aquellos casos en los que un diagnóstico genético o genómico guiará la gestión para el paciente o la familia.

- **Directorio de pruebas genéticas para enfermedades raras y hereditarias.**

El Directorio Nacional de Pruebas Genómicas 2021/2022 ha sido desarrollado bajo la dirección del grupo de trabajo de evaluación de pruebas de enfermedades raras y hereditarias del NHS *England* y NHS *Improvement*. Este grupo está formado por expertos que incluyen genetistas clínicos, clínicos especializados, científicos de laboratorios clínicos y representantes de pacientes. Se ha consultado a otros expertos en el área de la enfermedad y de los laboratorios en áreas que no son de la competencia inmediata de los miembros de los grupos de expertos.

Para apoyar el Directorio Nacional de Pruebas Genómicas, NHS *England* y NHS *Improvement* también han desarrollado los Criterios de Elegibilidad para Enfermedades Raras y Hereditarias. Esto también se puede encontrar en el sitio web de NHS *England* y NHS *Improvement* (<https://improvement.nhs.uk/>). El documento de criterios de elegibilidad complementa el Directorio Nacional de Pruebas Genómicas estableciendo qué pacientes deben ser considerados para la realización de pruebas bajo esa indicación, e incluye las especialidades solicitantes que se espera que pidan la prueba. El documento con los criterios de elegibilidad se encuentra dividido por las especialidades clínicas potencialmente solicitantes, y para cada una de las pruebas específicas, por los criterios del paciente para la demanda de la prueba y por los detalles de esta, siendo de gran ayuda para el médico y contribuyendo a que los resultados de estas pruebas sean tenidos en cuenta en la toma de decisiones clínicas (*Rare and inherited disease eligibility criteria*, <https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>).

La información incluida en el directorio para cada una de las pruebas se recoge en la página web en un archivo Excel descargable. En un primer momento aparece ordenado por grupos de especialidades clínicas (cardiología, endocrinología, oftalmología...), aunque al tratarse de un archivo Excel las filas se pueden reordenar por la columna que prefiera el usuario. La información que contiene este archivo es la siguiente:

- Identificador de indicación clínica y prueba: Un identificador único dentro del directorio para las indicaciones y pruebas. Las entradas de enfermedades raras y hereditarias llevan el prefijo “R”
- Indicación clínica: El nombre de la indicación clínica para la que la prueba es relevante. Algunas de ellas son muy específicas, como las pruebas de diagnóstico de la fibrosis quística, en las que un único gen puede identificarse fácilmente desde el punto de vista clínico como el único objetivo relevante. Otras, como las pruebas diagnósticas para “trastornos monogénicos ultra raros y atípicos”, son mucho más amplias, y el médico solicitante considera que es necesario un enfoque de próxima generación hasta la secuenciación del genoma completo para examinar los loci potencialmente causantes. Algunas indicaciones tienen más de una entrada en el directorio para registrar los casos en que se necesita más de una prueba de laboratorio para detectar todos los tipos relevantes de variación genética.
- Objetivo/Genes: Nombra el/los gen(es), el/los panel(es) o la(s) región(es) genómica(s) que se van a analizar.
- Método diagnóstico: Técnica de laboratorio genético usado para el diagnóstico. Las técnicas recogidas en este directorio son: test de aneuploidías, MLPA, del inglés *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*, FISH, del inglés *Fluorescence In Situ Hybridization*, cariotipo, *linkage analysis*, panel, NIDP, *microarray*, análisis de metilación, *test STR*, del inglés *Short Tandem Repeat*, secuenciación de un solo gen, secuenciación de una región genómica, test UPD, del inglés *Uniparental Disomy*, secuenciación del exoma completo y secuenciación del genoma completo.
- Categoría de encargo: Este campo se utiliza en las enfermedades raras y hereditarias para identificar si la prueba es una prueba básica, una prueba especializada o una prueba altamente especializada. La principal diferencia entre estas categorías es el proveedor de la prueba, ya que las pruebas consideradas básicas pueden ser realizadas por cualquier laboratorio del NHS, mientras que las pruebas especializadas o altamente especializadas son realizadas por

laboratorios específicos del NHS o son externalizadas a laboratorios que hayan demostrado su experiencia en la técnica.

- Grupo de pruebas especializadas: Este campo se utiliza en las enfermedades raras y hereditarias para identificar en qué unidad asistencial de pruebas especializadas se encuentra la prueba solicitada.

• Directorio de pruebas genéticas específicas de cáncer.

El Directorio Nacional de Pruebas Genómicas 2021/2022 comprende una lista completa de indicaciones clínicas para pruebas genéticas, asignadas a una o más pruebas que deben realizarse utilizando un enfoque tecnológico específico.

La información de las pruebas genéticas específicas para cáncer se encuentra en un archivo Excel. Este archivo cuenta con 5 hojas divididas según el tipo tumoral en: tumores sólidos, tumores neurológicos, sarcomas, cáncer hematológico y cáncer pediátrico (entendiendo por cáncer pediátrico aquella cuya principal prevalencia es en población menor de 25 años). Dentro de cada una de las hojas la información contenida es el identificador de la prueba, la patología para la que se indica la prueba, código de la prueba genética, nombre de la prueba, gen(es) o localización genómica objeto de estudio en esta prueba, objetivo de la prueba, tipo de tecnología genómica empleada (FISH, *microarray*, estudio de microsatélites, MLPA, panel, secuenciación de un gen o región genómica determinada, secuenciación del exoma completo y secuenciación del genoma completo) y otros criterios de elegibilidad. Dentro de cada una de las hojas de este archivo las pruebas se encuentran ordenadas por indicación clínica, aunque al tratarse de un archivo Excel las filas pueden ser reordenadas en función de la columna que se desee.

Además, en mayo del 2021, se puso en marcha recurso de paneles del GMS del NHS, que ofrece una visión de los 173 paneles firmados que se relacionan con las pruebas genómicas enumeradas en el directorio nacional de pruebas genómicas del NHS. Esta plataforma contiene únicamente genes, STRs y regiones (CVNs, del inglés *Copy Number Variations*) “verdes” (nivel de evidencia diagnóstica) que han sido aprobados para la realización de pruebas diagnósticas en el NHS en Inglaterra y está destinada a ser utilizada por usuarios y clínicos del NHS. La información para su validación ha sido obtenida a través de *Genomics England PanelApp*, la cual es una base de conocimientos de acceso público que permite crear, almacenar y consultar paneles genéticos virtuales relacionados con trastornos humanos. Incluye una herramienta de *crowdsourcing* que permite añadir o revisar genes y entidades genómicas (repeticiones cortas en tándem/STRs y variantes del número de copias/CNVs) por parte de expertos de toda la comunidad científica mundial, proporcionando una oportunidad para la estandarización

de los paneles de genes, y un consenso sobre qué genes tienen suficiente evidencia de asociación con la enfermedad^{138, 139}.

Australia

Las pruebas genómicas clínicas en Australia son proporcionadas por laboratorios de diagnóstico acreditados. Sin embargo, no existe un directorio nacional en el que se detallen las pruebas genómicas que ofrecen los distintos laboratorios. Esto da lugar a una falta de claridad sobre cuándo, cómo y dónde se pueden solicitar las pruebas genómicas, y qué profesionales sanitarios deben solicitar qué prueba.

Australian Genomics, como entidad encargada de implementar la medicina genómica en Australia de forma interdisciplinar, está estudiando la creación de un directorio de pruebas genómicas a nivel nacional. Tienen previsto que en este directorio se enumeren las últimas pruebas genómicas disponibles en Australia y los criterios para solicitarlas, incluyendo qué prueba es la más adecuada, quién la solicita (genetista clínico u otro profesional sanitario), qué interpretación de los datos es necesaria y qué tipo de asesoramiento genético es el adecuado.

Desde *Australian Genomics* son conscientes de que un directorio de este tipo ayudaría a mejorar la eficacia, la eficiencia, la rentabilidad y la equidad de las pruebas genómicas y, en última instancia, ofrecería mejores resultados para los pacientes, sus familias, los sistemas sanitarios y la comunidad en general. Aunque no exista un directorio nacional sí que existen otros directorios específicos, como es el caso de las clasificaciones de pruebas genómicas llevado a cabo por *The National Pathology Accreditation Advisory Council* (NPAAC) para pruebas que utilizan la tecnología secuenciación masiva en paralelo¹⁴⁰.

Cabe destacar que en Australia existe un proceso estandarizado para evaluar la seguridad y la calidad de las pruebas cuando se solicita financiación pública a través del sistema nacional de seguro médico, *Medicare*. Para que una prueba pueda optar a la financiación pública a través del *Medicare Benefits Schedule* (MBS), es necesario presentar una solicitud al MSAC e incluir la prueba en el *Australian Register of Therapeutic Goods*. El proceso de evaluación del MSAC es sólido y extenso e implica una evaluación de la validez clínica, la utilidad clínica y la rentabilidad de la prueba⁴¹.

En Australia, los laboratorios para poder realizar las pruebas genómicas deben estar acreditados por *the National Association of Testing Authorities* (NATA)¹⁴¹. Las normas de acreditación imponen una amplia gama de requisitos técnicos y de gestión generales y específicos. A los laboratorios acreditados se les exige, entre otras cosas, que empleen sistemas de gestión de la calidad, que cumplan con las normas de diseño y adaptación de los laboratorios, que documenten adecuadamente las solicitudes de ensayos y

las muestras, y que se inscriban y participen en programas de ensayos de aptitud externos^{141, 142}.

En este sentido, las pruebas genéticas no acreditadas dan lugar en Australia en dos situaciones: cuando un laboratorio no acreditado realiza pruebas genéticas o cuando un laboratorio acreditado realiza pruebas genéticas que no cumplen con los criterios de acreditación de pruebas genéticas. Esto último es posible porque la NATA permite a los laboratorios acreditados realizar pruebas que no cumplen con los requisitos de la NATA, siempre que los laboratorios no afirmen estar acreditados para los fines de esa prueba en particular. Los laboratorios extranjeros que comercializan servicios de pruebas genéticas a través de Internet también pueden no estar acreditados por la NATA o por una organización de acreditación internacional equivalente.

En Australia los pacientes que se someten a pruebas genómicas están legalmente obligados a dar su consentimiento informado. Durante este proceso, es esencial que los pacientes reciban información clara y transparente para apoyar su toma de decisiones. Tras un proceso de revisión sistemática, consulta y un proyecto piloto de dos años, *Australian Genomics* publicó en 2019 un Formulario Nacional de Consentimiento Clínico para Pruebas Genómicas junto con una hoja informativa sobre pruebas genómicas para guiar las conversaciones de consentimiento. Estos materiales han sido adaptados por muchos servicios de genética australianos para permitir un enfoque estandarizado del consentimiento del paciente. El proyecto de consentimiento clínico y de investigación para pruebas Genómicas se está basando en estos materiales para garantizar que se ajusten a los últimos avances en las directrices nacionales e internacionales. También incorporará temas en evaluación relacionados con el consentimiento de los pacientes, como el nuevo contacto con ellos, el re-análisis de los datos genómicos, el intercambio de datos y el consentimiento para futuras investigaciones. El proyecto también pretende desarrollar formularios de consentimiento personalizados y materiales de apoyo para las pruebas genéticas únicas/predictivas, las pruebas somáticas para condiciones genéticas no heredadas y las pruebas genómicas prenatales. El proyecto también traducirá los materiales a varios idiomas.

Además, al igual que ocurría con el Reino Unido *Australian Genomics* tiene en marcha un recurso de paneles de genes. La información para su validación ha sido obtenida a través de *Genomics Australia PanelApp*, la cual es una plataforma abierta utilizada por laboratorios, grupos clínicos y de investigación australianos para registrar y compartir evaluaciones estructuradas de validez de genes y enfermedades al permite crear, almacenar y consultar paneles virtuales de genes relacionados con trastornos humanos. La naturaleza abierta de la plataforma permite el *crowdsourcing* de las contribuciones de muchos expertos, lo que facilita la identificación

oportuna de las nuevas pruebas publicadas para las asociaciones entre genes y enfermedades, proporcionando una oportunidad para la estandarización de los paneles de genes. Además, esta plataforma también sirve como herramienta para promover la armonización y el establecimiento de un consenso nacional sobre los genes que deben analizarse para determinadas indicaciones clínicas, promoviendo la práctica diagnóstica basada en la evidencia y reduciendo la duplicación de esfuerzos. La plataforma también facilitará la transferencia de conocimientos entre la comunidad australiana de genómica clínica y los esfuerzos internacionales de curación de genes, lo que beneficiará a los pacientes en Australia y en todo el mundo^{138,139}.

No hemos encontrado información específica que describa un circuito asistencial de servicios genómicos tal cual, así como sus etapas. Sin embargo, se puede llegar a deducir este circuito a través de la organización multidisciplinaria e infraestructuras que tiene *Australian Genomics*. Además, se conocen las líneas básicas que hay que seguir para que una prueba genómica sea evaluada por MSAC. Antes de presentar la solicitud al MSAC, los promotores tienen la opción de participar en una o más reuniones previas a la presentación con el departamento de salud, para discutir cómo van a enmarcar su solicitud. La selección de un enfoque de evaluación específico para una solicitud no se basa en reglas específicas: los patrocinadores son libres de elegir el enfoque que aplicarán, y las directrices de los servicios de investigación y las directrices de la tecnología codependiente pueden utilizarse para cualquier tipo de prueba^{116,118}.

Estados Unidos

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 laboratorios certificados por la CLIA deben cumplir las normas federales de calidad, precisión y fiabilidad de las pruebas. Esta normativa CLIA es aplicable a todos los laboratorios que analizan muestras humanas para evaluar la salud o para diagnosticar, prevenir o tratar enfermedades. El programa CLIA apoya la calidad de los laboratorios clínicos mediante la elaboración de normas técnicas y directrices de prácticas de laboratorio, la realización de estudios de mejora de la calidad de los laboratorios y la supervisión de las prácticas de pruebas de aptitud, entre otras iniciativas y recursos. Todos los laboratorios que realizan pruebas genéticas y comparten sus resultados deben estar certificados por la CLIA. Sin embargo, esta certificación CLIA sólo indica que se siguen las normas de control de calidad del laboratorio, no garantiza que una prueba genética realizada por un laboratorio sea médicamente útil o se interprete correctamente. A este respecto, los laboratorios con certificación CLIA pueden ofrecer pruebas genéticas

utilizando pruebas validadas desarrolladas por el laboratorio o productos comerciales aprobados por FDA¹⁴³.

Cabe destacar que en Estados Unidos existen varios organismos federales que regulan las pruebas genéticas: FDA, *the Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)*, *the Federal Trade Commission (FTC)* y *Centres for Disease Control and Prevention (CDC)*. Las pruebas genéticas y genómicas, al igual que otros tipos de pruebas diagnósticas, pueden evaluarse y regularse según los tres criterios siguientes, adaptados de *the National Library of Medicine's Genetics Home Reference*: Validez analítica, validez clínica y utilidad clínica. En concreto, se utiliza para evaluar las pruebas genéticas el marco o modelo ACCE desarrollado por los CDC a través del sistema de Evaluación de Aplicaciones Genómicas en la Práctica. El modelo ACCE incorpora la validez analítica, la validez clínica, la utilidad clínica y las implicaciones éticas, legales y sociales⁴¹.

En la práctica, los CMS aplican reglamentos para controlar la validez analítica de las pruebas genéticas clínicas, pero no existe una supervisión federal de la validez clínica de la mayoría de las pruebas genéticas. En vista de ello, la FDA ha propuesto nuevas políticas para mejorar la regulación de la validez analítica y ampliar la supervisión de la validez clínica de las pruebas genéticas. Ninguna de las dos agencias ha emitido planes formales para regular la utilidad clínica de las pruebas genéticas, pero normalmente las aseguradoras sanitarias como el CMS se basan en datos de las comunidades médicas y de investigación para determinar la utilidad clínica de los tratamientos y procedimientos médicos. Dado que la genómica clínica es un campo relativamente nuevo, los marcos para evaluar la utilidad clínica de las pruebas genéticas todavía se están desarrollando. Las autoridades estadounidenses prevén que, con el tiempo y la experiencia, los investigadores, los médicos, las compañías de seguros médicos y los reguladores dispondrán de mejor información para establecer la utilidad clínica de las pruebas genéticas.

La FDA regula los dispositivos médicos vendidos en Estados Unidos para garantizar su seguridad y eficacia, incluyendo las pruebas genómicas. Dependiendo de la clasificación del dispositivo, junto con otros factores, las regulaciones federales (como el Código de Regulaciones Federales, Título 21) definen los requisitos que deben cumplirse para que el CDRH (del inglés *Center for Devices and Radiological Health*) apruebe o autorice los dispositivos vendidos en los Estados Unidos. Por lo tanto, existe un directorio de pruebas genéticas en la FDA incluido entre otras pruebas de diagnóstico. La organización específica de este directorio está en la Tabla 14.

Además, existe otro directorio de pruebas genéticas que incluye también las pruebas que se llevan a cabo en otros países. Este directorio se llama *Genetic testing registry (GTR)* implementado por *National library of*

Medicine del NIH (del inglés *National Institutes of Health*). En el NIH no verifican de forma independiente la información enviada al GTR, confían en que los remitentes proporcionen información precisa y no engañosa, por lo tanto, no avalan las pruebas, ni los laboratorios que aparecen en el GTR. El GTR no sustituye al asesoramiento médico. Los pacientes y consumidores que tengan preguntas específicas sobre una prueba genética deben ponerse en contacto con un proveedor de atención médica o un profesional de la genética¹⁴⁴. La organización específica de este directorio está en la Tabla 14.

El NIH tiene información recogida de cómo deben ser los consentimientos informados en una página web específica, donde se analizan los elementos básicos del consentimiento informado que exige la Norma Común (45 CFR, del inglés *Code of Federal Regulations*, 46, Subparte A) y que son relevantes para la genómica. También proporciona un ejemplo de lenguaje que puede utilizarse como guía para la elaboración de formularios de consentimiento informado.

No hemos encontrado información específica que describa un circuito asistencial de servicios genómicos, así como sus etapas. Sin embargo, se puede llegar a deducir este circuito a través de la organización multidisciplinar e infraestructuras que tiene Estados Unidos a través de sus diferentes entidades organizadoras donde destaca la FDA en temas de regulación de dispositivos y medicamentos aplicados a la salud.

Italia

En Italia, actualmente, no hay una cartera de servicios genómicos tal cual, pero tienen prevista ponerla en marcha en breve. La encuesta que hemos realizado para este informe nos ha permitido saber que actualmente la *Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali* (AGENAS) ha sido asignada por el ministerio de sanidad italiano para llevar a cabo la evaluación de a nivel de tecnología sanitaria de las pruebas genómicas. Esta función la lleva a cabo a través de su apoyo a un grupo técnico designado por el Ministerio de Sanidad que está desarrollando un documento técnico específico. Este documento técnico ha recibido el nivel mínimo de asistencia del SNS italiano. Actualmente, el documento técnico se encuentra en la fase de solicitud de aprobación de actualización del nivel mínimo de asistencia para producir una recomendación. La siguiente fase consistirá en que, el ministerio de sanidad, de acuerdo con el ministerio de hacienda, pondrá en marcha el proceso legislativo para introducir estos nuevos servicios en el SNS (ver enlace en la tabla).

La cobertura del territorio italiano por parte de los centros de pruebas genéticas es una de las más altas de Europa. En Italia, cada año se realizan aproximadamente 580.000 pruebas de genética molecular, citogenética e inmuno-genética en 372 laboratorios diferentes de todo el país. Sin embargo,

se observa un gradiente decreciente del número total de centros genéticos del norte al sur y a las islas de Italia. En Italia, son conscientes que un uso tan amplio de las pruebas genéticas debe ir seguido de una importante acción de control de calidad por parte de las instituciones para garantizar la fiabilidad de los resultados¹⁴⁵.

En este sentido, la calidad y la gestión de las pruebas genéticas siempre se han considerado una piedra angular de las directrices nacionales e internacionales y de las normas ISO que deben seguir los laboratorios. En concreto, la evaluación externa de la calidad (EQA, de inglés *External Quality Assessment*) 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). En Italia la EQA está proporcionada y coordinada por el Centro Nacional de Enfermedades Raras de Italia y en la práctica está encomendada directamente al *Istituto Superiore di Sanità* (ISS). Esta EQA es la encargada de certificar a los laboratorios para la realización de pruebas genómicas. Cada ciclo del EQA es anual y, hasta la fecha, se han completado 16 ciclos con el seguimiento de más de 300 laboratorios en el territorio nacional italiano, principalmente pertenecientes a instalaciones hospitalarias. Los procedimientos de laboratorio a los que se aplica representan un sistema complejo que abarca todas las fases de la prueba: preanalítica, analítica y post-analítica. Un error en cualquier parte puede producir un resultado inexacto o poco fiable. Para garantizar que cada parte del sistema se lleve a cabo con precisión, debe aplicarse un sistema de calidad a todas las etapas de las actividades del laboratorio. Además, es necesario vigilar la calidad de los datos emitidos por el laboratorio para garantizar la calidad de estos¹⁴⁶.

El SSI ofrece nueve programas de EQA, divididos en tres macro áreas:

- Genética molecular (fibrosis quística, betatalasemia, síndrome X-frágil)
- Citogenética convencional (constitucional prenatal y postnatal y oncohematología)
- Genética oncológica (poliposis adenomatosa familiar de colon, tumor hereditario de mama y ovario, síndrome de Lynch).

No se ha encontrado información sobre un nacional directorio específico de pruebas genéticas en Italia. Tampoco se ha encontrado información específica que describa un circuito asistencial de servicios genómicos, así como sus etapas.

Cabe destacar que, además, en la sociedad italiana de genética humana (SIGU) existen grupos de trabajo sobre directrices de buenas prácticas para pruebas genéticas específicas. Los documentos de los grupos de trabajo

(sólo en italiano) están disponibles en el sitio web de SIGU (<http://www.sigu.net/>).

En Italia los pacientes que se someten a pruebas genómicas están legalmente obligados a dar su consentimiento informado. Sin embargo, no existen formularios estandarizados a nivel nacional.

