

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

Guide for decision-making on the introduction of new genetic tests in the National Health System (GEN Guide). *Full text.*

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIONES 2007

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

AETSA 2006/04



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

para el Sistema Nacional
de Salud



ISC
Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Sanidad y Consumo

AIE Agencia de Evaluación
TIS de Tecnologías Sanitarias



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

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

Guide for decision-making on
the introduction of new genetic
tests in the National Health
System (GEN Guide). *Full text.*

Márquez Calderón, Soledad

Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía Gen)= Guide for decision-making on the introduction of genetic tests in the National Health System (GEN Guide)/ Soledad Márquez Calderón, José Antonio Castilla Alcalá, Eduardo Briones Pérez de la Blanca, Ana Carriazo Pérez de Guzmán; traducción al inglés de Alison Turner. Sevilla, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.

177 p.; 24 cm

1 Servicios Genéticos 2 Técnicas Genéticas 3. Genómica
4. Evaluación de Tecnologías Biomédicas I. Castilla Alcalá, José Antonio II. Briones Pérez de la Blanca, Eduardo III. Carriazo Pérez de Guzmán, Ana IV. Turner, Alison V. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias V. España. Ministerio de Sanidad y Consumo

Autores: Soledad Márquez Calderón, José Antonio Castilla Alcalá, Eduardo Briones Pérez de la Blanca, Ana Carriazo Pérez de Guzmán.

Traducido por: Alison Turner.

Dirección técnica: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Este documento ha sido realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio RENTA SEVILLA - 2ª planta

41020 Sevilla

España - Spain

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo

© de los contenidos: Consejería de Salud - JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN: 978-84-935877-1-0

NIPO: 354-07-040-07

Depósito Legal: SE-6813-07

Imprime: Utrera Gráfica - 955 86 49 17 - utreragrafica@gmail.com

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

<http://publicaciones.administracion.es>

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

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

Guide for decision-making on the introduction of new genetic tests in the National Health System (GEN Guide). *Full text.*



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Sanidad y Consumo

AE
715
Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

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.

Nuevas versiones de la Guía GEN

Esta es la primera versión de la Guía GEN. Está prevista hacer revisiones de la misma en el futuro, con objeto de editar nuevas versiones que incorporen sugerencias de los usuarios (peticionarios, comisiones de evaluación de tecnologías, etc.) así como nuevas evidencias de la investigación en evaluación de tecnologías y experiencias en otros sistemas sanitarios.

Agradecimientos

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores reconocen y agradecen a los componentes del grupo de expertos su dedicación y aportaciones.

Salud Borrego López. *Médica genetista clínica. Unidad Clínica de Genética y Reproducción, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

José Miguel García Sagredo. *Médico genetista clínico. Servicio de Genética Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Profesor Asociado, Universidad de Alcalá de Henares.*

Iñaki Gutiérrez Ibarluzea. *Técnico del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (OSTEBA), Dirección de Planificación y Ordenación Sanitaria, Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.*

Nuria Malats Riera. *Epidemióloga. Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL), Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona.*

Aurea Morillo García. *Médica especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Miembro de la Comisión de Evaluación de Tecnologías, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

Rafael Oliva Virgili. *Especialista senior del Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínico de Barcelona. Profesor Titular de Universidad, Unidad de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona.*

Joan Pons Rafols. *Médico especialista en Medicina Interna y en Medicina Preventiva y Salud Pública. Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mediques, Generalitat de Catalunya, Barcelona.*

Miquel Porta Serra. *Médico y epidemiólogo. Jefe de la Unidad de Epidemiología Clínica y Molecular del Cáncer del IMIM-IMAS. Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Barcelona.*

Miguel Urioste Azcorra. *Médico genetista clínico. Unidad de Cáncer Familiar, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.*

Víctor Volpini Bertran. *Genetista clínico. Director del Centro de Diagnóstico Genético Molecular de Enfermedades Hereditarias, Hospital Durán y Reynals - IDIBELL, Barcelona.*

Índice

Resumen ejecutivo	11
Desarrollo de la Guía GEN	15
Elaboración de la primera versión	15
Marco para la evaluación de pruebas genéticas	15
Guía de adquisición de nuevas tecnologías (GANT)	16
Propuesta de evaluación de pruebas genéticas en el Reino Unido	16
Elaboración de la versión definitiva	17
Referencias	19
Guía de usuarios: Recomendaciones para la incorporación de pruebas genéticas	21
Utilización de la Guía Gen: objetivo, contexto y circuito de uso	21
Estructura de la Guía Gen	22
Recomendaciones para usuarios sobre la incorporación de pruebas genéticas	23
Cuestionario de solicitud de incorporación de una prueba genética a la oferta asistencial	31
1. Recomendaciones generales para cumplimentar el cuestionario	31
2. Datos del servicio o unidad solicitante y de los servicios implicados en la atención a los pacientes	32
3. Descripción de la prueba genética y sus indicaciones	33
4. Resultados esperados del uso de la prueba genética y evidencia científica sobre su validez, utilidad y eficiencia	38
5. Aspectos organizativos y económicos	42
6. Aspectos éticos y sociales	49

7. Listado de bibliografía	51
Criterios para la evaluación de solicitudes de incorporación de pruebas genéticas	53
¿Como debe ser el proceso de evaluación?	53
¿Se puede realizar la evaluación?	54
Evaluación de solicitudes con información suficiente	54
Posibles decisiones de la comisión evaluadora	56
Anexo: Glosario	59
Guide for decision-making on the introduction of new genetic tests in the National Health System (GEN Guide)	61

Resumen ejecutivo

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

Autores: Soledad Márquez Calderón, José Antonio Castilla Alcalá, Eduardo Briones Pérez de la Blanca, Ana Carriazo Pérez de Guzmán.

Solicitado por: Ministerio de Sanidad y Consumo.

Fecha de inicio: 01/01/2006

Fecha de finalización: 22/12/2006

Antecedentes

La intensidad de la investigación en genética molecular está llevando a un desarrollo muy rápido de nuevas pruebas genéticas. En Europa se prevé que en los próximos años el número de pruebas genéticas se multiplique. La incorporación de nuevas pruebas genéticas a la práctica clínica debería fundamentarse en la evidencia científica sobre el buen funcionamiento de la prueba (validez analítica y clínica) y los resultados en salud de las intervenciones y decisiones que se toman con la información que aporta (utilidad clínica). Asimismo, deberían estimarse las implicaciones sociales, éticas, organizativas y económicas de su inclusión en la oferta asistencial.

En este contexto, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía realizó un trabajo de revisión de la literatura que dio lugar a la publicación en 2005 de un informe titulado “Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía”. Dicho marco se ha utilizado como punto de partida para elaborar una herramienta que facilite la toma de decisiones sobre la incorporación de una prueba genética a la oferta asistencial en el Sistema Nacional de Salud.

Objetivos

El objetivo general es elaborar una guía de ayuda a la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas a la oferta asistencial de los centros del Sistema Nacional de Salud (Guía GEN).

Este objetivo se ha concretado en los siguientes objetivos específicos:

1. Elaborar una versión preliminar de la Guía GEN.
2. Identificar oportunidades de mejora en la versión preliminar de la Guía GEN mediante la consulta a expertos.
3. Elaborar una versión definitiva de la Guía GEN que recoja las mejoras identificadas como necesarias.

Metodología

Para el primer objetivo específico:

- Revisión estructurada de la literatura sobre instrumentos de ayuda a la toma de decisiones sobre incorporación de pruebas genéticas a la cartera de servicios de centros o sistemas sanitarios.
- Elaboración de la versión preliminar por parte de los autores.

Para el segundo objetivo específico:

- Selección de expertos en diversos campos relacionados, principalmente: genética clínica, evaluación de tecnologías, epidemiología genética y gestión sanitaria.
- Envío de la versión preliminar de la Guía GEN a los expertos, con objeto que pudieran trabajar de forma individual sobre las posibilidades de mejora de la guía.
- Reunión de consenso con los expertos, en formato de Grupo Nominal. El objetivo de la reunión fue llegar a un consenso sobre las modificaciones a introducir en la Guía GEN.

Para el tercer objetivo específico:

- Síntesis de las mejoras identificadas y consensuadas de la primera versión de la Guía GEN obtenidas a partir de revisión por los expertos y el grupo nominal.
- Aplicación por parte de los autores de las mejoras identificadas y consensuadas a la elaboración de una nueva guía.
- Elaboración de la versión definitiva de la Guía GEN en formato documento, incluyendo traducción al inglés.
- Elaboración de un formato de la Guía GEN para la Web.

Resultados

De la revisión estructurada de la literatura sobre instrumentos de ayuda a la toma de decisiones sobre incorporación de pruebas genéticas a la cartera de servicios de centros o sistemas sanitarios, destaca la del *UK Genetic Testing Network Steering Group* para la evaluación de pruebas genéticas en el National Health Service.

Tras esta revisión se elaboró una primera versión de la Guía GEN con los siguientes apartados: “Guía de usuarios: Recomendaciones para la incorporación de pruebas genéticas”, “Cuestionario de solicitud de incorporación de una prueba genética a la oferta asistencial”, “Criterios para la evaluación de solicitudes de incorporación de pruebas genéticas” y “Glosario”. El apartado del “Cuestionario de solicitud de incorporación de una prueba genética a la oferta asistencial” se subdividió en:

- Recomendaciones generales para cumplimentar el cuestionario
- Datos del servicio o unidad solicitante y de los servicios implicados en la atención a los pacientes
- Descripción de la prueba genética y sus indicaciones
- Resultados esperados del uso de la prueba genética y evidencia científica sobre su validez, utilidad y eficiencia
- Aspectos organizativos y económicos
- Aspectos éticos y sociales

Esta primera versión de la Guía GEN se mejoró tras Revisión y Técnica de consenso de Grupo Nominal por 10 expertos. Se destacan algunos de los cambios más relevantes introducidos:

- Se añadió en el apartado “Cuestionario de solicitud de incorporación de una prueba genética a la oferta asistencial” un subapartado nuevo, denominado “Listado de Bibliografía”
- En la técnica de Grupo Nominal obtuvieron un elevado consenso 4 de las 32 propuestas realizadas en el subapartado “Descripción de la prueba genética y sus indicaciones”, destacando la referida a citar la existencia de protocolos o guías de práctica clínica que indicaran la prueba genética. En el subapartado “Resultados esperados del uso de la prueba genética y evidencia científica sobre su validez, utilidad y eficiencia”, 7 de las 20 propuestas obtuvieron un elevado consenso, destacando la necesidad de explicar quién y en qué Servicio se daría el consejo genético pre y post prueba, así como

el consentimiento informado. En el subapartado de “Aspectos organizativos y económicos” se alcanzó un elevado consenso en 7 de las 25 propuestas, resaltando la referida a incluir si la validez analítica de la prueba se ha probado por personal del laboratorio solicitante de su incorporación a la oferta asistencial y si esto se realizó en el marco de un proyecto de investigación. Por último, en el apartado de Aspectos éticos y sociales, 6 de 17 propuestas alcanzaron un elevado consenso, destacando la necesidad de detallar las repercusiones de la prueba genética y la de aportar el documento de consentimiento informado previsto.

Conclusiones

Se ha elaborado una versión definitiva de la “Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN)”. Esta versión incluye formato en papel en español y en inglés, así como formato electrónico para uso on line.

Desarrollo de la Guía GEN

Elaboración de la primera versión

Marco para la evaluación de pruebas genéticas

La Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas (Guía GEN) se basa en un trabajo previo de revisión de la literatura que se realizó en la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, y se concretó en el informe titulado “Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía” (1). Dicho marco se elaboró fundamentalmente para valorar la inclusión en la oferta asistencial de pruebas genéticas que requieren un análisis de ADN o ARN.

La incorporación de nuevas pruebas genéticas a la práctica clínica debería fundamentarse en la evidencia científica sobre el buen funcionamiento de la prueba (validez analítica y clínica) y los resultados en salud de las intervenciones y decisiones que se toman con la información que aporta (utilidad clínica). Asimismo, deberían estimarse las implicaciones sociales, éticas, organizativas y económicas de su inclusión en la oferta asistencial (2, 3).

Un aspecto fundamental al evaluar una prueba genética es la definición adecuada de la situación clínica donde se pretende utilizar (indicación) (1, 2). De hecho, las conclusiones a las que se llegue tras el proceso de evaluación y las recomendaciones de utilización de la prueba sólo serán aplicables a las indicaciones valoradas. En ningún momento se podrán generalizar, sin una nueva evaluación, a otras indicaciones.

Cuando ya existe una alternativa de diagnóstico o cribado con anterioridad a la prueba genética, ésta debe aportar ventajas que sean relevantes desde el punto de vista clínico sobre dicha alternativa. Al mismo tiempo, los estudios de los que se extraigan las evidencias sobre la utilidad clínica de la nueva prueba genética deben ser de buena calidad, con una alta validez interna (baja probabilidad de sesgos).

Por último, antes de iniciar la utilización en la práctica clínica de una nueva prueba genética, deben preverse todos los aspectos asistenciales necesarios para garantizar unos buenos resultados y un uso aceptable desde el punto de vista ético: control de calidad en los laboratorios, realización de consejo genético (incluidos los elementos para garantizar la participación

de las personas en las decisiones de realización de la prueba y de las intervenciones posteriores) y establecimiento de circuitos de tratamiento y seguimiento de los pacientes y familiares.

Guía de adquisición de nuevas tecnologías (GANT)

Otro pilar fundamental para el diseño de la Guía GEN ha sido la Guía de adquisición de nuevas tecnologías (GANT), también elaborada en la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (4). La GANT se diseñó para ser utilizada en las decisiones de incorporación de nuevas tecnologías sanitarias de cualquier naturaleza, y ya existe una experiencia de varios años de utilización de esta guía en diversos centros sanitarios. Además, su utilización está contemplada en los contratos- programa del Servicio Andaluz de Salud con sus centros.

La GANT ha servido como modelo para la elaboración de la Guía GEN. La iniciativa de diseñar una guía para la evaluación de pruebas genéticas pretende asegurar que todos los aspectos específicos clave son valorados de forma explícita, y de esta forma facilitar la toma de decisiones sobre su incorporación a la oferta asistencial en el Sistema Sanitario Público.

