



Oncología de precisión

Situación en España y
recomendaciones para
un Plan de Acceso a
los Biomarcadores

Hiris

Oncología de Precisión

Situación en España y
recomendaciones para
un Plan de Acceso a
los Biomarcadores

Hiris

Oncología de precisión.

Situación en España y recomendaciones para un Plan de Acceso a los Biomarcadores

Ha contado con la contribución de:

Comité Director

Miguel Ángel Calleja - Expresidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, miembro de la Asociación Europea de Farmacia Hospitalaria.

Pilar Garrido - Presidenta de la Federación de Asociaciones Científicas Médicas Españolas y Jefa de la Sección de Oncología Médica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

José Javier Gómez Román - Jefe de la Sección de Patología Molecular del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Javier Hernández Losa - Director del Laboratorio de Biología Molecular en el Hospital Vall d'Hebron.

Joaquín Martínez - Jefe de la División del Departamento de Hematología del Hospital 12 de Octubre.

Salvador Peiró - Director de Investigación en Servicios de Salud FISABIO de la Conselleria de Sanitat de Valencia.

Ruth Vera - Expresidenta de la Sociedad Española de Oncología Médica y Jefa del Servicio de Oncología Médica del Complejo Hospitalario de Navarra.

Consejo Asesor

Jorge Aboal Viñas - Director General de Asistencia Sanitaria del Servicio Gallego de Salud.

Alfonso Aguarón – Director de proyecto en LuCE (Lung Cancer Europe).

Olga Delgado – Presidenta de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Enriqueta Felip – Vicepresidenta de la Sociedad Española de Oncología Médica y Jefa de Unidad de Cáncer Torácico en el Hospital Vall d'Hebron.

Ramón García-Sanz - Presidente de la Sociedad Española de Hematología y Hemostasia y Jefe de Unidad (histocompatibilidad y hematología molecular) del Hospital Universitario de Salamanca.

Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea – Expresidente de HTAi y Director de innovación organizativa y gestión en BIOEF.

Adrián Llerena - Catedrático de Farmacología Clínica. Universidad de Extremadura e Investigador principal del proyecto Medea.

Rubén Moreno - Senador. Exsecretario General del Ministerio de Sanidad.

José Martínez Olmos - Exsecretario General del Ministerio de Sanidad. Profesor de la Escuela Andaluza de Salud Pública.

Francisco Valero Bonilla – Asesor en el Ministerio de Consumo. Exdirector General de Ordenación Profesional, Cohesión del Sistema Nacional de Salud y Alta Inspección del Ministerio de Sanidad y Política Social

Con la colaboración de AMGEN



Y la colaboración del equipo técnico de Hiris:

Jesús María Fernández, Director General de Hiris

Esteban Lifschitz, Director Científico de Hiris

Francesc Roca, Director de Investigación de Mercados e Inteligencia de Negocio de Hiris

Itziar Fernández, Directora de Asuntos Públicos y Comunicación de Hiris

El contenido expuesto en este libro es responsabilidad exclusiva de sus autores.

Reservados todos los derechos.

Ni la totalidad ni parte de este libro puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin permiso escrito de Hiris Care.

EDICIÓN 2021

© Hiris Care
Doctor Castelo, 44
Madrid, España
T +34 661 448 752
hi@hiris.care
www.hiris.care

© Los Autores

Diseño:
KEN / www.ken.es

Contenido

Resumen ejecutivo	7
Situación del cáncer en España	7
Introducción a la oncología de precisión	7
Identificación de Biomarcadores genómicos predictivos para decidir la conducta terapéutica y los medicamentos asociados a la expresión de cada uno de los BMK	8
Acceso a los Biomarcadores predictores de respuesta en oncología	8
Barreras actuales en el acceso	8
Revisión de los criterios de calidad y estándares regulatorios para la autorización de BMK con el fin de definir un marco común para evaluar BMK, decidir su introducción en la cartera común y su financiación.	9
¿Cómo es el proceso de evaluación y definición de cobertura en otros países?	9
Oncología de Precisión - Situación e iniciativas en España y por Comunidades Autónomas	9
Experiencia de los profesionales sanitarios asistenciales, directivos y expertos en evaluación de tecnologías sanitarias	11
Retos de la Oncología de Precisión para España y Recomendaciones para un Plan de Acceso a los Biomarcadores	12
Situación del cáncer en España	13
Introducción a la oncología de precisión	15
Identificación de biomarcadores genómicos predictivos para decidir la conducta terapéutica y los medicamentos asociados a la expresión de cada uno de los biomarcadores	19
Acceso a los biomarcadores predictores de respuesta en oncología	25
Barreras actuales en el acceso	27
Barreras relacionadas con el proceso de evaluación, implementación y financiación de los biomarcadores	27
Barreras relacionadas con el sistema de salud	29
Barreras tecnológicas	29
Barreras financieras	30
Barreras relacionadas con el proceso de atención	30
Revisión de los criterios de calidad y estándares regulatorios para la autorización de biomarcadores con el fin de definir un marco común para evaluar biomarcadores, decidir su introducción en la cartera común y su financiación	33

¿Cómo es el proceso de evaluación y definición de cobertura en otros países?	35
Alemania	35
Francia	36
Inglaterra	37
¿Cómo es el proceso en España?	39
Oncología de Precisión - Situación e iniciativas en España y por Comunidades Autónomas	41
La Estrategia en Cáncer del SNS	41
Situación e iniciativas por CCAA	43
Cantabria	43
País Vasco	44
Andalucía	46
Navarra	47
Cataluña	48
Comunidad Valenciana	49
Experiencias en países de Europa	51
Francia	54
Reino Unido	55
Alemania	56
Experiencia de los profesionales sanitarios asistenciales, directivos y expertos en evaluación de tecnologías sanitarias	57
Metodología	57
Resultados	58
Preguntas específicas para profesionales sanitarios asistenciales	58
Preguntas comunes a ambos grupos	59
Preguntas específicas para pagadores	69
Análisis de los resultados	71
Retos y oportunidades de la oncología de precisión	75
Retos para España y Recomendaciones para un plan de acceso a los biomarcadores	77
Discusión	83
Anexo I. Cuestionario para profesionales asistenciales	85
Anexo II. Cuestionario para directivos y otros profesionales sanitarios	93
Bibliografía	101

Resumen ejecutivo

SITUACIÓN DEL CÁNCER EN ESPAÑA

1. El cáncer es la segunda causa de muerte en España, detrás de las enfermedades cardiovasculares, aunque desde el año 2000 es la primera causa de muerte en los hombres.
2. El número de casos incidentes de cáncer estimados para 2021 en España es de 276.239, cifra levemente menor a la de 2020, probablemente porque desde el inicio de la pandemia se ha reducido la detección. La mayor incidencia se observa en el cáncer colorrectal y junto a los cánceres de próstata, mama, pulmón y vejiga urinaria suman el 59% de todos los nuevos casos de cáncer en España.
3. La supervivencia promedio a 5 años es del 53% en España, cifra comparable a la de los países de la región.

INTRODUCCIÓN A LA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN

4. Durante muchos años el tratamiento del cáncer ha estado condicionado exclusivamente por el sitio de origen del tumor, la histología y el estadio de la enfermedad. Pero en la actualidad, la expresión de determinadas características genómicas, denominadas biomarcadores, permite seleccionar un tratamiento diferente para dos personas que padecen el mismo tumor.
5. A pesar de que muchos biomarcadores tienen más de un uso clínico, es posible clasificar globalmente los biomarcadores moleculares en cuatro grupos: 1) biomarcadores con valor diagnóstico, 2) biomarcadores con capacidad predictiva, 3) biomarcadores con utilidad pronóstica y 4) biomarcadores de respuesta.
6. Los biomarcadores de respuesta permiten predecir cuáles de las opciones de tratamiento resultan más eficaces y seguras para un grupo de pacientes y al mismo tiempo, reconocer a aquellas otras personas que no se beneficiarán de esa misma opción terapéutica.
7. La oncología de precisión es una herramienta que pretende mejorar los resultados de salud de los pacientes con cáncer, pero es también una herramienta que contribuye a un uso racional de los recursos sanitarios y favorece la sostenibilidad del sistema de salud.

IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES GENÓMICOS PREDICTIVOS PARA DECIDIR LA CONDUCTA TERAPÉUTICA Y LOS MEDICAMENTOS ASOCIADOS A LA EXPRESIÓN DE CADA UNO DE LOS BMK

8. El listado de biomarcadores predictores de respuesta crece año tras año y supone a priori la posibilidad de contar con más elementos para tomar las decisiones más adecuadas en cada caso. La información diagnóstica que generan los Companion Diagnostics (CDx) no solo ayuda a identificar los mejores candidatos para recibir un determinado medicamento, sino que además reducen el daño al disminuir la ocurrencia de eventos adversos en los pacientes no respondedores.
9. Una de las maneras de identificar múltiples variantes genómicas de forma paralela es a través de la Secuenciación Masiva o Next Generation Sequencing (NGS) que permite la secuenciación de millones de fragmentos de ADN y mejora la eficiencia del proceso diagnóstico.

ACCESO A LOS BIOMARCADORES PREDICTORES DE RESPUESTA EN ONCOLOGÍA

10. Todas las CCAA realizan, en mayor o menor medida, pruebas genéticas y anatomo-patológicas que se engloban dentro de la práctica de la Medicina Personalizada de Precisión (MPP) a nivel asistencial. Pero la oferta de estos análisis está muy fragmentada y son los propios servicios de los hospitales los que manejan y gestionan sus propias carteras de servicios.

BARRERAS ACTUALES EN EL ACCESO

11. Entre otras, pueden reconocerse barreras relacionadas con el proceso de evaluación, implementación y financiación de los BMK, barreras relacionadas con el sistema de salud, barreras tecnológicas, barreras financieras, y barreras relacionadas con el proceso de atención.
12. En España no existe un procedimiento estandarizado ni un marco regulatorio específico para la evaluación, implementación y financiación de los biomarcadores en la práctica clínica. Asimismo, los biomarcadores no están en la cartera común de servicios a nivel nacional, por lo que cada comunidad autónoma, incluso cada hospital, los van incorporando de forma diferente.
13. Entre las barreras tecnológicas destacan el coste de las tecnologías, la disponibilidad de laboratorios de referencias para dar respuesta a la demanda de la población y la dificultad para realizar la estandarización de las técnicas y para trasladar los resultados a la práctica clínica.

REVISIÓN DE LOS CRITERIOS DE CALIDAD Y ESTÁNDARES REGULATORIOS PARA LA AUTORIZACIÓN DE BMK CON EL FIN DE DEFINIR UN MARCO COMÚN PARA EVALUAR BMK, DECIDIR SU INTRODUCCIÓN EN LA CARTERA COMÚN Y SU FINANCIACIÓN

14. A diferencia de los fármacos, los métodos diagnósticos no impactan en forma directa sobre un resultado de salud, sino que generan información que permite tomar decisiones. Por ello, en el caso de las tecnologías diagnósticas, entre las cuales están los BMK, hay tres características relevantes que deben ser evaluadas: La validez analítica, la validez clínica y la utilidad clínica.
15. Una de las herramientas más difundidas para analizar el valor de las tecnologías sanitarias, tanto diagnósticas como terapéuticas, es la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS).

¿CÓMO ES EL PROCESO DE EVALUACIÓN Y DEFINICIÓN DE COBERTURA EN OTROS PAÍSES?

16. En Alemania no se ha identificado un proceso específico para la evaluación de tecnologías diagnósticas, su evaluación se encuentra incluida en las normativas de los dispositivos médicos. Pese a que la evaluación de los medicamentos y su companion diagnostic son evaluados de manera separada, es obligatorio financiar el companion diagnostic en aquellos casos en los cuales resulta imprescindible para la aprobación de un medicamento.
17. En Francia, la Agencia de ETS (HAS) cuenta con procedimientos específicos para la evaluación de métodos diagnósticos asociados a terapias dirigidas, en los cuales se debe demostrar la utilidad clínica. La evaluación de los medicamentos y su companion diagnostic se realiza por separado, de manera no coordinada.
18. El NICE inglés tiene programas destinados específicamente a la ETS de tecnologías diagnósticas y generalmente el medicamento asociado a un companion diagnostic es evaluado de manera integrada junto a este, lo cual reduce demoras y favorece la toma de decisiones más consistentes.

ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN - SITUACIÓN E INICIATIVAS EN ESPAÑA Y POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS

19. En enero de 2021 se ha actualizado la Estrategia en Cáncer del SNS. Entre los objetivos específicamente relacionados con la oncología de precisión, se plantea establecer canales de diagnóstico rápido entre el nivel de atención primaria y atención hospitalaria y se define que la mediana desde la primera visita en el nivel de atención hospitalaria

hasta el diagnóstico patológico completo será de 4 semanas. Pero esos plazos son imposibles de cumplir si no se facilita el acceso a los biomarcadores.

Asimismo, se presentan acciones específicas dirigidas a mejorar el modelo organizativo de la oncología de precisión y el diagnóstico anatomopatológico, y se propone acordar el modelo organizativo de la oncología de precisión en el SNS.

20. Varias CCAA han avanzado en la implementación de la oncología de precisión.
21. El Servicio Cántabro de Salud (SCS) ha incorporado las pruebas diagnósticas de la medicina de precisión en su práctica asistencial, sin que haya sido precisa la financiación por parte de la industria farmacéutica. La última incorporación ha sido el NGS a la práctica asistencial.
22. El País Vasco cuenta con el Plan oncológico de Euskadi 2018-2023 y entre sus objetivos destacan la creación y puesta en marcha de un Comité de planificación y gestión de la MPP, la creación de una unidad de referencia para el diagnóstico molecular oncológico y la creación de Comités de Medicina de Precisión en Cáncer.
23. Navarra cuenta con el Proyecto NAGEN 1000, cuyo objetivo es emplear la información derivada de la secuenciación genómica como herramienta clínica para el desarrollo de la nueva medicina genómica en el Complejo Hospitalario de Navarra.
24. En marzo de 2021, el Servicio Catalán de Salud ha definido las instrucciones para la implantación del Programa de Oncología de Precisión, para lo cual se ha definido un listado de Centros de Referencia.
25. La Unión Europea ha financiado y financia diferentes proyectos de investigación colaborativos en MPP a través de diferentes convocatorias que se enmarcan en las actividades del Consorcio Internacional PerMed (ICPerMed) y las estructuras ERA (European Research Area)-Net Cofund, como el proyecto ERA-PerMed (específico de MPP). Por su parte, se ha desarrollado en Europa una red de excelencia público-privada denominada HARMONY, cuya misión es difundir conocimientos sobre tumores malignos hematológicos entre varios stakeholders con el objetivo de aprovechar y extraer Big Data para acelerar el desarrollo de tratamientos mejorados para pacientes y estrategias de tratamiento más efectivas. A principios de febrero de 2021, la Comisión Europea ha publicado el Plan Europeo Contra el Cáncer, que incluye varias iniciativas que colaborarán para el logro de sus objetivos.
26. Entre los países europeos, Francia es una referencia en el desarrollo de una estrategia nacional de Medicina de Precisión. El Instituto Nacional del Cáncer (INCa) cuenta con un marco institucional para incorporar la medicina de precisión en la atención sanitaria y el denominado France Médecine Génomique Plan 2025 pretende que esta disciplina sea un motor del desarrollo económico en Francia. Los objetivos del Plan del Cáncer son tres: lograr que los test moleculares sean ofrecidos a todos los pacientes sin importar el tipo de institución en la que se atienden; que esos test moleculares se incorporen rápidamente una vez que se autoriza el medicamento asociado a dicho

test para evitar demoras en el acceso; y finalmente, garantizar la calidad del test para evitar los falsos positivos, los falsos negativos que pudieran afectar la identificación del paciente adecuado para recibir determinada terapia dirigida. En el Reino Unido, el Proyecto 100.000 Genomas ha sido puesto en marcha en el año 2012 con el objetivo de secuenciar los genomas de 100.000 pacientes del Sistema Nacional de Salud e integrar la medicina genómica en la práctica clínica.