Francia

En 2015, el Primer Ministro francés encargó a AVIESAN (Alianza Nacional Francesa para las Ciencias de la Vida y la Salud) la elaboración y puesta en marcha del Plan de Medicina Genómica 2025 (PFMG2025), cuyo objetivo es situar a Francia como líder internacional en medicina personalizada y de precisión en los próximos 10 años, integrando plenamente la medicina genómica en las vías de atención sanitaria y estableciendo una industria nacional de medicina genómica. Más concretamente, el plan pretende establecer para 2025 una vía de atención genérica con acceso universal a la medicina genómica para todos los ciudadanos afectados por el cáncer, y ser capaces de secuenciar 235.000 genomas al año. Más allá de 2025, la capacidad del sistema se ampliará para cubrir más enfermedades comunes. Para cumplir los objetivos del programa, Aviesan ha reunido un comité directivo y varios grupos de trabajo⁴³.

Uno de los objetivos de este plan de medicina genómica 2025 es la constitución de un directorio de pruebas genómicas. El directorio nacional francés de pruebas genómicas para el acceso al diagnóstico genómico está organizado como una lista de preindicaciones clínicas para diferentes enfermedades. Una preindicación es una indicación preliminar validada por el comité operativo del PFMG2025, basándose en la transferencia de los avances científicos de la investigación a la asistencia. Cada preindicación seleccionada está destinada a ser evaluada en un segundo paso por HAS con intención a su inclusión en la nomenclatura. Esta lista está organizada en los siguientes dominios:

- Áreas (Enfermedades Raras, Cáncer y Ontogenética).
- Tipo de enfermedad.
- Entidad u organización que ha desarrollado la preindicación.
- La ficha de preindicación.

Cada ficha de preindicación contiene la siguiente información: los nombres de los referentes médicos y del sector sanitario de enfermedades raras o sociedad científica portadora de la preindicación, una presentación de cada preindicación, los criterios antes de considerar una discusión en el RCP-FMG (Reuniones de consulta multidisciplinar sobre un determinado grupo de enfermedades con origen genómico), la estrategia de diagnóstico,

y la organización en el territorio del RCP-FMG con contactos de los coordinadores. Cabe destacar que las hojas de preindicaciones son descargables e imprimibles. Está previsto que se amplíe con el tiempo este listado de preindicaciones para las que los pacientes puedan beneficiarse de la secuenciación genómica en el curso de su atención asistencial.

Los objetivos del RCP-FMG son:

- Validar la utilidad médica de la prescripción de un examen del genoma completo, de acuerdo con las preindicaciones determinadas por el grupo de trabajo de la medida 6 del PFMG 2025 dirigido por la HAS,
- Especificar las condiciones para la realización de la prueba: familiares a los que hay que tomar muestras, ADN en el banco, disponibilidad de muestras congeladas para cánceres o fetopatología,
- Garantizar que toda la información clínica y paraclínica necesaria para la interpretación contextual de las pruebas de genoma completo se ponga a disposición de los profesionales del RCP-FMG, así como la estructuración de esta información para su uso óptimo. En el caso de las preindicaciones de cáncer, los RCP-FMG previos también evalúan, con la ayuda del equipo de oncogenética que trabaja conjuntamente, si es necesario documentar los antecedentes familiares del paciente para evaluar el riesgo de identificar una predisposición hereditaria al cáncer.

El 6 de diciembre de 2019 se publicó un primer documento de recomendaciones para su organización en enfermedades raras y en oncogenética. Tras la validación de 51 preindicaciones para las enfermedades raras, se ha creado un gran número de RCP-FMG previos, lo que ha dado lugar a una organización excesivamente compleja a escala nacional.

En cuanto a las preindicaciones del cáncer, actualmente es prematuro considerar la creación de RCP locales en todo el país. Esta organización podría debatirse en el futuro en función del aumento de las prescripciones.

Las preindicaciones oncogénicas están dedicadas a situaciones complejas que requieren una discusión inmediata en un RCP de recurso.

Actualmente está en marcha desde 15 febrero 2022 un proyecto para simplificar y armonizar la vía asistencial previa a la prescripción mediante la puesta en marcha de una fase piloto de RCP genómicos previos para enfermedades raras (RCP-FMG-MR Genómicos previos).

Además, se ha encontrado información específica que describe el circuito asistencial de servicios genómicos, así como sus etapas que son las siguientes:

1. Consulta médica con el paciente.
2. Discusión con el equipo multidisciplinar.
3. Prescripción de la prueba.
4. Consentimiento informado al paciente.
5. Toma de la muestra.
6. Realización de la prueba.
7. Recepción de los resultados clínicos y biológicos.
8. Interpretación de los resultados en grupo multidisciplinar.
9. Informe de la interpretación de los resultados.
10. Consulta médica para informar de los resultados al paciente.

En Francia, los laboratorios para poder realizar las pruebas genómicas deben estar acreditados por HAS.

En Francia, los pacientes que se someten a pruebas genómicas están legalmente obligados a dar su consentimiento informado. A este respecto, el PFMG2025 ha redactado dos folletos informativos: una primera para enfermedades raras y oncogenética y una segunda para cáncer. Una de las prioridades de PFMG2025 es desarrollar documentos que sean adecuados y comprensibles para todos. Por este motivo, estos folletos informativos se han traducido al inglés, árabe, español y turco. Esto tiene como objetivo garantizar la comprensión de los pacientes, cuyo primer idioma no es el francés, a quienes se les ofrece un examen de secuenciación de alto rendimiento. Las consultas y los folletos informativos distribuidos al paciente le permiten dar su consentimiento informado para la realización del examen de características genéticas. Además, están accesibles en la página web del PFMG2025 diferentes formularios estandarizados para los consentimientos informados.

Tabla 5. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Nórdicos					
País	Finlandia^{31, 67, 98, 99}	Dinamarca^{52, 100-102}	Noruega¹⁰¹	Suecia^{99, 103, 104}	Estonia^{31, 105-107}
Información básica					
Estado de Implementación	Implementación en expansión	Implementación en expansión	Implementación en expansión	Implementación en expansión	Implementación en expansión
Nivel territorial de implementación	Nacional	Nacional y regional	Nacional	Nacional y regional	Nacional y regional
Proyecto o iniciativa de implementación	<i>Finland's Genome Strategy; 2015-2020, The Finnish Ministry of Social Affairs and Health</i>	<i>Danish Strategy for Personalised Medicine, 2021-2022, The Danish Ministry of Health</i>	<i>BigMed, 2017-2021. The Norwegian Strategy for Personalised</i>	<i>Roadmap for Life Science, 2018 Genomic Medicine Strategy Plan (GMS), 2018-2030, IcPerMed y Swedish Innovation Agency (Vinnova)</i>	<i>Estonian eHealth Strategic Development, Plan 2020, the Estonian Ministry of Health</i>
Comité directivo para la implementación	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Políticas de Salud					
Legislación/ regulación	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Grupos de trabajo colaborativos entre los diferentes "stakeholders"	Sí, otras iniciativas internacionales e industria	Sí, otras iniciativas internacionales e industria	Sí, otras iniciativas internacionales e Industria	Sí, otras iniciativas internacionales, academia e industria	Sí, otras iniciativas internacionales e industria
Integración de la MPP en el Sistema Sanitario					
Cartera de servicios de MPP/ Ómica	Sí, genómica	Si, genómica	Sí, genómica y transcriptómica	Si, genómica	Sí, genómica
Nivel de accesibilidad de MPP en el Sistema Sanitario	Completo	Parcial	Parcial	Parcial	Parcial
Finalidad asistencial	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 4, 5, 7	1, 2, 3, 6, 7
Investigación básica y traslación					
Plan de fomento a la investigación básica en MPP y traslación a la clínica	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Tabla 5. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Nórdicos (continuación)					
País	Finlandia^{31, 67, 98, 99}	Dinamarca^{52, 100-102}	Noruega¹⁰¹	Suecia^{99, 103, 104}	Estonia^{31, 105-107}
Infraestructuras y recursos					
Proyectos de obtención de información ómica poblacional	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Biobancos (muestras biológicas)	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Plataformas de almacenamiento de historiales clínicos electrónicos (HCE)	Sí	Sí	Sí	Si	Sí
Plataformas de almacenamiento de datos ómicos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí, en curso y en mejora
Plataformas de análisis de datos ómicos y <i>BigData</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí, en curso y en mejora
Gestión y disponibilidad de datos					
Armonización, calidad y protección de historiales clínicos electrónicos	Sí	Sí	Sí	Sí, en curso	Sí
Armonización, calidad y protección de datos ómicos	Sí	Sí	Sí	Sí, en curso	No, previsto
Incorporación de los datos ómicos en los HCE	Sí	Sí	Sí	No, previsto	Sí, en curso
Acceso e interoperabilidad entre facultativos y entidades a datos ómicos	Sí	Sí	Sí	No, previsto	No, previsto
Utilización de datos ómicos en la toma de decisiones clínicas	Sí	Sí	Sí	No, previsto	No, previsto
Áreas organizacionales					
Interoperabilidad entre organizaciones y recursos de investigación básica y traslacional	Sí	Sí	Sí	SI	Sí

Tabla 5. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Nórdicos (continuación)					
País	Finlandia^{31, 67, 98, 99}	Dinamarca^{52, 100-102}	Noruega¹⁰¹	Suecia^{99, 103, 104}	Estonia^{31, 105-107}
Áreas organizacionales					
Implantación de áreas especializadas en MPP	Sí, unidad consejo genético y medicina genómica	ND	Sí, unidad consejo genético y medicina genómica	Medicina genómica, unidad de consejo genético (emergente). unidad de laboratorio especializado en ciencias ómicas	Sí, BigData/ bioinformática y médicos especialistas
Refuerzo áreas no especializadas involucradas en MPP	Sí, enfermería, atención primaria y atención especialista	ND	Sí, enfermería, atención primaria y atención especialista	ND	No
Desarrollo y adopción de directrices de procedimiento	Sí	ND	No	Si, en curso y en mejora	Si, en mejora
Estructura organizativa de la realización de pruebas ómicas	Centralizada	Centralizada	Regional	Sí	Sí,
Equipos para la realización de las pruebas ómicas	Sí	Sí	Sí	Si	Sí
Implicaciones éticas, jurídicas y sociales (ELSI)					
Nivel asistencial de información al paciente	Sí	Sí	Sí	Sí	Si
Formularios estandarizados del consentimiento informado	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Mecanismos protección de datos	Sí	Sí, privacidad y seguridad	Sí	Sí	Si
Necesidades educativas					
Educación y formación para el personal sanitario especializado y no especializado en MPP	Sí	ND	Sí	Sí	Sí
Educaciones pacientes/ familiares en la MPP	Sí	ND	No	Sí	Sí, en curso y en mejora
Actividades de concienciación y divulgación para la ciudadanía	Sí	Si	No	Sí	Sí, en curso y en mejora

Tabla 5. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Nórdicos (continuación)					
País	Finlandia^{31, 67, 98, 99}	Dinamarca^{52, 100-102}	Noruega¹⁰¹	Suecia^{99, 103, 104}	Estonia^{31, 105-107}
Evaluación tecnología sanitarias (ETS)					
Plan de ETS específico de MPP	Sí	No	Sí	No	Sí
Organismo de ETS	ND	No	No	No	Sí
Metodología ETS específico de MPP	Centrada en coste-efectividad	No	No	No	Sí, ACCE
Grupo de toma de decisiones de evaluación	ND	No	No	No	No
Evaluación de la implementación					
Plan de evaluación de implementación de MPP	No	No	No	No	Sí
Organismo de evaluación de implementación	No	No	No	No	No
Metodología evaluación de implementación	No	No	No	No	Sí
Financiación					
Tipo de financiación	Mixta	Mixta	Mixta	Pública (Nacional y Regional)	Público
Previsión de presupuesto para implementación MPP	ND	Sí	ND	Sí	Sí
ND: No descrito; MPP: Medicina personalizada de precisión; HCE: historiales clínicos electrónico; ACCE: validez analítica, validez clínica, utilidad clínica e implicaciones éticas, legales y sociales asociadas					

Tabla 6. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Centroeuropeos

País	Alemania ^{35, 60, 61}	Austria ^{60, 147}	Holanda ^{16, 52-57, 59, 148}	Bélgica ^{35, 60}	Suiza ⁶⁶	Francia ^{43, 63-65}
Información Básica						
Estado de Implementación	Aplicación inicial	Aplicación inicial	Implementación en expansión	Implementación en expansión	Implementación en expansión	Implementación en expansión
Nivel territorial de implementación	Nacional	Nacional	Nacional, regional y local	Nacional	Nacional	Nacional
Proyecto o iniciativa de implementación	<i>genomDE- National Strategy for Genomic Medicine, 2019-2023, Federal Ministry of Health (BMG)</i>	Plataforma Austriaca de Medicina Personalizada (ÖPPM), 2017, Ministerio Federal de Educación, Ciencia e Investigación	<i>Application of personalized medicine. Opportunities and challenges for policy, 2015, National Institute for Public Health and the Environment, the Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport. Netherlands Genomics Initiative, 2002-2013</i>	<i>Belgian Medical Genomics Initiative, 2012 - 2017, Gobierno federal Personalized Medicine: introduction of Next-Generation-Sequencing in Routine diagnostics in (hemato) oncology in Belgium, 2015-2020 oncNGS, 2020-actualidad, European Comission</i>	<i>Swiss Personalized Health Network (SPHN)</i>	<i>Genomic medicine France 2025. Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé. Paris</i>
Comité directivo para la implementación	NO	Sí	ND	Sí	Sí	Sí
Políticas de Salud						
Legislación/ regulación	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No, en redacción
Grupos de trabajo colaborativos entre los diferentes "stakeholders"	Sí, otras iniciativas Internacionales e Industria	Sí, otras iniciativas Internacionales e industria	Sí, otras iniciativas Internacionales e Industria	Sí, otras iniciativas Internacionales, academia e industria	Sí, otras iniciativas Internacionales e industria	Sí
Integración de la MPP en el sistema sanitario						
Cartera de servicios de MPP/ Omica	Sí, genómica y transcriptómica	No	Sí, genómica y transcriptómica	Sí, genómica y transcriptómica	Sí, todas	Sí, genómica
Nivel de accesibilidad de MPP en el Sistema Sanitario	Parcial, en mejora	No	Parcial	Parcial	Parcial	Parcial
Finalidad asistencial	1, 2, 3, 4, 5, 7	No	1, 2,3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 4, 3, 6, 7	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 3, 6, 7

Tabla 6. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Centroeuropeos (continuación)						
País	Alemania^{35, 60, 61}	Austria^{60, 147}	Holanda^{16, 52-57, 59, 148}	Bélgica^{35, 60}	Suiza⁶⁶	Francia^{43, 63-65}
Investigación básica y traslación						
Plan de fomento a la investigación básica en MPP y traslación a la clínica	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí
Infraestructuras y recursos						
Proyectos de obtención de información ómica poblacional	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Biobancos (muestras biológicas)	Sí, en cada región	No	Sí	Sí	Sí	No
Plataformas de almacenamiento de HCE	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí, en curso
Plataformas de almacenamiento de datos ómicos	Sí, en curso	No	Sí, en curso	No	Sí	Sí
Plataformas de análisis de datos ómicos y <i>BigData</i>	Sí, en curso	No	Sí	No	Sí	Sí
Gestión y disponibilidad de datos						
Armonización, calidad y protección de HCE	ND	No	Sí	No	Sí	Sí
Armonización, calidad y protección de datos ómicos	Sí, en curso	No	Sí, en mejora	No	Sí	Sí
Incorporación de los datos ómicos en los HCE	Sí, en curso	No	Sí, en curso	No	Sí	Sí
Acceso e interoperabilidad entre facultativos y entidades a datos ómicos	Sí, en curso	No	Sí, en mejora	No	Sí	Sí
Utilización de datos ómicos en la toma de decisiones clínicas	Sí, en curso	No	Sí, en mejora	No	Sí	Sí

Tabla 6. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Centroeuropeos (continuación)						
País	Alemania^{35, 60, 61}	Austria^{60, 147}	Holanda^{16, 52-57, 59, 148}	Bélgica^{35, 60}	Suiza⁶⁶	Francia^{43, 63-65}
Áreas organizacionales						
Interoperabilidad entre organizaciones y recursos de investigación básica y traslacional	Si, en ello,	No	Sí	Sí	Sí	No
Implantación de áreas especializadas en MPP	Si, médicos especialistas	No	Si	No	Sí, bioinformática	Sí, bioinformática y bioestadística
Refuerzo áreas no especializadas involucradas en MPP	ND	No	Si	Sí: médicos especialistas en oncología y genética, biólogos clínicos y anatomopatólogos	No	Sí, clínicos, genetistas, biólogos, epidemiólogos, bioinformáticos, bioestadísticos, matemáticos y técnicos de laboratorio especialistas
Desarrollo y adopción de directrices de procedimiento	No, previsto	No	Si, en curso	No	Sí	Sí
Estructura organizativa de la realización de pruebas ómicas	Si, en curso, centralizada	No	Si	No	ND	Centralizada
Equipos para la realización de las pruebas ómicas	Si	No	Si	No	ND	Sí
Implicaciones éticas, jurídicas y sociales (ELSI)						
Nivel asistencial de información al paciente	Sí	No	Si, en mejora	No	Sí	Sí
Formularios estandarizados del consentimiento informado	Sí	No	ND	No	Sí	Sí
Mecanismos protección de datos	Si	No	Si	Sí	Sí	Sí

Tabla 6. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Centroeuropeos (continuación)						
País	Alemania^{35, 60, 61}	Austria^{60, 147}	Holanda^{16, 52-57, 59, 148}	Bélgica^{35, 60}	Suiza⁶⁶	Francia^{43, 63-65}
Necesidades educativas						
Educación y formación para el personal sanitario especializado y no especializado en MPP	Sí	Sí	Si	Sí	Sí	Sí
Educaciones pacientes/familiares en la MPP	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí
Actividades de concienciación y divulgación para la ciudadanía	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Evaluación tecnología sanitarias (ETS)						
Plan de ETS específico de MPP	ND	No	Sí	No	No	Sí
Organismo de ETS	ND	No	Sí	No	No	Sí
Metodología ETS específico de MPP	ND	No	Sí	No	No	No
Grupo de toma de decisiones de evaluación	ND	No	Sí	No	No	No
Evaluación de la implementación						
Plan de Evaluación de implementación de MPP	No	No	No	No	No	No
Organismo de evaluación de implementación	No	No	No	No	No	No
Metodología evaluación de implementación	No	No	No	No	No	No
Financiación						
Tipo de financiación	Pública	No	Pública	Pública	Mixta	Pública
Previsión de presupuesto para implementación MPP	ND	No	Si, análisis del modelo económico de salud de MPP coste-efectividad	No	Sí	Sí
ND: No descrito; MPP: Medicina personalizada de precisión; HCE: historiales clínicos electrónico; ETS: evaluación de tecnología sanitaria						

Tabla 7. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países de Europa Meridional			
País	Portugal^{67, 75}	Italia^{51, 67-71}	Grecia⁷²⁻⁷⁴
Información básica			
Estado de Implementación	Ampliación inicial	Implementación en expansión	Aplicación inicial, pero Implementación en expansión en Cáncer
Nivel territorial de implementación	Nacional	Nacional	Nacional
Proyecto o iniciativa de implementación	<i>GenomePT, Universidad e Aiveiro, no hay plan nacional específico</i>	<i>National Plan for Innovation of the Health System based on -omics sciences, 2017, Italian Ministry of Health en colaboración con The National Centre for Disease Prevention and Control (CCM) the General Directorate for health prevention of the Italian Ministry of Health. The Italian Network for Public Health Genetics (GENISAP Network)</i>	<i>Hellenic Network for Precision Medicine (pMedGR), 2018, iniciativa del Departamento de Investigación e Innovación de la Consejería de Educación, Investigación y Religión en estrecha colaboración con la Consejería de Sanidad. The Hellenic Network of Precision Medicine on Cancer (HNPM)</i>
Comité directivo para la implementación	No	ND	ND
Políticas de salud			
Legislación/ regulación	Sí	Sí	Sí
Grupos de trabajo colaborativos entre los diferentes "stakeholders"	Sí, otras iniciativas Internacionales e Industria	Sí, otras iniciativas Internacionales e industria	Sí, otras iniciativas Internacionales e Industria
Integración de la MPP en el sistema sanitario			
Cartera de servicios de MPP/ Omica	Sí, genómica	Sí, genómica	Sí, genómica y transcriptómica
Nivel de accesibilidad de MPP en el Sistema sanitario	Parcial	Parcial	Parcial
Finalidad asistencial	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 2, 3, 6, 7
Investigación básica y traslación			
Plan de fomento a la investigación básica en MPP y traslación a la clínica	Sí	Sí	Sí, en curso y mejora

Tabla 7. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países de Europa Meridional (continuación)			
País	Portugal^{67, 75}	Italia^{51, 67-71}	Grecia⁷²⁻⁷⁴
Infraestructuras y recursos			
Proyectos de obtención de información ómica poblacional	Sí	No	Sí
Biobancos (muestras biológicas)	Sí	Sí	Sí
Plataformas de almacenamiento de HCE	Sí	Sí	Sí
Plataformas de almacenamiento de datos ómicos	ND	Sí, en mejora	Sí
Plataformas de análisis de datos ómicos y <i>BigData</i>	Sí	Sí	Sí, en curso
Gestión y disponibilidad de datos			
Armonización, calidad y protección de HCE	Sí	Sí, en curso	Sí, en curso y mejora
Armonización, calidad y protección de datos ómicos	ND	Sí, en curso	Sí, en curso
Incorporación de los datos ómicos en los HCE	ND	No	No, previsto
Acceso e interoperabilidad entre facultativos y entidades a datos ómicos	Sí	No, previsto	No, previsto
Utilización de datos ómicos en la toma de decisiones clínicas	ND	Sí, en curso y en mejora	No, previsto
Áreas organizacionales			
Interoperabilidad entre organizaciones y recursos de investigación básica y traslacional	ND	No, previsto	No
Implantación de áreas especializadas en MPP	ND	Sí, en mejora en todas las áreas	No
Refuerzo áreas no especializadas involucradas en MPP	ND	Sí, en curso y mejora	No
Desarrollo y adopción de directrices de procedimiento	ND	No, previsto	ND
Estructura organizativa de la realización de pruebas ómicas	Sí, centralizado	Sí, fragmentada por regiones y hospitales	No, salud: algunas unidades genéticas públicas y por privado. En investigación: centralizado a través de pMedGR
Equipos para la realización de las pruebas ómicas	Sí	Sí	Sí