Propuesta de evaluación de pruebas genéticas en el Reino Unido

En una búsqueda en los sitios web de distintos sistemas sanitarios, la propuesta más detallada y cercana a lo que se pretendía con la Guía GEN que se ha encontrado es la del *UK Genetic Testing Network Steering Group* para la evaluación de pruebas genéticas en el National Health Service (5-7). Esta propuesta contiene un marco para la prestación de servicios de pruebas genéticas, un cuestionario que debe cumplimentarse para proponer que se someta a consideración una nueva prueba para su inclusión en la red de servicios del NHS, y unos procedimientos y criterios de evaluación. Los contenidos de estos documentos han sido muy útiles para la elaboración de la Guía GEN.

Elaboración de la versión definitiva

Sobre la primera versión de la guía se trabajó con un grupo de 10 expertos mediante dos técnicas:

- **Revisión:** Con esta técnica se abordaron los apartados “Guía de usuarios: Recomendaciones para la incorporación de pruebas genéticas”, “Criterios para la evaluación de solicitudes de incorporación de pruebas genéticas” y “Glosario”. Estos apartados fueron revisados por los citados expertos y sus sugerencias valoradas por los autores de la Guía. Los expertos procedían de diferentes áreas de conocimiento y experiencia: Genética clínica, Epidemiología genética, Evaluación de tecnologías sanitarias y Gestión hospitalaria de las tecnologías.
- **Técnica de consenso de Grupo Nominal:** con esta técnica se abordó el apartado de “Cuestionario de Solicitud de Incorporación de una Prueba Genética a la Oferta Asistencial”. Esta técnica fue desarrollada en la Universidad de Wisconsin por André Delbecq y Andrew Van de Ven en 1968. Se empieza a aplicar en planificación sanitaria a finales de la década de los 70, coincidiendo en muchos aspectos con la técnica desarrollada por la RAND Corporation (criterios de uso adecuado de pruebas diagnósticas y tratamientos) (8).

Esta técnica se basó en una reunión estructurada de expertos con dos moderadores, y constó de las siguientes etapas:

1) Generación de ideas:

Esta fase fue realizada individualmente por cada experto, tras plantear los moderadores unas preguntas al grupo (cuestionario con cuatro preguntas sobre la Guía GEN). Cada persona escribió individualmente las respuestas durante 45 minutos. Se aconsejó priorizar un máximo de 3 ideas por pregunta.

2) Registro de ideas:

A continuación se realizaron tres rondas por pregunta para exponer las ideas (se empiezan las rondas de cada pregunta en distintas personas). En cada ronda: cada persona expuso una sola idea. Si en la segunda o tercera ronda sobre una pregunta, las ideas que una persona tenía anotadas ya se habían expuesto por otra, no hacía falta repetirlas. En esta fase no se discutieron ideas y las intervenciones se realizaron por turno. Los moderadores fueron anotando todas las ideas a la vista de todos.

3) Discusión:

Se centró en cada idea propuesta (o varias ideas relacionadas). Todos podían opinar sobre las ideas propuestas (fueran ideas propias o de otros). Se podía intervenir para: aclarar una idea, expresar un punto de vista distinto sobre la idea, etc. En esta fase, los moderadores reformularon algunas ideas a la vista de la discusión.

4) Votación:

Se realizó individualmente y cada persona seleccionó para cada pregunta las 10 ideas (máximo) que consideró más interesantes, ordenándolas de 10 a 1 (de mayor a menor interés).

5) Evaluación

Tras la reunión, se procesó la información de las votaciones y se seleccionaron las ideas más votadas (es decir, aquellas donde el consenso fue mayor). Se consideró un consenso suficiente si una propuesta obtenía al menos 30 puntos. Esta puntuación es la equivalente a que la mitad de los expertos hubiera dado una puntuación de 6 a una idea.

Con las ideas seleccionadas se hicieron los cambios pertinentes en el cuestionario de la Guía GEN.

Referencias

1. Márquez Calderón S, Briones Pérez de la Blanca E. Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2005. Informe 2/2005.
2. Burke W, Atkins D, Gwinn H, Guttmacher A, Haddow J, Lau J et al. Genetic test evaluation: information needs of clinicians, policy makers and the public. *Am J Epidemiol* 2002;156:311- 318.
3. Gwinn M, Khoury MJ. Epidemiologic approach to genetic tests: population-based data for preventive medicine. In: Khoury MJ, Little J, Burke W, editors. *Human Genome Epidemiology. A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease*. Oxford: Oxford University Press, 2004:195-206.
4. Briones Pérez de la Blanca E, Loscertales Abril M, Pérez Lozano MJ en nombre del Grupo GANT. Guía de adquisición de nuevas tecnologías en los centros sanitarios de Andalucía. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 1999.
5. NHS. UK Genetic Testing Network. Framework for delivering the UK Genetic Testing Network. Disponible en: <http://www.geneticstestingnetwork.org.uk/framework/mainColumnParagraphs/00/document/UKGTN%20FRAMEWORK.doc>. Consulta realizada: 24 de octubre de 2006.
6. NHS. UK Genetic Testing Network. UK Genetic Testing Network Steering Group. Procedures and criteria for the evaluation of genetic tests for NHS Service. NHS 2003. Disponible en: <http://www.geneticstestingnetwork.org.uk/dossier/mainColumnParagraphs/01/document/BACKGROUND%20INFORMATION,%20GENE%20DOSSIER.pdf>. Consulta realizada: 24 de octubre de 2006.
7. NHS. UK Genetic Testing Network. UK Genetic Testing Network Steering Group. Proposal form for the evaluation of genetic tests for NHS Service. Gene Dossier. NHS 2003. Disponible en: <http://www.geneticstestingnetwork.org.uk/dossier/mainColumnParagraphs/00/document/GENE%20DOSSIER.DOC>. Consulta realizada: 24 de octubre de 2006.
8. Peiró S, Portella E. El grupo nominal en el entorno sanitario. *Quaderns de salut pública i administració de serveis de salut*,1. Valencia: Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut, 2003.

Guía de usuarios: recomendaciones para la incorporación de pruebas genéticas

Utilización de la Guía GEN: objetivos, contexto y circuito de uso

La Guía GEN tiene como objetivo ayudar a la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en la oferta asistencial de los centros del Sistema Nacional de Salud, procurando que dichas decisiones se basen en:

- La evidencia científica sobre la validez y utilidad clínica de estas pruebas, incluyendo la valoración de los resultados de las intervenciones y alternativas de actuación posteriores.
- La valoración de las consecuencias éticas, sociales, económicas y organizativas de la incorporación de una prueba a la oferta asistencial.

La guía está pensada principalmente para pruebas de genética molecular. Estas pruebas requieren extracción de DNA (o a veces, RNA) de los linfocitos y otros tejidos, así como el análisis de mutaciones y, en muchos casos, requiere el análisis de los diversos miembros de una familia.

La guía puede servir para pruebas de genética molecular que se realizan con diversos propósitos (diagnóstico pre y post-sintomático de enfermedades hereditarias, diagnóstico prenatal, detección de portadores sanos, valoración del riesgo de desarrollar enfermedades con un componente genético, toma de decisiones sobre tratamiento, etc.), y tanto en enfermedades mono como multigénicas.

Para facilitar el cumplimiento de los objetivos de esta guía en la incorporación de una nueva prueba genética a la oferta asistencial, se proponen los siguientes pasos:

1. Cumplimentación de la Guía GEN por el servicio clínico de un centro sanitario del Sistema Nacional de Salud que hace la propuesta de incorporación de una nueva prueba genética.
2. Evaluación de la solicitud mediante la Guía GEN por la comisión pertinente de cada centro (si existe comisión de evaluación de tecnologías, será ésta quien haga la evaluación).
3. Los pasos a seguir tras el informe de dicha comisión y los niveles de toma de decisiones sobre la incorporación de la prueba genética dependerá de lo establecido por el Sistema de Salud de cada Comunidad Autónoma.

Estructura de la Guía GEN

La Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas (Guía GEN) incluye las siguientes partes:

- 1. Recomendaciones para usuarios.** Esta guía contiene recomendaciones y criterios a tener en cuenta desde el primer momento en que se plantea la incorporación de una nueva prueba genética. Esta primera parte de la guía está dirigida sobre todo a los profesionales que están interesados en la incorporación de la prueba. Los criterios están pensados para orientar la decisión definitiva de hacer o no la propuesta mediante el cuestionario de la Guía GEN y –en caso que la propuesta se haga y sea aprobada- para ayudar a la planificación de esta nueva oferta asistencial.
- 2. Cuestionario para solicitar la incorporación de una prueba genética a la oferta asistencial.** Selecciona los criterios más importantes enumerados en la guía de usuarios. Consta de 6 apartados, incluido uno de recomendaciones para su cumplimentación. Los apartados son:
 - a. Recomendaciones generales para cumplimentar el cuestionario.
 - b. Datos del servicio o unidad solicitante y de los servicios implicados en la atención a los pacientes.
 - c. Descripción de la prueba genética y sus indicaciones.

- d. Resultados esperados del uso de la prueba genética y evidencia científica sobre su validez, utilidad clínica y eficiencia.
 - e. Aspectos organizativos y económicos.
 - f. Aspectos éticos y sociales.
3. **Criterios para la evaluación de solicitudes de incorporación de pruebas genéticas.** Esta parte va dirigida a las comisiones evaluadoras de los centros del SNS.
 4. **Anexo con un glosario de términos.**

Recomendaciones para usuarios sobre la incorporación de pruebas genéticas

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

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

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

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

1. **Es necesario conocer todos los aspectos clave relacionados con la mutación y aspectos metodológicos del estudio del gen:**
 - Qué gen o genes son los portadores de las alteraciones genómicas.
 - Características de las alteraciones genómicas: alteraciones que se pueden encontrar en el gen, localización de las mismas y consecuencias que tienen en la proteína.

- Principales aspectos metodológicos para el estudio del gen.
 - Existencia de polimorfismos o mutaciones de otros genes que contrarresten o interfieran con el efecto de la mutación estudiada.
 - Tipos de reactivos necesarios (sean de elaboración propia o kits comerciales).
 - Si se van a usar kits comerciales: grado de cumplimiento de las normas sobre homologación, calidad industrial, seguridad de uso e información a los usuarios.
2. **Es imprescindible que en el centro donde se va a solicitar la incorporación de la prueba genética exista experiencia clínica y/o de investigación sobre la enfermedad o problema de salud relacionado.**
 3. **Es fundamental prever y definir con exhaustividad y claridad los criterios de inclusión y exclusión de personas a las que se realizará la prueba genética.**

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

4. **Hay que definir las finalidades para las que se va a usar la prueba genética:** diagnóstico de un problema de salud hereditario (ya sea pre- o post-sintomático o prenatal), detección de portadores asintomáticos, cálculo del riesgo de desarrollar una enfermedad genética, información sobre pronóstico, etc.
5. **Es importante tener claro lo que se hace en el centro en los casos de personas que cumplirían los criterios de indicación de la prueba genética.**

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

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

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

- **La validez analítica** de la prueba genética (fiabilidad de la prueba¹, sensibilidad y especificidad frente al genotipo²).
- **La validez clínica** de la prueba genética en la población definida según los criterios de indicación de la misma (sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba genética frente al fenotipo³).
- **La utilidad clínica** de la prueba genética (resultados en salud). En el caso de que no haya estudios que abarquen todo el seguimiento (desde la realización de la prueba a los resultados en salud tras el tratamiento), será necesario que exista evidencia científica sobre la efectividad y seguridad de los tratamientos o medidas preventivas que se aplicarían en personas con una prueba positiva. Siempre que proceda, deben tenerse en cuenta preferentemente las medidas de resultados que son relevantes desde el punto de vista del paciente (reducción de mortalidad y/o eventos graves, mejora de calidad de vida, etc.). Cuando se trate de medidas de resultados donde sea aplicable, es preferible manejar los datos en términos de número necesario de pacientes a tratar y reducción absoluta del riesgo antes que medidas relativas de reducción del riesgo (riesgo relativo y reducción relativa del riesgo).

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

8. Es importante realizar una valoración de la aplicabilidad de los resultados de los principales estudios sobre la prueba genética (validez, utilidad, evaluación económica) a la población y contexto donde se pretende usar.

Para ello, es útil considerar si existen factores que pudieran reducir los beneficios de la utilización de la prueba genética en la práctica clínica habitual:

- Aspectos técnicos relacionados con la realización de la prueba

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

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

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

(menos óptimos que en el contexto de la investigación).

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

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

Para ello, debe estar claro:

- Qué aporta la prueba genética frente a las alternativas diagnósticas existentes actualmente en cuanto al diagnóstico o cálculo del riesgo.
- Cuales son los beneficios esperados en los casos en que la prueba genética tenga un resultado positivo y en los casos en que éste sea negativo.
- Cuales son los riesgos derivados de los falsos resultados (falsos negativos y falsos positivos).

Aspectos organizativos y económicos más relevantes a tener en cuenta:

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

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

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

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

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

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

- Costes de inversión inicial, tanto para la realización de la prueba como para posibles tratamientos posteriores (nuevos equipos o tecnologías, si procede).
- Necesidades de formación del personal.
- Estimación del número de pruebas genéticas que se realizarán al año en el centro, y del tiempo de dedicación necesario para ello.
- Estimación del número de personas a las que se daría consejo genético en un año, incluyendo casos índice y familiares (si procede), así como el tiempo de dedicación necesario para ello.
- Estimación del número de personas en las que se iniciaría cada año algún tratamiento, medida preventiva o seguimiento como resultado de una prueba positiva, así como el tiempo de personal para llevar a cabo esta atención.
- Duración media del seguimiento en personas con pruebas positivas.
- Valoración (teniendo en cuenta todo lo anterior) de la suficiencia con el personal actual para cubrir todas las necesidades de atención.
- Estimación de costes anuales de consumos para la realización de pruebas genéticas (fungibles y sus costes).

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

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

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

Aspectos éticos y sociales que es necesario anticipar:

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

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

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

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

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

Para ello, ha de tenerse en cuenta que los mecanismos de protección de la información derivada de la prueba genética deben asegurar que ésta no es accesible a terceros, incluida la propia familia. Además, debe valorarse si existe alguna posibilidad de utilización de los resultados de la prueba genética que conlleve discriminación (sea de tipo laboral, uso para decisiones de aseguramiento, adopción de niños, etc.).

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

Para ello, es necesario prever:

- Cómo se hará el consentimiento informado.
- Cuáles serán los contenidos más importantes de la información pre-prueba.