EXPERIENCIA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS ASISTENCIALES, DIRECTIVOS Y EXPERTOS EN EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

27. Dos de cada tres pacientes requieren de al menos un BMK predictor de respuesta para una adecuada decisión terapéutica
28. Entre los profesionales sanitarios asistenciales de los centros de referencia que han sido entrevistados hay una elevada satisfacción con el proceso actual para que los pacientes accedan a BMK mandatorios o estándar, pero la satisfacción ha sido inferior cuando se trata de BMK que no están incluidos en la ficha técnica del medicamento y en los BMK predictores de toxicidad.

Es de destacar que la encuesta se ha realizado a profesionales de centros de referencia, pero no al conjunto de la oncología en España.
29. Según ambos grupos entrevistados, las principales barreras para el acceso son el coste de los medicamentos asociados a los BMK y el coste de los propios BMK.
30. La calidad del diagnóstico molecular ha recibido muy buenas calificaciones (8 puntos de media sobre 9 posibles), tanto de los profesionales asistenciales como de los pagadores.
31. Según los profesionales asistenciales, casi en el 70% de los hospitales existe un listado definido de los principales BMK que pueden solicitar los médicos. Ello muestra las restricciones que aún existen para que los pacientes accedan a los BMK predictores de respuesta que necesitan, pese a que casi en la mitad de los hospitales los médicos pueden solicitar otros BMK que no se encuentran en ese listado.
32. Entre el 70% y el 80% de los entrevistados identifica algún Plan explícito actual o en preparación en sus hospitales y/o en sus Comunidades Autónomas.
33. Para los profesionales asistenciales, la medida más prioritaria para favorecer un acceso adecuado a la oncología de precisión es la incorporación de los BMK a la Cartera de Servicios, mientras que, en el caso de los directivos y expertos en ETS, la medida más prioritaria es la evaluación integrada de los BMK junto a los medicamentos asociados.

RETOS DE LA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN PARA ESPAÑA Y RECOMENDACIONES PARA UN PLAN DE ACCESO A LOS BIOMARCADORES

34. Son varios los retos que enfrenta el SNS en este tema, pero pueden resumirse en dos desafíos principales: aumentar la cantidad de personas con las mismas necesidades que acceden a los biomarcadores y a los medicamentos asociados, y contar con más y mejores tecnologías diagnósticas y terapéuticas para los pacientes oncológicos.
35. Resulta imprescindible consensuar un marco común de actuación en el cual se definan los eslabones del proceso de evaluación, autorización y financiación de los biomarcadores predictores de respuesta y los medicamentos asociados a los mismos.
36. Ese Marco Común debería incluir, el menos, los siguientes componentes: 1) Establecer un proceso formal y específico para la evaluación de los biomarcadores predictores de respuesta, 2) que los medicamentos y sus Companion Diagnostics se evalúen de manera integrada, 3) que se actualice la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud para que sean incluidos los biomarcadores predictivos que demuestren su aportación para la toma de mejores decisiones terapéuticas, 4) crear una plataforma colaborativa en red de biomarcadores en cáncer que integre la información procedente de todos los centros, 5) acreditar los centros que realizarán las pruebas de laboratorio y a partir de ello, generar una red de laboratorios que dé respuesta a las demandas a nivel nacional, 6) definir presupuestos específicos o una financiación adicional (a nivel nacional y autonómico) para estas redes de diagnóstico genético y molecular, tanto para la financiación de los BMK como para el establecimiento de centros de referencia, 7) normatizar el uso de los medicamentos y los biomarcadores para el adecuado manejo de la enfermedad, y 8) contar con Datos de Vida Real para conocer el verdadero impacto del tándem BMK-medicamento sobre desenlaces relevantes para los pacientes oncológicos.

Situación del cáncer en España

A pesar de la mejora en la supervivencia por cáncer, éste sigue siendo un problema de salud prioritario y una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial. Según datos de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) en 2020 se diagnosticaron 19,3 millones de nuevos casos de cáncer y se registraron 9,9 millones de muertes relacionadas con esta enfermedad a nivel mundial (Sung et al, 2021). Se estima que en 2040 se diagnosticarán cerca de treinta millones de nuevos casos, lo cual supone un aumento del 64% en la incidencia de esta enfermedad.

El número de casos incidentes de cáncer estimados para 2021 en España es de 276.239, cifra levemente menor a la de 2020 (REDECAN, 2021). Es de destacar que esas cifras probablemente estén condicionadas por la Covid-19, ya que desde el inicio de la pandemia se han visto afectados los programas de cribado y se ha reducido la detección del cáncer en general (SEOM, 2021).

El cáncer es la segunda causa de muerte en el país, detrás de las enfermedades cardiovasculares, aunque desde el año 2000 es la primera causa de muerte en los hombres (REDECAN, 2021). Se estima que la mortalidad por cáncer es de 297,8 por 100.000 personas por año entre los varones y 186,7 por 100.000 personas por año entre las mujeres (SEOM, 2020)

Según datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) la mayoría de los nuevos casos se diagnostican en personas de 65 años o más (61%) y el 57,5% de ellos son hombres. La mayor incidencia se observa en el cáncer colorrectal y junto a los cánceres de próstata, mama, pulmón y vejiga urinaria suman el 59% de todos los nuevos casos de cáncer¹ en España. Entre los varones, el cáncer de próstata es el que tiene mayor incidencia con 35.746 nuevos casos esperados en 2021. Por su parte, entre las mujeres el mayor número de nuevos casos se observa en el cáncer de mama. En las tablas 1, 2 y 3 se presentan los cinco tumores con mayor incidencia en España en ambos sexos y discriminado entre mujeres y hombres.

Tabla 1: Proyecciones de casos incidentes de cáncer. Ambos sexos. 2021.
Casos totales: 276.239

TUMOR	CASOS NUEVOS	% DEL TOTAL	% ACUMULADO
Colorrectal	43.581	15,78	15,78
Próstata	35.764	12,95	28,73
Mama	33.375	12,08	40,81
Pulmón	29.549	10,70	51,51
Vejiga urinaria	20.613	7,46	58,97

Fuente: Elaboración propia a partir de REDECAN, 2021.

https://redecan.org/redecan.org/es/Informe_incidencia_REDECAN_2021.pdf

¹ No incluye piel no melanoma.

Tabla 2: Proyecciones de casos incidentes de cáncer. Mujeres. 2021.
Casos totales: 117.372

TUMOR	CASOS NUEVOS	% DEL TOTAL	% ACUMULADO
Mama	33.375	28,43	28,43
Colorrectal	17.903	15,25	43,68
Pulmón	7.791	6,64	50,32
Cuerpo uterino	6.923	5,90	56,22
Vejiga urinaria	4.035	3,44	59,66

Fuente: Elaboración propia a partir de REDECAN, 2021.

https://redecán.org/redecán.org/es/Informe_incidencia_REDECAN_2021.pdf

Tabla 3: Proyecciones de casos incidentes de cáncer. Hombres. 2021.
Casos totales: 158.867

TUMOR	CASOS NUEVOS	% DEL TOTAL	% ACUMULADO
Próstata	35.764	22,51	22,51
Colorrectal	25.678	16,16	38,67
Pulmón	21.578	13,58	52,25
Vejiga urinaria	16.578	10,43	62,68
Cavidad oral y faringe	5.725	3,60	66,28

Fuente: Elaboración propia a partir de REDECAN, 2021.

https://redecán.org/redecán.org/es/Informe_incidencia_REDECAN_2021.pdf

La mortalidad del cáncer en España ha experimentado un fuerte descenso en las últimas décadas y el país no ha sido ajeno al aumento de la tasa de supervivencia por cáncer en Europa. La supervivencia promedio a 5 años es del 53%, cifra comparable a la de los países de la región. A pesar de que los tumores han sido la segunda causa de muerte en España en 2018 (26,4% de los fallecimientos) después de las enfermedades del sistema circulatorio (28,3% de las muertes), los fallecimientos originados por tumores han disminuido un 1,3% en 2018 (SEOM, 2020)

Estas tendencias reflejan las mejoras en la supervivencia de los pacientes con tumores debido a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz y los avances terapéuticos (aunque estos últimos, particularmente relevantes en los últimos años, se reflejarán más fidedignamente en los datos epidemiológicos de los próximos años).

Introducción a la oncología de precisión

Durante muchos años el tratamiento del cáncer ha estado condicionado exclusivamente por el sitio de origen del tumor, la histología y el estadio de la enfermedad. Pero en la actualidad asistimos a un cambio disruptivo en la elección del tratamiento de acuerdo con la expresión o no de ciertas características genómicas en pacientes con una misma estirpe tumoral. Es así que, a partir de la expresión de esas características genómicas, denominadas biomarcadores, puede seleccionarse un tratamiento diferente para dos personas que padecen el mismo tumor.

Existen diferentes definiciones de los biomarcadores, pero todas ellas comparten una característica común: proporcionan información para tomar mejores decisiones en salud. En el año 1998 el Biomarkers Definitions Working Group (2001) del National Institute of Health (NIH) de Estados Unidos definió a un biomarcador o marcador biológico como “una característica que puede ser objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales o patológicos, o como un indicador de respuesta farmacológica”. El International Programme on Chemical Safety (WHO, 2001) estableció que un biomarcador era “cualquier sustancia, estructura, o proceso que pueda medirse en el cuerpo o en sus productos y pueda influir o predecir la incidencia de un resultado o enfermedad”. Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, 2020) define a los biomarcadores como “una molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros fluidos corporales o tejidos que se pueden utilizar para monitorizar procesos y enfermedades en seres humanos y animales”.

A pesar de que muchos biomarcadores tienen más de un uso clínico, es posible clasificar globalmente los biomarcadores moleculares en cuatro grupos, de acuerdo con su uso en la práctica clínica (Ruiz Romero, 2010):

- **Biomarcadores con valor diagnóstico**, que permiten identificar pacientes con una patología concreta. Sirven para discernir individuos sanos y enfermos.
- **Biomarcadores con capacidad predictiva**, los cuales predicen el riesgo de sufrir una patología en el futuro.
- **Biomarcadores con utilidad pronóstica**, que proveen información sobre el posible curso de la enfermedad.
- **Biomarcadores de respuesta**, que permiten predecir cómo responderá un paciente a un tratamiento concreto.

Los biomarcadores de respuesta permiten predecir cuáles de las opciones de tratamiento resultan más eficaces y seguras para un grupo de pacientes y al mismo tiempo, reconocer a aquellas otras personas que no se beneficiarán de esa misma opción terapéutica. Ello resulta de gran utilidad para los oncólogos ya que pueden identificar subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento específico (ASEBIO, 2017), pero, sobre todo, resulta de

gran utilidad para los pacientes oncológicos. No solo porque los resultados probablemente serán diferentes en función de la elección del mejor tratamiento para su enfermedad, sino también, porque se previene la exposición a medicamentos que no serán útiles, con la consiguiente reducción en las posibilidades de desarrollar eventos adversos relacionados con los medicamentos y el retraso en el acceso al tratamiento más beneficioso.

Esta manera de abordar el tratamiento del cáncer se enmarca en la denominada Medicina de Precisión, la cual considera la variabilidad individual en los genes, ambiente y estilo de vida de cada persona (Garrido, 2018). La Medicina de Precisión favorece que los pacientes reciban tratamientos personalizados, con una mayor eficacia y menor toxicidad que los tratamientos convencionales (Rodríguez-Lescure, 2020). Se trata, según González Larriba (2017) de “identificar qué aproximación diagnóstico-terapéutica será la más efectiva y en que pacientes, basados en los conocimientos moleculares”.

Según la Revisión Anual de Genómica y Genética Humana de Williams (2019), la Medicina de Precisión es la provisión de cuidados para enfermedades que pueden diagnosticarse con precisión, cuyas causas se entienden y que, en consecuencia, pueden tratarse con terapias basadas en reglas que son previsiblemente eficaces. Según este concepto, la medicina de precisión es opuesta al empirismo, al abordaje mediante prueba y error.

Aunque en ocasiones los conceptos de medicina de precisión, estratificada, personalizada e individualizada se emplean de forma intercambiable, se reconocen diferentes modalidades de medicina de precisión (Pi Corrales, 2019; ESMO, 2013; Williams, 2019):

- **Medicina estratificada:** Se caracteriza por la segmentación de la población de pacientes con un determinado tipo tumoral anatómico-histológico en estratos definidos por biomarcadores (perfil molecular del tumor). La medicina estratificada se caracteriza por la estrecha relación y dependencia entre el diagnóstico y la terapia farmacológica.
- **Medicina personalizada:** Consiste en la posibilidad de administrar el tratamiento adecuado basándose en las características de cada tumor y la genética de cada persona empleando tratamientos dirigidos para eliminar células cancerosas con eficacia. Puede describirse como: “el medicamento apropiado para el paciente adecuado en el momento oportuno.”

La medicina personalizada se suele considerar como un cambio de rumbo reemplazando a la “talla única que vale para todos” por una atención sanitaria que se basa en las características biológicas individuales en un contexto sociocultural y ambiental específico. La medicina personalizada se sustenta en dos puntos clave: a) La atención se centra en los resultados de salud, y b) los resultados son definidos por el paciente, tanto los positivos como los negativos.