Tabla 7. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países de Europa Meridional (continuación)

País	Portugal ^{67, 75}	Italia ^{51, 67-71}	Grecia ⁷²⁻⁷⁴
Implicaciones éticas, jurídicas y sociales (ELSI)			
Nivel asistencial de información al paciente	ND	Sí, en curso y en mejora	ND
Formularios estandarizados del consentimiento informado	ND	Sí, en curso y en mejora	Sí pero solo en las parejas que se someten a la fecundación <i>in vitro</i> en unidades privadas y públicas
Mecanismos protección de datos	ND	Sí, en curso y en mejora	No específico, la ley de protección de datos
Necesidades Educativas			
Educación y formación para el personal sanitario especializado y no especializado en MPP	Sí, en mejora	Sí, en curso	No, solo un máster en asesoramiento genético en algunos hospitales universitarios
Educaciones pacientes/familiares en la MPP	ND	Sí, en curso y en mejora	ND
Actividades de concienciación y divulgación para la ciudadanía	ND	Sí, en curso y en mejora	ND
Evaluación tecnología sanitarias (ETS)			
Plan de ETS específico de MPP	No	Sí	No
Organismo de ETS	No	Sí, agencias regionales	No
Metodología ETS específico de MPP	No	Sí	No
Grupo de toma de decisiones de evaluación	No	Sí	No
Evaluación de la implementación			
Plan de evaluación de implementación de MPP	No	No	No
Organismo de evaluación de implementación	No	No	No
Metodología evaluación de implementación	No	No	No
Financiación			
Tipo de financiación	Pública	Pública	Pública
Previsión de presupuesto para implementación MPP	ND	Sí	Sí

ND: No descrito; MPP: Medicina personalizada de precisión; HCE: historiales clínicos electrónico; ETS; evaluación de tecnología sanitaria

Tabla 8. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Anglosajones

País	U.K. ^{13, 40, 41, 52, 67, 75, 110-114}	Canadá ^{38, 56, 123-125}	EE.UU. ^{11, 12, 33, 36, 37, 47, 108, 109}	Australia ^{41, 44, 52, 120-122}
Información básica				
Estado de Implementación	Implementación en Expansión	Implementación en expansión	Implementación en expansión	Implementación en expansión
Nivel territorial de implementación	Nacional y regional	Nacional y regional	Nacional	Nacional y regional
Proyecto o iniciativa de implementación	<i>Genome UK: 2021 to 2022 implementation plan, Department of Health & Social Care, Minister for Innovation</i>	- <i>Genome Canada Corporate Plan 2022-23 y Precision Health Strategy programme, Genome Canada (red pancanadiense que comprende el Genoma Canadá y seis Centros Regionales del Genoma independientes)</i> - <i>The Canadian Personalized Healthcare Innovation Network (CPHIN)</i> - <i>The Canadian Personalized Health Initiative, 2012-actualidad, Canadian Institutes of Health Research (CIHR)</i>	eMERGE, IGNITE, Geisinger	<i>National Health Genomics Policy Framework (NHGPF), 2018–2021, the states/territories under the Australian Health Ministers' Advisory Council (AHMAC), Department of Health (Australian Government)</i>
Comité directivo para la implementación	Sí	ND (no hace falta)	Sí	Sí
Políticas de salud				
Legislación/ regulación	Sí	Sí	Sí	Sí
Grupos de trabajo colaborativos entre los diferentes "stakeholders"	Sí, otras iniciativas internacionales e industria	Sí, otras iniciativas Internacionales e Industria	Sí	Sí, otras iniciativas nacionales, internacionales, organizaciones sociales, pero no con la industria biotecnológica
Integración de la MPP en el sistema sanitario				
Cartera de servicios de MPP/ ómica	Sí, genómica	Sí, genómica, fragmentada por área de salud	Sí, genómica	Sí, genómica, fragmentada por área de salud
Nivel de accesibilidad de MPP en el sistema sanitario	Casi completo, hasta 2017 fragmentado en función de los ámbitos regionales de interés	Parcial, en desarrollo centros de pruebas genómicas clínicas en todo el país y desigualdad por regiones	Parcial	Parcial, según la región
Finalidad asistencial	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

Tabla 8. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Anglosajones (continuación)				
País	U.K^{13, 40, 41, 52, 67, 75, 110-114}	Canadá^{38, 56, 123-125}	EE.UU^{11, 12, 33, 36, 37, 47, 108, 109}	Australia^{41, 44, 52, 120-122}
Investigación básica y traslación				
Plan de fomento a la investigación básica en MPP y traslación a la clínica	Sí	Sí	Sí	Sí
Infraestructuras y recursos				
Proyectos de obtención de información ómica poblacional	Sí	Sí	Sí	Sí
Biobancos (muestras biológicas)	Sí	Sí	Sí	Sí
Plataformas de almacenamiento de HCE	Sí	Sí	Sí	Sí
Plataformas de almacenamiento de datos ómicos	Sí	Sí	Sí	Sí
Plataformas de análisis de datos ómicos y <i>BigData</i>	Sí	Sí	Sí	Sí
Gestión y disponibilidad de datos				
Armonización, calidad y protección de HCE	Sí	Sí	Sí	Sí
Armonización, calidad y protección de datos ómicos	Sí, en curso	Sí	Sí	Sí
Incorporación de los datos ómicos en los HCE	Sí	Sí, en curso	Sí	Sí, en curso
Acceso e interoperabilidad entre facultativos y entidades a datos ómicos	Sí	Sí, en curso	Sí	Sí
Utilización de datos ómicos en la toma de decisiones clínicas	Sí, en curso	Sí	Sí	Sí
Áreas organizacionales				
Interoperabilidad entre organizaciones y recursos de investigación básica y traslacional	Sí	Sí	Sí	Sí

Tabla 8. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Anglosajones (continuación)

País	U.K ^{13, 40, 41, 52, 67, 75, 110-114}	Canadá ^{38, 56, 123-125}	EE.UU ^{11, 12, 33, 36, 37, 47, 108, 109}	Australia ^{41, 44, 52, 120-122}
Áreas organizacionales				
Implantación de áreas especializadas en MPP	Medicina genómica, unidad de consejo genético, unidad de laboratorio especializado en ciencias ómicas y <i>Bigdata</i> /Bioinformática	Medicina genómica, unidad de consejo genético, unidad de laboratorio especializado en ciencias ómicas, <i>Bigdata</i> /Bioinformática	Medicina genómica, unidad de consejo genético, unidad de laboratorio especializado en ciencias ómicas, <i>Bigdata</i> /Bioinformática	Medicina genómica, unidad de consejo genético, unidad de laboratorio especializado en ciencias ómicas, <i>Bigdata</i> /Bioinformática, modelo de atención con equipos multidisciplinarios MDT
Refuerzo áreas no especializadas involucradas en MPP	Sí, farmacia	ND	Sí	Sí
Desarrollo y adopción de directrices de procedimiento	Sí	Sí	Sí	Sí
Estructura organizativa de la realización de pruebas ómicas	Centralizada	Descentralizada, en desarrollo centros de pruebas genómicas clínicas en todo el país	Descentralizada	Centralizada, pero por estados
Equipos para la realización de las pruebas ómicas	Sí	Sí	Sí	Sí
Implicaciones éticas, jurídicas y sociales (ELSI)				
Nivel asistencial de información al paciente	Sí	Sí	Sí	Sí
Formularios estandarizados del consentimiento informado	Sí	Sí	Sí	Sí
Mecanismos protección de datos	Sí	Sí	Sí	Sí
Necesidades educativas				
Educación y formación para el personal sanitario especializado y no especializado en MPP	Sí	Sí	Sí	Sí
Educaciones pacientes/familiares en la MPP	Sí	Sí	Sí	Sí
Actividades de concienciación y divulgación para la ciudadanía	Sí	Sí	Sí	Sí

Tabla 8. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Anglosajones (continuación)

País	U.K. ^{13, 40, 41, 52, 67, 75, 110-114}	Canadá ^{43, 56, 123-125}	EE.UU. ^{11, 12, 33, 36, 37, 47, 108, 109}	Australia ^{41, 44, 52, 120-122}
Evaluación tecnología sanitarias (ETS)				
Plan de ETS específico de MPP	ND	Sí	Sí	Sí
Organismo de ETS	Sí	Sí	No, departamento particular encargado de la tarea	Sí
Metodología ETS específico de MPP	Sí, el modelo ACCE	Sí	Sí, el modelo ACCE y EGAPP	Sí, metodologías y directrices para la evaluación de tecnologías codependientes incluye orientaciones para la evaluación de las pruebas genéticas en general
Grupo de toma de decisiones de evaluación	Sí, grupos de trabajo de evaluación de pruebas	Sí	Sí	Sí
Evaluación de la implementación				
Plan de Evaluación de implementación de MPP	No	ND	Sí	ND
Organismo de evaluación de implementación	No	Sí, Red canadiense de aprendizaje de sistemas sanitarios e innovación ómica rentable (CLEO)	No	ND
Metodología evaluación de implementación	No	ND	<i>Consolidated Framework for Implementation Research (CFIR)</i>	ND
Financiación				
Tipo de financiación	Mixta	Mixta	Mixta	Mixta
Previsión de presupuesto para implementación MPP	ND	Sí	Sí	Sí, análisis del modelo económico de salud de algunas pruebas genéticas coste-efectividad
ND: No descrito; MPP: Medicina personalizada de precisión; HCE: historiales clínicos electrónico; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; ACCE: validez analítica, validez clínica, utilidad clínica e implicaciones éticas, legales y sociales asociadas EGAPP: evaluación de las aplicaciones genómicas en la práctica y la prevención				

Tabla 9. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Asiáticos						
País	China ^{33, 52, 56, 76-82}	Corea del Sur ¹⁹	Japón ^{42, 76, 83-89}	India ^{42, 90-95}	Singapur ^{30, 56 52}	Tailandia ^{90, 96, 97}
Información básica						
Estado de implementación	Implementación en expansión	Implementación en expansión	Implementación en expansión	Aplicación inicial	En estado exploratorio	Aplicación inicial
Nivel territorial de implementación	Nacional	Nacional	Nacional	Nacional	Nacional	Nacional
Proyecto o iniciativa de implementación	<i>China precision medicine initiative (CPMI), 2016-2030, Chinese Academy of Sciences (CAS), Healthy China Action Plan 2019–2030 (Five Year Plan for 2016–2020)</i>	<i>Genome Technology to Business Translation Program 2014-2021, Ministry of Health and Welfare</i>	Grupo de trabajo de <i>the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW)</i> para el uso de la información genómica en los servicios médicos y se centra en el desarrollo de MPP, y la Agencia Japonesa de Investigación y Desarrollo Médico (AMED), dependiente del MHLW, se centra en la investigación sobre MPP	<i>Genome India Project, 2020</i>	Iniciativa nacional de MPP (en curso)	No
Comité directivo para la implementación	ND	No	ND	No	ND	Sí
Políticas de salud						
Legislación/ regulación	Sí	No	Sí	Sí	No, específica de MPP, pero sí legislación sobre pruebas directas al consumidor	No
Grupos de trabajo colaborativos entre los diferentes "stakeholders"	Sí, otras iniciativas nacionales, internacionales e industria	No	Sí, otras iniciativas nacionales, internacionales e industria	No	Sí, otras iniciativas internacionales	No
Integración de la MPP en el sistema sanitario						
Carta de servicios de MPP/ Ómica	Sí, genómica, <i>Noncoding RNA</i> , Epigenética	Sí, genómica y transcriptómica	Sí, genómica	No	ND	No
Nivel de accesibilidad de MPP en el sistema sanitario	Parcial	Parcial	Completo	No	Parcial	Parcial
Finalidad asistencial	ND	1 ,2, 3, 6, 7	1, 2, 3, 4,5, 6, 7	No, pero hay avances en todas	1, 2, 3, 4, 5, 6	1 ,2 ,3, 6, 7

Tabla 9. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Asiáticos (continuación)						
País	China^{33, 52, 56, 76-82}	Corea del Sur¹⁹	Japón^{42, 76, 83-89}	India^{42, 90-95}	Singapur^{30, 56 52}	Tailandia^{30, 96, 97}
Investigación básica y traslación						
Plan de fomento a la investigación básica en MPP y traslación a la clínica	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí, moderado	No
Infraestructuras y recursos						
Proyectos de obtención de información ómica poblacional	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Biobancos (muestras biológicas)	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí, en curso
Plataformas de almacenamiento de HCE	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí, en curso
Plataformas de almacenamiento de datos ómicos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Plataformas de análisis de datos ómicos y <i>BigData</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	ND	Sí
Gestión y disponibilidad de datos						
Armonización, calidad y protección de HCE	Sí, en curso	No	Sí	Sí	ND	No
Armonización, calidad y protección de datos ómicos	Sí, en curso	Sí	Sí	No	ND	No
Incorporación de los datos ómicos en los HCE	Sí, en curso	No	Sí	No	Sí	No
Acceso e interoperabilidad entre facultativos y entidades a datos ómicos	Sí, en curso	No	Sí	No	ND	No
Utilización de datos ómicos en la toma de decisiones clínicas	Sí	ND	Sí	No	ND	No

Tabla 9. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Asiáticos (continuación)						
País	China ^{33, 52, 56, 76-82}	Corea del Sur ¹⁹	Japón ^{42, 76, 83-89}	India ^{42, 90-95}	Singapur ^{30, 56 52}	Tailandia ^{30, 96, 97}
Áreas organizacionales						
Interoperabilidad entre organizaciones y recursos de investigación básica y traslacional	Sí	Sí	Sí	No	ND	Sí
Implantación de áreas especializadas en MPP	Sí, en mejora	<i>BigData</i>	Medicina genómica, unidad de consejo genético, unidad de laboratorio especializado en ciencias ómicas, Big data/ Bioinformática	Bioestadística, <i>BigData</i> , <i>machine learning</i>	Medicina genómica, unidad de consejo genético	Consejeros genéticos, biólogos, genetistas moleculares y patólogos
Refuerzo áreas no especializadas involucradas en MPP	No	No	Atención primaria, enfermería, atención especialista, farmacia	Médicos especialistas y bioinformáticos	ND	Bioinformático, bioestadísticos y epidemiólogos genéticos
Desarrollo y adopción de directrices de procedimiento	No	No	Sí, <i>guidelines for genetic testing and counselling</i>	No	ND	No
Estructura organizativa de la realización de pruebas ómicas	No	Descentralizada	Descentralizada	No	ND	No
Equipos para la realización de las pruebas ómicas	Sí	Sí	Sí	No	ND	No
Implicaciones éticas, jurídicas y sociales (ELSI)						
Nivel asistencial de información al paciente	Sí, escasa	No	Sí	No	Sí, en curso	No
Formularios estandarizados del consentimiento informado	ND	No	Sí	No	Sí, en curso	No
Mecanismos protección de datos	Sí	No	Sí	Sí	Sí, en curso	No

Tabla 9. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Países Asiáticos (continuación)

País	China ^{33, 52, 56, 76-82}	Corea del Sur ¹⁹	Japón ^{42, 76, 83-89}	India ^{42, 90-95}	Singapur ^{30, 56, 52}	Tailandia ^{90, 96, 97}
Necesidades educativas						
Educación y formación para el personal sanitario especializado y no especializado en MPP	Sí, escasa, en mejora	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Educaciones pacientes/familiares en la MPP	Sí, escasa, en mejora	Sí	Sí	Sí	ND	No
Actividades de concienciación y divulgación para la ciudadanía	No	No	Sí	Sí	Sí, en mejora	Sí, no específico
Evaluación tecnología sanitarias (ETS)						
Plan de ETS específico de MPP	ND	No	ND	No	No	No
Organismo de ETS	Sí, en China está fragmentada	No	Si	Si	Sí	No
Metodología ETS específica de MPP	ND	No	Un programa piloto de tres años	Si, parcial	ND	No
Grupo de toma de decisiones de evaluación	ND	No	ND	ND	Sí	No
Evaluación de la implementación						
Plan de evaluación de implementación de MPP	No	No	No	No	No	No
Organismo de evaluación de implementación	No	No	No	No	No	No
Metodología evaluación de implementación	No	No	No	No	No	No
Financiación						
Tipo de financiación	Mixta	Pública	Pública	Pública	Pública	Pública
Previsión de presupuesto para implementación MPP	ND	Sí	No, el gobierno japonés no ha examinado la relación coste-eficacia de MPP, pero si tiene previsión de presupuesto	No	ND	No

ND: No descrito; MPP: Medicina personalizada de precisión; HCE: historiales clínicos electrónico; ETS: Evaluación de tecnología sanitaria

Tabla 10. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Otros Países					
País	Turquía¹⁴⁹	Israel¹²⁶⁻¹²⁸	Qatar^{94, 42, 129, 130}	Pakistán⁴⁸	Brasil¹³¹⁻¹³³
Información básica					
Estado de implementación	En estado exploratorio	En estado exploratorio	Aplicación inicial	En estado exploratorio	En estado exploratorio
Nivel territorial de implementación	Nacional	Nacional	Nacional	Nacional	Nacional
Proyecto o iniciativa de implementación	No	<i>Israel Precision Medicine Partnership (IPMP)</i>	<i>Qatar Genome Program (QGP), 2013-actualidad, Qatar Foundation</i>	<i>Precision Medicine Lab</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>The EPIGEN-Brazil Initiative, the Brazilian Ministry of Health</i> - <i>The Brazilian Initiative on Precision Medicine (BIPMed), 2015-actualidad, São Paulo Research Foundation</i> - Ausencia de un plan y una acción coordinada a nivel nacional y organizativo
Comité directivo para la implementación	No	Sí	No	No	No
Políticas de salud					
Legislación/ regulación	Sí	No	No, previsto, teniendo en cuenta la Religión	No	No
Grupos de trabajo colaborativos entre los diferentes “stakeholders”	ND	No	Sí, local, nacional y otras iniciativas internacionales	No	Sí, iniciativas nacionales e internaciones, pero no participa la industria
Integración de la MPP en el sistema sanitario					
Cartera de servicios de MPP/ Ómica	Sí	No	No	No	No
Nivel de accesibilidad de MPP en el sistema sanitario	Parcial	No	Parcial	No	Parcial
Finalidad asistencial	ND	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	No	ND

Tabla 10. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Otros Países (continuación)					
País	Turquía¹⁴⁹	Israel¹²⁶⁻¹²⁸	Qatar^{34, 42, 129, 130}	Pakistán⁴⁸	Brasil¹³¹⁻¹³³
Investigación básica y traslación					
Plan de fomento a la investigación básica en MPP y traslación a la clínica	ND	Sí	Sí, en curso	No	Sí, en curso
Infraestructuras y recursos					
Proyectos de obtención de información ómica poblacional	Sí	No	Sí	No	Sí
Biobancos (muestras biológicas)	No, previsto	Sí	Sí	No	No
Plataformas de almacenamiento de HCE	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Plataformas de almacenamiento de datos ómicos	No	No	Sí	No	Sí, en curso
Plataformas de análisis de datos ómicos y Big Data	No	ND	Sí	No	Sí, en curso
Gestión y disponibilidad de datos					
Armonización, calidad y protección de HCE	No, previsto	No	Sí, en curso	No	ND
Armonización, calidad y protección de datos ómicos	No	Sí	Sí, en mejora	No	Sí, en curso
Incorporación de los datos ómicos en los HCE	No	Sí, en curso	No, previsto	No	ND
Acceso e interoperabilidad entre facultativos y entidades a datos ómicos	No	ND	No, previsto	No	No
Utilización de datos ómicos en la toma de decisiones clínicas	Sí, en curso	ND	Sí	No	No

Tabla 10. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Otros Países (continuación)					
País	Turquía¹⁴⁹	Israel¹²⁶⁻¹²⁸	Qatar^{24, 42, 129, 130}	Pakistán⁴⁸	Brasil¹³¹⁻¹³³
Áreas organizacionales					
Interoperabilidad entre organizaciones y recursos de investigación básica y traslacional	ND	Sí, entre biobanco	No, previsto	No	No
Implantación de áreas especializadas en MP	ND	No	Sí, unidad de consejo genético, las demás previstas	No	No, recursos humanos y competencias insuficientes
Refuerzo áreas no especializadas involucradas en MP	ND	No	Sí, con carencias, en mejora	No	No
Desarrollo y adopción de directrices de procedimiento	ND	No	No, previsto	No	No, existencia de pocos protocolos clínicos
Estructura organizativa de la realización de pruebas ómicas	ND	No	Sí, descentralizado, fragmentado en hospitales	No	Estado inicial, infraestructuras no adecuadas
Equipos para la realización de las pruebas omicas	Sí	No	Sí	No	Sí
Implicaciones éticas, jurídicas y sociales (ELSI)					
Nivel asistencial de información al paciente	ND	No	No, previsto	No	No
Formularios estandarizados del consentimiento informado	ND	No	No	No	No
Mecanismos protección de datos	ND	No	Sí, previsto	No	No
Necesidades educativas					
Educación y formación para el personal sanitario especializado y no especializado en MPP	ND	No	Sí	No	Sí, estado inicial
Educaciones pacientes/familiares en la MPP	ND	No	No, previsto	No	No
Actividades de concienciación y divulgación para la ciudadanía	ND	No	Sí con carencia, en curso	No	No

Tabla 10. Estado de Implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en Otros Países (continuación)

País	Turquía ¹⁴⁹	Israel ¹²⁶⁻¹²⁸	Qatar ^{34, 42, 129, 130}	Pakistán ⁴⁸	Brasil ¹³¹⁻¹³³
Evaluación tecnología sanitarias (ETS)					
Plan de ETS específico de MPP	No	No	No, previsto	No	No, inadecuado
Organismo de ETS	No	No	No	No	No, inadecuado
Metodología ETS específico de MPP	No	No	No	No	No, inadecuado
Grupo de toma de decisiones de evaluación	No	No	No	No	No, inadecuado
Evaluación de la implementación					
Plan de evaluación de implementación de MPP	No	No	No	No	No
Organismo de evaluación de implementación	No	No	No	No	No
Metodología evaluación de implementación	No	No	No	No	No
Financiación					
Tipo de financiación	Publica	Pública	Pública	No	Pública
Previsión de presupuesto para implementación MPP	ND	No	Si	No	No