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

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

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

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

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

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

6 Los posibles contenidos del consentimiento informado para el uso de las muestras y material genético en futuras investigaciones pueden ser:

- Petición de consentimiento para usar las muestras en futuras investigaciones sin necesidad de contactar de nuevo.
- Petición de consentimiento para contactar en el futuro con objeto de solicitar la participación en posibles investigaciones.

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

1. Recomendaciones generales para cumplimentar el cuestionario

Se recomienda que este cuestionario sea cumplimentado por el servicio / unidad solicitante de la incorporación de una nueva prueba genética a la oferta asistencial, y firmado por su máximo responsable. Si en la realización de la prueba genética y la atención sanitaria asociada a la misma (consejo genético, tratamiento y seguimiento, etc.) están implicados varios servicios clínicos – como es probable en la mayor parte de los casos- es importante especificar todos ellos y que el cuestionario sea consensuado por todos los responsables de los mismos.

El cuestionario está disponible en papel y en versión electrónica. Se recomienda cumplimentar en versión electrónica para que su legibilidad sea óptima. Si se usa la versión en papel es aconsejable escribir con claridad.

Es necesario cumplimentar todos los apartados del cuestionario de forma clara y completa, aportando todos los detalles relevantes para la evaluación. La comisión evaluadora podrá rechazar una solicitud por información insuficiente, así como solicitar que se complete el cuestionario si no está cumplimentado adecuadamente.

Se recomienda consultar el glosario para ver el significado de los términos utilizados en algunas preguntas del cuestionario.

Si se piensa que hay aspectos relevantes para la evaluación y decisión de incorporación de la prueba genética propuesta y no se encuentra un sitio donde incluirlos en el cuestionario, se pueden añadir en una hoja aparte o en las preguntas abiertas que van al final de los distintos apartados.

Al cuestionario cumplimentado hay que adjuntar toda la bibliografía que se considere relevante para la decisión sobre incorporación de la prueba genética.

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

Servicio o unidad solicitante:

Nombre y apellidos del responsable:

Cargo del responsable (jefe de servicio, sección, unidad, etc.):

Fecha de solicitud:

OTROS SERVICIOS O UNIDADES IMPLICADOS⁷:

Servicio o unidad:

Nombre y apellidos del responsable:

Cargo del responsable (jefe de servicio, sección, unidad, etc.):

Servicio o unidad:

Nombre y apellidos del responsable:

Cargo del responsable (jefe de servicio, sección, unidad, etc.):

Servicio o unidad:

Nombre y apellidos del responsable:

Cargo del responsable (jefe de servicio, sección, unidad, etc.):

⁷ Se refiere a servicios o unidades implicadas en la realización y petición de la prueba genética y/o la atención sanitaria asociada a la misma (consejo genético, tratamientos médicos o quirúrgicos, seguimiento de pacientes, etc.).

3. Descripción de la prueba genética y sus indicaciones

3-1. Nombre y nº MIM de la enfermedad, del gen y alias relacionados con la enfermedad o la situación clínica

3-2. Datos sobre las alteraciones genómicas:

Alteraciones que se pueden encontrar en el gen⁸:

Localización en dichos genes o genes asociados⁹ :

Consecuencia en la proteína¹⁰:

3-3. Espectro de la alteración genómica en la población española (indique publicaciones si las hay):

8 Alteraciones: sustitución de bases, delección, duplicación, inserción, inversión, expansión, alteración imprinting, etc.

9 Localización en el gen o genes asociados: intrón, exón, etc.

10 Consecuencia en la proteína: frameshift, alteración splicing, nonsense, alteración traducción, etc.

3-4. Descripción de los principales aspectos metodológicos para el estudio del gen¹¹:

Métodos

Disponibilidad de la técnica

Experiencia en la técnica

3-5. Origen de los reactivos:

- Reactivos de elaboración propia
- Kits comerciales (especificar la denominación):

3-6. Descripción del grado de automatización de la técnica:

3-7. Si se trata de kits comerciales: ¿Le son aplicables normas específicas sobre homologación, calidad industrial, seguridad de uso e información a los usuarios?

- No
- Sí (especificar, incluyendo el grado de cumplimiento):

3-8. ¿En qué centros sanitarios de la Unión Europea, España o la Comunidad Autónoma está utilizándose la prueba?

¹¹ PCR, primers, enzimas de restricción, Southern blot, hibridación con sondas, secuenciación, análisis de metilación, análisis de microsatélites, electroforesis capilar, etc.

3-9. Enfermedad o situación clínica para la que se propone la prueba genética:

3-10. ¿Hay experiencia clínica o de investigación sobre esa enfermedad en el centro solicitante? (indique publicaciones si las hay)

- No
 Sí

3-11. Criterios de inclusión:

Características de las personas a las que se ofrecerá la realización de la prueba genética¹²

¿Se van a realizar otras pruebas (bioquímicas, radiológicas, etc.) para seleccionar a la población candidata?

¿Existen protocolos o guías para la indicación de la prueba genética?

3-12. Criterios de exclusión (si procede):

¹² Esta pregunta es una de las más importantes del cuestionario. Debe contestarse con el mayor nivel de detalle posible, incluyendo: grupo de edad, etnia, antecedentes familiares y personales, síntomas o signos de sospecha del problema de salud, diagnóstico o patología principal, etc.

Es importante tener en cuenta que la prueba se evalúa para un determinado grupo de población (definido por los criterios de indicación); y que requeriría una evaluación adicional si posteriormente quiere indicarse en otro grupo. Por ejemplo, una prueba de predisposición a un determinado tipo de cáncer requeriría una evaluación para ser utilizada en familiares de primer orden de una persona con la mutación y un diagnóstico de cáncer, y otra evaluación distinta si se pretendiera utilizar en población general.

3-13. ¿Cuál es la prevalencia estimada de la enfermedad o la situación clínica en la población a la que se realizará la prueba genética (definida por los criterios de inclusión y exclusión)? (indique publicaciones si las hay)

3-14. ¿Cuál es la frecuencia estimada de la alteración genómica (frecuencia de portadores o de alelos)? (indique publicaciones si las hay)

3-15. Finalidad con la que se realizaría la prueba (se puede marcar más de una opción):

- Diagnóstico presintomático de un problema de salud hereditario
- Diagnóstico postsintomático de un problema de salud hereditario
- Diagnóstico prenatal de un problema de salud hereditario
- Detección de portadores asintomáticos de un problema de salud hereditario
- Diagnóstico postsintomático de un problema de salud debido a una nueva mutación
- Cálculo del riesgo de desarrollar una enfermedad genética
- Ayuda en el diagnóstico y/o atención de enfermedades adquiridas¹³
- Otros (especificar la finalidad):

Indique los estudios científicos clínicos donde se demuestre dicha finalidad.

¹³ Ej: en algunos tipos de cánceres: valoración del pronóstico, ayuda a la decisión sobre el tratamiento (farmacogenética), etc.

3-16. ¿Qué se está haciendo actualmente en este centro en los casos de personas que cumplen los criterios propuestos para la realización de la prueba genética?

3-17. La prueba genética propuesta:

- Reemplaza completamente a otras pruebas diagnósticas que se realizan actualmente (es decir, en todas sus indicaciones).
- Reemplaza parcialmente a otras pruebas diagnósticas que se realizan actualmente (algunas indicaciones de las pruebas en uso se verán sustituidas por la nueva prueba genética).
- No reemplaza a otras pruebas diagnósticas que se realizan actualmente, ya que es aditiva o complementaria a ellas (se utilizará de forma simultánea a las pruebas actuales, sin sustituir ninguna indicación).
- Se utilizará en personas en las que hasta ahora no se estaba haciendo ninguna prueba diagnóstica.

3-18. Otros aspectos sobre las pruebas genéticas o las indicaciones de la misma que se deseen hacer constar:

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

- a) *Para cumplimentar este apartado será especialmente útil consultar el glosario.*
- b) *Se recomienda hacer un listado en hoja aparte de la bibliografía adjuntada, aportando copia en formato papel y/o electrónico de las citas que sea posible.*
- c) *Si existe una revisión sistemática de la literatura reciente y de calidad sobre cualquiera de los aspectos de la prueba genética que se evalúan, se señalará como documento clave en el listado de bibliografía; ya que facilitará la tarea de la comisión evaluadora.*

4-1. ¿Existen estudios sobre la validez analítica de la prueba genética?

- No
- Si (aportar la bibliografía, en papel o formato electrónico).
Resumir la información más relevante sobre la fiabilidad de la prueba¹⁴, su sensibilidad y especificidad frente al genotipo¹⁵.

¹⁴ Fiabilidad: se refiere a la concordancia entre observadores e intra-observador (un mismo observador en distintos momentos) en los resultados de la prueba genética.

¹⁵ Sensibilidad y especificidad al comparar los resultados de la prueba genética con un estándar de referencia en individuos con y sin la variante genética.

4-2. ¿Existen estudios sobre la validez clínica de la prueba genética en la población diana (población definida con criterios similares a los del punto 3-11)?

- No
- Sí (aportar la bibliografía, en papel o formato electrónico).
Resumir la información más relevante sobre la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba frente al fenotipo¹⁶.

4-3. Especificar la actuación prevista (tipo de tratamiento, medida preventiva, etc.) en las personas con pruebas positivas:

4-4. ¿Existen estudios sobre la utilidad clínica de la prueba genética?¹⁷

- No
- Sí (aportar la bibliografía, en papel o formato electrónico).
Resumir la información más relevante sobre la eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento o medidas preventivas en personas con prueba positiva. Especificar también el tipo de estudios en los que se basa la información anterior (ensayos clínicos con asignación aleatoria, estudios observacionales, revisiones sistemáticas u otros).

¹⁶ Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba respecto al problema de salud que diagnostica o predice.

¹⁷ Si no existen estudios que abarquen todo el seguimiento (desde la realización de la prueba a los resultados en salud tras el tratamiento), se puede aplicar la pregunta de esta forma: ¿Existen estudios de calidad sobre los beneficios y riesgos de los tratamientos y/o medidas preventivas que se aplicarían en personas con una prueba positiva?

Si no existen estudios realizados en personas con pruebas genéticas positivas, pueden usarse estudios realizados en personas con el problema de salud diagnosticado por otro tipo de pruebas o criterios; pero en este caso debe hacerse constar.

4-5. ¿Existen estudios de evaluación económica¹⁸ sobre la prueba genética?

- No
- Sí (aportar la bibliografía, en papel o formato electrónico).
Resumir la información que se considere más relevante.

4-6. Valoración de la similitud de las personas incluidas en los principales estudios aportados sobre la prueba genética (validez, utilidad, eficiencia¹⁹) y aquellas en las que se propone la indicación de la misma en este centro:

- Son muy similares a las que cumplirían los criterios de inclusión propuestos para la utilización de la prueba genética en el apartado 3-11.
- Tienen algunas diferencias importantes con respecto a los que cumplirían los criterios de inclusión propuestos en el apartado 3-11.
Especificar las principales diferencias:

- No puede valorarse con claridad la similitud o diferencias porque los estudios aportan pocos datos sobre los criterios de inclusión y exclusión.
- Otra respuesta.
Especificar la respuesta:

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

19 El concepto de eficiencia se relaciona con el de evaluación económica (ver nota a pie de página anterior)

4-7. ¿Qué se espera que aporte la prueba genética frente a las alternativas diagnósticas existentes actualmente en cuanto al diagnóstico o cálculo del riesgo?

4-8. Descripción de los principales beneficios esperados²⁰ en los casos en que la prueba genética tenga un resultado positivo y en los casos en que el resultado sea negativo.

4-9. Descripción de los principales riesgos potenciales²¹ de la realización de la prueba genética y de los tratamientos y actuaciones posteriores.

4-10. Descripción de las limitaciones de la prueba genética, incluyendo las alteraciones en el gen o en otros genes relacionados con la enfermedad no incluidas en el análisis genético.

4-11. Otros aspectos sobre los resultados potenciales de la prueba genética y la evidencia científica sobre su validez, utilidad clínica o eficiencia que se deseen hacer constar.

²⁰ Beneficios desde el punto de vista de los pacientes, de los familiares y de la organización.

²¹ Riesgos potenciales para los pacientes y familiares, incluyendo tanto las complicaciones, efectos adversos y riesgos psicológicos asociados a los falsos positivos y negativos que ya se hayan documentado, como otros que sean plausibles.

5. Aspectos organizativos y económicos

5-1. Servicios / Unidades implicados según las actividades que realizará cada uno:

Servicio o unidad que realizará la prueba genética:

Servicios y unidades que pueden indicar la realización de la prueba genética:

Servicios y unidades implicados en el consejo genético previo y posterior a la realización de la prueba:

Servicios y unidades implicados en la atención sanitaria (medidas preventivas, tratamiento y seguimiento) de pacientes con pruebas genéticas positivas:

Coordinación entre los servicios y unidades implicadas:

5-2. ¿Es previsible que el análisis genético conlleve un consejo genético y/o análisis familiar?

- No
 Sí

5-3. ¿Modifica el resultado del análisis genético el manejo clínico de los pacientes? (Por ejemplo: si se requerirán cambios en el flujo y derivación de pacientes):

- No
- Sí (especificar los cambios):

5-4. En el servicio o unidad que se realizará la prueba genética (se puede marcar más de una opción)

- Los profesionales están acreditados para este tipo de análisis
- El servicio está certificado (nombrar el organismo que ha realizado la certificación)
- Participa en programas de evaluación externa de la calidad (ej. European Molecular Genetics Quality Network)

5-5. ¿Se ha probado cual es la validez analítica de la prueba genética por personal del laboratorio solicitante de su incorporación a la oferta asistencial de este centro?

- No
- Sí (especificar en qué laboratorio se realizaron dichos estudios, sensibilidad y especificidad que se obtuvieron y si se realizó en el marco de un proyecto de investigación):

5-6. ¿Qué procedimientos de garantía de calidad se necesitarán? Describir brevemente, incluyendo la información sobre controles de calidad internos y externos:

Si están disponibles los protocolos de garantía de calidad, adjuntarlos en un anexo.

5-7. ¿Se van a conservar las muestras en una seroteca o banco de ADN?

- No
- Sí

5-8. Estimación de costes de inversión inicial, tanto para la realización de la prueba como para posibles tratamientos posteriores.

a) ¿Se requerirá nuevo equipamiento o tecnología para la realización de la prueba genética?:

- No
- Sí (especificar qué equipos o tecnologías):

b) ¿Se requerirá nuevo equipamiento o tecnología para el tratamiento de las personas con resultado positivo en la prueba genética?:

- No
- Sí (especificar qué equipos o tecnologías):

c) Coste total de adquisición de los nuevos equipos o tecnologías:

d) ¿Se requerirá formación del personal?:

- No
- Sí (especificar cuantas personas y qué tipo de formación):

e) ¿Se realizará el consejo genético en el propio centro?