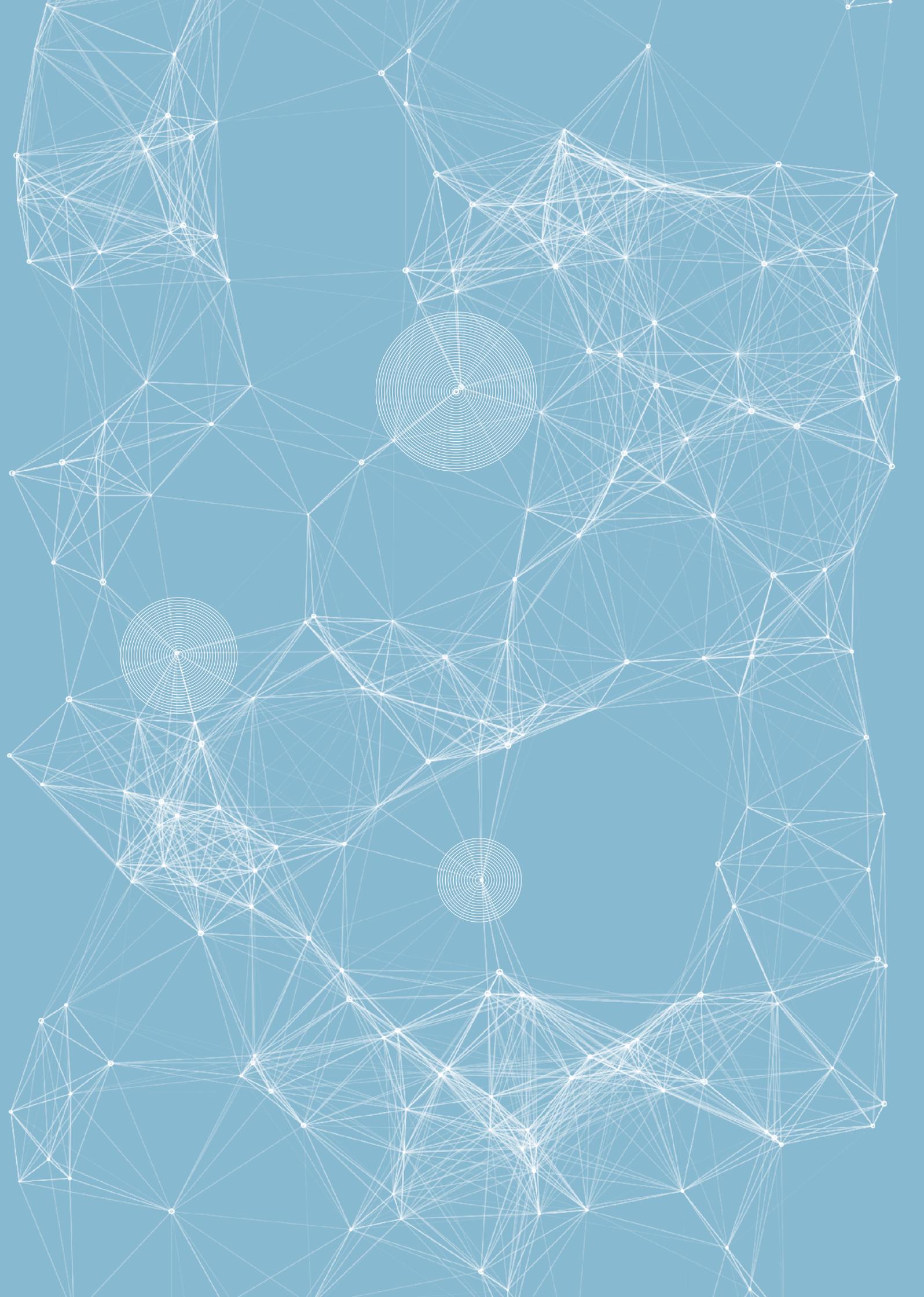
- **Medicina individualizada:** Son medicamentos fabricados para un paciente único. Un ejemplo serían las terapias CAR-T, un medicamento personalizado que se fabrica a la medida de cada paciente.

La oncología de precisión es una herramienta que pretende mejorar los resultados de salud de los pacientes con cáncer, pero es también una herramienta que contribuye a un uso racional de los recursos sanitarios y favorece la sostenibilidad del sistema de salud (Garrido, 2018). En gran medida, la aportación de la oncología de precisión a la sostenibilidad del sistema de salud se debe a la capacidad de los biomarcadores para identificar pacientes que no se bene-

ficiarán de determinados medicamentos o que podrían desarrollar toxicidad severa por el uso de un tratamiento farmacológico (Horgan et al., 2020).

La novedad de la Medicina de Precisión no es el abordaje individualizado de un tratamiento, sino que la individualización se basa en la genómica y que la misma es accesible en la práctica diaria de muchos centros asistenciales (Peiró, 2019).

Es de destacar que las diferencias en las respuestas individuales a los tratamientos no dependen exclusivamente de la presencia de determinados biomarcadores, sino también, de factores ambientales (como la alimentación o el tabaquismo), la edad o la interacción con otros fármacos. Allí radica otro de los grandes desafíos que enfrentan los sistemas de salud, el de identificar el verdadero valor agregado de los biomarcadores sobre la respuesta a los tratamientos y con ello, sus resultados clínicos.



Identificación de biomarcadores genómicos predictivos para decidir la conducta terapéutica y los medicamentos asociados a la expresión de cada uno de los biomarcadores

El listado de biomarcadores predictores de respuesta crece año tras año y supone a priori la posibilidad de contar con más elementos para tomar las decisiones más adecuadas en cada caso. La combinación entre un test diagnóstico, como los BMK, y el o los medicamentos asociados se denomina Companion Diagnostic (CDx). Este grupo de tecnologías incluye test diagnósticos que colaboran en la toma de decisiones, al identificar pacientes en los cuales es probable que determinado tratamiento sea más efectivo o seguro (Byron, 2014) y su mayor aportación radica en seleccionar el medicamento más apropiado para un paciente determinado (EPEMED, 2014). El test ayuda al profesional de la salud a determinar en qué casos un determinado tratamiento tiene potencialidad de producir beneficios terapéuticos y cuándo puede convertirse en un riesgo para su salud.

Los CDx aportan una valiosa información diagnóstica y aumentan la efectividad de los tratamientos a partir de la estratificación de los pacientes respondedores. La información diagnóstica que generan los CDx no solo ayuda a identificar los mejores candidatos para recibir un determinado medicamento, sino que además reducen el daño al disminuir la ocurrencia de eventos adversos en los pacientes no respondedores (Alianza Europea por la Medicina Personalizada, 2015)

El mercado de los CDx ha crecido notablemente en los últimos años. En el año 2006 había 5 combinaciones medicamento/tecnología diagnóstica que cumplía los criterios definidos por la FDA, todas ellas destinadas a la oncología. En 2012, el número había ascendido a 63 combinaciones (Agarwal, Ressler y Snyder, 2015) y no estaban destinadas exclusivamente a oncología. Si bien la oncológica continúa siendo la de mayor desarrollo en CDx, actualmente existen desarrollos destinados a Fibrosis Quística, VIH o Déficit Severo del Crecimiento.

A continuación, se presenta un listado parcial de biomarcadores predictores de respuesta y los medicamentos asociados a los mismos. En dicha tabla se incluyen los BMK asociados al uso de un grupo de medicamentos en diferentes tipos tumorales. Cabe aclarar que no se trata solamente de presentar los CDx sino que aquí se identifican aquellos BMK necesarios para tomar la mejor decisión en cada caso, lo cual incluye en ocasiones confirmar el resultado negativo de determinados biomarcadores.

Tabla 4: Listado de Biomarcadores predictores de respuesta.

CÁNCER	BMK	MEDICAMENTO
Adenocarcinoma pancreático	BRCA	Olaparib
Carcinoma Células Renales	PD-L1	Avelumab
Carcinoma endometrial	dMMR	Lenvatinib, pembrolizumab
	MSI-H	Lenvatinib, pembrolizumab
Carcinoma escamoso de cabeza y cuello	PD-L1	Pembrolizumab
Carcinoma Urotelial	PD-L1	Atezolizumab, pembrolizumab
	FGFR	Erdafitinib
Cérvix	PD-L1	Pembrolizumab
Colangiocarcinoma	FGFR2	Pemigatinib
	BRAF	Encorafenib, dabrafenib, trametinib
	dMMR	Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab
	DPYD	5 Fluoruracilo, capecitabina
	EGFR	Cetuximab, panitumumab
	MSI-H	Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab
	RAS (KRAS-NRAS)	Cetuximab, panitumumab, regorafenib, tipiracil+trifluridina
	UGT1A1	Irinotecán
Cáncer de pulmón células no pequeñas (CPCNP)	ALK	Alectinib, atezolizumab, brigatinib, ceritinib, crizotinib, ipilimumab, lorlatinib, nivolumab, pembrolizumab
	BRAF	Trametinib, dabrafenib
	EGFR	Afatinib, atezolizumab, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, ipilimumab, nivolumab, osimertinib, pembrolizumab, ramacicumab
	MET	Capmatinib
	PD-L1	Atezolizumab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab
	RET	Selpercatinib
	ROS1	Crizotinib, entrectinib
Enfermedad de Erdheim-Chester	BRAF	Vemurafenib
Esófago	PD-L1	Pembrolizumab
Gástrico	PD-L1	Pembrolizumab
	HER2	Tipiracil + Trifluridina, trastuzumab
GIST	PDGFRA	Avapritinib
	KIT(CD117)	Imatinib

Leucemia promielocítica aguda	PML-RAR α	Tretinoína, trióxido de arsénico
Linfoma anaplásico de células grandes	TNFRSF8 (CD30)	Brentuximab Vedotin
Linfoma cutáneo de células T	CD25/IL2RA	Denileukin Diftitox
Linfoma no Hodgkin	MS4A1 (CD20)	Rituximab , tositumomab
Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	TPMT	6-mercaptopurina, tioguanina
	Ph+	Imatinib, vincristina
Leucemia linfática crónica (LLC)	del(17P)	Ibrutinib
	MS4A1 (CD20)	Obinutuzumab, rituximab
Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	IDH2	Enasidenib
	CD33	Gemtuzumab Ozogamicin
	FLT3	Gilteritinib, midostaurina
	IDH1	Ivosidenib
Leucemia Mieloide Crónica (LMC)	Ph+	Bosutinib , dasatinib, imatinib, nilotinib, omacetaxina mepesuccinat, ponatinib
	UGT1A1	Nilotinib
	BRCA	Olaparib, talazoparib
Mama	ESR	Abemaciclib, alpelisib, anastrozol, everolimus, exemestano, fulvestrant, goserelin, lapatinib, letrozol, olaparib, palbociclib, ribociclib, tamoxifeno, toremifeno
	HER2	Abemaciclib, Ado-Trastuzumab Emtansina, alpelisib, everolimus, Fam-Trastuzumab Deruxtecán-xki, fulvestrant, lapatinib, neratinib, olaparib, palbociclib, pertuzumab, ribociclib, talazoparib, trastuzumab, tucatinib
	PD-L1	Atezolizumab
	PIK3CA	Alpelisib
	KIT	Imatinib
Mastocitosis sistémica agresiva	KIT	Imatinib
Melanoma	BRAF	Binimetinib, cobimetinib, dabrafenib, encorafenib, trametinib, vemurafenib
Ovario	BRCA	Niraparib, olaparib, rucaparib
Próstata	HRR	Olaparib
	BRCA	Rucaparib
Sarcoma del estroma gastrointestinal	C-Kit	Imatinib
Síndrome Hipereosinofílico / Leucemia Eosinofílica Crónica	FIP1L1-PDGFR α	Imatinib
Síndrome Mielodisplásico / Síndrome Mieloproliferativo	PDGFRB	Imatinib
Tiroides	BRAF	Dabrafenib , trametinib
	RET	Selpercatinib
Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos	SSTR	Lutetium Dotatate Lu-177

Fuente: Elaboración propia a partir de Patel 2016 (doi: 10.2147/PGPM.S62918), LuCE 2020 (<https://www.lungcancereurope.eu/wp-content/uploads/2020/02/LUCE-POSITION-PAPER-English.pdf>) y FDA (2020) <https://www.fda.gov/media/124784/download>

Una de las maneras de identificar múltiples variantes genómicas es a través del Next Generation Sequencing (NGS) que permite la secuenciación de millones de fragmentos de ADN de forma paralela y mejora la eficiencia del proceso diagnóstico (Paasinen-Sohns, 2017).

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) tiene su Grupo de Investigación Traslacional y Medicina de Precisión que ya están desarrollando recomendaciones en Medicina de Precisión y Biomarcadores (ESMO, Sin Fecha). Específicamente, entre agosto de 2019 y enero de 2021, estos grupos de trabajo de ESMO han publicado siete recomendaciones sobre este tema. Ellas son:

- **Métodos estándar para detectar fusiones y mutaciones en el gen RET en la práctica diaria y la investigación clínica** (Belli et al., 2021): La activación aberrante del gen RET es crítico para el crecimiento y el desarrollo de algunos tumores sólidos, y los nuevos inhibidores selectivos del gen RET tienen un perfil de actividad y toxicidad favorable en los tumores sólidos con alteraciones en el gen RET. Por ello, el Grupo de Investigación Traslacional y Medicina de Precisión desarrolló una serie de recomendaciones para identificar las técnicas óptimas que permitan detectar esas alteraciones RET. Entre las recomendaciones, destacan dos: 1) la posibilidad de utilizar FISH o RT-PCR en aquellos tumores en los cuales las fusiones o mutaciones RET son altamente recurrente, y 2) utilizar paneles amplios para identificar fusiones RET que permitan la detección de una manera histotipo-agnóstica en los raros casos de cánceres con fusión del oncogen reorganizados.
- **Biomarcadores predictivos para el déficit de recombinación homóloga y el beneficio de los fármacos inhibidores del PARP (iPARP) en el cáncer de ovario** (Miller et al., 2020): El déficit de recombinación homóloga es una característica frecuente del carcinoma seroso de alto grado de ovario, trompas de Falopio y peritoneal y esa característica se asocia con una sensibilidad al tratamiento con inhibidores PARP. El grupo de trabajo de ESMO considera que, si bien los test actuales son útiles para predecir el beneficio de los inhibidores PARP, se necesitan de manera urgente mejores biomarcadores para identificar el estado de la recombinación homóloga para estratificar el manejo de este grupo de tumores.
- **Uso de técnicas de secuenciación masiva (NGS) para pacientes con cáncer metastásico** (Mosele et al., 2020): SI bien es sabido que la secuenciación masiva permite secuenciar un alto número de nucleótidos en un corto período de tiempo y a un coste asequible, no hay recomendaciones de Sociedades Científicas sobre su uso en la práctica oncológica. En base a la evidencia disponible, ESMO ha generado diferentes recomendaciones de acuerdo a los tipos tumorales:
 - En el caso de muestras tumorales en cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, cáncer de próstata, cáncer de ovario y colangiocarcinoma, sugiere el uso de NGS si añaden un coste adicional aceptable en comparación con los paneles pequeños.
 - En cáncer de colon, la secuenciación masiva podría ser una alternativa a la PCR.
 - Se recomienda realizar el test de carga mutacional tumoral (TMB, por sus siglas en inglés) en cáncer de cuello uterino, tumores neuroendocrinos bien y moderadamente diferenciados, cáncer de glándulas salivales, cáncer de tiroides y cáncer de vulva, como predictor de respuesta a pembrolizumab en estos tumores.