ND: No descrito; MPP: Medicina personalizada de precisión; HCE: historiales clínicos electrónico; ETS: Evaluación de tecnología sanitaria

Tabla 11. Iniciativas Internacionales de Medicina Personalizada de Precisión con alcance Mundial

Nombre del proyecto o iniciativa	<i>The Personalized Medicine Coalition (PMC)</i>	<i>Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH)</i>	<i>Genomic Medicine Alliance (GMA)</i>	<i>Global Genomic Medicine Consortium (G2MC)</i>	<i>Global Implementation of Genomic Medicine (GIGM)</i>	<i>AACR Project Genomics, Evidence, Neoplasia, Information, Exchange (GENIE)</i>	<i>The International Genome Sample Resource (IGSRT)</i>
Información básica							
Alcance geográfico (países)	Mundial	Mundial	Mundial	Mundial	Mundial	Mundial	Mundial
Año	2004-actualidad	Actualidad	Actualidad	Actualidad	Actualidad	Actualidad	Actualidad
Organismo	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Tipo de iniciativa	Iniciativa	Organización	Organización	Iniciativa	Iniciativa	Proyecto	Proyecto
Ciencia ómica	Medicina personalizada de precisión y genómica	Genómica	Genómica	Genómica	Genómica	Genómica	Genómica
Financiación	Mixta	Mixta	Mixta	Mixta	Mixta	Mixta	Mixta
Sitio web	https://www.personalizedmedicinecoalition.org/	https://www.ga4gh.org/	https://www.genomicmedicinealliance.org/	https://g2mc.org/	https://www.genomicspolicy.org/	https://www.aacr.org/professionals/research/aacr-project-genie/	https://www.internationalgenome.org/
Comité directivo	Sí	Sí	Sí	Sí	ND	Sí	ND
Políticas de salud							
Legislación/regulación	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Grupos de trabajo colaborativos entre los diferentes "stakeholders"	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Investigación básica y traslación							
Plan de fomento a la investigación básica en MPP y traslación a la clínica	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No

Tabla 11. Iniciativas Internacionales de Medicina Personalizada de Precisión con alcance Mundial (continuación)							
Nombre del proyecto o iniciativa	<i>The Personalized Medicine Coalition (PMC)</i>	<i>Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH)</i>	<i>Genomic Medicine Alliance (GMA)</i>	<i>Global Genomic Medicine Consortium (G2MC)</i>	<i>Global Implementation of Genomic Medicine (GI GM)</i>	<i>AACR Project Genomics, Evidence, Neoplasia, Information, Exchange (GENIE)</i>	<i>The International Genome Sample Resource (IGSRT)</i>
Infraestructuras y recursos							
Proyectos de obtención de información de información ómica poblacional	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí
Biobancos (muestras biológicas)	No	No	No	No	No	No	No
Plataformas de almacenamiento de HCE	No	No	No	No	No	No	No
Plataformas de almacenamiento de datos ómicos	No	No	Sí	No	No	Sí	Sí
Plataformas de análisis de datos ómicos y <i>BigData</i>	No	No	Sí	No	No	Sí	Sí
Gestión y disponibilidad de datos							
Armonización, calidad y protección de HCE	Sí	Sí	No	No	No	No	No
Armonización, calidad y protección de datos ómicos	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí
Incorporación de los datos ómicos en los HCE	No	Sí	No	No	No	No	No

Tabla 11. Iniciativas Internacionales de Medicina Personalizada de Precisión con alcance Mundial (continuación)

Nombre del proyecto o iniciativa	<i>The Personalized Medicine Coalition (PMC)</i>	<i>Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH)</i>	<i>Genomic Medicine Alliance (GMA)</i>	<i>Global Genomic Medicine Consortium (G2MC)</i>	<i>Global Implementation of Genomic Medicine (GI GM)</i>	<i>AACR Project Genomics, Evidence, Neoplasia, Information, Exchange (GENIE)</i>	<i>The International Genome Sample Resource (IGSRT)</i>
Gestión y disponibilidad de datos							
Acceso e interoperabilidad entre facultativos y entidades a datos ómicos	No	Sí	ND	ND	ND	Sí	Sí
Utilización de datos ómicos en la toma de decisiones clínicas	No	Sí	No	No	Sí	Sí	No
Áreas organizacionales							
Interoperabilidad entre organizaciones y recursos de investigación básica y traslacional	No	No	No	No	No	No	No
Implantación de áreas especializadas en MPP	No	No	No	No	Si	No	No
Refuerzo áreas no especializadas involucradas en MPP	No	No	No	No	Si	No	No
Desarrollo y adopción de directrices de procedimiento	No	Si	No	No	No	No	No
Estructura organizativa de la realización de pruebas ómicas	No	No	No	No	No	No	No

Tabla 11. Iniciativas Internacionales de Medicina Personalizada de Precisión con alcance Mundial (continuación)							
Nombre del proyecto o iniciativa	<i>The Personalized Medicine Coalition (PMC)</i>	<i>Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH)</i>	<i>Genomic Medicine Alliance (GMA)</i>	<i>Global Genomic Medicine Consortium (G2MC)</i>	<i>Global Implementation of Genomic Medicine (GI2M)</i>	<i>AACR Project Genomics, Evidence, Neoplasia, Information, Exchange (GENIE)</i>	<i>The International Genome Sample Resource (IGSR)</i>
Áreas organizacionales							
Equipos para la realización de las pruebas ómicas	No	No	No	No	No	No	No
Implicaciones éticas, jurídicas y sociales (ELSI)							
Nivel asistencial de información al paciente	Sí	Si	Sí	Sí	Sí	ND	No
Formularios estandarizados del consentimiento informado	ND	Sí	No	No	No	ND	No
Mecanismos protección de datos	ND	Sí	No	Sí	Sí	ND	No
Necesidades educativas							
Educación y formación para el personal sanitario especializado y no especializado en MPP	ND	ND	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Educaciones pacientes/familiares en la MPP	Sí	ND	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Actividades de concienciación y divulgación para la ciudadanía	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No

Tabla 11. Iniciativas Internacionales de Medicina Personalizada de Precisión con alcance Mundial (continuación)

Nombre del proyecto o iniciativa	<i>The Personalized Medicine Coalition (PMC)</i>	<i>Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH)</i>	<i>Genomic Medicine Alliance (GMA)</i>	<i>Global Genomic Medicine Consortium (G2MC)</i>	<i>Global Implementation of Genomic Medicine (GIGM)</i>	<i>AACR Project Genomics, Evidence, Neoplasia, Information, Exchange (GENIE)</i>	<i>The International Genome Sample Resource (IGSRT)</i>
Evaluación tecnología sanitarias (ETS)							
Plan de ETS específico de MPP	No	No	No	No	No	No	No
Organismo de ETS	No	No	No	No	No	No	No
Metodología ETS específico de MPP	Sí, solo reembolso	No	No	No	Sí	No	No
Grupo de toma de decisiones de evaluación	No	ND	No	No	No	No	No
Evaluación de la implementación							
Plan de evaluación de implementación de MPP	No	Sí	Sí	No	No	No	No
Organismo de evaluación de implementación	No	No	No	No	No	No	No
Metodología evaluación de implementación	Sí	Sí	Sí, análisis coste-beneficio de las distintas intervenciones	Sí	Sí	No	No

ND: No descrito; MPP: Medicina personalizada de precisión; HCE: historiales clínicos electrónico; ETS: Evaluación de tecnología sanitaria

Tabla 12. Iniciativas Europeas de Medicina Personalizada de Precisión

Nombre del proyecto o iniciativa	<i>European Alliance for Personalised Medicine (EAPM)</i>	<i>European Genome-phenome Archive (EGA), European Variation Archive (EVA), and European Nucleotide Archive (ENA)</i>	ICPerMed (Consorcio Internacional de Medicina Personalizada)	<i>European Research Area Network for Personalised Medicine (ERAPerMed)</i>	<i>Securing the Adoption of Personalised Health in Regions (SAPHIRe)</i>	<i>Regions4PerMed</i>	<i>Nordic Society of Human Genetics and Precision Medicine (NSHG-PM)</i>
Información Básica							
Alcance geográfico (países)	Europa	Europa	Europa y otros países	Europa	Europa	Europa	Países Nórdicos (Dinamarca, Islandia, Estonia, Noruega, Finlandia y Suecia)
Año	Actualidad	Actualidad	2016-actualidad	2017-2022	Actualidad	2011-actualidad	Actualidad
Organismo	Unión Europea (EU)	ND	Con el apoyo de la Comisión Europea	Cofinanciado por la Comisión Europea. Coordinador: Instituto Nacional de Salud Carlos III	Coordinado por <i>the Department Economy, Science and Innovation (EWI) of the Flemish Government</i>	Miembros del Parlamento Europeo (MEPs), autoridades regionales, asociaciones de pacientes, la Comisión Europea, el Comité Europeo de Regiones	La Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud de la Universidad de Copenhague y el Centro de Diabetes de la Universidad de Lund
Tipo de iniciativa	Iniciativa	Iniciativa	Iniciativa	Iniciativa	Proyecto	Iniciativa	Sociedad
Ciencia ómica	Medicina personalizada de precisión	Genómica	Medicina personalizada de precisión	Medicina personalizada de precisión	Medicina personalizada de precisión	Medicina personalizada de precisión	Medicina personalizada de precisión y genómica
Financiación	Pública (UE)	Mixta	Pública	Pública	Pública	Pública	Pública
Sitio web	https://www.euapm.eu/	https://www.ebi.ac.uk/ https://ega-archive.org/ https://www.ebi.ac.uk/eva/ https://www.ebi.ac.uk/ena/browser/home	https://www.icpermed.eu/	https://erapermed.isciii.es/	https://www.saphire-eu.eu/	https://www.regions4permed.eu/	https://www.nshg-pm.org/
Comité directivo	ND	ND	Sí	Sí	Si	Si	Sí
Políticas de Salud							
Legislación/ regulación	Sí	No	No	No	No	Si	Sí
Grupos de trabajo colaborativos entre los diferentes “stakeholders”	Sí	Si	Sí	No	Sí	Sí	Sí

Tabla 12. Iniciativas Europeas de Medicina Personalizada de Precisión (continuación)							
Nombre del proyecto o iniciativa	<i>European Alliance for Personalised Medicine (EAPM)</i>	<i>European Genome-phenome Archive (EGA), European Variation Archive (EVA), and European Nucleotide Archive (ENA)</i>	ICPerMed (Consortio Internacional de Medicina Personalizada)	<i>European Research Area Network for Personalised Medicine (ERAPerMED)</i>	<i>Securing the Adoption of Personalised Health in Regions (SAPHIRe)</i>	<i>Regions4PerMed</i>	<i>Nordic Society of Human Genetics and Precision Medicine (NSHG-PM)</i>
Investigación básica y traslación							
Plan de fomento a la investigación básica en MPP y traslación a la clínica	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	Si	Sí
Infraestructuras y recursos							
Proyectos de obtención de información ómica poblacional	No	No	ND	No	No	No	No
Biobancos (muestras biológicas)	No	No	ND	No	No	No	No
Plataformas de almacenamiento de HCE	No	No	ND	No	No	Si	No
Plataformas de almacenamiento de datos ómicos	No	Sí	ND	No	No	Si	No
Plataformas de análisis de datos ómicos y <i>BigData</i>	No	Sí	ND	No	No	Si	No
Gestión y disponibilidad de datos							
Armonización, calidad y protección de HCE	Sí	Sí	ND	No	No	Si	No
Armonización, calidad y protección de datos ómicos	Sí	Sí	ND	No	No	Si	No
Incorporación de los datos ómicos en los HCE	Sí	No	ND	No	No	Si	No
Acceso e interoperabilidad entre facultativos y entidades a datos ómicos	No	No	ND	No	No	Si	No

Tabla 12. Iniciativas Europeas de Medicina Personalizada de Precisión (continuación)							
Nombre del proyecto o iniciativa	<i>European Alliance for Personalised Medicine (EAPM)</i>	<i>European Genome-phenome Archive (EGA), European Variation Archive (EVA), and European Nucleotide Archive (ENA)</i>	ICPerMed (Consortio Internacional de Medicina Personalizada)	<i>European Research Area Network for Personalised Medicine (ERAPerMed)</i>	<i>Securing the Adoption of Personalised Health in Regions (SAPHIRE)</i>	<i>Regions4PerMed</i>	<i>Nordic Society of Human Genetics and Precision Medicine (NSHG-PM)</i>
Gestión y disponibilidad de datos							
Utilización de datos ómicos en la toma de decisiones clínicas	Sí	No	ND	No	Si	Si	No
Áreas organizacionales							
Interoperabilidad entre organizaciones y recursos de investigación básica y traslacional	No	No	ND	No	No	Si	ND
Implantación de áreas especializadas en MP	No	No	ND	No	No	Si	Sí
Refuerzo áreas no especializadas involucradas en MP	No	No	ND	No	Si	Si	Sí
Desarrollo y adopción de directrices de procedimiento	No	Si	ND	No	No	Sí	No
Estructura organizativa de la realización de pruebas ómicas	No	No	ND	No	No	No	No
Equipos para la realización de las pruebas ómicas	No	No	ND	No	No	No	No
Implicaciones éticas, jurídicas y sociales (ELSI)							
Nivel asistencial de información al paciente	Sí	No	ND	No	No	Si	ND
Formularios estandarizados del consentimiento informado	No	No	ND	No	No	No	ND
Mecanismos protección de datos	Sí	No	ND	No	No	Si	ND

Tabla 12. Iniciativas Europeas de Medicina Personalizada de Precisión (continuación)

Nombre del proyecto o iniciativa	<i>European Alliance for Personalised Medicine (EAPM)</i>	<i>European Genome-phenome Archive (EGA), European Variation Archive (EVA), and European Nucleotide Archive (ENA)</i>	ICPerMed (Consortio Internacional de Medicina Personalizada)	<i>European Research Area Network for Personalised Medicine (ERAPerMed)</i>	<i>Securing the Adoption of Personalised Health in Regions (SAPHIRE)</i>	<i>Regions4PerMed</i>	<i>Nordic Society of Human Genetics and Precision Medicine (NSHG-PM)</i>
Necesidades educativas							
Educación y formación para el personal sanitario especializado y no especializado en MPP	Sí	No	ND	No	No	Sí	Sí
Educaciones pacientes/familiares en la MPP	ND	No	ND	No	No	Sí	Sí
Actividades de concienciación y divulgación para la ciudadanía	Sí	No	ND	No	Sí	Sí	Sí
Evaluación tecnología sanitarias (ETS)							
Plan de ETS específico de MPP	No	No	ND	No	No	No	No
Organismo de ETS	No	No	ND	No	No	No	No
Metodología ETS específico de MPP	No	No	ND	No	No	No	No
Grupo de toma de decisiones de evaluación	No	ND	ND	No	No	No	No
Evaluación de la implementación							
Plan de evaluación de implementación de MPP	No	No	ND	No	No	No	No
Organismo de evaluación de implementación	No	No	ND	No	No	No	No
Metodología evaluación de implementación	No	No	ND	No	No	No	No

ND: No descrito; MPP: Medicina personalizada de precisión; HCE: historiales clínicos electrónico; ETS: Evaluación de tecnología sanitaria

Tabla 13. Iniciativas Europeas de Medicina Personalizada de Precisión II						
Nombre del proyecto o iniciativa	<i>ELIXIR Cloud and AAI</i>	<i>ELIXIR Beacon</i>	<i>ELIXIR Federated Human Data Community</i>	<i>ELIXIR Human Copy Number Variation Community</i>	<i>Healthcare- and pharma-economics in support of the International Consortium for Personalised Medicine - ICPeMed (HECoPerMed)</i>	<i>Personalised Medicine Trials (PERMIT)</i>
Información básica						
Alcance geográfico (países)	Europa	Bélgica, Finlandia, Francia, Países Bajos, España, Suecia y Suiza	Europa	Europa	Europa	Europa
Año	Actualidad	Actualidad	Actualidad	Actualidad	Actualidad	2020-Actualidad
Organismo	ND	ND	ND	ND	Financiado por el Programa Horizonte 2020 de la Comisión Europea	Financiado por el Programa Horizonte 2020 de la Comisión Europea
Tipo de iniciativa	Iniciativa	Iniciativa	Iniciativa	Iniciativa	Iniciativa	Proyecto
Ciencia ómica	Genómica	Genómica	Genómica	Genómica	Medicina personalizada de precisión	Medicina personalizada de precisión
Financiación	Mixta	UE y plan propio	UE y plan propio	UE y plan propio	UE	UE
Sitio web	https://github.com/elixir-cloud-aaai/elixir-cloud-aaai	https://www.elixir-europe.org/about/implementation-studies/beacons	https://elixir-europe.org/communities/human-data	https://elixir-europe.org/communities/hcnv	https://hecopermed.eu/	https://permit-eu.org/
Comité directivo	ND	Sí	Sí	Sí	ND	ND
Políticas de salud						
Legislación/ regulación	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Grupos de trabajo colaborativos entre los diferentes “stakeholders”	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Investigación básica y traslación						
Plan de fomento a la investigación básica en MPP y traslación a la clínica	No	No	No	No	No	Sí

Tabla 13. Iniciativas Europeas de Medicina Personalizada de Precisión II (continuación)						
Nombre del proyecto o iniciativa	<i>ELIXIR Cloud and AAI</i>	<i>ELIXIR Beacon</i>	<i>ELIXIR Federated Human Data Community</i>	<i>ELIXIR Human Copy Number Variation Community</i>	<i>Healthcare- and pharma-economics in support of the International Consortium for Personalised Medicine - ICPeMed (HECoPerMed)</i>	<i>Personalised Medicine Trials (PERMIT)</i>
Infraestructuras y recursos						
Proyectos de obtención de información ómica poblacional	No	No	No	No	No	No
Biobancos (muestras biológicas)	No	No	No	No	No	No
Plataformas de almacenamiento de HCE	No	No	No	No	No	No
Plataformas de almacenamiento de datos ómicos	No	Sí	No	No	No	No
Plataformas de análisis de datos ómicos y <i>BigData</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Gestión y disponibilidad de datos						
Armonización, calidad y protección de HCE	No	No	No	No	No	No
Armonización, calidad y protección de datos ómicos	No	Sí	Sí	Sí	No	No
Incorporación de los datos ómicos en los HCE	No	No	No	No	No	No
Acceso e interoperabilidad entre facultativos y entidades a datos ómicos	No	Sí	Sí	No	No	Sí
Utilización de datos ómicos en la toma de decisiones clínicas	No	No	No	Sí	No	Sí

Tabla 13. Iniciativas Europeas de Medicina Personalizada de Precisión II (continuación)						
Nombre del proyecto o iniciativa	<i>ELIXIR Cloud and AAI</i>	<i>ELIXIR Beacon</i>	<i>ELIXIR Federated Human Data Community</i>	<i>ELIXIR Human Copy Number Variation Community</i>	<i>Healthcare- and pharma-economics in support of the International Consortium for Personalised Medicine - ICPeMed (HECoPerMed)</i>	<i>Personalised Medicine Trials (PERMIT)</i>
Áreas organizacionales						
Interoperabilidad entre organizaciones y recursos de investigación básica y traslacional	No	No	No	No	No	No
Implantación de áreas especializadas en MP	No	No	No	No	No	No
Refuerzo áreas no especializadas involucradas en MP	No	No	No	No	No	No
Desarrollo y adopción de directrices de procedimiento	No	No	No	Sí	No	Sí
Estructura organizativa de la realización de pruebas ómicas	No	No	No	No	No	No
Equipos para la realización de las pruebas ómicas	No	No	No	No	No	No
Implicaciones éticas, jurídicas y sociales (ELSI)						
Nivel asistencial de información al paciente	No	No	No	No	No	Sí
Formularios estandarizados del consentimiento informado	No	No	No	Sí	No	Sí
Mecanismos protección de datos	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí

Tabla 13. Iniciativas Europeas de Medicina Personalizada de Precisión II (continuación)						
Nombre del proyecto o iniciativa	<i>ELIXIR Cloud and AAI</i>	<i>ELIXIR Beacon</i>	<i>ELIXIR Federated Human Data Community</i>	<i>ELIXIR Human Copy Number Variation Community</i>	<i>Healthcare- and pharma-economics in support of the International Consortium for Personalised Medicine - ICPeMed (HECoPerMed)</i>	<i>Personalised Medicine Trials (PERMIT)</i>
Necesidades educativas						
Educación y formación para el personal sanitario especializado y no especializado en MPP	No	No	No	No	No	No
Educaciones pacientes/familiares en la MPP	No	No	No	No	No	No
Actividades de concienciación y divulgación para la ciudadanía	No	No	No	No	No	Sí
Evaluación tecnología sanitarias (ETS)						
Plan de ETS específico de MPP	No	No	No	No	No	Sí
Organismo de ETS	No	No	No	No	No	Sí
Metodología ETS específico de MPP	No	No	No	No	No	Sí
Grupo de toma de decisiones de evaluación	No	No	No	No	No	No
Evaluación de la implementación						
Plan de evaluación de implementación de MPP	No	No	No	No	Sí	Sí
Organismo de evaluación de implementación	No	No	No	No	No	Sí
Metodología evaluación de implementación	No	No	No	No	Sí, estrategias de modelización económica sanitaria y de pago para la medicina personalizada	Sí
ND: No descrito; MPP: Medicina personalizada de precisión; HCE: historiales clínicos electrónico; ETS: Evaluación de tecnología sanitaria						

Tabla 14. Iniciativas de Medicina Personalizada de Precisión Europeas en colaboración con otros Países y África