- No (especificar centro)
- Sí

5-9. Estimaciones de actividad:

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

- De 1 a 10
- De 11 a 50
- De 51 a 100
- De 101 a 500
- Más de 500 (en este caso, dar una estimación):

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

- De 1 a 10
- De 11 a 50
- De 51 a 100
- De 101 a 500
- Más de 500 (en este caso, dar una estimación):

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

- De 1 a 10
- De 11 a 50
- De 51 a 100
- De 101 a 500
- Más de 500 (en este caso, dar una estimación):

5-10. Estimación de necesidades de personal:

a) ¿Es suficiente el personal actual para la realización de las pruebas genéticas y demás actividades asociadas (consejo genético, tratamiento y seguimiento)?

- No (especificar la necesidad de recursos humanos adicionales):
- Sí

b) ¿Se producirán cambios en la actividad diaria del personal actual?:

- No
- Sí (especificar el tipo de cambios, incluyendo tiempo de técnico de laboratorio y de facultativo):

5-11. Estimación de costes anuales de consumos directamente ligados a la realización de las pruebas genéticas²² (responder teniendo en cuenta la estimación que se hizo previamente del número de personas a las que se harían las pruebas genéticas):

Especificar en la tabla el tipo de materiales fungibles (reactivos específicos, material de control), los costes por unidad, y una estimación del número de unidades al año.

²² Se solicitan sólo los costes de consumo asociados a la realización de las pruebas genéticas, si bien el comité evaluador tendrá en cuenta también si son necesarios otros gastos de consumos asociados a la atención y seguimiento de los casos con pruebas genéticas positivas.

TIPO DE MATERIAL	UNIDADES AL AÑO	PRECIO POR UNIDAD	GASTO ANUAL TOTAL

5-12. ¿Existe algún laboratorio en España que realice la prueba genética que se propone, al que pueda encargarse la realización de las mismas?

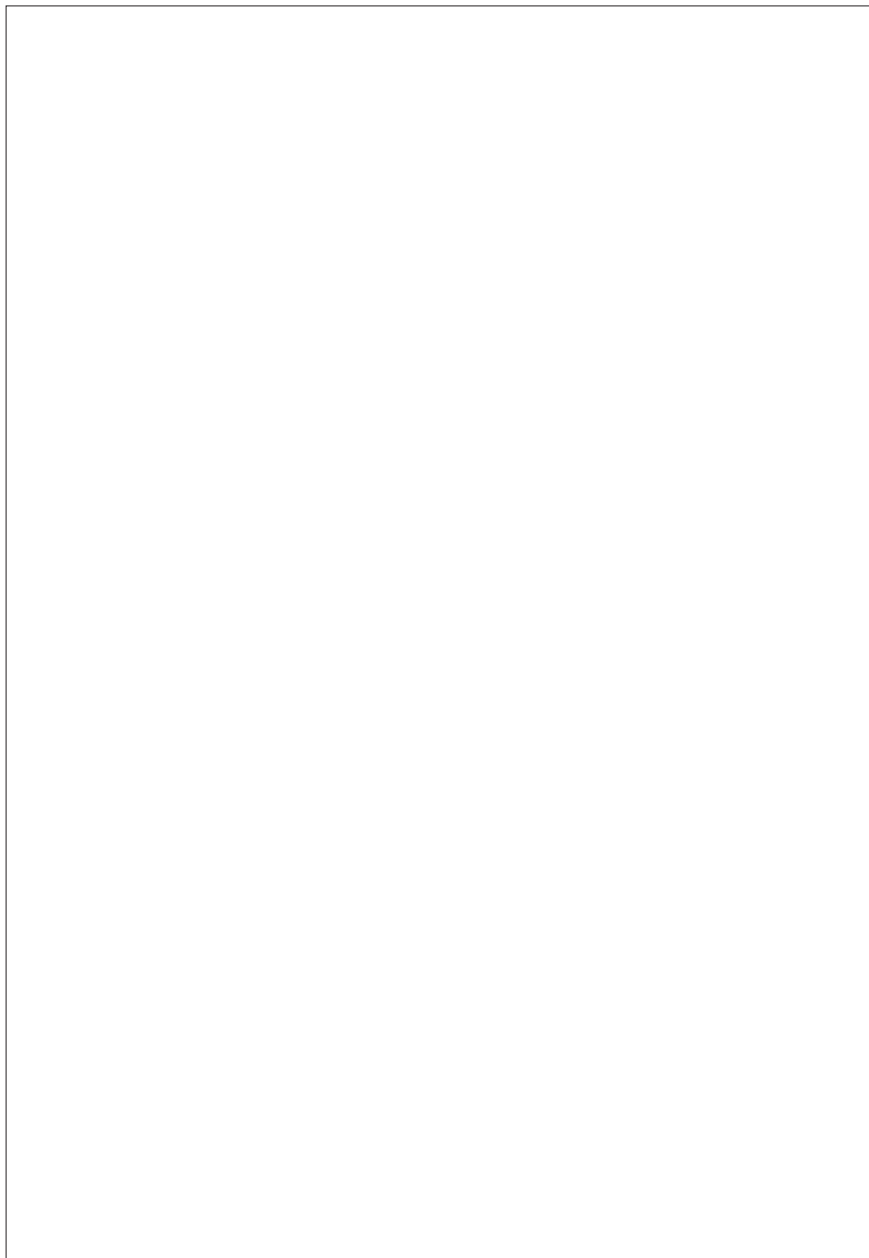
- No
- Sí: ¿Cuánto cuesta una prueba (incluido el coste del envío)?

5-13. En la población a la que se hará la prueba genética (incluyendo casos índice y familiares), es previsible que el uso de otras pruebas diagnósticas, de medidas preventivas y de tratamientos:

- Se reduzca
- Sea similar al actual
- Se incremente

Especificar las intervenciones diagnósticas, preventivas o terapéuticas, cuyo uso se reduciría o incrementaría:

5-14. Otros aspectos sobre el impacto en la organización y los costes que se deseen hacer constar:

A large, empty rectangular box with a thin black border, intended for the user to provide details on organizational impact and costs.

6. Aspectos éticos y sociales

6-1. Explique qué repercusiones puede tener la información derivada de la prueba.

- Repercusión pequeña o moderada (ej: genotipo de un tumor)
- Alta repercusión para el paciente y su familia (ej: predisposición alta a desarrollar una enfermedad grave, diagnóstico de enfermedad grave) (Detállela)

6-2. ¿Está previsto que la prueba se utilice en niños?

- No
- Sí. En este caso: ¿Se trata de una prueba que predice la aparición de una enfermedad grave de inicio en la edad adulta y para la que no hay un tratamiento efectivo?
 - No
 - Sí

6-3. ¿Se han previsto los contenidos más importantes del consejo genético pre-prueba y del consentimiento informado?:

- Aún no se han previsto los detalles
- Sí (enumerar brevemente los temas que se tratarán o, si ya existe un formato escrito, adjuntarlo):

6-4. ¿Se ha previsto quién y en qué servicio se dará el consejo genético presencial pre-prueba y post-prueba?

- Aún no se ha decidido
- Sí (especificar quién):

6-5. ¿Es necesario una evaluación psicológica de los pacientes previa a la realización del análisis genético?

- No
 Sí

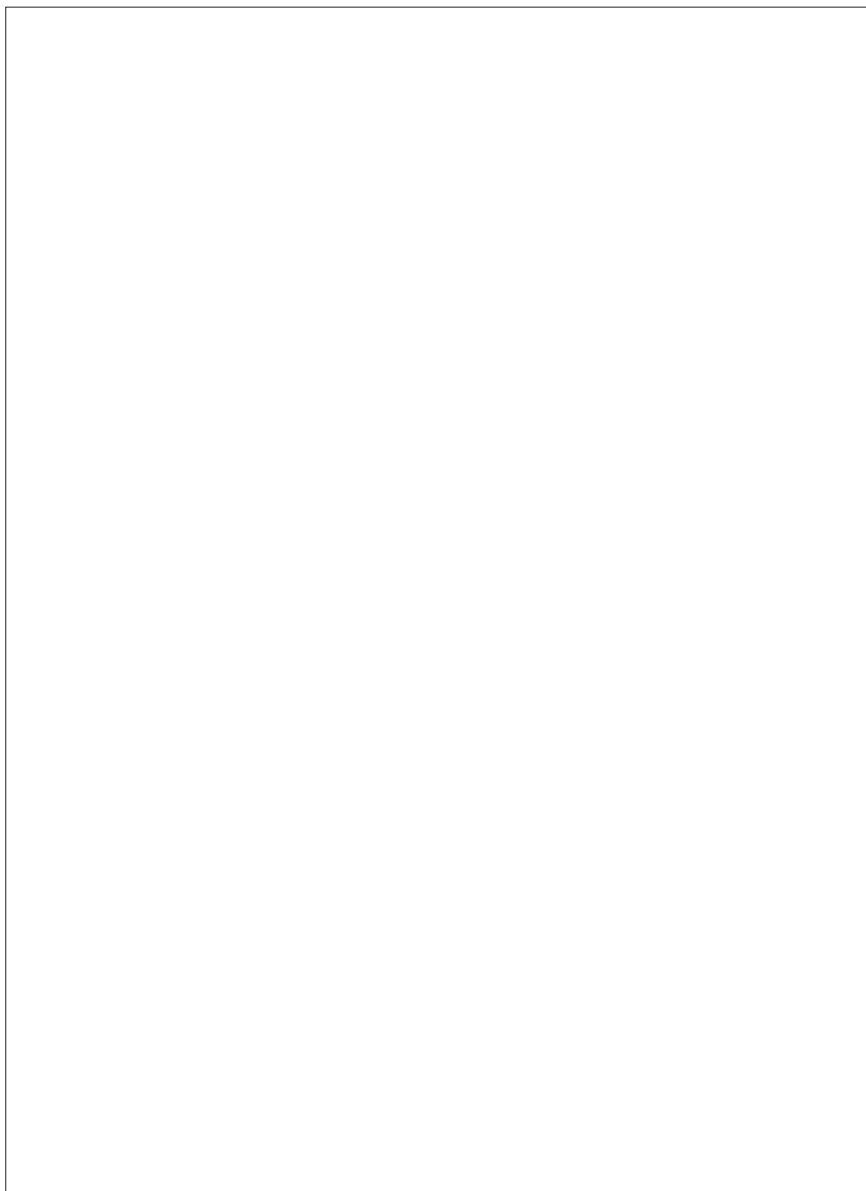
6-6. ¿Qué se ha previsto para garantizar la confidencialidad de los datos?

6-7. ¿Qué impacto puede tener la disponibilidad de la prueba genética en el centro solicitante sobre la equidad en el acceso a la prueba genética y tratamientos posteriores en el Sistema Nacional de Salud? Tener en cuenta posibles desigualdades en el acceso a la prueba o tratamientos, sean por nivel socioeconómico, sexo, raza o etnia, lugar donde se vive, etc.

6-8. Otros aspectos éticos, sociales o legales que se deseen hacer constar:

7. Listado de bibliografía

Listado de documentos que se adjuntan en formato papel y/o electrónico:



Criterios para la evaluación de solicitudes de incorporación de pruebas genéticas

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

¿Cómo debe ser el proceso de evaluación?

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

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

¿Se puede realizar la evaluación?

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

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

Evaluación de solicitudes con información suficiente

Una vez que se ha comprobado que la información es suficiente para realizar la evaluación, se procederá a revisar el cumplimiento de criterios en dos fases. En primer lugar se valorarán unos criterios que podrían considerarse de mínimos, y que deben cumplirse totalmente para permitir una recomendación a favor. En segundo lugar, si se superan los criterios de mínimos, se revisarán los criterios deseables, que facilitarán matizar la recomendación.

CRITERIOS DE MÍNIMOS:

1. La caracterización de la población a la que se le ofrecerá la realización de la prueba genética está definida con total claridad y sin ambigüedades (**preguntas 3-9, 3-11 y 3-12**).
2. En el proceso investigación-difusión, la prueba genética está como mínimo en fase de implantación precoz. No deben incorporarse a la práctica clínica cotidiana pruebas que no hayan superado las fases de investigación básica, investigación epidemiológica sobre la relación causal de la mutación con el problema de salud, e investigación clínica sobre su validez como prueba diagnóstica y los resultados en salud de su aplicación (o la aplicación de los tratamientos / medidas

preventivas que siguen a la realización de la prueba) (**apartado 4 y material bibliográfico adjuntado por el solicitante**).

- 1.1. Existe evidencia de que la prueba genética tiene una adecuada validez analítica (**pregunta 4-1**).
- 1.2. La prueba genética aporta un buen cociente beneficios / riesgos en relación a otras alternativas para el diagnóstico o cálculo del riesgo que existen en la actualidad en este u otros centros²³ (**preguntas 4-2, 4-4, 4-7, 4-8 y 4-9**).
3. El impacto de la incorporación de la prueba en términos de necesidades organizativas, de gestión y económicas puede ser asumido por el centro (**apartado 5 completo**). Tener en cuenta además si los tratamientos posteriores a una prueba positiva están disponibles y son financiados por el SNS.

Si al menos uno de estos criterios no se cumple, el resultado de la evaluación se concretará como “No se recomienda la incorporación de la prueba genética a la oferta asistencial”. En este caso se añadirá la lista de motivos o criterios incumplidos.

Sin embargo, en algunos casos, la comisión evaluadora puede recomendar que la prueba se incorpore en el contexto de un proyecto de investigación/monitorización. Esto supondría:

- Escribir el proyecto y pasar la evaluación de la comisión de ética e investigación sanitaria del centro.
- Ceñir el proyecto a la población que recomiende la comisión evaluadora (que puede ser sólo una parte de la propuesta por el solicitante).
- Recoger la información en una base de datos para el proyecto.
- Presentar un informe con la periodicidad que requiera la comisión evaluadora.

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

²³ Si no existen alternativas actualmente, se compararán los beneficios y riesgos frente a no intervenir de ninguna forma.