- **Predictores de neoantígenos para mejorar el beneficio clínico** (De Mattos-Arruda et al., 2020). Se ha demostrado que las vacunas personalizadas contra el cáncer basadas en neoantígenos y las terapias con células T estimulan la inmunidad del huésped contra las células tumorales. Pero se necesita optimizar y estandarizar la identificación de neoantígenos, así como su administración como inmunoterapia para aumentar las respuestas de células T específicas del tumor y, por tanto, la eficacia clínica de las inmunoterapias oncológicas actuales.
- **Métodos estándar para detectar fusiones NTRK en la práctica diaria y la investigación clínica** (Marchio et al., 2019). Las fusiones de NTRK1, NTRK2 y NTRK3 están presentes en distintas estirpes tumores y esas fusiones son biomarcadores para el uso de inhibidores de la Tirosina Quinasa. Por ello resulta relevante desarrollar enfoques que permitan optimizar la detección de estos genes de fusión. ESMO ha generado recomendaciones diferentes, de acuerdo con la prevalencia de las fusiones NTRK:
 - En los tumores en los que las fusiones NTRK son altamente recurrentes, los paneles de secuenciación basados en FISH, RT-PCR o ARN se pueden utilizar como técnicas confirmatorias.
 - En poblaciones donde las fusiones NTRK son poco frecuentes, se debería comenzar por una secuenciación en primera línea o el cribado por inmunohistoquímica, seguida de la secuenciación de casos positivos.
- **Pruebas de inestabilidad a microsatélites para la inmunoterapia en el cáncer, y su relación con la expresión PD-1/PD-L1 y la carga mutacional tumoral** (Luchini et al., 2019): La inestabilidad a microsatélites es un biomarcador de tumores con defectos en la reparación de bases del ADN mal apareadas (dMMR, por sus siglas en inglés). Junto con el test de carga mutacional tumoral (TMB) y la expresión PD-1/PD-L1, desempeñan un papel como biomarcador predictivo para la inmunoterapia. ESMO ha realizado una Revisión Sistemática con el fin de identificar las mejores prácticas para detectar el dMMR en la práctica clínica, donde evidenció que existe un fuerte acuerdo en que el uso del NGS y la combinación del test de inestabilidad a microsatélite junto al TMB puede ser herramientas decisivas para seleccionar pacientes para inmunoterapia en tumores comunes o raros que no pertenezcan al espectro del Síndrome de Lynch.
- **Análisis centrado en la línea germinal** (Mandelker et al., 2019): Es cada vez más común el uso de grandes paneles para realizar la secuenciación de tumores, pero a menudo no queda claro el origen somático o germinal cuando se quieren identificar genes de susceptibilidad al cáncer. El Grupo de Trabajo de ESMO ha generado recomendaciones sobre análisis centrados en la línea germinal de datos de secuenciación, indicaciones para pruebas de seguimiento de la línea germinal y orientación sobre la información y el consentimiento de los pacientes.



Acceso a los biomarcadores predictores de respuesta en oncología

Una vez que se aprueba el uso de los biomarcadores predictores de respuesta en oncología y los medicamentos asociados a los mismos, el verdadero desafío para los sistemas de salud es garantizar un acceso equitativo.

El primer paso que debe atravesar cualquier medicamento para acceder al mercado español es tener la aprobación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) o por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), aunque no puede ser comercializado en España hasta que se fije el precio. AEMPS es la encargada de generar el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT), en el que se analiza el valor añadido de los nuevos medicamentos frente a las opciones terapéuticas disponibles. El IPT es una herramienta fundamental para la posterior definición del precio, tarea que está a cargo de la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos. Finalmente, se determina su inclusión o no en la Cartera de Servicios del SNS (Rodríguez-Lescure, 2020).

En el caso de los productos de diagnóstico in vitro (IVD, por sus siglas en inglés), el fabricante que quiera comercializar esos productos en Europa debe presentarlos a un organismo de evaluación europeo (llamados Organismos Notificados). Si el resultado de la evaluación es favorable, el Organismo Notificado emite un certificado de conformidad (con el Marcado CE), lo que permite que ese producto pueda comercializarse en todos los países de la Unión Europea (UE) sin necesidad de nuevas evaluaciones (AEMPS, 2014). En España, AEMPS es el único organismo autorizado para evaluar IVD.

En España, el proceso de acceso al mercado para los IVD es complejo y no está centralizado, como sí lo está en Inglaterra y en Francia (ASEBIO, 2019). Las CCAA tienen su propia capacidad decisora y no todas evalúan los mismos aspectos para determinar la inclusión de un IVD en su Cartera de Servicios (ASEBIO, 2019; Martínez Sesmero, 2018).

Todas las CCAA realizan, en mayor o menor medida, pruebas genéticas y anatomo-patológicas que se engloban dentro de la práctica de la Medicina Personalizada de Precisión (MPP) a nivel asistencial. La oferta de estos análisis está muy fragmentada y son los propios servicios de los hospitales los que manejan y gestionan sus propias carteras de servicios (Fundación Instituto Roche, 2019a). La distribución del número de pruebas por año y hospital varía considerablemente, especialmente para las pruebas que requieren de un equipamiento técnico y humano muy especializado como es el caso de la tecnología Next Generation Sequencing (NGS)



Barreras actuales en el acceso

Se entiende por acceso a servicios de salud el proceso mediante el cual puede lograrse que una necesidad de atención se satisfaga completamente (Mejía-Mejía, 2007). Son muchos los momentos en el proceso de atención de los pacientes oncológicos donde potencialmente pueden surgir barreras que afecten el acceso a los biomarcadores predictores de respuesta y a sus medicamentos asociados. Con el objetivo de describir en detalle cada una de esas barreras, se las ha agrupado en función del aspecto más relevante que condiciona el acceso de los pacientes a las tecnologías sanitarias que necesita.

BARRERAS RELACIONADAS CON EL PROCESO DE EVALUACIÓN, IMPLEMENTACIÓN Y FINANCIACIÓN DE LOS BMK

En España *no existe un procedimiento estandarizado ni un marco regulatorio específico* para la evaluación, implementación y financiación de los biomarcadores en la práctica clínica (SEOM, 2019). Incluso en muchos casos hay una falta de mecanismos claros para la toma de decisiones. Esta situación no es exclusiva de España, se han evidenciado notables diferencias en el acceso en diferentes países europeos dependientes del proceso para la definición del reembolso de estas tecnologías diagnósticas (Horgan et al., 2020). Sin embargo, resulta alentador el cada vez mayor interés que tiene este tema en el ámbito sanitario y también político del país. Ello se ha visto coronado con la Ponencia de estudio sobre genómica, constituida en el seno de la Comisión de Sanidad, Consumo y Bienestar Social del Senado el 8 de marzo de 2017 y cuyo dictamen fue aprobado por unanimidad el 15 de enero de 2019 (Senado, 2019). En ella, varios referentes del sector sanitario han compartido su perspectiva sobre el tema y la necesidad de un abordaje de la genómica y la medicina de precisión como una cuestión de Estado (Pi Corrales, 2019).

A continuación, se presentan los conceptos más relevantes de los diferentes ponentes:

- Se considera necesaria la elaboración de una Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud, que posicione a España en la vanguardia de la sanidad, con planes y objetivos a corto, medio y largo plazo para los próximos diez años. Dicha Estrategia se deberá elaborar en el marco del Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, con pleno respeto a las competencias de las Comunidades Autónomas y deberá contar con un presupuesto específico.

- La Estrategia deberá asegurar la incorporación de la Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión en la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud en el ámbito de la atención primaria y atención hospitalaria, con criterios de coordinación, refuerzo de la capacidad de prevención y mejora continua de la asistencia y de los resultados clínicos en la salud de los pacientes; todo ello en base a la evidencia científica contrastada. Sus principios rectores serán la excelencia en la calidad, la garantía de la equidad y la búsqueda de la sostenibilidad.
- La Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud deberá incorporar objetivos para asegurar la secuenciación genómica de los pacientes con enfermedades raras y de sus familiares; de los pacientes con neoplasias y de sus familiares, de los pacientes psiquiátricos y de otras patologías en las que, con evidencia científica, se considere beneficioso para la salud.

De igual forma, deberá valorarse el desarrollo paulatino de objetivos de secuenciación masiva en patologías con múltiples pequeñas variaciones genéticas. Asimismo, deberá integrarse la información generada con los datos clínicos almacenados en la historia clínica electrónica.

- Los poderes públicos habrán de asegurar que los procesos de actualización e incorporación a la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud de las innovaciones de la Medicina Genómica referidas a biomarcadores y otros métodos de diagnóstico, nuevos medicamentos y terapias, se realicen mediante procedimientos transparentes, ágiles y basados en evidencias. Dichos procesos se orientarán a la sostenibilidad económica del Sistema Nacional de Salud, evitando los precios abusivos, desde la obligación ética y legal de asegurar la transparencia de costes y de beneficios empresariales, y contarán con la participación de organizaciones profesionales y de pacientes. Se trabajará para la incorporación de los estudios genéticos de la *Human Genetics Commission* del Reino Unido.

Los biomarcadores no están en la cartera común de servicios a nivel nacional, por lo que cada comunidad autónoma, incluso cada hospital, los van incorporando de forma diferente (SEOM, 2019). En dicho estudio sobre el acceso a fármacos y biomarcadores en oncología realizado por SEOM se identificó que el 84% de los centros o bien no tiene una comisión u órgano establecido donde se tomen las decisiones para el acceso a biomarcadores de respuesta a fármacos, o no se dispone de información al respecto. Cuando sí existe una comisión u órgano que toma estas decisiones, en casi en todos los casos es uno de los siguientes: Comités de Tumores o de Patología Molecular, Comisiones de Tumores o de Genética.

Son muchas las diferencias en el *ámbito en el que se toman las decisiones* relacionadas con el acceso a fármacos en las distintas CCAA, si bien hay una tendencia a la mayor centralización a nivel autonómico. En el caso de Asturias, Islas Baleares, Cantabria, Comunidad Valenciana, Galicia, La Rioja, Navarra y el País Vasco las decisiones se toman siempre a nivel autonómico. En Castilla-La Mancha y la Comunidad de Madrid, por su parte, las decisiones se toman a nivel hospitalario o de área sanitaria, mientras que en el resto de las CCAA es variable.

En los sistemas de salud fragmentados y segmentados, la inequidad se genera justamente a partir de la diferente cobertura que tienen los subsectores (público, privado) de un mismo sistema de salud. Pero en el caso de España, que cuenta con un sistema sanitario público universal, la inequidad viene dada fundamentalmente por el desigual acceso entre Comunidades Autónomas e incluso entre los hospitales de una misma autonomía (Martínez Sesmero, 2018).

BARRERAS TECNOLÓGICAS

La medicina de alta complejidad requiere de una serie de requerimientos que la diferencian de otras áreas relacionadas con el proceso de atención de los pacientes.

a. Coste de las tecnologías

Los medicamentos que se utilizan en el marco de la oncología de precisión suelen tener un elevado coste y también lo tienen las tecnologías diagnósticas requeridas para identificar el candidato más adecuado para un medicamento específico. Según datos de SEOM (2013) los fármacos oncológicos representaban en ese momento el 23% del coste total del abordaje del cáncer y el 7,1% del gasto farmacéutico en España.

El desafío para los sistemas de salud es analizar el coste global del manejo de la enfermedad, su impacto sobre los resultados de los pacientes y no solo el coste unitario del biomarcador o del medicamento. La falta de estudios de coste-efectividad de los test de secuenciación es una de las barreras actuales para su incorporación en la cartera de servicios ya que los tomadores de decisión tienen pocas herramientas para decidir.

b. Laboratorios capacitados

El procesamiento de las muestras biológicas en búsqueda de los biomarcadores predictores de respuesta requiere de capacidades profesionales y un equipamiento de alta complejidad. No todos los laboratorios disponen del equipamiento necesario y los profesionales con la experiencia necesaria para desarrollar esta tarea, por lo que es clave identificar aquellos laboratorios que cuentan con las condiciones necesarias y organizar una red coordinada y jerarquizada que permita dar respuesta a las demandas a nivel autonómico e incluso a nivel nacional.

Los profesionales tienen un rol relevante en este proceso por lo que es necesario implementar estrategias de formación que permita aumentar el número de profesionales capacitados para realizar este tipo de procedimientos.

c. Traslación de los resultados a la práctica clínica

Para lograrlo es necesario contar con una mayor cantidad de biomarcadores calificados como “marcadores válidos” por las agencias reguladoras. Una herramienta para

aumentar el número de marcadores válidos en la práctica clínica es la realización de ensayos clínicos prospectivos para validar los biomarcadores que se proponen como predictores de respuesta a determinados medicamentos (Ruiz Romero, 2010). Es cierto que la realización de ensayos clínicos aumenta los plazos para conocer la verdadera validez del BMK y el coste asociado a ello, pero es una manera de robustecer el proceso a fin de identificar aquellos biomarcadores capaces de seleccionar pacientes que se beneficiarán con un medicamento concreto.

BARRERAS FINANCIERAS

Los medicamentos innovadores que se requieren para el tratamiento de los tumores suelen tener un elevado coste, así como los biomarcadores que predicen la respuesta a los mismos. En la actualidad, las compañías farmacéuticas tienen un papel determinante en la financiación y, por tanto, en el acceso a los biomarcadores/indicaciones. Según el estudio de SEOM (2019), en más del 50% de los centros para, al menos, alguno de los biomarcadores, la financiación procede de distintas compañías farmacéuticas. En el resto de los casos, no ha sido posible determinar los porcentajes correspondientes a determinaciones realizadas con fondos públicos y con fondos privados. Esta dependencia de la industria farmacéutica no incluye solamente la financiación de los biomarcadores sino, en ocasiones, el establecimiento de centros de referencia.

En el caso de los hospitales privados, una de las principales barreras está dada por la falta de cobertura por parte de las aseguradoras privadas.

BARRERAS RELACIONADAS CON EL PROCESO DE ATENCIÓN

Son varios los eslabones del proceso de atención de un paciente con cáncer que pueden colaborar o, por el contrario, entorpecer el acceso oportuno a los medicamentos y a los biomarcadores predictores de respuesta. La pandemia de COVID-19 ha empeorado aún más las cosas, tanto por el retraso en el acceso a prestaciones diagnósticas imprescindibles (como la colonoscopia para el diagnóstico del cáncer colorrectal) como las demoras en los tratamientos médicos de aquellos pacientes con diagnóstico confirmado.