Nombre del proyecto o iniciativa	<i>Stakeholder-Informed Ethics for New technologies with high socio-economic and human rights impact (SIENNA)</i>	<i>Widening EU-LAC policy and research cooperation in Personalised Medicine (EU-LAC PerMed)</i>	<i>Building links between Europe and Africa in Personalised Medicine (CSA EU-Africa PerMed)</i>	<i>Integrating China in the International Consortium for Personalised Medicine (IC2PerMed)</i>	<i>Cooperation between China and Europe in Personalised Medicine (SINO-EU PerMed)</i>	<i>Human Heredity and Health in Africa (H3Africa)</i>
Información básica						
Alcance geográfico (países)	Europa, América, África y Asia	América latina y países del caribe y Europa	Europa y África	Europa y China	Europa y China	África
Año	2019-actualidad	2019-Actualidad	2021-2025	2020-Actualidad	Actualidad	2021-2025
Organismo	Coordinado por la Universidad de Twente (Países Bajos) y <i>Trilateral Research</i> (Reino Unido)	Financiado por el Programa Horizonte 2020 de la Comisión Europea	Financiado por el Programa Horizonte 2020 de la Comisión Europea	<i>The European Network of Research and Innovation of Centres and Hubs (ENRICH)</i> en China	Centro Aeroespacial Alemán - Agencia de Gestión de Proyectos, <i>Fondazione Toscana Life Sciences, Innovation Fund Denmark, Health Research Board Ireland, Jiangsu International Technology Transfer Centre</i> y <i>Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health</i>	
Tipo de iniciativa	Proyecto	Iniciativa	Iniciativa	Iniciativa	Proyecto	Iniciativa
Ciencia omica	Genómica	Medicina personalizada de precisión	Medicina personalizada de precisión	Medicina personalizada de precisión y genómica	Medicina personalizada de precisión	Genómica
Financiación	Pública (Comisión Europea)	Pública	Pública	Pública	Pública	Mixta
Sitio web	https://www.sienna-project.eu/genomics/	https://www.eulac-permed.eu/index.php/es/inicio/	https://www.euafrika-permed.eu/	https://www.ic2permed.eu/	https://www.sino-eu-permed.eu/	https://h3africa.org/
Comité directivo	ND	Si	ND	Si	ND	Si
Políticas de salud						
Legislación/ regulación	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Grupos de trabajo colaborativos entre los diferentes “stakeholders”	Si	Si	Si	Si	Si	Si

Tabla 14. Iniciativas de Medicina Personalizada de Precisión Europeas en colaboración con otros Países y África (continuación)

Nombre del proyecto o iniciativa	<i>Stakeholder-Informed Ethics for New technologies with high socio-economic and human rights impact (SIENNA)</i>	<i>Widening EU-LAC policy and research cooperation in Personalised Medicine (EU-LAC PerMed)</i>	<i>Building links between Europe and Africa in Personalised Medicine (CSA EU-Africa PerMed)</i>	<i>Integrating China in the International Consortium for Personalised Medicine (IC2PerMed)</i>	<i>Cooperation between China and Europe in Personalised Medicine (SINO-EU PerMed)</i>	<i>Human Heredity and Health in Africa (H3Africa)</i>
Investigación básica y traslación						
Plan de fomento a la investigación básica en MPP y traslación a la clínica	No	Sí	Sí	Sí	Si	Sí
Infraestructuras y recursos						
Proyectos de obtención de información ómica poblacional	No	No	No	No	No	Sí
Biobancos (muestras biológicas)	No	No	No	No	No	Si
Plataformas de almacenamiento de HCE	No	No	No	No	No	No
Plataformas de almacenamiento de datos ómicos	No	No	No	No	No	Sí
Plataformas de análisis de datos omicos y BigData	No	No	No	Si	No	Sí
Gestión y disponibilidad de datos						
Armonización, calidad y protección de HCE	No	No	No	No	No	ND
Armonización, calidad y protección de datos ómicos	No	No	No	No	No	Sí
Incorporación de los datos ómicos en los HCE	No	No	No	No	No	No
Acceso e interoperabilidad entre facultativos y entidades a datos ómicos	No	No	No	No	No	Si

Tabla 14. Iniciativas de Medicina Personalizada de Precisión Europeas en colaboración con otros Países y África (continuación)

Nombre del proyecto o iniciativa	<i>Stakeholder-Informed Ethics for New technologies with high socio-economic and human rights impact (SIENNA)</i>	<i>Widening EU-LAC policy and research cooperation in Personalised Medicine (EU-LAC PerMed)</i>	<i>Building links between Europe and Africa in Personalised Medicine (CSA EU-Africa PerMed)</i>	<i>Integrating China in the International Consortium for Personalised Medicine (IC2PerMed)</i>	<i>Cooperation between China and Europe in Personalised Medicine (SINO-EU PerMed)</i>	<i>Human Heredity and Health in Africa (H3Africa)</i>
Gestión y disponibilidad de datos						
Utilización de datos ómicos en la toma de decisiones clínicas	No	No	No	Si	No	Si
Áreas organizacionales						
Interoperabilidad entre organizaciones y recursos de investigación básica y traslacional	No	No	No	No	No	Si
Implantación de áreas especializadas en MP	No	No	No	No	No	No
Refuerzo áreas no especializadas involucradas en MP	No	No	No	Si	No	No
Desarrollo y adopción de directrices de procedimiento	No	No	No	No	No	No
Estructura organizativa de la realización de pruebas ómicas	No	No	No	No	No	Si
Equipos para la realización de las pruebas ómicas	No	No	No	No	No	Si
Implicaciones éticas, jurídicas y sociales (ELSI)						
Nivel asistencial de información al paciente	Si	Si	No	No	Sí	Si
Formularios estandarizados del consentimiento informado	No	No	No	No	Sí	Sí
Mecanismos protección de datos	Si	Si	No	No	Sí	Sí

Tabla 14. Iniciativas de Medicina Personalizada de Precisión Europeas en colaboración con otros Países y África (continuación)

Nombre del proyecto o iniciativa	<i>Stakeholder-Informed Ethics for New technologies with high socio-economic and human rights impact (SIENNA)</i>	<i>Widening EU-LAC policy and research cooperation in Personalised Medicine (EU-LAC PerMed)</i>	<i>Building links between Europe and Africa in Personalised Medicine (CSA EU-Africa PerMed)</i>	<i>Integrating China in the International Consortium for Personalised Medicine (IC2PerMed)</i>	<i>Cooperation between China and Europe in Personalised Medicine (SINO-EU PerMed)</i>	<i>Human Heredity and Health in Africa (H3Africa)</i>
Necesidades educativas						
Educación y formación para el personal sanitario especializado y no especializado en MPP	ND	No	No	Si	No	Si
Educaciones pacientes/familiares en la MPP	Si	No	No	Si	No	Si
Actividades de concienciación y divulgación para la ciudadanía	Si	Si	No	Si	No	Si
Evaluación Tecnología Sanitarias (ETS)						
Plan de ETS específico de MPP	No	No	No	No	No	No
Organismo de ETS	No	No	No	No	No	No
Metodología ETS específico de MPP	No	No	No	No	No	No
Grupo de toma de decisiones de evaluación	No	No	No	No	No	No
Evaluación de la implementación						
Plan de evaluación de implementación de MPP	No	No	No	No	No	No
Organismo de evaluación de implementación	No	No	No	No	No	No
Metodología evaluación de implementación	No	No	No	No	No	No

ND: No descrito; MPP: Medicina personalizada de precisión; HCE: historiales clínicos electrónico; ETS: Evaluación de tecnología sanitaria

Tabla 15. Organización de la cartera de servicios genómicos en Reino Unido y Australia				
País	Reino Unido	Sitios web	Australia	Sitios web
Directorio Nacional	Sí	https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/	No, en curso	https://www.australiangenomics.org.au/projects/an-australian-genomic-test-directory/
Organización principal	Por área de salud: Enfermedades raras y hereditarias / Patología oncológica (subdividida en tipo de tumor: sólidos, neurológicos, sarcoma, cáncer hematológico y cáncer pediátrico)	ND	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre pruebas disponibles en Australia • Criterios para solicitarla • Persona que la solicita • Interpretación de datos necesaria • Tipo de asesoramiento genético necesario 	ND
Listas de prueba genético organizadas en dominios	Sí	ND	No	ND
Dominios	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Enfermedades raras y hereditarias</i>: Identificador de indicación clínica, identificador del test, Indicación clínica, genes objetivos, tipo de test, categoría de encargo, grupo de pruebas especializadas • <i>Patología oncológica</i>: Identificador de indicación clínica, identificador del test; nombre del test, gen objetivo, objetivo de la prueba, tipo de tecnología genómica empleada, otros criterios de elegibilidad 	ND	No	ND
Finalidad asistencial cubierta por las pruebas en global	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	ND	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	ND
Base de datos de paneles de genes	Panel App UK	https://nhsgms-panelapp.genomicsengland.co.uk/	Panel App Australia	https://panelapp.gha.umccr.org/

Tabla 15. Organización de la cartera de servicios genómicos en Reino Unido y Australia (continuación)

País	Reino Unido	Sitios web	Australia	Sitios web
Laboratorios de diagnóstico acreditados	Si	ND	Si	ND
Forma /tipo de acreditación de laboratorio	Servicio de Acreditación del Reino Unido (UKAS) según la norma internacional reconocida ISO 15189:2012 Laboratorios médicos - Requisitos de calidad y competencia (Ref: 8840)	https://www.cuh.nhs.uk/our-services/genomic-laboratory/	A través de <i>the National Association of Testing Authorities</i> , Australia (NATA)	https://www.alrc.gov.au/publication/essentially-yours-the-protection-of-human-genetic-information-in-australia-alrc-report-96/11-regulating-access-to-genetic-testing/laboratory-accreditation/
Formulario Nacional de Consentimiento Clínico para Pruebas Genómicas	Si, un marco guía y en cada una de las regiones en el GMS podemos encontrar formularios específicos	https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/competency-frameworks/consent-a-competency-framework/	Si	https://www.australiangenomics.org.au/projects/clinical-and-research-consent-for-genomic-testing/
Circuito asistencial de servicios genómicos	Si	ND	Se deducen de la organización e infraestructura de <i>Australian Genomics</i>	ND
Etapas	<ul style="list-style-type: none"> • Consulta médica con el paciente • Solicitud de la prueba • Consentimiento informado al paciente • Revisión de la solicitud de la prueba y de la información clínica por el centro de laboratorios genómicos local • 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 	ND	No se especifican	ND

Tabla 15 (BIS). Organización de la cartera de servicios genómicos en Estados Unidos, Italia y Francia

País	Estados Unidos	Sitios web	Italia	Sitios web	Francia	Sitios web
Directorio Nacional	<p>Sí, en dos localizaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) si validados • <i>Genetic Testing Registry</i> (GTR) localizado en NIH, pero no validado por NIH 	<ul style="list-style-type: none"> • https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/nucleic-acid-based-tests • https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/?_gl=1*1khsvfy*_ga*MTQxMjg1NzZmNi4xNjUxMDU5OTgw*_ga_7147EPK006*MTY1MTA1OTk3OS4xLjAuMTY1MTA1OTk3OS4w*_ga_P1FPTH9P 	No	ND	Si	https://pfrm2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/
Organización principal	<ul style="list-style-type: none"> • Los test genéticos en la FDA están clasificados dentro de una sección llamada <i>In Vitro Diagnostics</i> junto con otro tipo de pruebas no-genéticas. Se subdividen en: <ul style="list-style-type: none"> o <i>Companion Diagnostics</i> o <i>Biotin Interference with Troponin Lab Tests - Assays Subject to Biotin Interference</i> o <i>Direct-to-Consumer Tests</i> o <i>Nucleic Acid Based Tests</i> o <i>Blood Glucose Monitoring Devices</i> o <i>Drugs of Abuse Tests</i> o <i>Home Use Tests</i> o <i>Laboratory Developed Tests</i> o <i>Precision Medicine</i> o <i>Tests Used In Clinical Care</i> o <i>Wartarin INR Test Meters</i> • Los test genéticos en GTR de NIH están clasificados por los siguientes filtros: <ul style="list-style-type: none"> • Tipo de prueba • Objetivo de la prueba • Método de prueba <ul style="list-style-type: none"> o Genética Bioquímica o Citogenética o Genética Molecular • Servicio de pruebas • Certificación del laboratorio • Tipo de muestra • Ubicación del laboratorio 	ND	No	ND	<ul style="list-style-type: none"> • Áreas (Enfermedades Raras, Cáncer y Ontogenética) • Tipo de enfermedad • Entidad u organización que ha desarrollado la preindicación • La ficha de preindicación 	ND

Tabla 15 (BIS). Organización de la cartera de servicios genómicos en Estados Unidos, Italia y Francia (continuación)

País	Estados Unidos	Sitios web	Italia	Sitios web	Francia	Sitios web
Listas de prueba genético organizadas en dominios	Sí, en ambos casos	ND	No	ND	Sí	ND
Dominios	<ul style="list-style-type: none"> • Dominios del listado de FDA: o <i>Nucleic Acid Based Tests</i>: § <i>List of Human Genetic Tests</i> (dominios: Enfermedad/Usó; Nombre comercial/ Fabricante/ Presentación) § <i>List of Microbial Tests</i> (dominios: Microorganism/, Nombre comercial/ Fabricante/Presentación) o Listas de pruebas directas al consumidor con autorización de comercialización (dominios: Nombre comercial de la prueba (Número de presentación de la FDA)/Patrocinador Uso previsto / Indicaciones de uso) o <i>Laboratory Developed Tests</i> • Dominios de GTR de NIH: Nombres de las pruebas y laboratorio/ Condiciones genes/ analitos y microbios/ Métodos 	ND	No	ND	<ul style="list-style-type: none"> • Los nombres de los referentes médicos y del sector sanitario de enfermedades raras o sociedad científica portadora de la preindicación, • Una presentación de cada preindicación, • Los criterios antes de considerar una discusión en el RCP-FMG (Reuniones de consulta multidisciplinar sobre un determinado grupo de enfermedades con origen genómico), • La estrategia de diagnóstico, • La organización en el territorio del RCP-FMG con contactos de los coordinadores 	ND
Finalidad asistencial cubierta por las pruebas en global	1, 2, 3, 6, 7	ND	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	ND	1, 2, 3, 6, 7	ND

Tabla 15 (BIS). Organización de la cartera de servicios genómicos en Estados Unidos, Italia y Francia (continuación)

País	Estados Unidos	Sitios web	Italia	Sitios web	Francia	Sitios web
Base de datos de paneles de genes	Sí, en el directorio GRT de NIH: hay paneles específicos sobre todo relacionado con cancer	ND	No	ND	No	ND
Laboratorios de diagnóstico acreditados	Si	ND	Si	ND	Sí	ND
Forma /tipo de acreditación de laboratorio	<i>Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA)</i>	https://www.genome.gov/about-genomics/policy-issues/Regulation-of-Genetic-Tests	<i>The External Quality Assessment (EQA)</i> . Centro Nacional de Enfermedades Raras del Instituto Nacional de Salud de Italia	www.ceqtestgenetici.it	<i>French National Authority for Health (HAS)</i>	ND
Formulario Nacional de Consentimiento Clínico para Pruebas Genómicas	Sí, web con directrices generales según normativa específica. <i>Common Rule (45 CFR 46, Subpart A)</i>	https://www.genome.gov/about-genomics/policy-issues/Informed-Consent/Required-Elements-of-Consent-Form	Obligatorio, pero no existen formularios estandarizados a nivel nacional	ND	Obligatorio, pero no existen formularios estandarizados a nivel nacional	ND
Circuito asistencial de servicios genómicos	Se deducen de la organización e infraestructura de Australian genomics	ND	No	ND	Sí	ND

Tabla 15 (BIS). Organización de la cartera de servicios genómicos en Estados Unidos, Italia y Francia (continuación)

País	Estados Unidos	Sitios web	Italia	Sitios web	Francia	Sitios web
Etapas	No se especifican	ND	No	ND	<ul style="list-style-type: none"> • 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 	ND

ND: No descrito

Discusión

Implementación de la medicina personalizada de precisión

En términos estrictos, la implementación de la MPP en los sistemas sanitarios se encuentra aún en una fase inicial, con muchas barreras aún por superar. Aunque la MPP puede considerarse una evolución natural de la medicina, en la práctica puede representar una importante alteración de los sistemas sanitarios, lo que implica un cambio de los conceptos tradicionales de salud pública aplicados a poblaciones a un enfoque centrado en el individuo⁷. Además, es fundamental una prestación sanitaria eficaz para una implementación real de MPP, ya que esta supone una reestructuración presupuestaria con las consecuencias que esto conlleva. Por ello, es necesario reformar los sistemas sanitarios para adaptarse a este cambio de paradigma. Muchos países han empezado a adoptar este nuevo enfoque de medicina. De hecho, es ya el eje central de los esfuerzos de cambio en los sistemas sanitarios de Reino Unido, Estados Unidos y muchos miembros de la Unión Europea. En las estrategias nacionales de MPP se contemplan importantes áreas de mejora como son: aspectos normativos o legislativos específicos para la MPP, metodologías de incorporación de las perspectivas de los pacientes, reconocer el valor de las ciencias ómicas en la asistencia sanitaria, construcción de nuevas infraestructuras y procesos de gestión de la información y remodelación de la prestación de asistencia sanitaria para garantizar el acceso a las tecnologías y servicios de MPP³⁰.

De forma más específica, para superar los retos en estas áreas se necesitan estrategias a corto plazo para poner en marcha programas que sean concretos, asumibles y que puedan aportar soluciones claras, así como estrategias a largo plazo que puedan impulsar un cambio sistémico, estructural y, en última instancia, cultural⁴⁷

Para lograr el objetivo de que la MPP forme parte de la actividad habitual del sistema sanitario, en lugar de una posición periférica dentro de la atención general, es necesario articular claramente a las partes involucradas dentro del sistema^{30,35}. Para ello, se necesita generar y mantener un ecosistema de investigación, desarrollo e innovación para apoyar la transferencia de conocimientos sobre la MPP (aplicación de los datos ómicos a través de conexiones con la información sobre la salud) al sistema de salud y también a universidades y las empresas^{19, 30, 33, 35, 37}. Los planes estratégicos nacionales en MPP incluyen una inversión gubernamental para

financiar esta investigación básica en medicina y salud pública de precisión y su traslación a la práctica clínica.

Una de las áreas cuya transición podría ser de mayor complejidad, que se contemplan en las estrategias nacionales de MPP, puede que sea la adaptación de los enfoques, procesos y estructuras de los servicios sanitarios para garantizar el acceso de todos los ciudadanos a la MPP. En muchos casos, la superación de los retos en este ámbito requiere un cambio cultural. Para llevar esto a cabo, se necesita la implantación de nuevos programas dirigidos a la población destinados cubrir estas necesidades formativas y de divulgación a diferentes niveles^{12, 30, 31, 33}.

Por otro lado, muchos planes nacionales de MPP contienen la necesidad de generar y recoger datos genómicos y otros datos moleculares más amplios en la atención sanitaria rutinaria para utilizarlos en la investigación, ya que su uso se sigue considerando excepcional y no fundacional. Para ello es necesario, el establecimiento de una infraestructura central (plataformas adecuadas tanto de almacenaje como de análisis) para MPP basada en la informática, incluyendo la genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica¹⁹. También se necesita el desarrollo, validación y evaluación de algoritmos que utilicen la tecnología *BigData* procedente de diversas fuentes médicas y sanitarias. Por lo tanto, una gestión eficaz de esta enorme cantidad de información asociada a la MPP y la coordinación de los procesos y servicios informáticos relacionados con su uso son también importantes áreas de implementación. Muchas organizaciones están comprometidas con la superación de los retos en estas áreas, pero es necesario desarrollar y aplicar estrategias de forma extensiva y a diferentes niveles para tener un impacto significativo en el sistema sanitario en general¹⁷⁻²⁰.

Además, se requiere el acceso, a gran escala, de los datos de pacientes procedentes de diferentes fuentes para avanzar en la comprensión de las enfermedades. También, es fundamental dar prioridad a la recopilación sistemática de estos datos. Para ello, es necesario desarrollar normas acordadas a nivel nacional, en consonancia con la normativa sobre privacidad. Esta normativa ayudará a mejorar la calidad y armonización de los datos²¹ y la interoperabilidad. Es decir, al mismo tiempo que estos datos ómicos y/o procedentes de diversas fuentes médicas y sanitarias (como las personales, hospitalarias y gubernamentales) se recopilan, deben también integrarse a través de HCE. Esto permitirá acceder a los datos y compartirlos de forma adecuada y segura en todo el espectro asistencial, en todos los entornos aplicables y con las partes involucradas pertinentes, incluido el ciudadano³¹.

Los conocimientos generados del análisis de estos datos deben incorporarse a las directrices, los protocolos adaptados y los sistemas de apoyo a la toma de decisiones en la práctica clínica. Para llevar a cabo esto, es necesario fomentar otra área fundamental que también está contemplada

en las estrategias nacionales de MPP: el desarrollo de la formación en ciencias ómicas de los profesionales de la salud y los ciudadanos^{12, 18, 20, 30-32, 35, 39}. Por un lado, los profesionales de la salud deben estar capacitados para gestionar los conocimientos y las aplicaciones ómicas para poder llevar a cabo la prescripción de estas pruebas, el análisis de los resultados y la transmisión de estos a los pacientes. Por otro lado, los ciudadanos deben adquirir suficientes conocimientos sanitarios para comprender los posibles beneficios, limitaciones y riesgos de las tecnologías ómicas en relación con su salud⁵¹. Estos riesgos están esencialmente asociados a la incertidumbre que estas pruebas pueden a veces ocasionar como es el caso de los hallazgos accidentales asociados. En este sentido, varios países europeos han implementado políticas sanitarias específicas en este campo. Sin embargo, en términos generales muy pocos países han integrado de forma global la genómica de la salud pública en las ofertas del sistema sanitario.

En línea con esto, para fomentar la mejor comprensión de las obligaciones éticas de los investigadores, los médicos, los pacientes y el público en general, las estrategias nacionales de MPP contienen un área específica relacionada con las ELSI de la aplicabilidad de estas nuevas tecnologías. Estas estrategias también contemplan el desarrollo e investigación en esta área que está en rápida evolución en el contexto de la MPP³⁵. De esta forma, se podrán actualizar dichas obligaciones de manera que se promueva la confianza pública y se apoye la expansión del conocimiento sobre la salud humana. Esto es fundamental para fomentar la participación de ciudadanos (no sólo los pacientes), acelerando así los descubrimientos en MPP y que se adopten en los servicios basados en ella. Cabe destacar que, aunque para algunos aspectos de la biomedicina es importante disponer de datos de individuos en el contexto clínico, también es importante comprender la continuidad de la salud y la enfermedad a partir de los datos de grupos procedentes de diferentes estratos sociales y comunidades, facilitando y fomentando un enfoque intersectorial.