CRITERIOS DESEABLES:

1. Se trata de una enfermedad o situación clínica grave y/o con una alta prevalencia (**preguntas 3-9 y 3-13**).
2. El espectro de la alteración genómica en la población española es conocido (**pregunta 3-3**).
3. La técnica tiene un grado de automatización alto (**preguntas 3-5 y 3-6**).
4. Se ha comprobado la validez analítica de la prueba genética por personal del laboratorio solicitante y ésta es buena (**pregunta 5-5**).
5. Es bastante probable que en la población donde se utilizará la prueba genética en este centro, se consigan beneficios similares a los hallados en las investigaciones realizadas (validez externa) (**pregunta 4-6**).
6. La utilización de la prueba es eficiente (**pregunta 4-5**).
7. Están previstos los aspectos relacionados con el consentimiento informado y otros necesarios para un uso adecuado desde el punto de vista ético y social (**apartado 6**).

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

Posibles decisiones de la comisión evaluadora:

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

Motivos posibles:

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

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

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

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

Anexo: Glosario

Validez analítica de una prueba genética:

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

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

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

Validez clínica de una prueba genética:

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

Penetrancia:

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

Utilidad clínica de una prueba genética:

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

Evaluación económica (eficiencia):

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

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

Authors: Soledad Márquez Calderón, José Antonio Castilla Alcalá, Eduardo Briones Pérez de la Blanca, Ana Carriazo Pérez de Guzmán.

Experts consulted:

Salud Borrego López. *Clinical Geneticist (MD). Clinical Unit for Genetics and Reproduction, Virgen del Rocío University Hospital, Seville.*

José Miguel García Sagredo. *Clinical Geneticist (MD). Medical Genetics Department, Ramón y Cajal University Hospital, Madrid. Associate Lecturer, University of Alcalá de Henares.*

Iñaki Gutiérrez Ibarluzea. *Technician at the Health Technology Assessment Department– Osteba –, Directorate for Healthcare Planning, Health Department of the Basque Regional Government.*

Nuria Malats Riera. *Epidemiologist. Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL), Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM) (Municipal Medical Research Institute), Barcelona.*

Aurea Morillo García. *Specialist physician in Preventive Medicine and Public Health. Member of the Technology Assessment Committee, Virgen del Rocío University Hospital, Seville.*

Rafael Oliva Virgili. *Senior Specialist at the Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clínic de Barcelona. University lecturer, Genetics Unit, School of Medicine, University of Barcelona.*

Joan Pons Rafols. *Specialist Physician in Internal Medicine and Preventive Medicine and Public Health. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques, Generalitat de Catalunya (Catalonian Regional Government), Barcelona.*

Miquel Porta Serra. *Physician and Epidemiologist. Head of Clinical and Molecular Epidemiology in Cancer at IMIM-IMAS. Professor in Preventive Medicine and Public Health, Autonomous University of Barcelona.*

Miguel Urioste Azcorra. *Clinical Geneticist (MD). Family Cancer Unit, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) (National Oncology Research Centre), Madrid.*

Víctor Volpini Bertran. *Clinical Geneticist. Director of the Molecular Genetics Diagnosis Centre for Hereditary Diseases, Hospital Durán y Reynals - IDIBELL, Barcelona.*

New versions of the GEN Guide

This is the first version of the GEN Guide. Reviews of this guide are envisaged so that both suggestions from users (applicants, technology appraisal committees, etc.) and new evidence stemming from technology assessment research, as well as experiences gleaned from other healthcare systems may be built into any new versions published.

Table of contents

Executive summary	67
Development of the Gen Guide	71
Drafting of the first version	71
Framework for assessment of genetic tests	71
Guide for the acquisition of new technologies (GANT)	72
Proposal for the assessment of genetic tests in the United Kingdom	72
Drafting the final version	73
References	75
User's Guide: Recommendations to introduce genetic tests	77
Using the Gen Guide: aim, context and procedure for use	77
Structure of the Gen Guide	78
Recommendations for users on the introduction of genetic tests	79
Questionnaire to request the introduction of new genetic tests in healthcare delivery	87
1. General recommendations to complete the form	87
2. Details of the applicant department or unit and of the departments involved in patient care	88
3. Description of the genetic test and its indications	89
4. Expected results from the use of the genetic test and scientific evidence on its validity, utility and efficiency	94
5. Organisational and economic issues	98
6. Ethical and social issues	105

7. List of references	107
Criteria to evaluate applications to introduce new genetic tests	109
What should the evaluation process entail?	109
Can the evaluation be conducted?	109
Evaluation of applications with enough information	110
Possible decisions of the appraisal committee	112
Appendix: Glossary	113

Executive summary

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

Authors: Soledad Márquez Calderón, José Antonio Castilla Alcalá, Eduardo Briones Pérez de la Blanca, Ana Carriazo Pérez de Guzmán.

Requested by: Ministry of Health & Consumer Affairs.

Start Date: 01/01/2006

Completion date: 22/12/2006

Background

Intensive research in molecular genetics is leading to very rapid development of new genetic tests. It is envisaged that in the next few years the number of genetic tests in Europe will escalate. The introduction of new techniques in clinical practice should be based upon scientific evidence proving the proper performance of the test (analytical and clinical validity) and the impact on health stemming from any interventions and decisions made in view of the information provided by the test (clinical utility). Likewise, any social, ethical and economic repercussions from the introduction of tests in the healthcare delivery should also be estimated.

In this context, the Andalusian Agency for Health Technology Assessment conducted a literature review which led, in 2005, to the publication of a report called “Framework for the Assessment of Genetic Testing in the Andalusian Public Healthcare System”. The framework has been used as the starting point to devise a tool that will aid in decisions leading to the introduction of genetic testing in the National Health System delivery.

Aims

The main aim is to devise a guide that will assist in decisions on whether to introduce new genetic tests in the care supply of healthcare centres within the National Health System (GEN Guide).

This aim has been summed up in the following specific objectives:

1. To devise a preliminary version of the GEN Guide.
2. To identify opportunities for improvement in the preliminary version of the GEN Guide through expert consultation.
3. To draw up the final version of the GEN Guide which will include any necessary improvements that have been pinpointed.

Methodology

For the first specific aim:

- To conduct a structured review of the literature on aids for decision-making on the introduction of genetic tests in the portfolio of services provided at healthcare centres or systems.
- The authors are to draft the preliminary version.

For the second specific aim:

- To select experts in different related fields, namely, clinical genetics, technology assessment, genetic epidemiology and healthcare management.
- To submit the preliminary version of the GEN Guide to experts, enabling them to work individually on the possibilities for improvements to the guide.
- To hold a consensus meeting with experts in a Nominal Group. The aim of the meeting was to reach consensus on any changes to be introduced in the GEN Guide.

For the third specific aim:

- To draft a summary of any improvements identified and agreed upon for the first version of the GEN Guide, stemming from the expert review and the Nominal Group.
- The authors are to introduce the improvements identified and agreed upon in the drafting of a new guide.
- To draft the final version of the GEN Guide in document format, including English translation.
- To draft a Web version of the Guide.

Results

A specially interesting document conducted by UK Genetic Testing Network Steering Group was found in the literature review which had been conducted to search tools to help decision-making on the introduction of genetic tests in healthcare systems' or centres' services. The document aims at assessing genetic tests within the British National Health Service.

After the review, the first version of the GEN Guide was drafted, including the following chapters: "User's Guide: Recommendations to Introduce Genetic Tests"; "Questionnaire to Request the Introduction of New Genetic Tests in Healthcare Delivery"; "Criteria to Evaluate Applications to Introduce New Genetic Tests" and "Glossary". The section "Questionnaire to Request the Introduction of New Genetic Test in Healthcare Delivery" was subdivided into:

- General Recommendations to complete the form.
- Details of the applicant department or unit and of the departments involved in patient care.
- Description of the genetic test and its indications.
- Expected results from the use of the genetic test and scientific evidence on its validity, utility and efficiency.
- Organisational and economic issues.
- Social and ethical issues.

Improvements were made to this first version of the Gen Guide following the Review and the Nominal Group Consensus meeting of the 10 experts. Some of the most relevant changes introduced include:

- A new sub-section (List of references) was added to the section "Questionnaire to Request the Introduction of New Genetic Tests in Healthcare Delivery".
- Within the Nominal Group Technique there was considerable degree of consensus on 4 of the 32 proposals submitted in the sub-section "Description of the Genetic Test and its Indications", especially the section regarding citation of any protocols or clinical practice guidelines prescribing indications for the genetic test. In the sub-section "Expected Results of the genetic test and scientific evidence proving its validity, utility and efficiency", 7 out of 20 proposals reached a high consensus while emphasis was placed on the need to explain who and which department would provide genetic

counselling both pre- and post-test, as well as informed consent. In the sub-section on “Organisational and economic issues” a high degree of consensus was reached on 7 of the 25 proposals. This sub-section also pointed out the need to include whether the analytical validity of the test had been tested by the applicant laboratory so it could be included in healthcare services; and whether such proof had come to light in the framework of a research project. Finally, in the section on ethical and social issues, 6 out of 17 proposals reached a high level of consensus, stressing the need to list the repercussions of the genetic test and to provide the completed informed consent.

Conclusions

The final version of the “Guide for decision making on the introduction of new genetic tests in the National Health System” (GEN GUIDE) has been drawn up. This version includes a paper format (in Spanish and English) and an online electronic format.

Development of the GEN Guide

Drafting of the first version

Framework for the assessment of genetic tests

The Guide for decision making to introduce new genetic tests (GEN Guide) is based on a previous review of the literature conducted by the Andalusian Agency for Health Technology Assessment and was defined in the report “Framework for the Appraisal of Genetic Tests in the Public Healthcare System in Andalusia”. (1) This framework was mainly drafted to assess the introduction of genetic tests requiring DNA or RNA as part of healthcare services delivery.

The introduction of new genetic tests in clinical practice should be based on scientific evidence regarding the sound performance of the test (analytical and clinical validity) and the impact on health of interventions and decisions made with the information provided by the test (clinical utility). Likewise, the social, ethical, organisational and economic repercussions of their introduction should also be appraised (2,3).

An essential aspect to assess in a genetic test is the appropriate definition of the clinical condition for which it is intended (indication) (1,2). In fact, the conclusions reached after the assessment process and the recommendations for using the test will only be applicable for the indications considered. At no time will they be applied to other indications without a new assessment.

When there is a previous alternative diagnostic or screening technique available, the proposed genetic test should provide relevant clinical advantages over that alternative. At the same time, the studies from which evidence on the clinical utility of the new genetic test is drawn should be of a good quality, with a high level of internal validity (low probability of bias).

Finally, before starting to use a new genetic test in clinical practice, all necessary healthcare issues should be anticipated in order to guarantee good outcomes and an acceptable use from an ethical standpoint. These include: quality control in test laboratories, genetic counselling (including all those issues that will guarantee the participation of people in decisions to perform the test and ensuing interventions), as well as establishing treatment pathways and monitoring for patients and family members.

Guide for the acquisition of new technologies (GANT)

The Guide for the Acquisition of New Technologies (GANT), also drawn up by the Andalusian Agency for Health Technology Assessment (4), has provided essential support for the drafting of the GEN Guide. GANT was devised to be used in decisions regarding the introduction of new healthcare technologies of all natures. Indeed, considerable experience has been gained in using this guide over the past few years in several healthcare departments. Furthermore, the guide is also included in the programme contracts signed by the Andalusian Regional Health Authority with its centres.

GANT has stood as a useful model to draft the GEN Guide. The initiative of devising a guide to assess genetic testing is intended to guarantee that all specific key issues are assessed explicitly so that decision-making on its introduction in the healthcare delivery of the Public Healthcare System is made easier.

Proposal for the assessment of genetic tests in the United Kingdom

Browsing the websites of different healthcare systems, the most comprehensive proposal, closest to the intentions of the GEN Guide, is the one forwarded by the *UK Genetic Testing Network Steering Group* for the assessment of genetic tests within the UK National Health Service (5-7). This proposal includes a framework for the provision of genetic testing services; a form that has to be completed to propose the consideration of new genetic tests to be included in the network of NHS services, as well as appraisal criteria and procedures. The content of these documents has been of great use in the drafting of the GEN Guide.

Drafting the final version

A group of 10 experts was consulted for the first version using the following two techniques:

- **Review:** Three sections were addressed with this technique: “User’s Guide: Recommendations to Introduce Genetic Tests”, “Criteria to Evaluate Applications to Introduce New Genetic Tests” and “Glossary”. These sections were reviewed by the above-mentioned experts and their suggestions were considered by the authors of the Guide. The experts came from different fields of knowledge and experience: clinical genetics, genetic epidemiology, health technology assessment and in-hospital management of technologies.
- **The Nominal Group Consensus Technique:** The section “Questionnaire to request the introduction of new genetic tests in Healthcare Services” was addressed with this technique. The technique was devised by André Delbecq and Andrew Van de Ven in 1968 at the University of Wisconsin. Initially it was applied to healthcare planning at the end of the 1970s and gained widespread acceptance thanks to the RAND Corporation (criteria for the appropriate use of diagnostic tests and treatments) (8).

This technique was based on a structured meeting of experts with two moderators and included the following stages:

1) Generation of ideas:

This stage was performed individually by each expert, after the moderators had raised a series of questions for the group members (a questionnaire with four questions on the GEN Guide): Each person wrote his/her own answers in 45 minutes. They were advised to prioritise 3 ideas per question.

2) Recording ideas:

After stage 1, three discussion rounds were conducted for each question to set out ideas (the round for each question starting with a different person). In each round, every expert stated a single idea. If, during the first or second round of a given question, any ideas that one individual had written had already been voiced by someone else, it was not necessary to repeat them. Ideas were not discussed during this stage and everyone took turns to speak. The moderators wrote down all the ideas for the whole group to see.

3) Discussion:

This focussed on each idea proposed (or a series of related ideas). Everybody could give their opinion on the ideas proposed (whether their own or others'). Any of the experts could take the floor to clarify an idea, express a point of view on the idea, etc. During this stage, the moderators reformulated some ideas to reflect the discussion.

4) Voting:

Voting was done individually and each person selected the 10 (maximum) most interesting ideas for each question, ranking them from 10 to 1 (from more to less interesting).

5) Evaluation:

After the meeting, all the information on the voting was processed and the most widely voted ideas were selected (i.e. those ideas achieving greatest consensus). Consensus was considered to have been reached when a proposal had obtained a score of at least 30. This score was equivalent to half of the experts giving 6 points to an idea.

With the selected ideas in mind, the pertinent changes were made to the GEN Guide.