Las barreras en el proceso de atención se pueden agrupar en las siguientes categorías:

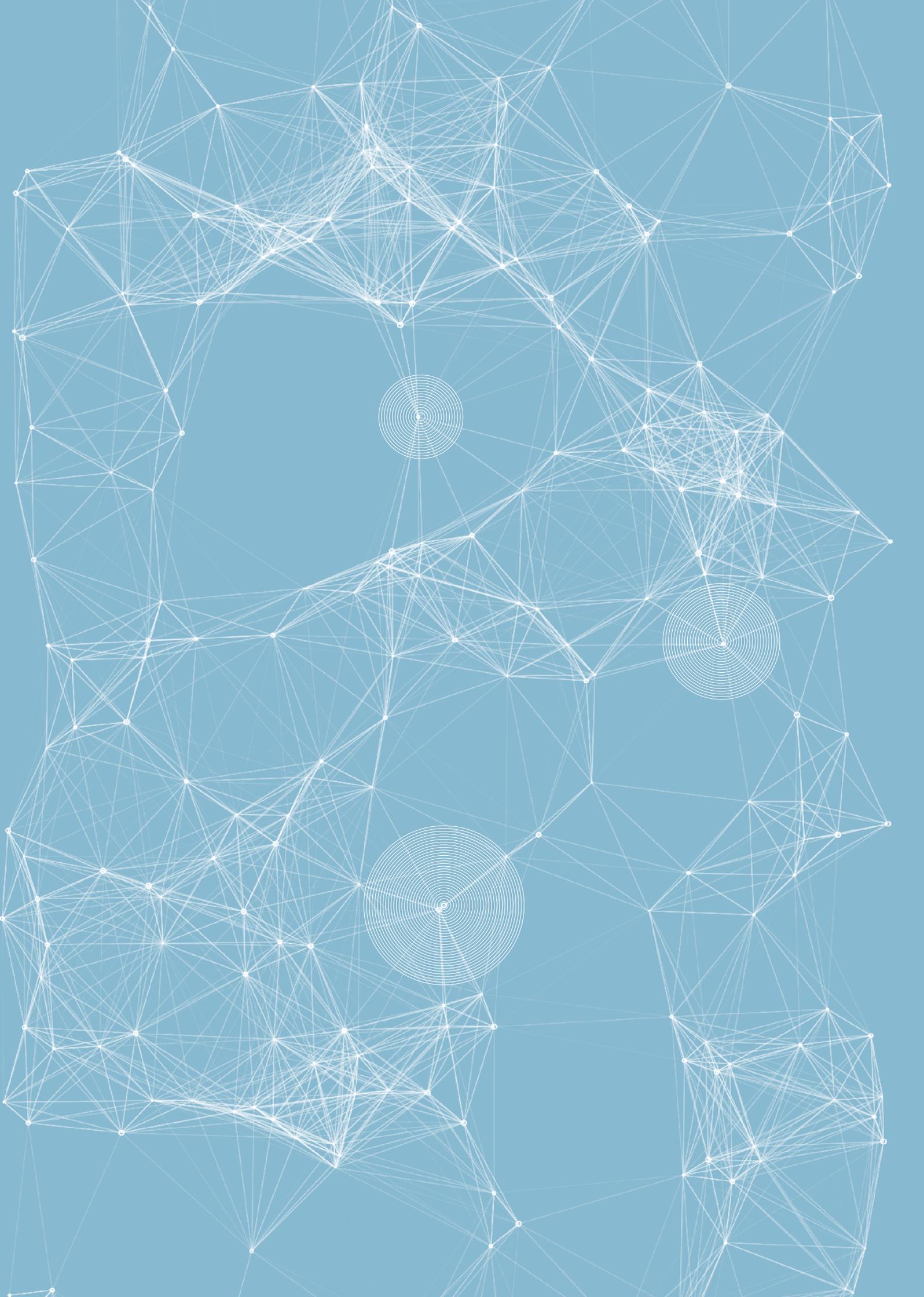
- a. **Retraso en la derivación al médico especialista hospitalario:** El médico de atención primaria suele ser el primer eslabón en la cadena diagnóstica de una enfermedad neoplásica. Pero en aquellos casos con sospecha fundada, la oportuna derivación al médico especialista hospitalario redundaría positivamente en la confirmación del diagnóstico y el inicio del tratamiento. La COVID ha alargado sustancialmente la demora en el acceso a las primeras consultas de atención especializada, como lo demuestra el último informe del Sistema de Información de Listas de Espera del Sistema Nacional de Salud (Ministerio de Sanidad 2020).

- b. Demoras para la realización de estudios diagnósticos:** En varios países europeos, entre los cuales se encuentra España, hay entre 2 y 3 semanas de demora en promedio entre la primera consulta en el hospital y el primer procedimiento diagnóstico. También hay retrasos en el acceso al diagnóstico molecular, con más de 2 semanas en países como España, Francia, Alemania y Portugal (LuCE, 2020).
- c. Tiempos para la obtención de los resultados:** El tiempo medio de respuesta desde la solicitud de determinación de los biomarcadores hasta la disponibilidad del resultado varía significativamente entre biomarcadores, CCAA y Hospitales. El principal condicionante del plazo que transcurre desde la solicitud hasta la obtención de los resultados es el lugar donde se realizan las determinaciones. En los centros que externalizan estas determinaciones, el tiempo medio que se tarda hasta obtener una respuesta es notablemente mayor que en aquellos hospitales en los que la determinación se lleva a cabo en la propia institución (SEOM, 2019). En algunos casos, estas diferencias pueden ser de hasta 90 días.
- d. Variabilidad en la práctica médica (VPM):** Se denomina variabilidad en la práctica médica a las variaciones sistemáticas en la utilización de un procedimiento médico o quirúrgico o en los resultados de salud, una vez se descartan las diferencias entre las poblaciones o los pacientes (Bernal Delgado, Sin Fecha). Esta situación representa un problema en sí mismo, tanto por el acceso a prestaciones que el paciente no requiere (situación denominada *sobreutilización inadecuada*) como por la falta de acceso a intervenciones de probada eficacia (conocida como *subutilización inadecuada*).

Reducir la variabilidad en la práctica médica constituye una herramienta de gestión para reducir inequidades, porque intenta garantizar que todo aquel que presente criterios para recibir determinada prestación pueda acceder a ella y viceversa, constituyendo un elemento fundamental para evitar el uso inadecuado de los recursos.

Una herramienta muy útil para reducir la VPM es la protocolización en el abordaje de una enfermedad, que incluya aspectos relacionados con el diagnóstico y el tratamiento. En el caso de la oncología de precisión, el desarrollo de protocolos permitiría evitar que dos pacientes con una misma necesidad accedan de manera diferente a los biomarcadores predictores de respuesta y a los medicamentos asociados de acuerdo al médico que está a cargo de su atención.

- e. Falta de disponibilidad del biomarcador:** No todos los biomarcadores están disponibles en todas las CCAA e incluso, en todos los hospitales de una misma Comunidad Autónoma. Según el Dr. Rodríguez Lescure (Diego, 2020) “en algunos hospitales, biomarcadores relativamente sencillos de obtener, como el FISH (hibridación fluorescente *in situ*), tienen que derivarse a laboratorios externos con demoras de hasta dos semanas y un coste añadido”. De la misma manera que en algunos hospitales hay procedimientos básicos que aún no se han implantado.



Revisión de los criterios de calidad y estándares regulatorios para la autorización de biomarcadores con el fin de definir un marco común para evaluar biomarcadores, decidir su introducción en la cartera común y su financiación

Muchos han sido los avances en el manejo del cáncer e incluso en el pronóstico de los pacientes que padecen la enfermedad a partir de la identificación de los biomarcadores predictores de respuesta. Pero resulta necesario avanzar en el desarrollo de un *marco común* que defina cuál debería ser el proceso de evaluación y autorización de los BMK, así como las decisiones para su incorporación en la cartera común y posterior financiación. El acceso desigual de los pacientes con las mismas necesidades a los biomarcadores predictores de respuesta merece ser abordado y corregido, pues de nada sirve tener disponibles test diagnósticos innovadores si ello no repercute equitativamente en la población.

A diferencia de los fármacos, los métodos diagnósticos no impactan en forma directa sobre un resultado de salud, sino que generan información que permite tomar decisiones. Por ello resulta indispensable contar con herramientas para la evaluación de las pruebas diagnósticas que favorezcan la identificación de aquellas que generan datos confiables para tomar las mejores decisiones.

Puntualmente en el caso de las tecnologías diagnósticas, entre las cuales están los BMK, hay tres características relevantes que deben ser evaluadas: La validez analítica, la validez clínica y la utilidad clínica (Pi Corrales, 2019; Molina Romero, 2019).

La validez analítica se refiere a la exactitud, precisión y reproducibilidad con que un biomarcador mide lo que con él se pretende medir. Una vez que se ha identificado un nuevo biomarcador, es preciso desarrollar un método diagnóstico que sea capaz de medirlo de una forma precisa y reproducible. Se trata de asegurar que el test es fiable, que tiene capacidad para mantener su exactitud y precisión a lo largo del tiempo. Por su parte, la validez clínica hace referencia a la capacidad para clasificar correctamente a personas sanas y enfermas, lo cual se determina por parámetros como sensibilidad, especificidad y valor predictivo (positivo o negativo). Finalmente, la utilidad clínica hace mención a su capacidad para aportar información útil para el médico o que suponga una mejora respecto a otros métodos tradicionales.

Una de las herramientas más difundidas para analizar el valor de las tecnologías sanitarias, tanto diagnósticas como terapéuticas, es la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS). La ETS es definida por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III como el “proceso de análisis e investigación, dirigido a estimar el valor y contribución relativos de cada tecnología sanitaria a la mejora de la salud individual y colectiva, teniendo además en cuenta su impacto económico y social” (Velasco Garrido, 2010). La ETS permite analizar la confianza en los resultados de los estudios de investigación, realizar evaluaciones económicas con el objetivo de determinar si merece la pena el coste incremental asociado al logro de determinado beneficio adicional, así como determinar el impacto presupuestario que supone incorporar una tecnología a la cartera de servicios.

La ETS de tecnologías diagnósticas presenta similitudes y diferencias con aquella destinada a la evaluación de tecnologías terapéuticas. Similitudes, porque ambas intervenciones tienen como objetivo mejorar la calidad y cantidad de vida de las personas. Porque también en el proceso diagnóstico suelen existir alternativas para comparar y porque en ambos tipos de tecnologías los costes merecen ser considerados. Entre las diferencias, una de las más relevantes es que las tecnologías diagnósticas suelen tener pocos resultados directos, ya que estos sólo se logran a través del tratamiento que se implementa luego del uso de estas. De hecho, el principal resultado de un test diagnóstico es información. De acuerdo con la clasificación de tecnologías diagnósticas realizada por MedTech Europe (2019) los biomarcadores se incluyen dentro de las In Vitro Diagnostic (IVD).

Existen otros aspectos que deben ser considerados ante la aparición de los biomarcadores predictores de respuesta, entre ellos el requerimiento de adaptación de los ensayos clínicos con el fin de demostrar la utilidad clínica y la relación entre el test diagnóstico y la efectividad del medicamento (Rodón Ahnert, 2015; LuCE, 2020) y la generación de bases de datos clínicos y genómicos. A su vez, es necesario adaptar los elementos de infraestructura y organizativos para asegurar la adecuada realización y utilización de la medicina genómica (Pi Corrales, 2019).

¿Cómo es el proceso de evaluación y definición de cobertura en otros países?

Una herramienta de gran utilidad para desarrollar un marco común y una política de acceso a los biomarcadores es realizar un benchmarking en un grupo de países a fin de identificar lecciones aprendidas que guíen el desarrollo de ese marco común en España. Para ello se ha revisado el proceso de autorización y reembolso de las tecnologías diagnósticas en un grupo de países de Europa. A continuación, se describen los aspectos más relevantes del proceso de toma de decisiones sobre la autorización y reembolso de las tecnologías sanitarias en general y de las tecnologías orientadas al diagnóstico en particular. Específicamente se describen las entidades que conforman el proceso de evaluación de las tecnologías y los hitos más relevantes sobre la autorización y políticas de cobertura de las tecnologías diagnósticas.

ALEMANIA

El Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinische Produkte o BfArM), creado en 1994, es quien determina la autorización de comercialización luego de revisar beneficios en la salud y en el proceso de fabricación (Gress, 2007).

La agencia de evaluación de tecnologías sanitarias es el Instituto para la Calidad y Eficiencia en el Cuidado de la Salud (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen o IQWiG), una entidad independiente fundada en 2004, la cual nació con el objetivo de contribuir a la mejora de la atención sanitaria alemana a través de la evaluación de fármacos, intervenciones quirúrgicas y diagnósticas. IQWiG realiza todas las evaluaciones y sus informes, aunque no son vinculantes, contienen recomendaciones para la Autoridad Decisora, el Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA por sus siglas en alemán) sobre la existencia o no de beneficios adicionales de determinada tecnología en relación al comparador. La ETS que realiza IQWiG no determina si la tecnología debe ser financiada con recursos públicos, sino que centra su análisis en el beneficio que la misma supone para los pacientes, resultando esa clasificación decisiva para fijar el precio (Lifschitz, 2018).

Si bien IQWiG evalúa medicamentos, dispositivos y procedimientos, **no se ha identificado un proceso específico para la evaluación de tecnologías diagnósticas**, su evaluación se encuentra

incluida en las normativas de los dispositivos médicos. El beneficio (o daño) de una tecnología diagnóstica solo se expresa si luego de la prueba diagnóstica se realiza un procedimiento terapéutico o preventivo (Augustovski, 2021).

Pese a que la evaluación de los medicamentos y su companion diagnostic son evaluados de manera separada en Alemania (Akhmetov, 2015), **es obligatorio financiar el companion diagnostic en aquellos casos en los cuales resulta imprescindible para la aprobación de un medicamento.**

Finalmente, a partir de las evaluaciones que realiza la Agencia de ETS, la Autoridad Decisora (G-BA) toma decisiones vinculantes para todos los prestadores y financiadores del sistema de salud alemán.

FRANCIA

A diferencia del proceso alemán, en Francia se distinguen cuatro entidades en el proceso de evaluación de las tecnologías sanitarias. La Agencia nacional para la seguridad de la medicina y la salud (ANSM) actúa como Agencia Reguladora en el sistema de salud francés. Una vez que las tecnologías obtienen la autorización para la comercialización por parte de la ANSM, las mismas son evaluadas por la Agencia de Evaluación de Tecnologías (Haute Autorité de Santé-HAS) (Wilsdon, 2013), creada en 2004. El campo de acción de HAS incluye medicamentos, procedimientos médicos y quirúrgicos, dispositivos y test biológicos (Novaes y Soárez, 2016).

De manera similar a lo que sucede con el IQWiG en Alemania, las definiciones de la Agencia de ETS hacen foco en los **beneficios adicionales** de la tecnología evaluada, aunque en el caso francés se suma un componente más para la posterior definición del precio, que está dado por la determinación del **carácter innovador** o no de la tecnología en cuestión.

HAS está conformada por un grupo de Comités, uno de los cuales (Comité de evaluación de dispositivos médicos, procedimientos y tecnologías - CNEDiMTS) evalúa los companion diagnostics, los compara con el gold standard disponible y clasifica su valor comparativo.

La Agencia de ETS francesa cuenta con **procedimientos específicos para la evaluación de métodos diagnósticos** asociados a terapias dirigidas (Lifschitz, 2018), en los cuales se debe demostrar la utilidad clínica mediante alguna de las siguientes opciones:

- El marcador identificado debe modificar el efecto del tratamiento.
- El tratamiento debe ser efectivo cuando el marcador es positivo.
- El tratamiento no debe ser efectivo en pacientes con marcador negativo.

Pese a contar con procedimientos específicos para este grupo de tecnologías diagnósticas, **la evaluación de los medicamentos y su companion diagnostic se realiza por separado**, de manera no coordinada. Dicha situación suele retrasar el acceso de los pacientes a los CDx,

los cuales se encuentran en etapa de evaluación aun cuando el medicamento asociado ya se encuentra disponible en el sistema de salud francés.

A partir de la clasificación del beneficio comparativo que realiza HAS, un Comité de Precios (CEPS) es la entidad encargada de determinar los precios. Para la negociación de precios utiliza las conclusiones de HAS sobre los beneficios clínicos y el carácter innovador de la tecnología. Para que un *companion diagnostic* pueda ser reembolsado, en caso de uso ambulatorio, debe ser incluido en la Clasificación de Procedimientos Médicos (CCAM, por sus siglas en francés) o en el Nomenclador de Procedimientos en los test de laboratorios (NABM, por sus siglas en francés).

Un elemento que merece ser destacado es que la Agencia de ETS francesa acredita prestadores, ello implica que no solo define el valor comparativo de una tecnología frente a las disponibles, sino que **determina cuáles son los prestadores que están en condiciones de utilizar esa tecnología en el país**. Ello resulta de gran impacto para los pacientes, teniendo en cuenta que los resultados de una tecnología (tanto diagnóstica como terapéutica) no dependen solamente de su efectividad o utilidad clínica, sino también de la experiencia y capacidad de los centros que las utilizan.

Finalmente, es el Ministerio de Salud quien cumple el rol de Autoridad Decisora y sus decisiones son vinculantes para los diferentes actores (pagadores, prestadores) del sistema de salud.