La mayoría de los planes estratégicos o iniciativas de MPP tienen previsto una financiación adecuada, planificada, sostenible y estratégica a largo plazo, que mayoritariamente suele ser pública, así como una gobernanza sólida y una gestión eficaz de los riesgos para garantizar la adopción de MPP en los sistemas sanitarios.

Los marcos de evaluación de la MPP son necesarios para generar y apoyar iniciativas estratégicas que contemplen la evaluación del coste-eficacia de su implementación¹⁵⁰. Muchas estrategias nacionales de MPP, contemplan demostrar el valor del enfoque de la MPP usando estos marcos, antes de llevar a cabo su implementación. La financiación de la MPP es uno de los motores más importantes de su éxito, por lo tanto, es aconsejable que antes de la introducción en la práctica clínica, se realice una evaluación

de la relación coste-eficacia que compare el enfoque de la MPP con otras estrategias alternativas. Los estudios de coste-eficacia han constatado que el valor diagnóstico de MPP se deriva de su capacidad para lograr un diagnóstico más preciso, junto con las opciones terapéuticas diferenciadas basadas en él. Su valor para la salud poblacional también depende del tamaño de la subpoblación afectada por la prueba. En este sentido, una revisión reciente sobre la rentabilidad de la MPP mostró que la intervención de MPP era, como mínimo, rentable en comparación con la atención habitual⁸. Sin embargo, hay muchos obstáculos que impiden la plena aplicación del enfoque de MPP. En primer lugar, la importancia de la rentabilidad es cada vez mayor, pero la gran variedad de medidas de resultados dificulta las comparaciones. En segundo lugar, hay muchos desequilibrios en el riesgo (inversión) frente a la recompensa. Por ejemplo, en el sistema actual puede suceder que se fomente la continuación de un tratamiento que se ha demostrado ineficaz o se desanime la adopción de nuevos diagnósticos e inversiones en tecnología informática. Sin embargo, aunque redistribuir las recompensas financieras puede no ser beneficiosa para todas las partes involucradas, puede ser beneficioso para el sistema en su conjunto. En general, se trata de buscar una distribución justa de los incentivos para asegurar que todos los actores del sistema tengan los mismos incentivos para actuar de manera responsable y eficiente⁸.

Finalmente, algunas estrategias nacionales de implementación desarrollan marcos conceptuales para la evaluación de la aplicación de la MPP^{35,41,107} como es el caso Estonia, Bélgica, Reino Unido y Australia, que les permiten evaluar el estado actual de la integración de la MPP en sus sistemas sanitarios y así poder mejorar la propia estrategia de implementación. Por lo tanto, surge la necesidad inminente del desarrollo de marcos de evaluación de la implementación de la MPP, porque son un factor clave y esencial para llevar a cabo una correcta implementación de la MPP en todas sus fases de desarrollo.

Medicina genómica: estado actual de los servicios genómicos (pruebas clínicas genéticas)

El desarrollo de las tecnologías ómicas de alto rendimiento ha impulsado la aparición de MPP. La aplicabilidad y el acceso a las pruebas multi-ómicas son limitados. Sin embargo, el creciente desarrollo de las pruebas genéticas ha hecho que la evaluación de sus riesgos y beneficios sea crucial para su adecuada traslación a la práctica clínica⁵¹. Por ello, una estrategia de evaluación robusta para este tipo de tecnología emerge como una necesidad inminente a nivel global. En este contexto y en el marco de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS

surge este proyecto: Guía de procedimientos y métodos para evaluación de prueba genéticos/medicina personalizada de precisión. Para poder llevar a cabo esta guía, en primer lugar, se ha realizado un análisis de situación de la incorporación de la MPP, y en particular la cartera de servicios genómicos, en sistemas sanitarios de otros países y sus metodologías de evaluación para la configuración de estas. Este análisis permitirá trazar un mapa de las diferentes estrategias seguidas y, como consecuencia, ayudará a desarrollar procedimientos propios de implementación y de evaluación de la metodología.

El análisis de estos resultados concluye que existen una serie de factores que influyen en la implementación de las carteras de servicios de genómica dentro de un contexto más amplio de la adopción de una estrategia de implementación de MPP⁵¹. Estos son los factores que impulsan la MG en la asistencia sanitaria, como caso particular de tecnología ómica de referencia. Entre ellos se encuentran:

- Los rápidos avances en la tecnología de secuenciación y la informática
- Participación de los países en diferentes iniciativas de secuenciación, como la iniciativa *1+ Million Genomes* que surgió tras la firma en 2018 de la declaración hacia el acceso a, al menos, 1 millón de genomas secuenciados en la UE para 2022.
- Secuenciación de cohortes de pacientes en diferentes países asociadas a biobancos nacionales⁵⁷.
- Utilización de biobancos para crear una base de pruebas para el uso clínico y proporcionar una plataforma ideal para la investigación en MPP.
- Aumento de la aplicabilidad de las pruebas genéticas.

Por otro lado, el reconocimiento de que unos servicios de genómica eficaces constituirán los cimientos sobre los que se asentarán muchos otros elementos de la MPP conduce a que surja 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 permita la creación de un servicio de genómica que catalice los cambios en el modelo actual de prestación de servicios genómicos a uno completamente integrado y adaptado. En términos generales, existe una fragmentación en la prestación de servicios genómicos. En concreto, el modelo de implementación de los servicios genómicos que existe en la mayoría de los países se caracteriza porque presenta una dispersión geográfica, una fragmentación de la organización de las infraestructuras (realización de pruebas en hospitales, laboratorios) y gestión de la información, así como de los aspectos organizacionales, lo que

conduce a una accesibilidad parcial de las pruebas genéticas en los diferentes sistemas de salud^{31, 38, 41, 51} (Tablas 3-12).

Solo algunos países como son Reino Unido, Estados Unidos y Australia tienen constituido un servicio de genómica que incluye un directorio o portafolio de pruebas genéticas disponibles en el sistema sanitario, así como un listado de laboratorios con certificados de calidad donde se pueden realizar estas pruebas.

Se puede concluir, que los principales objetivos de un servicio genómico integrado en el sistema sanitario nacional son los siguientes:

- Garantizar un acceso integral, de la misma calidad y equitativo para toda la población
- Proporcionar un diagnóstico rápido y una atención personalizada
- Formar colaboraciones adecuadas con el mundo académico, el sector de las ciencias nacional e internacional para apoyar el aprendizaje, la investigación y desarrollo
- Fomentar la confianza política, ética y moral de la población en la medicina genómica

La consecución de estos objetivos también permitirá adquirir una serie de ventajas frente a la situación actual de la asistencia a nivel de pruebas genéticas. En concreto, el tener un servicio centralizado y organizado permitirá un posible ahorro en el número de pruebas prescritas o visitas al especialista.

Evaluación de las pruebas genéticas/genómicas

Los marcos de evaluación existentes para las pruebas genéticas, y las aplicaciones genéticas/genómicas en general, se basan principalmente en dos enfoques de evaluación: el modelo ACCE (validez analítica y clínica, utilidad clínica, implicaciones éticas, legales y sociales) y el proceso de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS).

El modelo ACCE se refiere a las dimensiones de evaluación utilizadas, es decir, la validez analítica (la capacidad de una prueba para medir de forma precisa y fiable el genotipo de interés), la validez clínica (la capacidad de una prueba para detectar o predecir el trastorno asociado), la utilidad clínica (los riesgos y beneficios asociados a la introducción de una prueba en la práctica) y las ELSI (las salvaguardias y los impedimentos que rodean el proceso de prueba)⁵¹. Además, el modelo ACCE, bajo el concepto de utilidad clínica, incluye los beneficios económicos y los aspectos organizativos en relación con la realización de las pruebas. Sin embargo, la fuerza de este modelo reside en la consideración de aspectos específicos de las pruebas genéticas

que no se abordan adecuadamente en los métodos estándar para una evaluación tecnológica, en particular la validez analítica y la validez clínica. Por esta razón, el modelo ACCE ha sido adoptado, a menudo con algunas adaptaciones, por diversas entidades tanto en Estados Unidos como en el resto del mundo⁵¹. Sin embargo, en Estados Unidos actualmente se aplica el modelo EGAPP que sirve para la evaluación de las aplicaciones genómicas en la práctica y la prevención y se basa en el modelo ACCE³⁹

A diferencia del modelo ACCE, el enfoque de ETS se desarrolló para abarcar todas las tecnologías sanitarias. Sin embargo, se han hecho algunos intentos de ajustarlo para la evaluación de las pruebas genéticas. Un ejemplo es el marco propuesto para orientar la cobertura pública de nuevas pruebas genéticas predictivas en Ontario, Canadá, que proponía los siguientes criterios para evaluar una prueba genética: finalidad prevista, eficacia, efectos adicionales, costes agregados, demanda y rentabilidad^{41, 51}. La principal innovación de estos marcos basados en ETS es el intento de adoptar un enfoque de prestación de servicios, es decir, ampliar el alcance de la evaluación más allá del rendimiento técnico y clínico de una prueba para considerar las implicaciones económicas y organizativas de todo el servicio de las pruebas^{41, 51}. Este enfoque es necesario para ayudar a los responsables de la toma de decisiones a garantizar una asignación eficiente y equitativa de los recursos y servicios sanitarios. No obstante, las evaluaciones de ETS de las pruebas genéticas aún no han alcanzado la exhaustividad típica de los marcos generales de ETS en el análisis de los modelos de prestación. Por lo tanto, una combinación del modelo ACCE, con su enfoque en los aspectos únicos que caracterizan a las pruebas genéticas, y el proceso de ETS, útil para guiar las decisiones de provisión y cobertura, podría representar el mejor enfoque para la evaluación de las pruebas genéticas. En Italia, se ha implementado en algunos sitios un marco que se distingue por un doble enfoque tanto en la prueba genética como en sus modelos de suministro⁵¹.

Principalmente, existen varias barreras que afectan a la evaluación de las aplicaciones genéticas/genómicas. La primera, en relación con el enfoque del modelo de prestación, es la generalización de los resultados, dada la dependencia del contexto de las cuestiones económicas y organizativas. La segunda es la falta de pruebas científicas que puedan utilizarse para la evaluación, especialmente de los estudios de traslación^{41, 51}. Por último, aunque la recopilación de pruebas representa el núcleo de cualquier evaluación tecnológica, un proceso exhaustivo debería incluir también el establecimiento de prioridades, ya que los recursos disponibles para la evaluación no son los adecuados para abordar el creciente desarrollo de nuevas pruebas genéticas, y la valoración, ya que las pruebas recopiladas deben resumirse en recomendaciones finales para fundamentar las decisiones⁵¹.

Limitaciones del informe

Entre las limitaciones de este informe se pueden identificar:

- Limitaciones de diseño, especialmente en el diseño de los dominios para la determinación de la implementación de la MPP, al haberse desarrollado esta herramienta *ad-hoc* para la evaluación desarrollada en este informe. Esta limitación se ha intentado disminuir basando los dominios en la evidencia localizada en la revisión bibliográfica.
- Se han encontrado limitaciones en los resultados de este informe debido a que solamente se han incluido los países que se han obtenido en la búsqueda primaria y secundaria. A pesar de que se ha intentado incluir una diversidad de países con distintos grados de desarrollo, contextos socioeconómicos y ubicaciones geográficas, esto puede tener un impacto en la generalización de los resultados obtenidos.
- Las limitaciones relacionadas con el idioma son un factor importante que ha influenciado la cantidad y calidad de información disponible para este informe. La bibliografía y recursos consultados se encuentran principalmente en español e inglés, lo cual puede haber excluido documentos relevantes que estuvieran escritos en otros idiomas. Además, en algunos de los países incluidos en el análisis, el idioma oficial es distinto al español e inglés, lo que significa que algunos documentos que cumplieran los criterios de inclusión pueden no haber sido considerados simplemente por su idioma.
- Limitaciones por tipo de organización. Las estrategias enumeradas en este informe se centran en las organizaciones de prestación de servicios sanitarios fundamentalmente nacionales; no tienen en cuenta las diferencias regionales en la prestación de servicios y no distinguen entre los centros de salud, los sistemas hospitalarios comunitarios o los hospitales universitarios.

Lagunas del conocimiento

Las lagunas de conocimiento en el ámbito de la MPP son numerosas y se deben principalmente a tratarse de una disciplina incipiente cuyo desarrollo e implementación requiere una gran cantidad de recursos y coordinación entre diferentes áreas.

La primera de las lagunas 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 respaldarse con una adecuada financiación, y asegurar su traslación a los pacientes mediante mecanismos de acceso equitativos.

En numerosos países, las lagunas de conocimiento residen en el dominio de la evaluación de tecnologías sanitarias y la evaluación de la implementación. Metodologías que, si bien, siempre son necesarias, se vuelven imprescindibles en el caso de la MPP por la gran complejidad de su implementación y por las particularidades de las propias pruebas ómicas y de sus resultados. Por lo tanto, es necesario contar con marcos específicos de evaluación e implementación de estas tecnologías que se utilicen en todas las fases del proceso para asegurar el éxito de su implementación.

El trabajo y coordinación de equipos multidisciplinares dentro de iniciativas podrían suponer una de las soluciones para desarrollar planes de implementación reales y eficientes. Estos equipos deben de contar como mínimo con personal sanitario, personal científico, personal legislador y plataformas de pacientes y personal de industria. Sintiéndose respaldados con mecanismos de financiación, estabilidad y coordinación eficientes.

Conclusiones

Los países analizados que presentan una adopción de la MPP más desarrollada en sus sistemas sanitarios, tienen una serie de características en común, ya implementadas, en curso o previstas, como son:

Una estrategia de MPP o en su defecto de MG, ya sea en forma de un plan nacional específico o como parte de los planes nacionales de salud en línea con los marcos internacionales existentes.

Leyes que se asemejan a la ley de protección de datos (similares a la promulgada por de la UE) junto con otras leyes específicas implementadas para regular el uso de los nuevos datos generados. Muchos países tienen previsto promulgar leyes específicas.

Un ecosistema de investigación, desarrollo e innovación para apoyar la transferencia de conocimientos sobre la MPP (aplicación de los datos ómicos a través de conexiones con la información sobre la salud) al sistema de salud y también a universidades y las empresas.

Aumentar el acceso de estos nuevos servicios asociados a la MPP como la cartera de servicios genómicos dentro de la asistencia sanitaria.

Mejorar aspectos organizacionales de la implementación de la MPP, como la centralización de la cartera de servicios genómicos incluyendo un directorio de pruebas genéticas.

Desarrollar una infraestructura informática y de gestión de datos (plataformas adecuadas tanto de almacenaje como de análisis) para un enfoque personal, es decir, basado en datos individuales de salud, comportamiento, genética u otros datos ómicos y otros en la prevención y el tratamiento de enfermedades.

Desarrollar normas acordadas a nivel nacional para mejorar la calidad de los datos y la interoperabilidad. Es decir, para la recopilación de estos datos, el almacenamiento seguro, el intercambio de datos, custodia, análisis, informes y requisitos de privacidad incluido el intercambio de datos e información a través de los HCE.

La integración y uso de *BigData* en las ciencias ómicas así como el uso de la inteligencia artificial y los algoritmos de aprendizaje.

Reforzar los procesos para identificar, promover, supervisar e informar sobre las mejores prácticas en MPP, para adoptar procedimientos específicos en la práctica clínica.

Fomentar la formación en MPP o MG del personal sanitario especializado y de atención primaria.

Reforzar la educación y aceptación social, es decir, fomentar la confianza del público en los sistemas y mecanismos de datos. De esta manera, se asegura que las personas participen en su atención sanitaria y ocupen un lugar central en ella, siendo un componente clave para el desarrollo de una atención sanitaria de alta calidad.

Fomentar la mejor comprensión las obligaciones éticas de los investigadores, los médicos, los pacientes y el público en general en el contexto de la MPP que está en rápida evolución, y cómo pueden actualizarse dichas obligaciones de manera que se promueva la confianza pública y se apoye la expansión del conocimiento sobre la salud humana.

Garantizar la realización de la adopción de MPP mediante una financiación adecuada sostenible y estratégica, una gobernanza sólida y una gestión eficaz de los riesgos.

Solo algunos países tienen implementado o previsto:

Una metodología adecuada para la evaluación de pruebas genéticas/genómicas, a pesar de que existen modelos de aplicación ACCE o/ ETS o EGAPP. Es el caso de Estados Unidos, Australia y Reino Unido, Italia lo tiene implementado en algunas regiones en forma de estudio piloto.

Una evaluación de la relación coste-eficacia que compare el enfoque de MPP con otras estrategias alternativas.

Un modelo de evaluación de la implementación de MPP como es el caso Estonia, Australia y Reino Unido.

Referencias

1. Faulkner E, Holtorf AP, Walton S, Liu CY, Lin H, Biltaj E, et al. Being Precise About Precision Medicine: What Should Value Frameworks Incorporate to Address Precision Medicine? A Report of the Personalized Precision Medicine Special Interest Group. *Value Health* [Internet]. 2020 [citado sep 2022];23(5):529-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.11.010>
2. National Research Council (NRC). *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press; 2011 [citado sep 2022]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91503/pdf/Bookshelf_NBK91503.pdf
3. 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* [Internet]. 2017 [citado sep 2022];19(7):743-50. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2016.183>
4. European Science Foundation (ESF). *Personalised Medicine for the European Citizen. Towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease (iPM)* [Internet]. 2012 [citado sep 2022]. URL: http://archives.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/Personalised_Medicine.pdf
5. Attar SG, Poustie VJ, Smye SW, Beety JM, Hawcutt DB, Littlewood S, et al. Working together to deliver stratified medicine research effectively. *Br Med Bull* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];129(1):107-16. doi: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldz003>
6. Fundación Instituto Roche. *Informes anticipando medicina preventiva personalizada* [Internet]. Madrid: Fundación Instituto Roche; 2018 [citado sep 2022]. URL: <https://www.instituto-roche.es/static/archivos/informe-anticipando-mpp-final.pdf>
7. Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2011 [citado sep 2022];8(3):184-7. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.227>
8. Kasztura M, Richard A, Bempong NE, Loncar D, Flahault A. Cost-effectiveness of precision medicine: a scoping review. *Int J Public Health* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];64(9):1261-71. doi: <https://doi.org/10.1007/s00038-019-01298-x>

9. Fundación Instituto Roche. Informe anticipado de ciencias ómicas [Internet]. Madrid: Fundación Instituto Roche; 2019 [citado sep 2022]. URL: https://www.instituto Roche.es/static/archivos/Informes_anticipando_CIENCIAS_OMICAS.pdf
10. Tebani A, Afonso C, Marret S, Bekri S. Omics-Based Strategies in Precision Medicine: Toward a Paradigm Shift in Inborn Errors of Metabolism Investigations. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016 [citado sep 2022];17(9). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms17091555>
11. Kurnat-Thoma E. Educational and Ethical Considerations for Genetic Test Implementation Within Health Care Systems. *Netw Syst Med* [Internet]. 2020 [citado sep 2022];3(1):58-66. doi: <https://doi.org/10.1089/nsm.2019.0010>
12. Manolio TA. Implementing genomics and pharmacogenomics in the clinic: The National Human Genome Research Institute's genomic medicine portfolio. *Atherosclerosis* [Internet]. 2016 [citado sep 2022];253:225-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.034>
13. Raza S, Blackburn L, Moorthie S, Cook S, Johnson E, Gaynor L, et al. The personalised medicine technology landscape [Internet]. Cambridge: University of Cambridge; 2018 [citado sep 2022]. URL: <https://www.phgfoundation.org/report/personalised-medicine-technology-landscape>
14. Fundación Instituto Roche. Los datos en la era de la medicina personalizada de precisión [Internet]. Madrid: Fundación Instituto Roche; 2019 [citado sep 2022]. URL: https://www.instituto Roche.es/static/archivos/Informes_anticipando_DATOS.pdf
15. Picard M, Scott-Boyer MP, Bodein A, Perin O, Droit A. Integration strategies of multi-omics data for machine learning analysis. *Comput Struct Biotechnol J* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];19:3735-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.06.030>
16. Personalized Healthcare Catalyst (PHC) Alliance. Sharing Is Caring? Towards a Data Sharing Platform for Personalized Healthcare [Internet]. 2020 [citado sep 2022]. URL: <https://www.phc-catalyst.nl/wp-content/uploads/2021/12/PHC-Catalyst-Report-Sharing-is-Caring.pdf>
17. Flannery DB. Challenges and opportunities for effective delivery of clinical genetic services in the U.S. healthcare system. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2018 [citado sep 2022];30(6):740-5. doi: <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000693>
18. Isaacson Barash C. Translating translational medicine into global health equity: What is needed? *Appl Transl Genom* [Internet]. 2016 [citado sep 2022];9:37-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atg.2016.03.004>

19. Lee D, Kim K. Public R&D Projects-Based Investment and Collaboration Framework for an Overarching South Korean National Strategy of Personalized Medicine. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 [citado sep 2022];19(3):1291. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19031291>
20. Mulder N. Development to enable precision medicine in Africa. *Per Med* [Internet]. 2017 [citado sep 2022];14(6):467-70. doi: <https://doi.org/10.2217/pme-2017-0055>
21. Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJ, Appleton G, Axton M, Baak A, et al. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data* [Internet]. 2016 [citado sep 2022];3. doi: <https://doi.org/10.1038/sdata.2016.18>
22. Tekola-Ayele F, Rotimi CN. Translational Genomics in Low- and Middle-Income Countries: Opportunities and Challenges. *Public Health Genomics* [Internet]. 2015 [citado sep 2022];18(4):242-7. doi: <https://doi.org/10.1159/000433518>
23. Garrido P, Aldaz A, Vera R, Calleja MA, de Alava E, Martin M, et al. Proposal for the creation of a national strategy for precision medicine in cancer: a position statement of SEOM, SEAP, and SEFH. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2018 [citado sep 2022];20(4):443-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1740-0>
24. Fundación Instituto Roche. Propuesta de Recomendaciones para una Estrategia Estatal de Medicina Personalizada de Precisión [Internet]. Madrid: Fundación Instituto Roche; 2017 [citado sep 2022]. URL: https://www.institutoroche.es/static/pdfs/Propuesta_de_Recomendaciones_MPP.pdf
25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 [citado sep 2022];6(7). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
26. Thomas J, Harden A. Methods for the thematic synthesis of qualitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2008 [citado sep 2022];8(1):45. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-8-45>
27. 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* [Internet]. 2017 [citado sep 2022];358. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
28. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev*