References

1. Márquez Calderón S, Briones Pérez de la Blanca E. Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2005. Informe 2/2005.
2. Burke W, Atkins D, Gwinn H, Guttmacher A, Haddow J, Lau J et al. Genetic test evaluation: information needs of clinicians, policy makers and the public. *Am J Epidemiol* 2002;156:311- 318.
3. Gwinn M, Khoury MJ. Epidemiologic approach to genetic tests: population-based data for preventive medicine. In: Khoury MJ, Little J, Burke W, editors. *Human Genome Epidemiology. A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease*. Oxford: Oxford University Press, 2004:195-206.
4. Briones Pérez de la Blanca E, Loscertales Abril M, Pérez Lozano MJ en nombre del Grupo GANT. Guía de adquisición de nuevas tecnologías en los centros sanitarios de Andalucía. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 1999.
5. NHS. UK Genetic Testing Network. Framework for delivering the UK Genetic Testing Network. Available at : <http://www.geneticstestingnetwork.org.uk/framework/mainColumnParagraphs/00/document/UKGTN%20FRAMEWORK.doc>. Consulted: 24th October 2006.
6. NHS. UK Genetic Testing Network. UK Genetic Testing Network Steering Group. Procedures and criteria for the evaluation of genetic tests for NHS Service. NHS 2003. Available at: <http://www.geneticstestingnetwork.org.uk/dossier/mainColumnParagraphs/01/document/BACKGROUND%20INFORMATION,%20GENE%20DOSSIER.pdf>. Consulted: 24th October 2006.
7. NHS. UK Genetic Testing Network. UK Genetic Testing Network Steering Group. Proposal form for the evaluation of genetic tests for NHS Service. Gene Dossier. NHS 2003. Available at: <http://www.geneticstestingnetwork.org.uk/dossier/mainColumnParagraphs/00/document/GENE%20DOSSIER.DOC>. Consulted: 24th October 2006.
8. Peiró S, Portella E. El grupo nominal en el entorno sanitario. *Quaderns de salut pública i administració de serveis de salut,1*. Valencia: Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut, 2003.

User's guide: recommendations to introduce genetic tests

Using the GEN Guide: aim, context and procedure for use

The GEN Guide is intended to assist in decision-making on the introduction of new genetic tests in the healthcare services of the National Health System, to ensure that these decisions are based on:

- Scientific evidence on the clinical validity and utility of these tests, including the assessment of outcomes from interventions and alternatives in later actions.
- The appraisal of ethical, economic and organisational repercussions of including a test in the healthcare supply.

The guide has been envisaged mainly for molecular genetic tests. These tests require DNA (or sometimes, RNA) extraction from lymphocytes and other tissues, as well as the analysis of mutations and, in many cases, requires performing tests on different family members.

The guide can be used for molecular genetic tests that are being performed for different purposes (pre- and post-symptomatic diagnosis of hereditary diseases, prenatal diagnosis, detection of healthy carriers, decision-making for treatment, etc.), both in single gene as well as multiple gene disorders.

The following steps are proposed to facilitate compliance with the objectives of this guide when including a new genetic test in healthcare services:

1. The GEN Guide should be completed by the clinical department at a healthcare centre within the National Health System submitting the proposal to include the new genetic test.
2. The relevant commission at each centre is to appraise the GEN Guide application (wherever possible, the body responsible for the appraisal shall be the commission for technology assessment).

3. The steps to be followed after the commission report is issued and decision-making levels set for the introduction of the test will depend on what has been provided for by the Healthcare System in each Autonomous Community.

Structure of the GEN Guide

The first version of the Guide for decision-making on the introduction of new genetic tests in the National Health System (GEN Guide) includes the following sections:

1. **Recommendations to Users.** This guide includes recommendations and criteria that must be taken into account when the introduction of a new genetic test is under consideration. The first part of the guide is targeted at professionals who are interested in including the test. The criteria have been conceived to guide the final decision of submitting the proposal or not (using the GEN Guide questionnaire), and - in the event the proposal is made and approved - to assist in the planning of this new healthcare service.
2. **Questionnaire to request the introduction of new genetic tests in Healthcare Delivery.** This selects the most important criteria laid down in the user's guide, comprising six sections, and includes recommendations on how to complete the form itself. These sections are:
 - a. General Recommendations on how to complete the form.
 - b. Details of the applicant department or unit and the services involved in patient care.
 - c. Description of the genetic test and its indications.
 - d. Expected results from the use of the genetic test and scientific evidence on its validity, clinical utility and efficiency.
 - e. Organisational and economic issues.
 - f. Ethical and social issues.
3. **Criteria for the evaluation of requests to include genetic tests.** This section is targeted at the appraisal commissions of the National Health System Centres.
4. **Appendix with a glossary of terms.**

Recommendations for users on the introduction of genetic tests

This part of the guide is targeted at professionals who are considering the possibility of requesting the introduction of a new genetic test in the healthcare services delivered at their centre.

The recommendations and criteria shown below are intended:

- To assist in the decision-making process to propose the introduction of the test using the GEN Guide Questionnaire. The criteria may be used as a checklist for the preliminary evaluation of the relevance of the application.
- To understand the type of information that will be requested from them in the GEN Guide Questionnaire.
- To assist during the planning stage of the new healthcare service, in the event the application for the inclusion of the test is approved.

The most relevant aspects to be taken into account on genetic test and its indications are:

- 1. All the key issues related to the mutation and all the methodological aspects of the study of the gene must be fully understood:**
 - Which gene or genes are carriers of the genetic alterations.
 - Features of genomic alteration: alterations that can be found in the gene, their location and repercussions on the protein.
 - Main methodological issues in the gene study.
 - Presence of polymorphisms or mutations of other genes that counteract or interfere with the effect of the mutation studied.
 - Types of reagent required (whether made in-house or commercial kits).
 - If commercial kits are to be used: compliance level of official approval standards, industrial quality, safety of use and information for the user.
- 2. Clinical experience and/or research experience on the disease must be in place at the centre applying for the introduction of the genetic test.**

3. It is essential that the inclusion and exclusion criteria for people who will be subjected to the genetic test are envisaged and clearly defined in detail.

It is desirable to have an estimate (even if only approximate) of the prevalence of the disease or the clinical condition as well as the frequency of the genetic alteration in the population defined by the inclusion and exclusion criteria. These data can help to assess the relevance of including the genetic test in the healthcare portfolio.

4. The purpose of the genetic test should be defined: diagnosis of a hereditary health problem (whether pre-/post-symptomatic or prenatal); detection of asymptomatic carriers, calculation of the risk of developing a genetic disease, information on the prognosis, etc.

5. It is important to have a clear idea on the current management at the centre with people who meet the indication criteria for the test.

These details are necessary to assess whether the new genetic test can provide advantages over current practice. Likewise, it is important to take into account whether the test will totally or partially replace other diagnostic tests that are currently in use, whether it is complementary to current practice or if the test will be used in subjects who had not previously been subjected to any diagnostic tests.

The key issues regarding the results that can be expected from the genetic test and the scientific evidence on the test's validity, clinical utility and efficiency are:

6. To be able to ascertain whether the introduction of the genetic test in the centre's delivery will lead to outcomes with a good risk-benefit ratio, a clearer understanding is required of the existing scientific evidence on:

- **Analytical validity** of the genetic test (reliability of the test¹, sensitivity and specificity for the genotype²).
- **The clinical validity** of the genetic test in the population defined according to the indication criteria (sensitivity, specificity and predictive values of the genetic test *vis-à-vis* the phenotype³).

1 Reliability: is the inter-observer and intra-observer (the same observer at different times) agreement on the results of a genetic test.

2 Sensitivity and specificity when comparing results of the genetic test with a diagnostic reference standard in individuals with or without the genetic variant.

3 Sensitivity, specificity and predictive values of the test with respect to the health problem it diagnoses or predicts.

- **Clinical utility** of the genetic test (health outcomes). In the event there are no studies to cover the follow-up (from the moment the test is performed until the impact on health is seen after treatment), there must be scientific evidence available on the effectiveness and safety of the treatments or preventive measures that will be applied in people with positive test results. Where appropriate, the outcome measures that are relevant to the patient (reduced mortality and/or severe events, improvement in quality of life etc) should also be borne in mind. When dealing with outcome measures where applicable, data should preferably be managed in terms of the number of patients needed to treat and the absolute risk reduction instead of relative measures of risk reduction (relative risk and relative reduction of risk).
- 7. Where an economic assessment on the genetic test is available, consideration will be given to whether the cost-benefit or cost-effectiveness ratio falls in favour of the test.**
 - 8. It is important to carry out an assessment of the applicability of the results from the main studies on the genetic test (validity, utility, and economic assessment) to the population and context of intended use.**

For this purpose, it is useful to bear in mind whether there are factors that might limit the benefits of using the genetic test in routine clinical practice:

- Technical aspects related to the performance of the test (less optimal than in the research context).
 - Differences between the patients included in the studies and those proposed to undergo the genetic test (clinical or social characteristics, possible lower acceptance rate for the genetic test or the preventive measures or treatments in positive cases, etc.).
 - Organisational issues that may prevent genetic testing being performed under the appropriate conditions.
- 9. It is important that the introduction of the genetic test yields major benefits over existing practices.**

For this purpose, the following should be clear:

- What the genetic test will provide as compared to current diagnostic alternatives in terms of diagnosis and risk calculation.

- What the expected benefits are in those cases where the genetic test gives a positive result or when the results are negative.
- What the risks derived from false results (false negatives and false positives) are.

The most relevant organisational and economic aspects to be taken into account are:

10. Performing the genetic test and delivering the related healthcare might require the involvement of one or more departments or units at the centre. As a result, it is important that the healthcare pathway is planned jointly by all parties involved, defining what each and every one of them will do:

- Performing the genetic test.
- Indication for the test.
- Genetic counselling and informed consent before the test is performed and genetic counselling after the test.
- Healthcare provision (preventive measures, treatment and follow-up) of patients with positive test results.

11. It is important to assess whether the introduction of genetic testing in the healthcare portfolio of the centre is going to require changes in patient flows and what these will be.

12. All relevant issues related to guaranteed quality service in the department or unit performing the test must be planned:

- Certification to perform genetic testing.
- Planning of procedures to guarantee the necessary quality (internal quality controls, participation in external assessments, quality protocols).
- Assessment of the analytical validity of the genetic test by the laboratory staff who will perform testing.

13. The necessary resources and activities, as well as associated costs of including the test in the healthcare centre's services, should be put in place:

- Initial investment costs, both to perform the test as well as for possible future treatments (new equipment or technologies, if applicable).
- Staff training needs.
- The estimated number of genetic tests that will be carried out at the centre every year and how much time will be allocated to them.

- The estimated number of people that would be given genetic counselling every year, including index cases and relatives (if applicable) as well as how much time will be allocated to this item.
 - The estimated number of people who would start treatment, preventive measures or follow-up every year due to positive test results, as well as the staff hours required to provide this care.
 - The average length of follow-up in patients with positive results.
 - The assessment (taking into account all of the above) of the adequacy of current staff numbers to cover all healthcare needs.
 - The estimated annual cost of carrying out genetic testing (consumables and their costs).
- 14. It may also be of interest to ascertain the cost of outsourcing the test to an external laboratory and comparing this with the cost of testing within the hospital.**
- 15. Other organisational aspects related to the inclusion of the genetic test in the healthcare portfolio that should be assessed:**
- The foreseeable impact on the reduction or increase in other diagnostic tests or treatments.
 - The foreseeable impact on research and teaching at the centre.
 - Providing for the preservation of samples at a serum bank or DNA bank.

Ethical and social issues that need to be anticipated:

- 16. Both beneficency, non-maleficence principles have to be weighed up in performing the test; i.e., if the advantages of performing the test can be proven to outweigh the disadvantages.**

Here all the advantages and major adverse effects for the patient and his/her family must be considered, not only in terms of health but also other issues such as stigmatisation, possible social discrimination, etc. The nature and magnitude of the repercussions on the patient and his/her family caused by the information derived from the genetic test should also be anticipated.

- 17. Consideration must be given to whether children will be tested.**

When a genetic test will predict the onset of a very severe disease in adulthood, for which there is no effective treatment, it is

recommended the test is not performed on children. This will ensure respect for the principle of autonomy of the individual (the decision to undergo the test when he/she is an adult).

18. The necessary measures to guarantee confidentiality, data protection and privacy of information should be planned.

For this purpose, consideration must be given to the mechanisms in place to protect the information derived from the genetic test, to make sure that it is not made available to third parties, including the patient's family. Moreover, we should bear in mind whether there is any possibility that the use of the genetic test results might lead to discrimination (whether in the labour market, for insurance decisions, child adoption, etc.).

19. One of the most important ethical issues is the need to ensure that appropriate informed consent and delivery of information are achieved (both before and after the test).

For this purpose, the following issues need to be forseen:

- How the informed consent will be performed.
- What the most important items of information prior to the test will be.
- How the genetic test is to be suggested in a non-directed manner. Here, non-directed means that firstly consideration is given to whether the individual wants to be confronted with the decision and all the information involved in taking such a decision; making it clear that he/she can refuse to undergo testing, and providing non-biased information for the individual to make his/her own decision.

- How to address the issue – before the test - of the possible impact on family members and anticipate what will be done with the test information in relation to them⁴. If the intention is to preserve the samples in a serum bank or DNA bank, then the type of consent required for the future of the samples⁵ and their contents⁶ will have to be anticipated.
- Who will be conveying the information before and after the test.

20. Another key aspect to be anticipated is whether the introduction of the genetic test in the healthcare delivery of a centre may have an undesired impact in terms of inequality.

To avoid problems of inequality in healthcare provision, it must be clear that treatments are available after a positive test, and funded by the National Healthcare System. Likewise, the impact that availability of the genetic test at the applicant centre may have on equal access to the genetic test and later treatments within the NHS must be considered; and consideration should also be given not only to inequalities arising from place of residence, but also from social and economic standing, gender, race or ethnic group.

⁴ It is advisable to anticipate this issue before the test is performed to avoid as far as possible :

- The individual refusing to provide the family members with information that may be relevant to them (in principle, information should not be given to family members if the individual refuses, even if it may be useful to them). It is preferable that the individual is faced with this decision before undergoing the test, rather than when the results are in his or her hands.
- The family being given information that it does not wish to have. It is preferable that the person who is going to undergo the test and is willing to give information to their family, explore their wishes, before receiving the test results.

⁵ The type of consent that may be requested for the future use of samples: inclusion in the general informed consent to carry out the test or a specific informed consent.