INGLATERRA

Este país presenta marcadas diferencias con la situación detallada en Alemania y Francia, tanto en la cantidad de entidades que definen la autorización y reembolso de las tecnologías como en el grado de desarrollo que tiene el proceso de ETS específicamente dirigido a las tecnologías diagnósticas.

Cuenta solamente con dos eslabones en el proceso de incorporación de tecnologías sanitarias, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA, por sus siglas en inglés) y la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (NICE-National Institute for Health and Care Excellence) Esto es así debido a que las decisiones del NICE tienen carácter vinculante para el sistema nacional de salud inglés (Lifschitz, 2018).

Este país tiene un gran recorrido en el proceso de evaluación de tecnologías diagnósticas, tanto por la existencia de **programas destinados específicamente a la ETS de tecnologías diagnósticas** como por ciertas fortalezas en la evaluación de CDx. Generalmente **el medicamento asociado a un *companion diagnostic* es evaluado de manera integrada junto a este**, lo cual reduce demoras y favorece la toma de decisiones más consistentes.

NICE cuenta con diferentes programas destinados a la evaluación de tecnologías diagnósticas. El Diagnostic Assessment Programme (DAP) ha sido diseñado para evaluar test diagnósticos innovadores y técnicas cuya evaluación es compleja debido a que, por ejemplo, las recomendaciones solo pueden realizarse en base a la demostración de utilidad clínica o análisis

de coste-efectividad (NICE, 2011). DAP evalúa tecnologías que tienen el potencial de mejorar resultados en salud, pero es posible que su uso se asocie a un aumento en los costes para el NHS. Los objetivos de este programa incluyen promover la adopción rápida y consistente de tecnologías diagnósticas clínicamente innovadoras y coste-efectivas, mejorar la elección del tratamiento o su duración y optimizar el uso de recursos del NHS.

Por su parte, el Medical Technologies Evaluation Programme (MTEP) está dirigido a tecnologías diagnósticas únicas en las que se esperan similares beneficios que las tecnologías disponibles, pero a menor coste, o mejores resultados, pero al mismo coste que las tecnologías disponibles en el sistema de salud inglés.

¿Cómo es el proceso en España?

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) es la encargada de otorgar la autorización para la comercialización tanto de medicamentos como de medios diagnósticos, actuando como primera barrera de acceso al sistema de salud. La reglamentación vigente en España en materia de productos sanitarios para diagnóstico in vitro es el Real Decreto 1662/2000, modificado parcialmente por el Real Decreto 1083/2017 (BOE, 2017).

A diferencia de muchos países de la región, la entidad encargada de llevar adelante la ETS es una red y no una entidad única. La Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud está conformada por 8 agencias (Pérez Cañellas, 2011). Si bien AQuAS (Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña), creada en 1991 bajo el nombre de Oficina Técnica de Evaluación de Tecnología Médica, fue la primera entidad encargada de realizar ETS en España, la Red Española de Agencias de ETS fue creada en 2012. Su objetivo es fundamentar la toma de decisiones sobre la incorporación, condiciones de financiación o desinversión, y uso apropiado de las tecnologías sanitarias, mediante su aplicación global en todo el territorio nacional a través de los servicios de salud correspondientes, con el fin de promover la equidad y sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud (Lifschitz, 2018).

Esta Red de ETS desarrolla informes que orientan al Ministerio de Sanidad sobre la evidencia disponible respecto de nuevas tecnologías, facilitando la toma de decisiones, aunque sus informes no son vinculantes.

Oncología de precisión: situación e iniciativas en España y por Comunidades Autónomas

LA ESTRATEGIA EN CÁNCER DEL SNS

La Estrategia en Cáncer del SNS fue aprobada por el CISNS en marzo de 2006, bajo el impulso y apoyo del Ministerio de Sanidad (MS). Fue el resultado de la coordinación y consenso entre las CCAA, Sociedades Científicas, profesionales expertos y asociaciones de pacientes. Recientemente, y tras más de diez años de la última actualización, debido a los cambios en el diagnóstico del cáncer y a la necesidad de la estandarización de las pruebas de diagnóstico y su interpretación, así como el acceso y evaluación de su calidad, se ha publicado una actualización de esta estrategia, en enero de 2021 (Ministerio de Sanidad, 2021).

En la recientemente publicada Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud español (Ministerio de Sanidad, 2021), se desarrollan una serie de líneas estratégicas para contribuir a mejorar la calidad de las intervenciones y resultados en el cáncer.

En el documento de la Estrategia Nacional en cáncer se desarrollan cinco líneas de actuación:

- **Línea estratégica 1: Promoción de la salud y prevención en cáncer.**
 - Promoción de la salud y prevención primaria.
 - Detección precoz
- **Línea estratégica 2: Atención sanitaria**
 - Modelo asistencial
 - Seguimiento y calidad de vida
 - Cuidados paliativos
- **Línea estratégica 3: Atención sanitaria a la infancia y adolescencia**
- **Línea estratégica 4: Datos e información de cáncer**
- **Línea estratégica 5: Investigación**

A pesar de que la Estrategia en Cáncer aborda los diferentes componentes del proceso diagnóstico y asistencial del cáncer, la oncología de precisión se menciona solamente en las líneas estratégicas 2 y 5.

La línea estratégica 2 de la Estrategia Nacional en Cáncer, dedicada a la atención sanitaria dispone de tres objetivos específicos enfocados en la oncología de precisión. El objetivo número 21 plantea establecer canales de diagnóstico rápido entre el nivel de atención primaria y atención hospitalaria ante signos o síntomas de sospecha de patología oncológica de los

tipos tumorales más frecuentes (especialmente mama, colorrectal, pulmón, próstata, ovario, vejiga urinaria, hematológicos, melanoma). Y define que en caso de que sea necesario el estudio molecular para el diagnóstico, la mediana desde la primera visita en el nivel de atención hospitalaria hasta el diagnóstico patológico completo será de 4 semanas.

La evaluación del logro de este objetivo se valorará a través del porcentaje de pacientes con cáncer cuyo intervalo entre la primera visita en atención hospitalaria hasta el diagnóstico molecular de cáncer o ausencia del mismo es igual o inferior a 4 semanas. Pero esos plazos son imposibles de cumplir si no se facilita el acceso a los biomarcadores.

Por su parte, los objetivos número 25 y 26 de la estrategia, presentan acciones específicas dirigidas a mejorar el modelo organizativo de la oncología de precisión y el diagnóstico anatomopatológico, teniendo en cuenta el marco de la oncología de precisión en nuestro país.

El objetivo número 25 propone acordar el modelo organizativo de la oncología de precisión en el SNS. Y para ello, se definen las siguientes acciones:

- Definir el modelo organizativo de la oncología de precisión consensuado en el SNS.
- Proponer a la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación que se valoren las alteraciones moleculares y genéticas en oncología que deben formar parte de la cartera común de servicios del SNS.
- Establecer los criterios de experiencia y calidad para evaluar los servicios que realicen estos análisis y sean de referencia en cada comunidad autónoma.

Como indicador para valorar el éxito de este objetivo se utilizará una variable dicotómica (Sí/No) que refleje si se acuerda o no en el SNS el nuevo modelo organizativo de la oncología de precisión.

El objetivo número 26, por su parte, propone las siguientes acciones para mejorar el diagnóstico anatomopatológico:

- Fomentar los mecanismos de control de calidad en el diagnóstico anatómico-patológico de los tumores, promoviendo la participación de los 155 servicios de Anatomía Patológica en la norma ISO, y la participación en controles de calidad externos que garanticen la reproducibilidad del análisis e interpretación de biomarcadores tisulares de importancia diagnóstica, pronóstica y predictiva.
- Implementar un sistema de doble lectura de prueba de diagnóstico de anatomía patológica en tumores raros, realizado por un patólogo o patóloga experta de un centro de referencia designado.

Como indicador para valorar el éxito de este objetivo se utilizará el porcentaje de CCAA que disponen de un sistema de diagnóstico de doble lectura para el diagnóstico de tumores raros.

En la línea estratégica 5, dedicada a la investigación, se identifica un objetivo (el número 37) en el cual se hace mención a la oncología de precisión. Este objetivo propone mantener y potenciar la investigación en cáncer como área prioritaria en las principales políticas e instrumentos de financiación de la investigación biomédica en nuestro país. Entre las áreas posibles a tener en consideración se destacan la medicina personalizada, la inmunoterapia, las nuevas terapias y el uso de terapias combinadas, fenómenos de resistencia y biomarcadores.

Según el informe de la Fundación Instituto Roche (2019a), que analiza las patologías con mayor grado de implantación de la medicina personalizada de precisión, entre ellas las enfermedades oncológicas, Andalucía, Castilla y León, Cataluña, Galicia y el País Vasco son las CCAA con más desarrollo hacia la implantación de la MPP. Estas CCAA cuentan con apoyo institucional en materia de planificación, organización de los recursos sanitarios o financiación directa a proyectos de investigación de MPP, u otros aspectos como infraestructura para dar servicio de MPP a nivel asistencial.

En comunidades como Baleares, Extremadura, Madrid, Murcia, Navarra o Valencia, puede observarse un buen desarrollo en algunos elementos clave. En general, la mayor parte del apoyo institucional se orienta a la I+D+i, que incluye la MPP como área prioritaria en investigación, y en algún caso como en Extremadura y Navarra, este apoyo viene acompañado de inversión directa en proyectos de investigación aceleradores de la práctica asistencial de la MPP. Estas comunidades presentan una velocidad menor en acciones clave para acelerar la implantación de la MPP en los sistemas sanitarios, como la definición de centros de referencia y ordenación de la cartera de servicios autonómica.

Por su parte, en el informe de posicionamiento conjunto de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) se menciona la falta de una política nacional de medicina de precisión en España, pero se identifican algunos proyectos locales como el Plan Integral de Medicina Genómica en Cataluña, el Proyecto Genoma Médico en Andalucía, el proyecto Future Clinic² en la Comunidad Valenciana y el proyecto MEDEA³ en Extremadura (Garrido, 2018).

A continuación, se describen las características del desarrollo de la oncología de precisión en algunas CCAA.

CANTABRIA

El Servicio Cántabro de Salud (SCS) ha incorporado las pruebas diagnósticas de la medicina de precisión en su práctica asistencial, sin que haya sido precisa la financiación por parte de la industria farmacéutica. Para llevar adelante este proceso ha sido necesaria la implicación tanto de los profesionales del ámbito diagnóstico y terapéutico como de los poderes públicos, cuyo trabajo coordinado ha sido clave en el éxito obtenido.

En la Unidad de Secuenciación Masiva (NGS) del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) se concentra la mayoría de las pruebas genéticas que se realizan en esta autonomía (Fundación Instituto Roche, 2019a). Diferentes determinaciones se han incorporado a la rutina asistencial, como la amplificación génica del oncogén

² <https://www.indracompany.com/es/indra/future-clinic-preparacion-escenario-medicina-genomica-personalizada>

³ <https://www.proyectomedeas.es/>

Her2neu mediante Hibridación in situ fluorescente (FISH) y posteriormente cromogénica (SISH) tanto en cáncer de mama desde 1996 como en carcinomas gástricos. Posteriormente se han incorporado a la cartera de técnicas diagnósticas las determinaciones de mutaciones en los oncogenes *KRAS* y *EGFR* tanto en tejido como en biopsia líquida incluyendo el estudio de mutaciones de resistencia y el reordenamiento de los genes *ALK* y *ROS1* como indicación de tratamiento con inhibidores específicos en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado y las mutaciones en el oncogén *NRAS* en carcinomas de colon. Cantabria es centro de referencia nacional para estas determinaciones, participa en la práctica totalidad de plataformas diagnósticas financiadas por la industria farmacéutica (*Identify*, *Biomarkerpoint*, *Walk*, *Determina-Ras* y *NK-Ras*, *Biotesting*) y recibe casos de toda España.

La última incorporación a la práctica asistencial ha sido la Ultrasecuenciación o Secuenciación Masiva (NGS en sus siglas en inglés) en la que se usan paneles multigénicos para detectar alteraciones moleculares susceptibles de tratamiento específico en gran variedad de neoplasias sólidas y hematolinfoides. El inicio de la utilización de NGS en la asistencia hospitalaria fuera del ámbito de la investigación fue en el año 2014 con los genes *BRCA1* y *2* en cáncer de ovario y mama. Posteriormente esta Unidad ha sido la primera de la Red pública española en incorporar la NGS a la rutina oncológica en neoplasias sólidas y hematológicas mediante concurso público desde el verano de 2019. Este hecho coloca al Servicio Cántabro de Salud en el primer puesto de España y de los primeros a nivel internacional. El número de NGS ha aumentado paulatinamente desde el año 2014, con un notable crecimiento en 2019, año en que se realizaron más de 900 prácticas de este tipo.

Todas las determinaciones tienen como resultado común la redacción de un informe completo con los datos morfológicos, inmunohistoquímicos y moleculares que son cargados de manera conjunta en el sistema de Historia Clínica electrónica del SCS, visible para todos los profesionales implicados en el manejo del paciente oncológico y que permite ser consultado en todo momento.

En el Plan de Salud de Cantabria 2014-2019 se establece la puesta en marcha de una consulta de Consejo Genético centralizada y única para todos los cánceres, multidisciplinar, dotada con Unidad de Genética Molecular, que asegure la cobertura a toda Cantabria (Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de Cantabria, 2013).

PAÍS VASCO

El Plan oncológico de Euskadi 2018-2023 es el primer documento de planificación sanitaria que cuenta con un eje de actuación específico dedicado a la Medicina de Precisión y plantea su desarrollo de forma paralela a la implementación de un modelo asistencial desde la perspectiva de la equidad y un sistema de información cuyo principal reto es integrarse con la Historia Clínica Electrónica en tiempo real para apoyar las decisiones en oncología (Osakidetza, 2018).

Dentro del Plan Oncológico de Euskadi se establecen dos líneas de desarrollo específicamente relacionadas con la Medicina de Precisión:

- Abordaje asistencial diferenciado en grupos seleccionados de pacientes, en función de la presencia de biomarcadores con implicaciones pronósticas y predictivas de resultados.
- Cambio de paradigma en investigación, incluyendo el diseño de estudios para poblaciones seleccionadas en las que se evaluarán intervenciones (fundamentalmente fármacos antineoplásicos) diseñadas racionalmente en función de dianas terapéuticas específicas.

El Plan Oncológico plantea cuatro objetivos:

1. Creación y puesta en marcha de un **Comité de planificación y gestión de la MPP** para la evaluación de recursos y toma de decisiones funcionales y de organización de la atención oncológica.

Este órgano es el responsable de evaluar las diferentes intervenciones diagnósticas y terapéuticas relacionadas con la Medicina de Precisión para definir su inclusión en la Cartera de Servicios de la Comunidad Autónoma. Es también responsable de planificar las inversiones para que los laboratorios cuenten con la tecnología y los recursos humanos necesarios para dar una respuesta adecuada en términos de calidad y tiempos.

2. Creación de una **unidad de referencia para el diagnóstico molecular oncológico** caracterizada por su carácter interdisciplinar y que deberá contar con profesiones emergentes y agentes de investigación, teniendo un enfoque centrado en las necesidades del paciente.

Esta unidad generará las recomendaciones y guías que las secuenciaciones y otras pruebas genómicas se realicen mediante procesos estandarizados. Asimismo, se encarga de promover acciones de formación.