- [Internet]. 2019 [citado sep 2022];4:5. doi: <https://doi.org/10.1186/s41073-019-0064-8>
29. 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* [Internet]. 2017 [citado sep 2022];39(1):14-9. doi: <https://doi.org/10.1080/0142159x.2017.1245856>
 30. Chong HY, Allotey PA, Chaiyakunapruk N. Current landscape of personalized medicine adoption and implementation in Southeast Asia. *BMC Med Genomics* [Internet]. 2018 [citado sep 2022];11(1):94. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-018-0420-4>
 31. Vrijenhoek T, Tonisson N, Kääriäinen H, Leitsalu L, Rigter T. Clinical genetics in transition—a comparison of genetic services in Estonia, Finland, and the Netherlands. *J Community Genet* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];12(2):277-90. doi: <https://doi.org/10.1007/s12687-021-00514-7>
 32. Pastorino R, Lang M, Zawati MH, Calabrò GE, Hoxhaj I, Houwink EJJ, et al. Ethico-legal and Policy Issues Surrounding Personalised Medicine [Internet]. 2021 [citado sep 2022]. URL: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633513263&from=export>
 33. Whitsel LP, Wilbanks J, Huffman MD, Hall JL. The Role of Government in Precision Medicine, Precision Public Health and the Intersection With Healthy Living. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];62(1):50-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.12.002>.
 34. Qoronfleh MW, Chouchane L, Mifsud B, Al Emadi M, Ismail S. The future of medicine, healthcare innovation through precision medicine: policy case study of Qatar. *Life Sci Soc Policy* [Internet]. 2020 [citado sep 2022];16(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/s40504-020-00107-1>
 35. Delnord M, Van Valckenborgh E, Hebrant A, Antoniou A, Van Hoof W, Waeytens A, et al. Precision cancer medicine: What has translated into clinical use in Belgium? *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2022 [citado sep 2022];84:255-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.06.010>
 36. Doyle DL, Clyne M, Rodriguez JL, Cragun DL, Senier L, Hurst G, et al. Proposed outcomes measures for state public health genomic programs. *Genet Med* [Internet]. 2018 [citado sep 2022];20(9):995-1003. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017229>
 37. Chanfreau-Coffinier C, Peredo J, Russell M, Yano E, Hamilton A, Lerner B, et al. A logic model for precision medicine implementation informed by stakeholder views and implementation science. *Genet Med* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];21(5):1139-54. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0315-y>

38. Bilkey GA, Burns BL, Coles EP, Bowman FL, Beilby JP, Pachter NS, et al. Genomic Testing for Human Health and Disease Across the Life Cycle: Applications and Ethical, Legal, and Social Challenges. *Front Public Health* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];7:40. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00040>
39. Horgan D, Lal JA. Making the Most of Innovation in Personalised Medicine: An EU Strategy for a Faster Bench to Bedside and Beyond Process. *Public Health Genomics* [Internet]. 2018 [citado sep 2022];21(3-4):101-20. doi: <https://doi.org/10.1159/000497809>
40. Barwell J, Snape K, Wedderburn S. The new genomic medicine service and implications for patients. *Clin Med (Lond)* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];19(4):273-7. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-4-273>
41. Burns BL, Bilkey GA, Coles EP, Bowman FL, Beilby JP, Pachter NS, et al. Healthcare System Priorities for Successful Integration of Genomics: An Australian Focus. *Front Public Health* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];7:41. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00041>
42. Chakrabarty S, Kabekkodu SP, Brand A, Satyamoorthy K. Perspectives on Translational Genomics and Public Health in India. *Public Health Genomics* [Internet]. 2016 [citado sep 2022];19(2):61-8. doi: <https://doi.org/10.1159/000442518>.
43. Lejeune C, Amado IF. Valuing genetic and genomic testing in France: current challenges and latest evidence. *J Community Genet* [Internet]. 2021 [citado sep 2022]. doi: <https://doi.org/10.1007/s12687-020-00503-2>
44. Long J, McPherson E, Best S, Augustsson H, Churrua K, Ellis LA, et al. A dynamic systems view of clinical genomics: a rich picture of the landscape in Australia using a complexity science lens. *BMC Med Genomics* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];14(1):63. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-021-00910-5>
45. Pearce C, Goettke E, Hallowell N, McCormack P, Flinter F, McKeivitt C. Delivering genomic medicine in the United Kingdom National Health Service: a systematic review and narrative synthesis. *Genet Med* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];21(12):2667-75. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0579-x>
46. Pitini E, De Vito C, Rosso A, Unim B, Marzuillo C, Federici A, et al. A proposal of a new evaluation framework towards implementation of genetic tests. *Plos One* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];14(8). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219755>
47. Pritchard DE, Moeckel F, Villa MS, Housman LT, McCarty CA, McLeod HL. Strategies for integrating personalized medicine into healthcare

- practice. *Per Med* [Internet]. 2017 [citado sep 2022];14(2):141-52. doi: <https://doi.org/10.2217/pme-2016-0064>
48. Riaz M, Tiller J, Ajmal M, Azam M, Qamar R, Lacaze P. Implementation of public health genomics in Pakistan. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];27(10):1485-92. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0428-z>
 49. Ricciardi W, Boccia S. New challenges of public health: bringing the future of personalised healthcare into focus. *Eur J Public Health* [Internet]. 2017 [citado sep 2022];27(Suppl 4):36-9. doi: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx164>
 50. Sirisena ND, Neththikumara N, Wetthasinghe K, Dissanayake VHW. Implementation of genomic medicine in Sri Lanka: Initial experience and challenges. *Appl Transl Genom* [Internet]. 2016 [citado sep 2022];9:33-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atg.2016.05.003>
 51. 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* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];11(2):135. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11020135>
 52. Kovanda A, Zimani AN, Peterlin B. How to design a national genomic project-a systematic review of active projects. *Hum genomics* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];15(1):20. doi: <https://doi.org/10.1186/s40246-021-00315-6>
 53. van Schaik J, Iske PP. Implementation barriers for PHC in the Netherlands [Internet]. 2021 [citado sep 2022]. URL: <https://www.phc-catalyst.nl/wp-content/uploads/2021/12/PHC-Catalyst-Report-Implementation-barriers-for-PHC-in-the-Netherlands.pdf>
 54. Netherlands Genomics Initiative (NGI). Final of report of the Netherlands Genomics Initiative (NGI) (2002-2013) [Internet]. The Hague: NGI; 2014 [citado sep 2022]. URL: https://www.academia.edu/7868083/Final_Report_of_the_Netherlands_Genomics_Initiative_2002_2013_
 55. Carrasco-Ramiro F, Peiró-Pastor R, Aguado B. Human genomics projects and precision medicine. *Gene Ther* [Internet]. 2017 [citado sep 2022];24(9):551-61. doi: <https://doi.org/10.1038/gt.201777>
 56. Boomsma DI, Wijmenga C, Slagboom EP, Swertz MA, Karssen LC, Abdellaoui A, et al. The Genome of the Netherlands: design, and project goals. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2014 [citado sep 2022];22(2):221-7. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.118>
 57. Holub P, Swertz M, Reihls R, van Enckevort D, Müller H, Litton J. BBMRI-ERIC Directory: 515 Biobanks with Over 60 Million

- Biological Samples. Biopreserv Biobank [Internet]. 2016 [citado sep 2022];14(6):559-62. doi: <https://doi.org/10.1089/bio.2016.0088>
58. Simons M, Van De Ven M, Coupe V, Joore M, M II, Koffijberg E, et al. Early technology assessment of using whole genome sequencing in personalized oncology. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];21(3):343-51. doi: <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1917386>
 59. Schooneveldt BC, Veldwijk J, Weda M. Application of personalized medicine. Opportunities and challenges for policy [Internet]. Catharijnesingel: National Institute for Public Health and the Environment; 2016 [citado sep 2022]. URL: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2015-0177.pdf>
 60. Schwarz CG, Gschmeidler B, Petschnig A. Personalisierte Medizin für und mit BürgerInnen. Bericht über die ExpertInnen-Dialoge, schriftlichen Stellungnahmen und BürgerInnen-Dialoge [Internet]. Wien: Bundesministerium für Wissenschaft, Forschung und Wirtschaft; 2015 [citado sep 2022]. URL: https://assets.openscience-files.or.at/_/99/a3/99a3e28b.pdf
 61. Byron SK, Crabb N, George E, Marlow M, Newland A. The Health Technology Assessment of companion diagnostics: experience of NICE. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2014 [citado sep 2022];20(6):1469-76. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-1955>
 62. Barna A, Cruz-Sanchez TM, Brigham KB, Thuong C-T, Kristensen FB, Durand-Zaleski I. Evidence required by health by health technology assessment and reimbursement bodies evaluating, diagnostic or prognostic algorithms that include omics data. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2018 [citado sep 2022];34(4):368-77. doi: <https://doi.org/10.1017/s026646231800048x>
 63. Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé (Aviesan). Genomic Medicine France 2025 [Internet]. París: Aviesan; 2017 [citado sep 2022]. URL: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/genomic_medicine_france_2025.pdf
 64. Lévy Y. Genomic medicine 2025: France in the race for precision medicine. *Lancet* [Internet]. 2016 [citado sep 2022];388(10062):2872. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32467-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32467-9)
 65. International Consortium for Personalised Medicine (ICPerMed). 2025 France Genomic Medicine Initiative [Internet]. París: Aviesan; 2017 [citado sep 2022]. URL: <https://www.icpermed.eu/en/2025-France-Genomic-Medicine-Initiative-A-comprehensive-approach.php>

66. Swiss Personalized Health Network (SPHN). SPHN Data Management Plan (DMP) Guidelines [Internet]. Bern: SPHN; 2021 [citado sep 2022]. URL: https://www.unige.ch/researchdata/files/6116/4016/5649/SPHN_DMP_Guidelines_V1.pdf
67. Williams GA, Liede S, Fahy N, Aittomaki K, Perola M, Helander T, et al. Regulating the unknown: A guide to regulating genomics for health policy-makers [Internet]. Copenhagen: European Observatory on Health Systems and Policies; 2020 [citado sep 2022]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569507/pdf/Bookshelf_NBK569507.pdf
68. Oliveri S, Marton G, Vergani L, Cutica I, Gorini A, Spinella F, et al. Genetic Testing Consumers in Italy: A Preliminary Investigation of the Socio-Demographic Profile, Health-Related Habits, and Decision Purposes. *Front Public Health* [Internet]. 2020 [citado sep 2022];8:511. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00511>
69. Picicocchi C, Ducato R, Martinelli L, Perra S, Tomasi M, Zuddas C, et al. Legal issues in governing genetic biobanks: the Italian framework as a case study for the implications for citizen's health through public-private initiatives. *J Community Genet* [Internet]. 2018 [citado sep 2022];9(2):177-90. doi: <https://doi.org/10.1007/s12687-017-0328-2>
70. Tognetto A, Michelazzo MB, Ricciardi W, Federici A, Boccia S. Core competencies in genetics for healthcare professionals: results from a literature review and a Delphi method. *BMC Med Educ* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];19(1):19. doi: <https://doi.org/10.1186/s12909-019-1456-7>
71. 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* [Internet]. 2018 [citado sep 2022];26(5):605-15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0095-5>
72. Kanakoglou DS, Pampalou A, Vrachnos DM, Karatrasoglou EA, Zouki DN, Dimonitsas E, et al. Laying the groundwork for the Biobank of Rare Malignant Neoplasms at the service of the Hellenic Network of Precision Medicine on Cancer. *Int J Oncol* [Internet]. 2022 [citado sep 2022];60(3):31. doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2022.5321>
73. Katehakis DG. Electronic Medical Record Implementation Challenges for the National Health System in Greece [Internet]. Hershey: IGI Global; 2020 [citado sep 2022]. URL: <http://users.ics.forth.gr/~katehaki/publications/dam2019.pdf>
74. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Regulatory Developments in Genetic Testing in Greece [Internet]. Paris: OECD; 2022 [citado sep 2022]. URL: <https://www.oecd.org/sti/emerging-tech/regulatorydevelopmentsingeneticstestingingreece.htm>

75. World Health Organization (WHO). Atlas of eHealth country profiles: the use of eHealth in support of universal health coverage: based on the findings of the third global survey on eHealth 2015 [Internet]. Geneva: WHO; 2015 [citado sep 2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/908392/retrieve>
76. Afzal M, Riazul Islam SM, Hussain M, Lee S. Precision Medicine Informatics: Principles, Prospects, and Challenges. *IEEE Access* [Internet]. 2020 [citado sep 2022];8:13593-612. doi: <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2020.2965955>
77. Kim H, Ho CWL, Ho C-H, Athira PS, Kato K, De Castro L, et al. Genetic discrimination: introducing the Asian perspective to the debate. *NPJ Genom Med* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];6(1):54. doi: <https://doi.org/10.1038/s41525-021-00218-4>
78. Liang J, Li Y, Zhang Z, Shen D, Xu J, Zheng X, et al. Adoption of Electronic Health Records (EHRs) in China During the Past 10 Years: Consecutive Survey Data Analysis and Comparison of Sino-American Challenges and Experiences. *J Med Internet Res* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];23(2). doi: <https://doi.org/10.2196/24813>
79. Morsella A, Cadeddu C, Castagna C, Hoxhaj I, Sassano M, Wang CM, et al. “Integrating China in the International Consortium for Personalized Medicine”: The Coordination and Support Action to Foster Collaboration in Personalized Medicine Development between Europe and China. *Public Health Genomics* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];24(5-6):310-4. doi: <https://doi.org/10.1159/000516264>
80. Yoshizawa G, Ho CW-L, Zhu W, Hu C, Syukriani Y, Lee I, et al. ELSI practices in genomic research in East Asia: implications for research collaboration and public participation. *Genome Med* [Internet]. 2014 [citado sep 2022];6(5):39. doi: <https://doi.org/10.1186/gm556>
81. Xu X-f, Wang Y, Wang Y-y, Song M, Xiao W-g, Bai Y. Role-playing is an effective instructional strategy for genetic counseling training: an investigation and comparative study. *BMC Med Educ* [Internet]. 2016 [citado sep 2022];16(1):235. doi: <https://doi.org/10.1186/s12909-016-0756-4>
82. Chen Y, He Y, Chi X, Wei Y, Shi L. Development of health technology assessment in China: New challenges. *Biosci Trends* [Internet]. 2018 [citado sep 2022];12(2):102-8. doi: <https://doi.org/10.5582/bst.2018.01038>
83. Fukuda R, Takada F. Legal regulations on health-related direct-to-consumer genetic testing in 11 countries. *Kitasato Med J* [Internet]. 2018 [citado sep 2022];48:52-9. URL: <https://www.kitasato-u.ac.jp/ktms/kaishi/pdf/KMJ48-1/KMJ48-1p52-59.pdf>

84. Fuse N, Sakurai-Yageta M, Katsuoka F, Danjoh I, Shimizu R, Tamiya G, et al. Establishment of integrated biobank for precision medicine and personalized healthcare: the Tohoku Medical Megabank Project. *JMA J* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];2(2):113-22. doi: <https://doi.org/10.31662/jmaj.2019-0014>
85. Japanese Association of Medical Sciences (JAMS). Guidelines for Genetic Tests and Diagnoses in Medical Practice [Internet]. Tokyo: JAMS; 2011 [citado sep 2022]. URL: https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_e.pdf
86. Shigeoka H, Fushimi K. Supplier-induced demand for newborn treatment: evidence from Japan. *J Health Econ* [Internet]. 2014 [citado sep 2022];35:162-78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2014.03.003>
87. Stanford University. Digital Medicine, Genetic Information, and Health Technology Assessment: Perspectives from Japan, Korea, and Singapore [Internet]. Stanford: Stanford University; 2022 [citado sep 2022]. URL: <https://fsi.stanford.edu/events/digital-medicine-genetic-information-and-health-technology-assessment-perspectives-japan>
88. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Regulatory Developments in Genetic Testing in Japan [Internet]. Paris: OECD; 2022 [citado sep 2022]. URL: <https://www.oecd.org/sti/emerging-tech/regulatorydevelopmentsingeneticstestinginjapan.htm>
89. Front Line Genomics (FLG). World of Genomics: Japan [Internet]. United Kingdom: FLG; 2021 [citado sep 2022]. URL: <https://frontlinegenomics.com/world-of-genomics-japan/>
90. Yadav AK, Sagar R. Precision medicine in public health in India: Nascent but poised in the right direction. *Indian J Public Health* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];65(4):414-7. doi: https://doi.org/10.4103/ijph.ijph_1728_21
91. Pradhan S, Sengupta M, Dutta A, Bhattacharyya K, Bag SK, Dutta C, et al. Indian genetic disease database. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2011 [citado sep 2022];39(Suppl 1). doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkq1025>
92. Consortium G, Sivasubbu S, Scaria V. Genomics of rare genetic diseases-experiences from India. *Hum genomics* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];14(1):52. doi: <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0215-5>
93. Newtonraj A, Purty A, Nanda SK, Arokiaraj MC, Vincent A, Selvaraj K. Feasibility and outcome of community-based screening for cardiovascular disease risk factors in a remote rural area of South India: The Chunampet rural-Cardiovascular health assessment and management program. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];23(6):628-34. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_528_19

94. Islek D, Ranjit Mohan A, Mohan V, Staimez LR, Harish R, Weber MB. Cost-effectiveness of a Stepwise Approach vs Standard Care for Diabetes Prevention in India. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 [citado sep 2022];3(7). doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.7539>
95. Prabhash K, Batra U, Biswas B, Chougule A, Ghosh M, Advani S. Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancers: Indian Consensus Guidelines for Molecular Testing. *Adv Ther* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];36(4):766-85. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00903-y>
96. Shotelersuk V, Tongsimma S, Pithukpakorn M, Eu-ahsunthornwattana J, Mahasirimongkol S. Precision medicine in Thailand. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];181(2):245-53. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31694>
97. Xu J, Tanongsaksakul W, Suksangpleng T, Ekwattanakit S, Riolueang S, Foe M. Identification of optimal thalassemia screening strategies for migrant populations in Thailand using a qualitative approach. *BMC Public Health* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];21(1):1796. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11831-4>
98. Finland's Genome Strategy Working Group Proposal. Improving health through the use of genomic data [Internet]. 2015 [citado sep 2022]. URL: https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/74712/URN_ISBN_978-952-00-3598-3.pdf?sequence=1&isAllowed=y
99. Zimani AN, Peterlin B, Kovanda A. Increasing Genomic Literacy Through National Genomic Projects. *Front Genet* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];12:693253. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.693253>
100. Danish Ministry of Health. Personalised medicine for the benefit of patients. clear diagnosis, targeted treatment strengthened research. National strategy for personalised medicine 2021-2022 [Internet]. 2021 [citado sep 2022]. URL: <https://eng.ngc.dk/Media/637614364621421665/Danish%20Strategy%20for%20personalised%20medicine%202021%202022.pdf>
101. Helsedirektoratet. Summary of The Norwegian Strategy for Personalised Medicine in Healthcare 2017-2021 [Internet]. 2016 [citado sep 2022]. URL: <https://n9.cl/i8lvg>
102. Burau V, Nissen N, Terkildsen MD, Væggemose U. Personalised medicine and the state: A political discourse analysis. *Health Policy* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];125(1):122-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2020.10.005>
103. Swedish Agency for Health and Care Services Analysis. Summary of the IHP Survey 2021, Swedish report [Internet]. Estocolmo: The Swedish Agency for Health and Care Services Analysis; 2021 [citado sep

- 2022]. URL: <https://www.vardanalys.se/wp-content/uploads/2022/03/Summary-IHP-Survey-2021-Swedish-Report.pdf>
104. Joint Committee of the Nordic Medical Research Councils (NOS-M). Personalised Medicine In The Nordic Countries. NOS-M Report With Conclusions And Recommendations For Joint Actions In Personalised Medicine In The Nordic Countries [Internet]. 2019 [citado sep 2022]. URL: <http://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:1347257/FULLTEXT01.pdf>
 105. BBMRI-ERIC Directory. Estonian Biobanks [Internet]. Tartu: University of Tartu. 2018 [citado sep 2022]. URL: <https://directory.bbmri-eric.eu/menu/main/app-molgenis-app-biobank-explorer/biobankexplorer#/?country=EE>
 106. Kruus P, Paat-Ahi G, Rannamäe A, Sikkut R, Carrol N. Estonian Personalised Medicine Pilot Project evaluation methodology [Internet]. Tallinn: Praxis Center for Policy Studies. 2015 [citado sep 2022]. URL: https://lero.ie/sites/default/files/2015_TR_06_Noel%20Carroll%20et%20al_Estonian-Personalised-Medicine-Pilot-Project-evaluation-methodology_Praxis-osa_1%C3%B5plik.pdf
 107. Pikani J, Rannamäe A, Kruuv-Käo K, Vunder K, Mäkinen S, Ilves M, et al. Feasibility study for the development of business cooperation, management organisation and evaluation methodology for personalised medicine pilot project [Internet]. Tallinn: Praxis Center for Policy Studies; 2015 [citado sep 2022]. URL: https://www.sm.ee/sites/default/files/content_editors/Personaalmeditsiin/final-report_management_business_evaluation_30_06_15.pdf
 108. Williams MS, Buchanan AH, Davis FD, Faucett WA, Hallquist MLG, Leader JB, et al. Patient-Centered Precision Health In A Learning Health Care System: Geisinger's Genomic Medicine Experience. *Health Aff (Millwood)* [Internet]. 2018 [citado sep 2022];37(5):757-64. doi: <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2017.1557>
 109. Sperber NR, Carpenter JS, Cavallari LH, L JD, Cooper-DeHoff RM, Denny JC, et al. Challenges and strategies for implementing genomic services in diverse settings: experiences from the Implementing GeNomics In pracTicE (IGNITE) network. *BMC Med Genomics* [Internet]. 2017 [citado sep 2022];10(1):35. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-017-0273-2>
 110. National Health System (NHS). Terms of Reference. Genomics Clinical Reference Group (CRG) [Internet]. London: NHS; 2021 [citado sep 2022]. URL: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/publication/terms-of-reference-genomics-clinical-reference-group/>