⁶ The possible contents of informed consent for the use of the samples and genetic material in future investigations could be:

- A request consenting to the use of the samples in future investigations without having to be contacted again.
- A request consenting to be contacted in the future with the aim of requesting participation in possible research studies.

Questionnaire to request the introduction of new genetic tests in healthcare delivery

1. General recommendations to complete the form

It is recommended that this form be completed by the department/unit requesting the test as part of their health care portfolio, and it should be signed by the main party responsible. If more than one clinical department is involved in the genetic test and associated healthcare provision (genetic counselling, treatment and follow-up, etc...) -as will be the case in most situations- it is important to specify them all and have the form signed by all of the parties responsible for each department.

The form is available in paper and electronic format. It is recommended that the electronic version be completed for ease of reading. If the paper version is used, it is advisable to write legibly.

All the sections of the form must be duly and clearly completed, providing all the relevant data for evaluation. The appraisal committee may reject an application due to lack of information, and may also request that the form be revised in the event that it has not been filled in correctly.

It is advisable to consult the glossary to see the meaning of the terms used in some of the questions on the form.

In the event there is no specific place to include issues deemed relevant to the evaluation and decision to include the proposed genetic test, these may be added on a separate sheet or in the open questions at the end of the various sections.

The completed form should be accompanied by all the references considered relevant for the decision to include the genetic test (in paper or electronic format).

2. Details of the applicant department or unit and of the departments involved in patient care

Applicant department or unit:

Name and surname of party responsible:

Position (head of department, section, unit, etc.):

Date of request:

OTHER DEPARTMENTS OR SERVICES INVOLVED:⁷

Department or unit:

Name and surname of party responsible:

Position (head of department, section, unit, etc.):

Department or unit:

Name and surname of party responsible:

Position (head of department, section, unit, etc.):

Department or unit:

Name and surname of party responsible:

Position: (Head of department, section, unit, etc.):

⁷ This refers to services or units involved in the use and request of the genetic test and/or associated healthcare interventions (genetic counselling, medical or surgical treatment, patient follow-up, etc).

3. Description of the genetic test and its indications

3-1. Name and MIN number of the disease, gene and aliases related to the disease or clinical condition

3-2. Data on genomic alterations:

Alterations that can be found in the gene⁸:

Location of these gene alterations⁹:

Consequences on protein¹⁰:

3-3. Spectrum of genomic alteration in the Spanish population (Quote publications if there are any):

8 Alterations: substitution of bases, deletion, duplication, insertion, inversion, expansion, alteration, imprinting, etc.

9 Location on the associated gene or genes: intron, exon, etc.

10 Consequence on the protein: frameshift, splicing alteration, nonsense, alteration translation, etc.

3-4. Description of the main methodological aspects for the study of the gene¹¹:

Methods

Availability of the technique

Experience with the technique

3-5. Origin of reagents:

- In-house reagent
- Commercial kits (please specify name):

3-6. Description of the degree of automation of the test:

3-7. If using commercial kits: Are there specific rules applicable to standardisation, industrial quality, security of use and user information?

- No
- Yes (please specify, including level of compliance):

3-8. At which EU, Spanish or Regional Community centres is this test being used?

3-9. Disease or clinical situation for which the genetic test is proposed:

¹¹ PCR, primers, restriction enzymes, Southern blot, hybridisation with probes, gene sequencing, methylation analysis, microsatellite analysis, capillary electrophoresis, etc.

3-10. Is there any clinical experience or research being conducted on this disease at the applicant centre? (Please indicate publications if there are)

- No
 Yes

3-11. Inclusion Criteria:

Characteristics of people to whom genetic test will be offered¹²:

Will other tests (biochemical, radiological, etc.) be carried out to select the candidate population?

Are there any protocols or guidelines to indicate the genetic test?

3-12. Exclusion criteria (if applicable):

¹² This is one of the most important questions in the form. The highest level of detail possible should be provided in your reply, including: age group, ethnic group, familial and personal background, signs and symptoms indicating a suspected health problem, diagnosis of main disease, etc.

It is important to take into account that the test is evaluated for a specific population group (defined by indication criteria); and requires an additional appraisal if an indication is intended in another group. For example, a test for the predisposition to a specific type of cancer will require an assessment in case it will be used in first degree family members of a mutation carriers with cancer diagnosis; and another different evaluation if the intention is for use in the general population.

3-13. What is the estimated prevalence of the disease or clinical condition in the population who will undergo the genetic test (as defined by the inclusion and exclusion criteria)? (Please quote publications if available).

3-14. What is the estimated frequency of the genomic alteration (frequency of carriers or alleles?) (Please quote publications if available).

3-15. Aim for which the test would be carried out (more than one option can be checked):

- Pre-symptomatic diagnosis of a hereditary health condition
- Post-symptomatic diagnosis of a hereditary health condition
- Pre-natal diagnosis of a hereditary health problem.
- Detection of asymptomatic carriers of a hereditary health condition
- Post-symptomatic diagnosis of a health problem due to a new mutation.
- Estimation of the risk of suffering a genetic disease.
- Help in the diagnosis and/or care of acquired diseases¹³.
- Others (specify aim):

Indicate the scientific, clinical studies where this aim is proven.

3-16. What is currently being done in this centre in the cases of people who meet the criteria proposed for the genetic test?

¹³ I.e. in some type of cancers: Assessment of prognosis, helps in the decision-making on treatment (pharmacogenetics), etc.

3-17. The proposed genetic test:

- Completely replaces other diagnostic tests currently performed (i.e. in all their indications).
- Partially replaces other diagnostic tests currently performed (some indications for the tests used will be replaced by the new genetic test).
- Does not replace other diagnostic tests currently being performed, as it is intended as an additional or complementary test (i.e. the test will be used simultaneously with current tests, without replacing the indications).
- It is to be used in individuals who are currently not undergoing any kind of testing.

3-18. Other aspects on genetic testing or its indications that you wish to mention:

4. Expected results from the use of the genetic test and scientific evidence on its validity, utility and efficiency.

- a) *The glossary will be particularly useful to complete this section.*
- b) *It is recommended that a list of the references attached be made on a separate sheet, submitting a paper or an electronic copy of the quotes wherever possible.*
- c) *If there is a systematic review of recent literature on any of the aspects of the genetic test under evaluation, this will be indicated as a key document in the references; thus facilitating the task for the appraisal committee.*

4-1. Have studies been conducted on the analytical validity of the genetic test?

- No
- Yes (please submit references, in paper or electronic format). Summarise the most relevant information on the reliability of the test¹⁴, its sensitivity and specificity *vis-à-vis* the genotype¹⁵.

¹⁴ Reliability: refers to the inter-observer and intra-observer (the same observer at different moments) agreement on the results of a genetic test.

¹⁵ Sensitivity and specificity when comparing results of the genetic test with a diagnostic reference standard in individuals with or without the genetic variant.

4-2. Have studies been conducted on the clinical validity of the genetic test in the target population (population defined with similar criteria to those in items 3-11)?

- No
- Yes (please submit references, in paper or electronic format). Summarise the most relevant information on sensitivity, specificity and predictive values of the test *vis-à-vis* the phenotype.¹⁶.

4-3. Specify the action foreseen (type of treatment, preventive measure, etc) in individuals with positive results:

4-4. Are there studies available on the clinical utility of the genetic test¹⁷ ?

- No
- Yes (please submit references in paper or electronic format). Summarise the most relevant information on the efficacy, effectiveness and safety of treatment or preventive measures in people with positive results. Please specify also the types of studies on which the previous information is based (clinical trials with randomisation, observational studies, systematic reviews or others).

¹⁶ Sensitivity, specificity and predictive values of the test with respect to the health problem it diagnoses or predicts.

¹⁷ If there are no studies that cover the entire follow-up (from the moment the test is performed up to when the impact on health is assessed after treatment) the following question can be raised: Are there quality studies available on the risks and benefits of treatment and/or preventive measures that could be applied to people with a positive test?

If there are no studies available on people with positive genetic tests, studies carried out on people with a diagnosed health problem using other tests or criteria may be used; but in this case, this circumstance should be made clear.

4-5. Are there economic assessment¹⁸ studies available on the genetic test?

- No
- Yes (please submit bibliography in paper or electronic format).
Please summarise the information considered most relevant.

4-6. Assessment of the similarity of individuals included in the main studies submitted on the genetic test (validity, utility, efficiency¹⁹) and those where it is proposed to include the indication at this centre:

- They are very similar to the ones that meet the inclusion criteria proposed for the use of the genetic test in section 3-11.
- They present some major differences with respect to those which comply with the inclusion criteria proposed in section 3-11.
Specify the main differences:

- The similarities and differences cannot be assessed clearly because the studies provide scant data on the inclusion and exclusion criteria.
- None of the above.
Please specify:

¹⁸ Those studies that compare two alternatives will be considered economic assessment studies (i.e. genetic testing vis-à-vis another diagnostic test) and for each alternative the costs and benefits in health care terms will be provided.

¹⁹ The concept of efficiency is related to economic assessment (see footnote 18).

4-7. What contribution is the genetic test expected to provide compared with current diagnostic alternatives in terms of diagnosis or risk calculation?

4-8. Description of the most outstanding expected benefits²⁰ in those cases where the genetic test is positive and in those where the result is negative.

4-9. Description of the main potential risks²¹ of performing the genetic test and post-test treatments and interventions.

4-10. Description of the limitations of the genetic test, including alterations in the gene or in other genes related to the disease and not included in the genetic test.

4-11. Other aspects on the potential results of the genetic test and scientific evidence on its validity, clinical utility or efficiency that you wish to mention.

²⁰ Benefits from the point of view of patients, family members and the organisation.

²¹ Potential risks for patients and family members, including complications, adverse effects and psychological risks associated to the false positive and false negative results that have already been documented, as well other plausible ones.

5. Organisational and economic issues

5-1. Departments/units involved according to the activities each one undertakes:

Department or unit carrying out the genetic test:

Departments or units that may prescribe the genetic test:

Departments or units involved in genetic counselling before and after the test is performed:

Departments or units involved in healthcare provision (preventive measures, treatment and follow-up) for patients with positive genetic tests results:

Co-ordination among the departments and units involved:

5-2. Is it foreseeable that the genetic test will lead to genetic counselling to the relatives and/or family testing?

- No
- Yes

5-3. Does the result of the genetic test change the clinical management of patients? (I.e.: Will changes in the flow and referral of patients be required?)

- No
- Yes (mention changes):

5-4. In the department or unit where the genetic test will be carried out (more than one option may be checked):

- The professionals are accredited to perform this type of tests
- The department is certified (please mention the name of the body awarding certification)
- There is participation in external quality assessment programmes (i.e. European Molecular Genetics Quality Network)

5-5. Has the analytical validity of the genetic test for its incorporation in the healthcare delivery at this centre been tested by the applicant's laboratory staff?

- No
- Yes (please specify in which laboratory these studies have been performed, the sensitivity and specificity values obtained and whether studies were conducted in the framework of a research project):

5-6. What procedures will be required to guarantee quality? Please give a brief description of the information available on internal and external quality controls:

If quality guarantee protocols are available, please enclose them in an appendix.

5-7. Will the samples be preserved in a serum bank or DNA bank?

- No
- Yes

5-8. Estimation of initial investment costs, both for performing the test as well as for possible future treatments.

a) Will new equipment or technology be required to carry out the genetic test?:

- No
- Yes (please, specify which equipment or technologies):

b) Will new equipment or technology be required for treating the patients with positive results?:

- No
- Yes (please specify which equipment and technologies):

c) Total cost of the new equipment or technologies:

d) Will staff training be required?

- No
- Yes (please specify how many people and the type of training):

e) Will genetic counselling be carried out in the centre?

- No (please specify centre)
- Yes

5-9. Estimates of activity:

- a) Estimate of the number of people who are candidates for testing in one year, taking into account the inclusion and exclusion criteria previously specified, as well as the number of family members on whom the genetic test will be carried out for each index case:

- 1 to 10
- 11 to 50
- 51 to 100
- 101 to 500
- More than 500 (in this case give an estimate):

- b) Estimate of the number of people in a year who will be given genetic counselling, taking into account the people who would undergo a genetic test according to previously documented inclusion and exclusion criteria, as well as family members for each index case:

- 1 to 10
- 11 to 50
- 51 to 100
- 101 to 500
- More than 500 (please give an estimate in this case) :

- c) Estimate of the number of people following some type of treatment, preventive measure or yearly follow-up, taking into account the people undergoing a genetic test according to previously documented inclusion and exclusion criteria, and the number of positive results:

- 1 to 10
- 11 to 50
- 51 to 100
- 101 to 500
- More than 500 (in this case, please give an estimate):

5-10. Estimate of staff requirements:

a) Is the number of workers enough to carry out genetic tests and other associated activities (genetic counselling, treatment and follow-up)?

- No (please specify the need for additional human resources):
 Yes

b) Will there be changes in the daily activities of current staff:

- No
 Yes (please specify the type of changes, including timing for laboratory technicians and physicians):

5-11. Estimate of annual costs of consumables linked directly to the performance of genetic tests²² (please reply, taking into account the previous estimate of the number of people who would undergo the tests):

Please specify in the table the type of consumables (specific reagents, control materials), costs per unit and the estimate of the number of units per year).

²² Only costs of consumables associated to the performance of genetic tests will be included, though the appraisal committee will take into account if other expenses associated to care and follow-up of cases with positive results are necessary.

TYPE OF MATERIAL	UNITS PER YEAR	PRICE PER UNIT	TOTAL ANNUAL EXPENDITURE

5-12. Is there a laboratory in Spain that performs the proposed genetic test, where the samples could be sent?