3. Creación de **Comités de Medicina de Precisión en Cáncer** reglamentados en las distintas Organizaciones Sanitarias Integradas (OSIs) que cuentan con servicios de Oncología, con funciones de gestión de casos y gestión de procesos, y con relación dinámica con el resto de los comités de tumores.

Estos Comités, en colaboración con el Comité de Planificación y Gestión, son los encargados de analizar las evidencias disponibles y facilitar la incorporación de las nuevas pruebas en el proceso asistencial.

4. **Conocer el perfil molecular** de todos los pacientes de cáncer de pulmón fijándose en 2019 el horizonte temporal para la consecución de este objetivo.

La organización del sistema de salud para dar respuesta a las necesidades que plantea la Oncología de Precisión incluye varios componentes: una red centralizada en los grandes hospitales para el tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer, una red de laboratorios de

genética y patología molecular con circuitos definidos para la derivación de las muestras y un grupo de determinaciones que están incluidas en la cartera de servicios. Además de los recursos humanos y económicos necesarios para la atención asistencial, están definidos aquellos otros recursos destinados a la investigación.

En el Servicio Vasco de Salud (SVS), Osakidetza, están definidos los protocolos asistenciales para el diagnóstico de cáncer, así como para el uso de biomarcadores, los cuales se aplican en los Servicios de Anatomía Patológica, Oncohematología, y en el abordaje del cáncer en general. A nivel hospitalario, está definida la cartera de servicios y los biomarcadores moleculares incluidos. Por su parte, los laboratorios del SVS se organizan en la Red de Diagnóstico Biológico de Osakidetza (Fundación Instituto Roche, 2019a).

Este Plan Oncológico, en el que las personas con cáncer son el eje de la atención, plantea la necesidad de analizar las evidencias disponibles y realizar análisis de coste-efectividad al momento de decidir la ampliación de la Cartera de Servicios. En los cinco años previos al comienzo de este Plan, Osakidetza incorporó más de 52 medicamentos para el tratamiento del cáncer (Osakidetza, 2018).

ANDALUCÍA

El Programa Andaluz de Genética Clínica y Medicina Genómica, uno de los tres pilares de la Iniciativa Andaluza de Terapias Avanzadas, tiene entre sus objetivos aportar soluciones a los problemas de salud de la población mediante la incorporación de los nuevos conocimientos sobre el genoma humano y su influencia en la aparición de las enfermedades. El Centro de Genómica y Oncología (GENYO) es el edificio que albergará la investigación de excelencia sobre la base de la genética de enfermedades y la influencia de la genética en la respuesta del organismo a determinados fármacos (Junta de Andalucía, s.f.). Este centro ha sido concebido como espacio para la investigación de excelencia sobre la base genética de enfermedades (entre ellas el cáncer), así como sobre la influencia que la herencia genética tiene en la respuesta del organismo a determinados fármacos.

Específicamente relacionado con el cáncer, esta Comunidad Autónoma ha desarrollado el Plan Integral de Oncología de Andalucía, cuya primera edición abarcó el período 2002-2006 y contó con una nueva versión en el período 2007-2012. El objetivo principal del Plan de Oncología generar recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento utilizando datos genómicos de los pacientes.

La implementación de estrategias de Medicina de Precisión en la práctica asistencial proviene de iniciativas de los propios hospitales, los cuales realizan pruebas de identificación de biomarcadores, entre otras pruebas de anatomía patológica asociadas a la Medicina de Precisión (Fundación Instituto Roche, 2019a). Uno de los elementos clave es que los datos genómicos se integran en la HCE, donde queda registrado un informe con las variantes identificadas, el cual puede ser consultado en cualquier punto asistencial del Sistema de Salud Público de Andalucía.

En octubre de 2020 han comenzado las reuniones para desarrollar el Plan Estratégico contra el Cáncer en Andalucía 2021-2025 bajo el lema “Conocer para mejorar” (Redacción Médica, 2020). El objetivo de estas reuniones es elaborar un documento donde se recojan las líneas de acción estratégicas para la atención de los pacientes con cáncer en Andalucía.

NAVARRA

Esta Comunidad Autónoma cuenta con el Proyecto NAGEN 1000 (Proyecto Genoma 1000 Navarra), que cuenta con el respaldo del Gobierno de Navarra dentro de la Estrategia de Especialización Inteligente de Navarra (S3) y es impulsado por el Centro de Investigación Biomédica Navarrabiomed. Este proyecto tiene como objetivo global emplear la información derivada de la secuenciación genómica como herramienta clínica para el desarrollo de la nueva medicina genómica en el Complejo Hospitalario de Navarra y se reconocen tres beneficios derivados del proyecto: mejorar el cuidado de los pacientes, favorecer la investigación y desarrollar e implantar nuevas tecnologías en la Comunidad Autónoma (NAGEN 1000, s.f.).

Para llevar adelante este proyecto, se está realizando el estudio de 1.000 genomas de pacientes y sus familiares con enfermedades raras y algunos tipos de cáncer del Servicio Navarro de Salud, con la colaboración de cincuenta profesionales del Sistema Navarro de Salud.

El consorcio NAGEN cuenta con una Unidad de Medicina Genómica de la cual participan diferentes profesionales, entre ellos genetistas, clínicos especializados y técnicos de laboratorio. Varias entidades colaboran con este consorcio a nivel nacional e internacional, entre ellas el Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG-CRG), que se encarga de la secuenciación y análisis de 1.000 genomas, y el Área de Investigación en Bioinformática Clínica de la Fundación Progreso y Salud de la Junta de Andalucía (CBRA-FPS). El rol de estas entidades es el de facilitar y supervisar el desarrollo de la investigación y la transferencia tecnológica de acuerdo a las directrices definidas por el Comité Científico Director del proyecto.

El Complejo Hospitalario de Navarra (CHN) cuenta con 60 servicios clínicos y es el centro público de referencia en la Comunidad de Navarra. El CHN cuenta también con 7 laboratorios de diagnóstico acreditados y un Departamento de Organización y Sistemas, que es responsable de coordinar la gestión de los datos de los pacientes a través de la HCE.

Cuando un paciente acepta la propuesta de su médico para participar de este proyecto, la solicitud es evaluada por un coordinador especialista del área clínica. Si dicha solicitud es aceptada se extrae una muestra de sangre al paciente y a sus familiares, de la cual se obtendrán datos relativos del ADN. Esos datos genómicos se analizan en contexto de la información clínica del paciente y su familia. Por último, el informe final con los resultados genómicos de utilidad clínica es incorporado al historial clínico del paciente para mejorar su atención sanitaria.

La colaboración entre el Proyecto NAGEN 1000 y Genomics England Ltd, entidad que coordina el Proyecto 100.000 Genomas del Reino Unido ha sido muy importante, no solo porque comparten muchos de sus objetivos sino también, porque ha permitido la incorporación del director de uno de los Centros de Medicina Genómica del proyecto británico como asesor

científico del proyecto navarro. En el año 2018, el Proyecto NAGEN 1000 ha sido reconocido como la mejor iniciativa en medicina personalizada por el consorcio europeo ICPeMed.

A su vez, profesionales del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea (SNS-O), Navarra de Servicios y Tecnologías (NASERTIC) y del Centro de Investigación Biomédica Navarrabiomed participarán en tres programas de la convocatoria para impulsar la Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y Tecnología (IMPACT), puesta en marcha por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). El Programa de Medicina Genómica desarrollará una red de cinco centros de referencia de análisis genómico, uno de ellos en Navarra.

Ello permitirá avanzar en la implantación de la Medicina Personalizada de Precisión en Navarra, a través de la generación de información genómica, su integración con la información clínica y de factores ambientales para mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la capacidad de predicción de las enfermedades.

CATALUÑA

En marzo de 2021, el Servicio Catalán de Salud ha definido las instrucciones para la implantación del Programa de Oncología de Precisión en esta Comunidad Autónoma (CatSalut, 2021). Tradicionalmente, la penetración de la oncología de precisión en Cataluña ha sido fragmentada y no ha contado con financiación específica, lo cual puede haber determinado diferencias en el acceso de los pacientes a determinados tratamientos farmacológicos.

Este Programa se rige por un grupo de principios, que incluyen, entre otros, los siguientes:

- Garantizar un acceso equitativo a las determinaciones moleculares de todos los pacientes de Cataluña que cumplan los criterios de inclusión determinados.
- Las alteraciones moleculares o genéticas que se incluyan deben contar con pruebas científicas de calidad y ser coherentes con los criterios de uso, acceso y suministro armonizado de medicamentos establecidos en el marco del Programa de Armonización Farmacoterapéutica SISCAT.
- El almacenamiento de los datos debe centralizarse para facilitar el seguimiento de los resultados clínicos en todo el sistema de salud, independientemente del centro donde se haya llevado a cabo la indicación o terapia, y así promover la evaluación de los resultados del Programa.

La gestión del programa estará a cargo de un Comité Director, el cual estará asesorado por un Comité Científico.

El Programa se organiza en cuatro áreas diferentes: tumores hematológicos, tumores sólidos, tumores pediátricos y cáncer hereditario. Los casos dudosos serán evaluados por un Comité de Tumores de Oncología de Precisión.

Para llevarlo adelante, el Servicio Catalán de Salud ha definido un listado de Centros de Referencia, los cuales serán los encargados de realizar las pruebas diagnósticas requeridas. La elección de los centros de referencia se ha realizado de acuerdo con múltiples criterios, entre

los que destacan: la experiencia previa en la realización de paneles en oncohematología y en investigación en este campo, la disponibilidad de tecnología y profesionales propios con experiencia en los campos de interés (entre ellos, biología molecular, oncología médica, patología molecular, hematología clínica, ...). Asimismo, los centros de referencia deben haber sido una referencia para la realización de este tipo de pruebas por parte de la industria farmacéutica.

Uno de los requisitos para los centros de referencia es que cuenten con hospitales territorialmente ordenados para facilitar el acceso de un número de pacientes acorde a la capacidad del centro. Cada centro de referencia deberá depositar los datos periódicamente en un repositorio conjunto de datos para garantizar la custodia centralizada de la información.

Si bien la determinación de los biomarcadores puede hacerse individualmente, el Programa de Oncología de Precisión considera que resulta mucho más eficientemente hacerlos mediante técnicas de secuenciación masiva utilizando paneles genéticos.

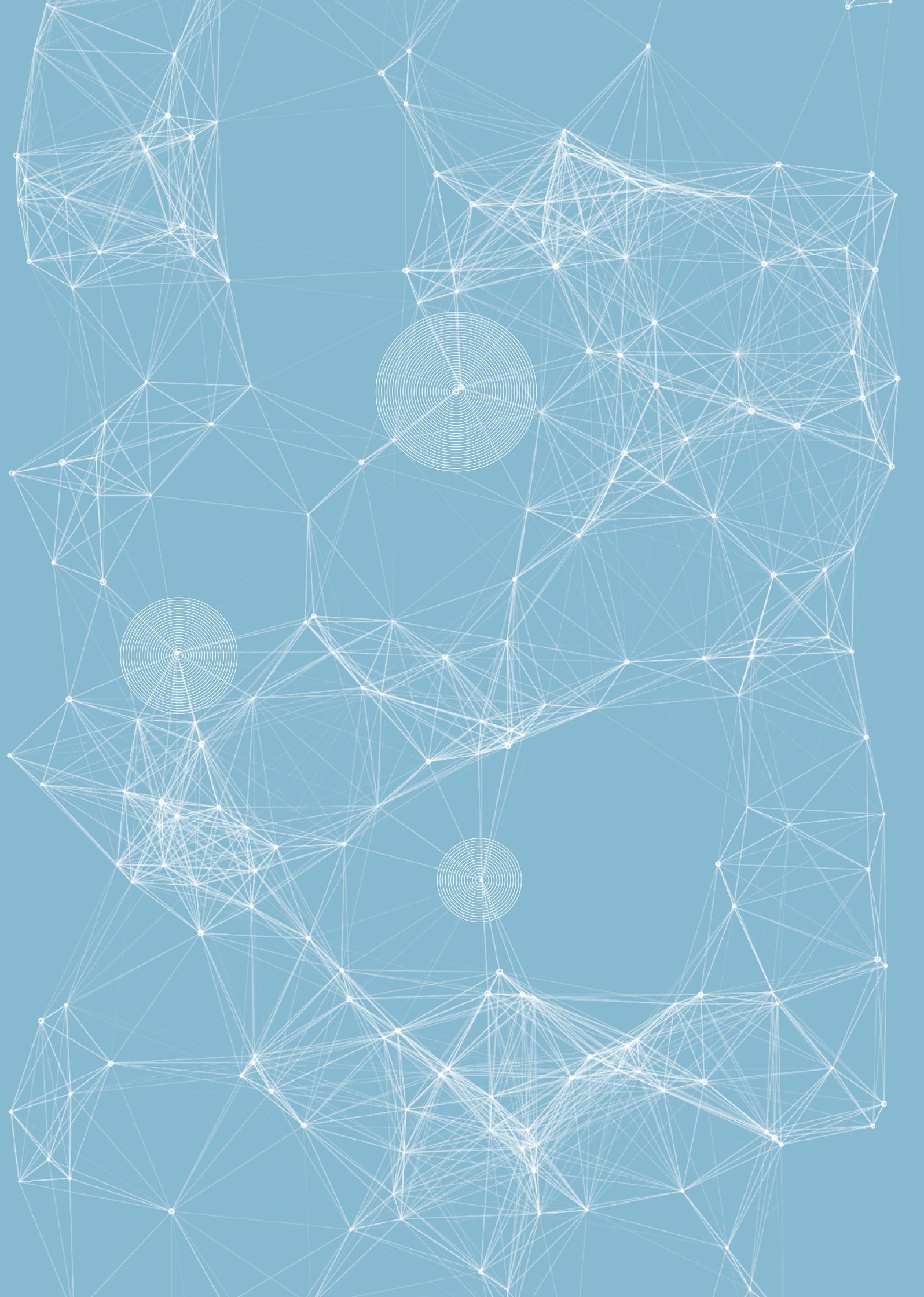
El CatSalut asignará anualmente una partida presupuestaria en el contrato con cada Centro de Referencia.

COMUNIDAD VALENCIANA

La Comunidad Valenciana ha tenido diferentes planes oncológicos plurianuales a partir de 2002 y ha participado de varias iniciativas europeas contra el cáncer, como la Asociación Europea de acción contra el cáncer (EPAAC, por sus siglas en inglés), la Acción conjunta de control del cáncer (CANCON) y la Acción conjunta para la innovación en cáncer (iPAAC). Toda esta experiencia le ha permitido desarrollar la Estrategia contra el cáncer de la Comunitat Valenciana para el período 2019-2022 (Generalitat Valenciana, 2019).

Entre los objetivos de la Estrategia contra el cáncer destacan varios objetivos específicamente relacionados con la oncología de precisión: 1) Incorporar la secuenciación masiva en el Programa de Consejo genético en Cáncer, 2) Establecer criterios de indicación para derivación a pruebas y tratamientos no disponibles en el SNS y 3) Establecer una red de unidades de referencia que garantice la calidad en la realización e interpretación de los estudios de anatomía patológica, hematooncológicos y las pruebas de diagnóstico molecular del cáncer en población infantil, adolescente y adulta. Para este último objetivo se ha definido la elaboración de un plan estratégico en Medicina Personalizada y de Precisión en Cáncer.