111. National Health System (NHS). Genomic Medicine Service Alliances and the role of pharmacy within the new structure: Update for hospital chief pharmacist and CCG lead pharmacists [Internet]. London: NHS; 2021 [citado sep 2022]. URL: <https://www.england.nhs.uk/publication/genomic-medicine-service-alliances-and-role-of-pharmacy-within-the-new-structure-update-for-hospital-chief-pharmacist-and-ccg-lead-pharmacists/>
112. National Health System (NHS). Terms of Reference. Genomics Test Evaluation Working Groups [Internet]. London: NHS; 2021 [citado sep 2022]. URL: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2021/01/DRAFT-Terms-of-Reference-Test-Evaluation-Working-Groups-v0.3.pdf>
113. Government UK. Genomic England. Powering genomic medicine, together [Internet]. London: Government UK; 2022 [citado sep 2022]. URL: <https://www.genomicsengland.co.uk/about-us>
114. National Health System (NHS). Genomic Laboratory Hubs [Internet]. London: NHS; 2021 [citado sep 2022]. URL: <https://www.england.nhs.uk/genomics/genomic-laboratory-hubs/>
115. Stark Z, Dolman L, Manolio TA, Ozenberger B, Hill SL, Caulfield MJ, et al. Integrating Genomics into Healthcare: A Global Responsibility. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];104(1):13-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.014>
116. Medical Services Advisory Committee (MSAC). Guidelines for preparing assessments for the MSAC [Internet]. Canberra: MSAC; 2021 [citado sep 2022]. URL: <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/MSAC-Guidelines>
117. Medical Services Advisory Committee (MSAC). Clinical utility card for heritable mutations which increase risk in disease [Internet]. Canberra: MSAC; 2016 [citado sep 2022]. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/9C7DCF1C2DD56CBECA25801000123C32/\\$File/CUC-proforma-assessment-genetic-testing.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/9C7DCF1C2DD56CBECA25801000123C32/$File/CUC-proforma-assessment-genetic-testing.pdf)
118. 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* [Internet]. 2021 [citado sep 2022]. doi: <https://doi.org/10.1007/s12687-021-00551-2>
119. Australian Government Department of Health. Health technology assessment [Internet]. Canberra: Department of Health; 2020 [citado sep 2022]. URL: <https://www1.health.gov.au/internet/hta/publishing.nsf/Content/home-1>

120. Australian Health Ministers' Advisory Council (AHMAC). National Health Genomics Policy Framework 2018-2021 [Internet]. Canberra: Department of Health; 2017 [citado sep 2022]. URL: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/03/national-health-genomics-policy-framework-2018-2021.pdf>
121. Australian Health Ministers' Advisory Council (AHMAC). Supplementary Information to the National Health Genomics Policy Framework 2018–2021 [Internet]. Canberra: Department of Health; 2017 [citado sep 2022]. URL: [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FD973B58DE82BCFFCA2581CC007D4682/\\$File/Supplementary-Information-to-the-Framework.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FD973B58DE82BCFFCA2581CC007D4682/$File/Supplementary-Information-to-the-Framework.pdf)
122. Stark Z, Boughtwood T, Phillips P, Christodoulou J, Hansen DP, Braithwaite J, et al. Australian Genomics: A Federated Model for Integrating Genomics into Healthcare. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];105(1):7-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.06.003>
123. 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* [Internet]. 2003 [citado sep 2022];19(2):301-16. doi: <https://doi.org/10.1017/s0266462303000278>
124. Morrison A, Boudreau R. Evaluation Frameworks for Genetic Tests [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 [citado sep 2022]. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EvalFrameworksGeneticTesting-es-37_e.pdf
125. Unim B, De Vito C, Hagan J, Villari P, Knoppers BM, Zawati M. The Provision of Genetic Testing and Related Services in Quebec, Canada. *Front Genet* [Internet]. 2020 [citado sep 2022];11:127. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00127>
126. Solter E, Rubinovitch B, Temkin E, Schwartz D, Ben-David D, Adler A. Israeli National Policy for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Screening, Carrier Isolation and Discontinuation of Isolation. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2018 [citado sep 2022];39(1):85-9. doi: <https://doi.org/10.1017/ice.2017.211>.
127. Israel Precision Medicine Partnership (IPMP). The Israel Precision Medicine Partnership-IPMP [Internet]. 2020 [citado sep 2022]. URL: <https://www.precisionmedicine.org.il/>
128. Jerusalem Post Customer Service Center. The future of personalized medicine is already in Israel [Internet]. Jerusalem: TJP; 2022 [citado sep 2022]. URL: <https://www.jpost.com/business-and-innovation/tech/article-691985>.

129. Pugal K, Villar R, Nashwan AJ. Barriers for Using Electronic Health Records (EHRs) by Nurses in Qatar: A Cross Sectional Study. *Babali Nurs Res* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];2(3):89-105. doi: <https://doi.org/10.37363/bnr.2021.2356>
130. Qatar Foundation (QF). Qatar Genome Programme (QGP) [Internet]. Qatar: QF; 2022 [citado sep 2022]. URL: <https://www.qatargenome.org.qa/>
131. Pavani C, Plonski GA. Personalized medicine in Brazil: a new paradigm, old problems. *Innovation & Management Review* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];18(4):365-81. doi: <http://dx.doi.org/10.1108/INMR-04-2019-0048>
132. Rocha CS, Secolin R, Rodrigues MR, Carvalho BS, Lopes-Cendes I. The Brazilian Initiative on Precision Medicine (BIPMed): fostering genomic data-sharing of underrepresented populations. *NPJ Genom Med* [Internet]. 2020 [citado sep 2022];5:42. doi: <https://doi.org/10.1038/s41525-020-00149-6>
133. Magalhaes WCS, Araujo NM, Leal TP, Araujo GS, Viriato PJS, Kehdy FS, et al. EPIGEN-Brazil Initiative resources: a Latin American imputation panel and the Scientific Workflow. *Genome Res* [Internet]. 2018 [citado sep 2022];28(7):1090-5. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.225458.117>
134. Schlatter RP, Matte U, Polanczyk CA, Koehler-Santos P, Ashton-Prolla P. Costs of genetic testing: Supporting Brazilian Public Policies for the incorporating of molecular diagnostic technologies. *Genet Mol Biol* [Internet]. 2015 [citado sep 2022];38(3):332-7. doi: <https://doi.org/10.1590/s1415-475738320140204>
135. Unim B, Lagerberg T, Pitini E, De Vito C, Vacchio MR, Adamo G, et al. Identification of Delivery Models for the Provision of Predictive Genetic Testing in Europe: Protocol for a Multicentre Qualitative Study and a Systematic Review of the Literature. *Front Public Health* [Internet]. 2017 [citado sep 2022];5:223. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.201700223>
136. Unim B, Pitini E, Lagerberg T, Adamo G, De Vito C, Marzuillo C, et al. Current Genetic Service Delivery Models for the Provision of Genetic Testing in Europe: A Systematic Review of the Literature. *Front Genet* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];10:552. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00552>
137. Dheensa S, Crawford G, Salter C, Parker M, Fenwick A, Lucassen A. How do clinical genetics consent forms address the familial approach to confidentiality and incidental findings? A mixed-methods study. *Fam Cancer* [Internet]. 2018 [citado sep 2022];17(1):155-66. doi: <https://doi.org/10.1007/s10689-017-9994-9>

138. Martin AR, Williams E, Foulger RE, Leigh S, Daugherty LC, Niblock O, et al. PanelApp crowdsources expert knowledge to establish consensus diagnostic gene panels. *Nat Genet* [Internet]. 2019 [citado sep 2022];51(11):1560-5. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0528-2>
139. Stark Z, Foulger RE, Williams E, Thompson BA, Patel C, Lunke S, et al. Scaling national and international improvement in virtual gene panel curation via a collaborative approach to discordance resolution. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];108(9):1551-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.06.020>
140. National Pathology Accreditation Advisory Council (NPAAC). Requirements for human medical genome testing utilising massively parallel sequencing technologies [Internet]. Australia: Commonwealth of Australia; 2017 [citado sep 2022]. URL: [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FB649C2C2A42CACDCA2580A400039643/\\$File/Reqs%20MPS%20Technologies%202017.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FB649C2C2A42CACDCA2580A400039643/$File/Reqs%20MPS%20Technologies%202017.pdf)
141. NATA website: National Association of Testing Authorities Australia, Government Requirement for NATA [Internet]. 2023 [citado sep 2023]. URL: <https://nata.com.au/>
142. Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA). Australian Health Genetics/ Genomics Survey 2017 Report of Key Findings to: Department of Health [Internet]. Sydney: RCPA; 2019 [citado sep 2022]. URL: [https://www.rcpa.edu.au/getattachment/4c0a26fb-f518-42eb-aff5-fad262661f89/Australian-Health-Genetics-Genomics-Survey-201-\(2\).aspx](https://www.rcpa.edu.au/getattachment/4c0a26fb-f518-42eb-aff5-fad262661f89/Australian-Health-Genetics-Genomics-Survey-201-(2).aspx)
143. Abul-Husn NS, Owusu Obeng A, Sanderson SC, Gottesman O, Scott SA. Implementation and utilization of genetic testing in personalized medicine. *Pharmgenomics Pers Med* [Internet]. 2014 [citado sep 2022];7:227-40. doi: <https://doi.org/10.2147/pgpm.s48887>
144. Rubinstein WS, Maglott DR, Lee JM, Kattman BL, Malheiro AJ, Ovetsky M, et al. The NIH genetic testing registry: a new, centralized database of genetic tests to enable access to comprehensive information and improve transparency. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2013 [citado sep 2022];41:925-35. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gks1173>
145. Giardino D, Mingarelli R, Lauretti T, Amoroso A, Larizza L, Dallapiccola B. Survey of medical genetic services in Italy: year 2011. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2016 [citado sep 2022];16:96. doi: <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1340-7>
146. Federica C, Fabrizio T, Marco S, Patrizia F, Domenica T. Il test genetico, un test di qualità: dalle linee guida ai controlli, l'esperienza dell'istituto superiore di sanità. *Not Ist Super Sanità* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];34(3):3-6. URL: <https://www.iss.it/documents/20126/0/>

- Test+genetico%2C+test+di+qualit%C3%A0.pdf/a5fffa1b-aa6f-75ab-309f-c363bf5753aa?t=1618826909224
147. Pot M, Brehme M, El-Heliebi A, Gschmeidler B, Hofer P, Kroneis T, et al. Personalized medicine in Austria: expectations and limitations. *Per Med* [Internet]. 2020 [citado sep 2022];17(6):423-8. doi: <https://doi.org/10.2217/pme-2020-0061>
 148. Amsterdam Public Health Research Institute (APH). Strategic plan 2020-2023 [Internet]. Amsterdam: APH; 2020 [citado sep 2022]. URL: <https://www.amsterdamumc.org/web/file?uuid=038caea4-90ff-4682-9cd7-54d4a4250bbf&owner=a74723e4-a91d-4fe3-859b-fc7f4c1f86a2&contentid=218>
 149. Şık AS, Aydınoglu AU, Son YA. Assessing the readiness of Turkish health information systems for integrating genetic/genomic patient data: System architecture and available terminologies, legislative, and protection of personal data. *Health Policy* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];125(2):203-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2020.12.004>
 150. Alcenat S, Marechal F, Naegelen F. Implementation of personalized medicine in a context of moral hazard and uncertainty about treatment efficacy. *Int J Health Econ Manag* [Internet]. 2021 [citado sep 2022];21(1):81-97. doi: <https://doi.org/10.1007/s10754-020-09290-2>

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to February 14, 2022>

Fecha de búsqueda: 14 de febrero 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/ (12868)
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. Health Plan Implementation/ or Translational Medical Research/
17. (implement* or disseminat\$ or translation or transfer or incorporation or integration).tw.
18. 16 or 17

19. Health Resources/
20. National Health Programs/
21. ((health adj3 (national or program? or insurance)) or “GOVERNMENT PROGRAMS”).ti.
22. Regional Health Planning/
23. ((health adj3 planning) or (annual adj3 plan?) or (Appropriateness adj3 Review)).tw.
24. Health Systems Plans/
25. (Health adj3 Plan?).tw.
26. Program Development/
27. (program adj3 (development or description?)).tw.
28. (strategy adj3 (national or plan)).tw.
29. Health Policy/
30. (Polic* adj3 (Health or Healthcare)).ti,ab.
31. “Delivery of Health Care”/
32. (Delivery adj3 (Health or Healthcare)).tw.
33. Health Services Accessibility/
34. (Access* adj3 (care or Services or Therap* or treatment?)).tw.
35. Community Health Services/og, st [Organization & Administration, Standards] (10550)
36. (Community adj3 Service?).tw.
37. 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36
38. 15 and 18 and 37
39. animals/ not (animals/ and humans/)
40. 38 not 39
41. limit 40 to yr=”2016 -Current”

EMBASE

Fecha de búsqueda: 17 de febrero 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. ('health plan' NEAR/3 implementation):ti,ab
- #17. 'health care planning'/exp OR 'translational research'/exp
- #18. implement*:ti,ab OR disseminat*:ti,ab OR translation:ti,ab OR transfer:ti,ab OR incorporation:ti,ab OR integration:ti,ab
- #19. #16 OR #17 OR #18
- #20. 'health resources':ti,ab
- #21. 'public health'/de
- #22. ((health NEAR/3 (national OR program? OR insurance)):ti) OR 'government programs':ti
- #23. 'regional health planning':ti,ab
- #24. ((health NEAR/3 planning):ti,ab) OR ((annual NEAR/3 plan?):ti,ab) OR ((appropriateness NEAR/3 review):ti,ab)
- #25. 'health systems plans':ti,ab
- #26. (health NEAR/3 plan?):ti,ab
- #27. 'program development'/de
- #28. (program NEAR/3 (development OR description?)):ti,ab
- #29. (strategy NEAR/3 (national OR plan)):ti,ab
- #30. 'health care policy'/de
- #31. (polic* NEAR/3 (health OR healthcare)):ti,ab
- #32. 'health care delivery'/de

- #33. (delivery NEAR/3 (health OR healthcare)):ti,ab
- #34. 'health care access'/de
- #35. (access* NEAR/3 (care OR services OR therap* OR treatment?)):ti,ab
- #36. 'community care'/de AND 'organization and management'/de
- #37. (community NEAR/3 service?):ti,ab
- #38. #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37
- #39. #15 AND #19 AND #38
- #40. #39 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [2016-2022]/py AND [humans]/lim

Web of Science

Fecha de búsqueda: 21 de febrero 2022

- #1. TI=(Genomics OR “Genetic Testing”) OR AB=(Genomics OR “Genetic Testing”)
- #2. TI=(“Genetic Services” or Genetic Counseling”) or AB=(“Genetic Services” or Genetic Counseling”)
- #3. TI=(gene AND test* or panel*) OR TI=(genetic AND test* or panel*) OR TI=(genome AND test* or panel*) OR TI=(multiline AND test* or panel*) OR TI=(multi-gene AND test* or panel*) OR AB=(gene AND test* or panel*) OR AB=(genetic AND test* or panel*) OR AB=(genome AND test* or panel*) OR AB=(multiline AND test* or panel*) OR AB=(multi-gene AND test* or panel*)
- #4. TI=(genetic NEAR/3 service or counsel* or screening?) OR AB=(genetic NEAR/3 service or counsel* or screening?)
- #5. TI=(“genomic resource” or “genomic service” or “genomic portfolio”) OR AB=(“genomic resource” or “genomic service” or “genomic portfolio”)
- #6. TI=(“molecular diagnostic techniques”) OR AB=(“molecular diagnostic techniques”)
- #7. TI=(pharmacogenomic or pharmacogenetic) OR AB=(pharmacogenomic or pharmacogenetic)
- #8. TI=(“Precision Medicine”) OR AB=(“Precision Medicine”)

- #9. TI=(“individualized medicine” or “personalized medicine” or “precision medicine” or “predictive medicine” or “stratified medicine”)
- #10. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
- #11. TI=(“Health Plan Implementation” or “Translational Medical Research”) or AB=(“Health Plan Implementation” or “Translational Medical Research”)
- #12. TI=(implementation or dissemination or translation or transfer or incorporation or integration) OR AK=(implementation or dissemination or translation or transfer or incorporation or integration)
- #13. #11 OR #12
- #14. TI=(“Health Resources” OR “National Health Programs”) OR AB=(“Health Resources” OR “National Health Programs”)
- #15. TI=(“health national” or “health program?” or “health insurance” OR “GOVERNMENT PROGRAMS”) OR AB=(“health national” or “health program?” or “health insurance” OR “GOVERNMENT PROGRAMS”)
- #16. TI=(“Regional Health Planning”) OR AB=(“Regional Health Planning”)
- #17. TI=(health NEAR/3 planning) or TI=(annual NEAR/3 plan?) or TI=(Appropriateness NEAR/3 Review) OR AB=(health NEAR/3 planning) or AB=(annual NEAR/3 plan?) or AB=(Appropriateness NEAR/3 Review)
- #18. TI=”Health Systems Plans” OR AB=”Health Systems Plans”
- #19. TI=(Health NEAR/3 Plan?) OR AB=(Health NEAR/3 Plan?)
- #20. TI=”Program Development” OR AB=”Program Development”
- #21. TI=(program NEAR/3 development or description?) OR AB=(program NEAR/3 development or description?)
- #22. TI=(“national strategy “ or “national plan”) OR AB=(“national strategy “ or “national plan”)
- #23. TI=”Health Policy” OR AB=”Health Policy”
- #24. TI=(Polic* Health” or “Polic* Healthcare”) OR AB=(Polic* Health” or “Polic* Healthcare”)
- #25. TI=”Delivery of Health Care” OR AB=”Delivery of Health Care”
- #26. TI=(“Delivery Health” or “Delivery Healthcare”) OR AB=(“Delivery Health” or “Delivery Healthcare”)
- #27. TI=(“Health Services Accessibility”) OR AB=(“Health Services Accessibility”)

- #28. TI= (“access care” or “access services” or “access therapy” or “access treatment”) OR AB=(“access care” or “access services” or “access therapy” or “access treatment”)
- #29. TI=(“Health Services organization”)
- #30. TI=(Community NEAR/3 Service?) OR AB=(Community NEAR/3 Service?)
- #31. #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30
- #32. #10 AND #13 AND #31

PubMed ahead of print

Fecha de búsqueda: 21 de febrero 2022

Filtros: desde 01/01/2016/1/1 – 1/02/2022

- #1. Search: (“Genomics”[Mesh]) OR “Genetic Testing”[Mesh] Sort by: Most Recent
- #2. Search: ((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. Search: (“Genetic Services”[Mesh]) OR “Genetic Counseling”[Mesh] Sort by: Most Recent
- #4. Search: (genetic[Title/Abstract] AND (service[Title/Abstract] OR counsel*[Title/Abstract] OR screening*[Title/Abstract]))
- #5. Search: (genomic*[Title/Abstract] AND (resource[Title/Abstract] OR service*[Title/Abstract] OR portfolio[Title/Abstract]))
- #6. Search: (Prenatal[Title/Abstract] AND (Noninvasive[Title/Abstract] OR Screening[Title/Abstract]))
- #7. Search: ((mass[Title/Abstract] OR carrier[Title/Abstract]) AND screening[Title/Abstract])
- #8. Search: “Molecular Diagnostic Techniques”[Majr] Sort by: Most Recent
- #9. Search: ((molecular[Title/Abstract] OR genetic[Title/Abstract]) AND techni*[Title/Abstract])
- #10. Search: “Pharmacogenetics”[Mesh] Sort by: Most Recent
- #11. Search: (pharmacogenomic*[Title/Abstract] OR pharmacogenetic*[Title/Abstract])
- #12. Search: “Precision Medicine”[Mesh] Sort by: Most Recent

- #13. Search: (((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. Search: #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. Search: (“Health Plan Implementation”[Mesh]) OR “Translational Research, Biomedical”[Mesh] Sort by: Most Recent
- #16. Search: (implement*[Title/Abstract] OR disseminat\$[Title/Abstract] OR translation[Title/Abstract] OR transfer[Title/Abstract] OR incorporation[Title/Abstract] OR integration[Title/Abstract])
- #17. Search: #15 OR #16
- #18. Search: (“Health Resources”[Mesh]) OR “National Health Programs” [Mesh] Sort by: Most Recent
- #19. Search: (health[Title] AND (national[Title] OR program?[Title] OR insurance[Title])) OR “GOVERNMENT PROGRAMS”[Title])
- #20. Search: “Regional Health Planning”[Mesh] Sort by: Most Recent
- #21. Search: ((health[Title/Abstract] AND planning[Title/Abstract]) OR (annual[Title/Abstract] AND plan*[Title/Abstract]) OR (Appropriateness[Title/Abstract] AND Review[Title/Abstract]))
- #22. Search: “Health Systems Plans”[Mesh] Sort by: Most Recent
- #23. Search: (Health[Title/Abstract] AND Plan*[Title/Abstract])
- #24. Search: “Program Development”[Mesh] Sort by: Most Recent
- #25. Search: (program[Title/Abstract] AND (development[Title/Abstract] OR description*[Title/Abstract]))
- #26. Search: (strategy[Title/Abstract] AND (national[Title/Abstract] OR plan[Title/Abstract]))
- #27. Search: “Health Policy”[Mesh] Sort by: Most Recent
- #28. Search: (Polic*[Title/Abstract] AND (Health[Title/Abstract] OR Healthcare[Title/Abstract]))
- #29. Search: “Delivery of Health Care”[Mesh] Sort by: Most Recent
- #30. Search: (Delivery[Title/Abstract] AND (Health[Title/Abstract] OR Healthcare[Title/Abstract]))
- #31. Search: “Health Services Accessibility”[Mesh] Sort by: Most Recent
- #32. Search: (Access*[Title/Abstract] AND (care[Title/Abstract] OR Services[Title/Abstract] OR Therap*[Title/Abstract] OR treatment* [Title/Abstract]))

- #33. Search: (“Community Health Services/organization and administration” [Mesh] OR “Community Health Services/standards”[Mesh]) Sort by: Most Recent
- #34. Search: (Community [Title/Abstract] AND Service*[Title/Abstract])
- #35. Search: #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34
- #36. Search: #14 AND #17 AND #34
- #37. Search: pubstatusaheadofprint OR inprocess[sb]
- #38. Search: #36 AND #37

2. Diagrama de flujo