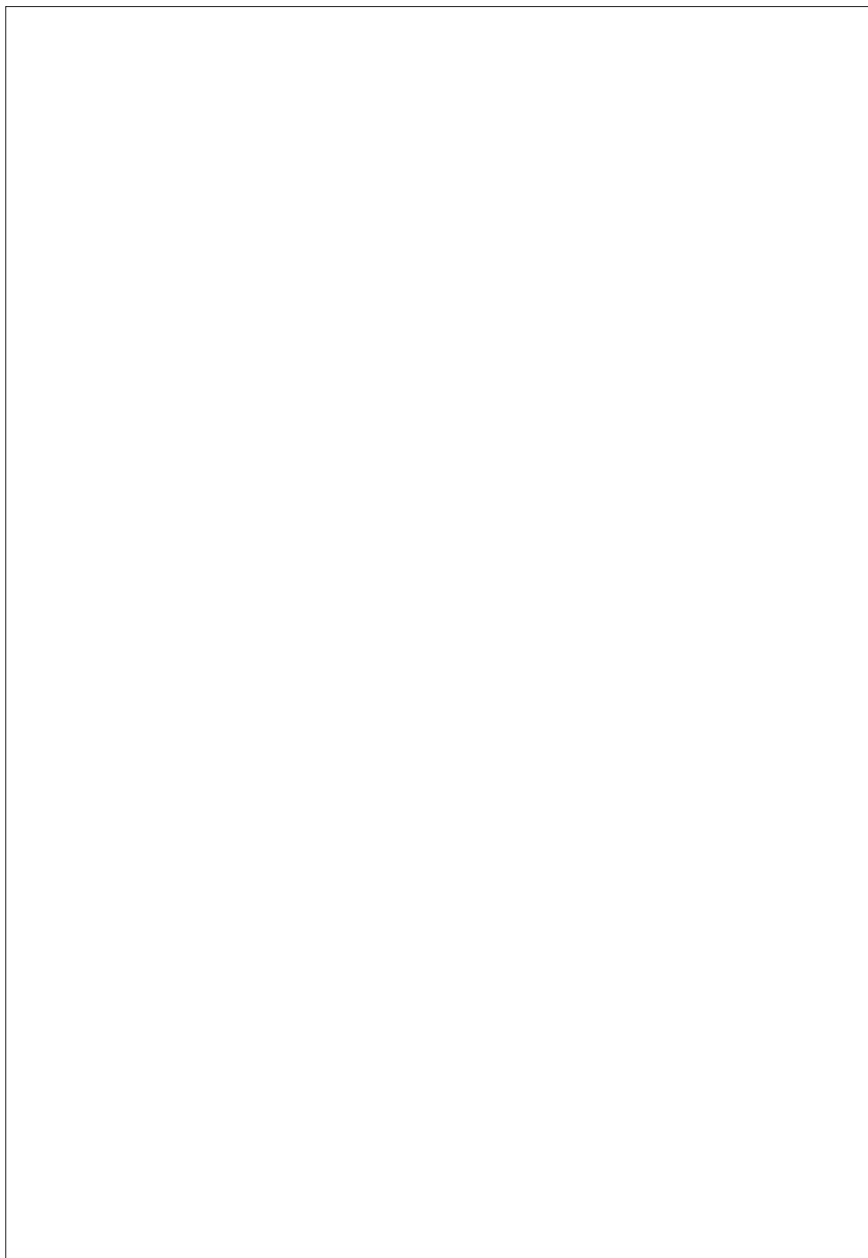
- No
- Yes: How much does a test cost (including postage and delivery)?

5-13. In the intended target population (including index cases and family members), is it foreseeable that other diagnostic tests, preventive measures and treatments used will be:

- Reduced?
- Similar to current levels?
- Increased?

Please specify the diagnostic, preventive or therapeutic interventions which may decrease or increase:

5-14. Other aspects about the impact on the organisation and costs you might want to add:

A large, empty rectangular box with a thin black border, intended for the user to provide additional information regarding the impact on the organization and costs.

6. Ethical and social issues

6-1. Please explain the repercussions stemming from test information.

- Small or moderate repercussion (e.g. : genotype of a tumour)
- Higher level of repercussion for the patient and their family (e.g. high predisposition of developing a severe disease or receiving the diagnosis of a severe disease). Please specify in detail.

6-2. Has the use in children been anticipated?

- No
- Yes. In this case: Is it a test that predicts the onset of a severe disease in adulthood and for which there is no effective treatment?
 - No
 - Yes

6-3. Have the most important contents of pre-testing genetic counselling and informed consent been anticipated?

- The details have not been anticipated yet.
- Yes (Briefly list the topics that will be covered or if available in written format, please attach a copy):

6-4. Has consideration been given to the department and the person who will actually be giving genetic counselling both before and after the test?

- It has not yet been anticipated
- Yes (please specify who):

6-5. Is it necessary to carry out a psychological assessment of the patients before the genetic test?

- No
- Yes

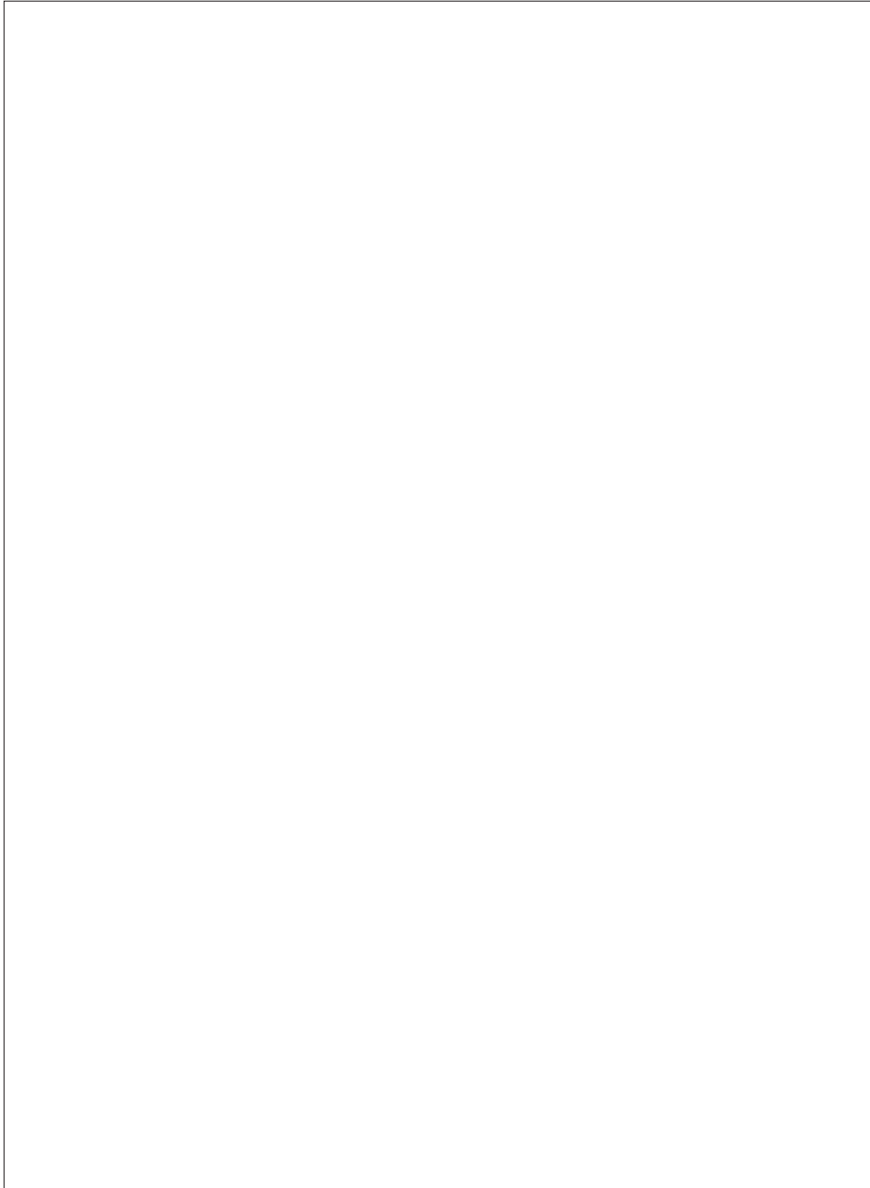
6-6. What plans have been made to guarantee data confidentiality?

6-7. What impact may the availability of genetic testing at the applicant centre have on equal access to genetic testing and other treatments within the National Healthcare System? Take into account possible inequalities in access to the test or treatments, either related to socio-economic level, gender, race or ethnic group, place of residence, etc.

6-8. Other ethical, social or legal issues that you wish to add:

7. List of references

Please attach documents in paper and/or electronic format

A large, empty rectangular box with a thin black border, occupying most of the page below the instruction. It is intended for the user to attach their reference documents, either in paper or electronic format.

Criteria to evaluate applications to introduce new genetic tests

The criteria and recommendations proposed in this guide are targeted at the committees responsible for appraising the applications at each centre. They shall be taken as general indications that may be used flexibly and adapted to each case.

What should the evaluation process entail?

The decisions of the assessing committee will be based on clear criteria and a transparent and unequivocal process. For this:

1. Minimum criteria will be used (which should all be met in order to be able to recommend the inclusion of genetic testing in the portfolio of healthcare services) as well as other criteria of desirable compliance which will also aid in decision-making.
2. In the replies to applicants, if there are conflicts of interest amongst the members of the appraisal committee, this circumstance will be specified. If this were to occur with any members of the committee, they should leave the discussion and not participate in the decision-making.
3. A specialised expert opinion will be requested whenever necessary for an appropriate evaluation.
4. If the incorporation of a genetic test into the healthcare services of the centre is refused, the reasons should be specified in writing.

Can the evaluation be conducted?

The first issue that will be addressed by the appraisal committee is whether the information provided by the form is sufficient and appropriate to enable the evaluation to be carried out. This may refer both to the replies provided in the form as well as any information attached to it, particularly scientific documents and articles on the genetic test and associated interventions.

If the information is considered insufficient to allow full evaluation, the application will be rejected and the grounds for refusal will be given. In those cases where the incorporation of genetic tests in the services portfolio can provide relevant benefits, the appraisal committee may invite the applicant to send a new, duly completed application.

Evaluation of applications with enough information

Once it has been established that there is enough information to carry out the evaluation, compliance with the criteria will be reviewed in two phases. Firstly, consideration will be given to those criteria set as the minimum requirement and which must be met for a favourable recommendation to be issued. Secondly if minimum criteria are duly met, desirable criteria will be reviewed which will assist in qualify the recommendation.

MINIMUM CRITERIA

1. The population who will undergo the genetic test has been clearly and unambiguously characterised (**questions 3-9, 3-11 y 3-12**).
2. In the research-dissemination process, the genetic test is at least in the early implementation phase. Any tests that have not undergone basic research, epidemiological research on the causal relationship of the mutation with the health problem, clinical research on its validity as a diagnostic test and the impact on health after its application (or the application of treatments/preventive measures that take place after the test is performed) should not be included (**Section 4 and bibliography attached by the applicant**).
 - 1.1. There is evidence that a genetic test has adequate analytical validity (**question 4-1**).
 - 1.2. The genetic test provides good risk/benefit ratio compared with other alternatives for diagnosis or risk calculations currently available at this or other centres²³ (**questions 4-2, 4-4, 4-7, 4-8 and 4-9**).

²³ If there are currently no alternatives, the risks and benefits will be compared to no intervention whatsoever.

3. The centre can assume the impact of the inclusion of the test in terms of organisational, management and economic needs (**section 5, complete**). It must also be noted whether treatments after a positive test are available and covered by the NHS.

If at least one of these criteria is not fulfilled, the result of the evaluation will be specified as “the inclusion of the test in the healthcare services of the centre is not recommended”? In this case, the list of grounds for refusal and unmet criteria will be attached.

Nevertheless, in some cases the appraisal committee may recommend including the test within the framework of a research/monitoring project.

This would mean:

- Drafting the project and passing the ethical and health care research commission.
- Limiting the scope of the project to the population that is recommended by the appraisal committee (which may be only a part of the population suggested by the applicant).
- Compiling the information for the project in a database.
- Submitting a report with the regularity required by the appraisal committee.

This option may occur if the potential impact of the test may be relevant while scientific evidence is limited, whenever at least the analytical validity of the test has been proven.

DESIRABLE CRITERIA:

1. A severe and/or high prevalence disease or clinical condition is under consideration (**questions 3-9 and 3-13**).
2. The spectrum of the genomic alteration has been established for the Spanish population (**question 3-3**).
3. The technique has a high degree of automation (**questions 3-5 and 3-6**).
4. The analytical validity of the genetic test has been confirmed by the staff of the requesting laboratory and considered sound. (**question 5-5**).
5. It is very likely that similar benefits to those reported in research conducted will be obtained in the population where the genetic test is to be used, (external validity) (**question 4-6**).

6. The use of the test is efficient (**question 4-5**).
7. The issues related to informed consent and other necessary data for an appropriate use from an ethical and social standpoint have been provided for (**section 6**).

If the majority of the criteria are not met, the committee may recommend that the genetic test is not included in the healthcare portfolio, even if the minimum criteria are fulfilled.

Possible decisions of the appraisal committee

THE INCLUSION OF THE GENETIC TEST IN THE HEALTHCARE DELIVERY IS NOT RECOMMENDED.

Possible reasons:

- 1) Lack of necessary information to carry out the appraisal.
- 2) One or more minimum criteria are not fulfilled (please specify which).
- 3) Minimum criteria are met, but the majority of desirable criteria are not (please specify which).

THE USE OF GENETIC TESTING IS RECOMMENDED IN THE FRAMEWORK OF A RESEARCH/MONITORING PROJECT.

Please specify the reasons and conditioning factors of the project (changes in the population, regularity of follow-up reports, etc).

THE INCLUSION OF THE GENETIC TEST IS RECOMMENDED IN THE HEALTHCARE SERVICES.

Appendix: Glossary

Analytical validity of a genetic test:

The accuracy with which we can identify a genetic variant. Two types of parameters are included:

Reliability: the capability of obtaining similar results when the test is repeated, whether with different observers or centres; or under different circumstances and the same observer.

Sensitivity and specificity with respect to the genotype (comparing the test with a reference standard in samples from individuals with and without the genetic variant).

Clinical validity of a genetic test:

The accuracy with which the test can predict a specific clinical outcome. It is measured using sensitivity, specificity and predictive values with respect to a specific phenotype. In other words, clinical validity is the capability that a test has to help diagnose or calculate the probability of a clinical disease or condition.

Penetrance

Probability that a genotype can express itself in a specific phenotype. The concept is equivalent to a positive predictive value. A 100% penetrance means that the associated phenotype will always occur when the genotype is present.

Clinical utility of a genetic test:

Probability that performing the test will have a net positive effect in terms of health, counting both the beneficial (effectiveness) as well as the adverse (security) effects. For the test to be useful it must fulfil the following conditions: analytical and clinical validity of the test; an effective and safe intervention must be available for individuals with positive test results.

Economic assessment (efficiency)

Economic assessment analysis are studies that compare two alternatives (i.e. genetic test *vis-à-vis* another diagnostic test) and provide costs and benefits for each alternative in terms of healthcare.



9 78849 3 587710

Precio: 6,00 €



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

www.msc.es