Adicionalmente a la Estrategia contra el cáncer, el proyecto FUTURE CLINIC, presentado a fines de 2011, tiene como objetivo fundamental la investigación en las metodologías y técnicas necesarias para introducir la medicina genómica personalizada en el sistema sanitario valenciano. Sus principales líneas de actuación son: la optimización de algoritmos para el proceso de secuenciación, el modelado y estandarización de datos clínicos, el análisis de la estrategia de integración de los datos genómicos y funcionales en el contexto clínico y la realización de análisis de coste-efectividad de la medicina personalizada (Universidad Politécnica de Valencia, s.f.; Fundación Instituto Roche, 2017)



Experiencias en países de Europa

Son varios los países de Europa que han avanzado en la implementación de estrategias para posicionar la medicina de precisión, algunos de ellos han desarrollado sus propias estrategias nacionales además de formar parte de proyectos europeos con la participación de varios países de la región. Muchos países cuentan con el expreso compromiso del gobierno, un presupuesto específico y un marco de financiación adecuado (Fundación Instituto Roche, 2017).

La Unión Europea ha financiado y financia diferentes proyectos de investigación colaborativos en MPP a través de diferentes convocatorias que se enmarcan en las actividades del Consorcio Internacional PerMed (ICPerMed) y las estructuras ERA (European Research Area)-Net Cofund, como el proyecto ERA-PerMed (específico de MPP), para el que el Instituto de Salud Carlos III (ISCI) actúa como nodo coordinador (Fundación Instituto Roche, 2019a). El objetivo de estas iniciativas es *favorecer el posicionamiento de Europa como líder global en investigación en MPP*, coordinar los esfuerzos de I+D+i y generar evidencias que demuestren los beneficios de la MPP para los ciudadanos y los sistemas sanitarios.

El Consorcio para la Medicina Personalizada (ICPerMed) constituye el proyecto más relevante en Europa (Garrido, 2018). Incluye a la Comisión Europea y más de 30 países europeos y de otras regiones, su principal objetivo es estimular la investigación e implementación de la Medicina de Precisión. Por su parte, la Asociación Europea de Medicina Personalizada (EPEMED, por sus siglas en inglés) se fundó en 2009 con el objetivo de acelerar la adopción de la medicina personalizada en Europa. Para ello se han generado recomendaciones para la regulación y el reembolso, y se han desarrollado programas de capacitación en diferentes actores relacionados con la medicina personalizada (ATSE, 2017).

La Alianza Europea para la Medicina Personalizada (EAPM, por sus siglas en inglés) reúne a expertos sanitarios europeos y representantes de pacientes en enfermedades crónicas. Se creó en el año 2012 con el objetivo de mejorar la investigación en salud pública y el marco regulatorio de la medicina personalizada. En octubre de 2020, EAPM organizó una conferencia que contó con la participación de representantes de la mayoría de los actores relacionados con la oncología y cuyo foco de debate fue la manera de garantizar el acceso a la innovación y a los biomarcadores para favorecer una mejor calidad de atención a los ciudadanos (Alianza Europea por la Medicina Personalizada, 2020). Allí se remarcó que han sido muchos los progresos en la atención del cáncer en Europa en los últimos veinte años, pero se destacó la desigualdad en término del acceso a los beneficios logrados entre los países del continente. En parte, esas diferencias entre los países europeos se deben a las variaciones en el plazo para definir el reembolso.

Uno de los aspectos que mereció especial atención, fue la necesidad de trabajar de manera colaborativa entre todas las partes interesadas (entre ellos, los pacientes, la industria, los reguladores, ...) para comprender qué necesitan las autoridades y los pagadores para la toma de decisiones. Si bien es cierto, que la medicina personalizada y la genómica pueden ofrecer soluciones, es necesario desarrollar marcos de evaluación sólidos que permitan reconocer la aportación de la medicina personalizada y de la genómica para su aplicabilidad en todos los países.

Finalmente, a partir de las aportaciones de los participantes, se han identificado las siguientes recomendaciones (Alianza Europea por la Medicina Personalizada, 2020):

- Es necesario abordar las diferencias en el acceso a los test diagnósticos y a los tratamientos en toda Europa.
- Se necesita una adecuada infraestructura y capacidad de procesamiento de datos.
- Deben desarrollarse Datos de Vida Real.
- La evaluación de productos destinados a pequeñas poblaciones (por ejemplo, para Enfermedades Raras) deberían tener requisitos reglamentarios más flexibles.
- Deberían acordarse de manera colaborativa entre múltiples actores las prioridades de investigación, los estándares de calidad de los test y los criterios de evaluación de los test y los medicamentos.
- Se debe elaborar una política de comunicación que permita a los responsables de la formulación de políticas a llevar a cabo los cambios necesarios.

Por su parte, se ha desarrollado en Europa una red de excelencia público-privada denominada HARMONY (Fundación Instituto Roche, 2019b) cuya misión es difundir conocimientos sobre tumores malignos hematológicos entre varios stakeholders con el objetivo de aprovechar y extraer Big Data para acelerar el desarrollo de tratamientos mejorados para pacientes y estrategias de tratamiento más efectivas. Cuenta con el apoyo de Horizonte 2020 de la Unión Europea y de la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA).

España participa de consorcios y proyectos europeos de MPP e incluso diversos centros de investigación españoles actúan como coordinadores en proyectos de investigación europeos como HARMONY y MedBioinformatics. En España este proyecto es coordinado por Instituto de Investigaciones Biomédicas de Salamanca (IBSAL).

La plataforma Big Data de HARMONY es un proyecto de I+D+i de la Innovative Medicines Initiative (IMI) para investigar las enfermedades oncohematológicas. Participan de esta alianza más de 50 entidades del ámbito clínico, académico, de pacientes, de evaluación de tecnologías sanitarias, regulatorio, económico, ético farmacéutico (GMV, 2018). A partir del enorme volumen de datos que maneja esta plataforma, se obtiene valiosa información que permitirá a los especialistas analizar el comportamiento y la evolución de estas enfermedades en distintos hábitats, caracterizarlas más específicamente, identificando marcadores clínicos, genéticos y moleculares que definan a la población afectada por una determinada enfermedad.

El contexto actual generado por la pandemia del Coronavirus ha llevado al desarrollo del mayor paquete de estímulo jamás financiado, conformado por el presupuesto a largo plazo de la UE y el NextGenerationEU. Este último es un instrumento temporal para impulsar la recuperación y contará con 1,8 billones de euros para reconstruir la Europa de la post pandemia

(“Plan de recuperación para Europa”, 2020). Más del 50% del importe dará apoyo a la modernización, entre otros a través de Horizonte Europa.

A principios de febrero de 2021, la Comisión Europea ha publicado el **Plan Europeo Contra el Cáncer** con el objetivo de ayudar a los Estados miembros y a las partes interesadas a mejorar el control y el cuidado del cáncer. Son muchas las razones que justifican el desarrollo de un Plan como éste, entre las que destaca que Europa cuenta con un cuarto de los casos de cáncer del mundo, pese a tener solamente el diez por ciento de la población mundial. Asimismo, si no se implementan estrategias de abordaje del cáncer, se espera que las muertes por esta enfermedad aumenten un 24% de aquí hasta el año 2035 (Comisión Europea, 2021a).

Las acciones que se realicen en el marco del Plan contra el Cáncer permitirán “compartir conocimientos especializados y recursos en los países de la Unión, y prestar apoyo a los países, las regiones y las ciudades con menos conocimientos y menos recursos”. Este Plan Europeo Contra el Cáncer surge a partir de un proceso de consulta a todas las partes interesadas, incluyendo a los pacientes.

La intención de este Plan es cubrir todo el ciclo de la enfermedad y está estructurado en cuatro áreas de acción: 1) prevención, 2) detección precoz, 3) diagnóstico y tratamiento y, 4) calidad de vida de los pacientes con cáncer y los supervivientes (Comisión Europea, 2021b). Se trata de un Plan que abordará los causantes de esta enfermedad en todos los ámbitos, tanto en las escuelas como en los trabajos, pero también en los laboratorios de investigación, en las ciudades y hasta en las zonas rurales.

En el marco de este Plan Contra el Cáncer, que contará con 4 billones de euros para apoyar financieramente a los Estados miembros, destaca la iniciativa *Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer para Todos*, la cual se pondrá en marcha a finales de 2021, con el objetivo de mejorar el acceso a innovaciones diagnósticas y terapéuticas. Sumado a ello, se pondrá en marcha también un Centro del Conocimiento en Cáncer, para coordinar iniciativas científicas y técnicas a nivel europeo.

Son varias las iniciativas que colaborarán para el logro de los objetivos del Plan Europeo Contra el Cáncer, entre las que destacan tres:

1. La **Misión Cáncer**, cuyo foco será la inversión en investigación y en innovación en materia de cáncer (Comisión Europea, 2020a). Esta iniciativa, que se enmarca en el Programa Horizonte Europa 2021-2027, consta de 13 recomendaciones para la acción y se propone el ambicioso objetivo de evitar tres millones de muertes para 2030. Entre las recomendaciones destacan dos, estrechamente relacionadas con la oncología de precisión: la implementación de la plataforma UNCAN⁴.eu y la implementación de la Medicina Personalizada para el abordaje de todos los pacientes con cáncer en Europa.

La plataforma UNCAN.eu pretende comprender mejor el cáncer y permitirá la integración de las tecnologías innovadoras, entre ellas los biomarcadores, con datos longitudinales de los pacientes. Por su parte la recomendación de implementar la Medicina

⁴ Understand Cancer.

Personalizada se suma a otras iniciativas europeas previamente comentadas, como ICPerMed, para ampliar el número de pacientes con cáncer que se benefician del abordaje personalizado de esta patología. Se plantea la necesidad de avanzar en una Medicina Personalizada basada en resultados, donde se trabaje de manera conjunta con los tomadores de decisión de las entidades que realizan Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Comisión Europea, 2020b)

2. La **Iniciativa de Salud Innovadora**, que fomentará la cooperación entre la industria de la salud, el mundo académico y otros agentes interesados con el objetivo de transformar los conocimientos científicos en innovaciones para abordar diferentes aspectos relacionados con el cáncer.
3. La **Estrategia Digital Europea**, que permitirá explotar los datos de la vida real a partir de la utilización de herramientas como la Inteligencia Artificial en beneficio del abordaje integral del cáncer (Comisión Europea, s.f.). No solo permitirá procesar un volumen muy elevado de datos, sino que favorecerá las mejoras en el proceso de cribado, una mayor velocidad en el proceso diagnóstico y hasta desarrollar pruebas virtuales para evaluar la eficacia de nuevos fármacos.

Por su parte, en un futuro relativamente cercano, se creará una nueva **Asociación sobre medicina personalizada**, la cual se financiará en el marco de Horizonte Europa. Esta Asociación, que iniciará sus actividades en 2023, definirá las prioridades en investigación y formación en Medicina Personalizada, y generará las recomendaciones para la implementación de la medicina personalizada en la práctica clínica. Ya en 2021 la Comisión Europea pondrá en marcha el proyecto **Genómica para la Salud Pública**, con el fin de facilitar el acceso a grandes cantidades de datos genómicos para investigación, prevención y medicina personalizada.

Pese a la existencia de una variada cantidad de iniciativas regionales, Europa puede y debe hacer más colectivamente. Es necesario que Europa tome la iniciativa en el campo de la oncología, no solo para aprovechar las sinergias entre los países de la región sino, para reducir las desigualdades entre países y la consecuente inequidad en el acceso para los pacientes con cáncer.

FRANCIA

Este país es una referencia en el desarrollo de una estrategia nacional de Medicina de Precisión. El Instituto Nacional del Cáncer (INCa, por sus siglas en francés) cuenta con un marco institucional para incorporar la medicina de precisión en la atención sanitaria y el denominado France Médecine Génomique Plan 2025 pretende que esta disciplina sea un motor del desarrollo económico en Francia.

Los objetivos del Plan del Cáncer son tres: lograr que los test moleculares sean ofrecidos a todos los pacientes sin importar el tipo de institución en la que se atienden; que esos test moleculares se incorporen rápidamente una vez que se autoriza el medicamento asociado a dicho test para evitar demoras en el acceso; y finalmente, garantizar la calidad del test para evitar

los falsos positivos, los falsos negativos que pudieran afectar la identificación del paciente adecuado para recibir determinada terapia dirigida (Nowak, 2013). Francia no solo cuenta con una red nacional de 28 centros acreditados que realizan los test moleculares que han sido incorporados al sistema sino también, cuenta con un presupuesto destinado a la evaluación de los test que deberían incorporarse a la cartera de servicios (OncoRetos, 2021). Hay al menos un centro por cada región administrativa del país y cada uno de los centros que integran la red de laboratorios a nivel nacional está constituido por varios hospitales universitarios, y laboratorios de centros oncológicos de referencia.

Esta concentración de centros de referencia favorece que todos los pacientes accedan a biomarcadores de calidad realizado por laboratorios con experiencia (Ministerio de Sanidad, 2021).

Con el fin de reducir los tiempos para la incorporación de los test moleculares al sistema sanitario francés, en 2010 se diseñó un programa para la detección de biomarcadores emergentes. A raíz del crecimiento del número de biomarcadores disponibles y de los medicamentos asociados a los mismos, se incorporó la técnica del NGS al proceso de búsqueda de biomarcadores en oncología. Cada vez que se incorpora una nueva terapia dirigida al sistema de salud francés, los laboratorios que integran la Red de centros de referencia son quienes realizan los nuevos test moleculares para reducir la incidencia de falsos positivos y falsos negativos.

Por su parte, el denominado France Médecine Génomique Plan 2025 (Plan de Medicina Genómica 2025) surgió con el objetivo de establecer una industria nacional de Medicina Genómica que genere innovaciones en diversas áreas, desde la generación, almacenamiento y procesamiento de datos masivos de salud a dispositivos médicos (Fundación Instituto Roche, 2017). Este Plan busca dotar a este país de los medios y del tejido industrial necesarios para introducir este nuevo enfoque en la atención sanitaria y lograr que en Francia se erija esta disciplina como motor del desarrollo económico (AVIESAN, 2016).

El proyecto francés, que se inició en 2006, es un ejemplo de la posibilidad concreta de integrar la estratificación molecular dentro del sistema de salud.

Francia cuenta también con una Estrategia Nacional de Medicina Personalizada para oncología pediátrica

REINO UNIDO

El Proyecto 100.000 Genomas es una iniciativa que ha sido puesta en marcha en el año 2012 por el Departamento de Salud con el objetivo de secuenciar los genomas de 100.000 pacientes del Sistema Nacional de Salud (NHS, por sus siglas en inglés) e integrar la medicina genómica en la práctica clínica. Para ello han sido seleccionados pacientes con cáncer y Enfermedades Raras, así como sus familias (ATSE, 2017). El proyecto es liderado por Genomics England, una empresa creada por el Departamento de Salud y Servicios Sociales. Las principales metas del proyecto son tres: crear un programa ético y transparente basado en el consentimiento, desarrollar un servicio de medicina genómica para el NHS y fomentar el desarrollo de la industria

genómica en el Reino Unido (Genomics England, s.f.). En abril de 2019, este programa había logrado secuenciar 104.000 genomas (ISANIDAD, 2019).

Para enrolar los pacientes al proyecto se ha creado una red de 13 Centros de Medicina Genómica del NHS (Genomic Medicine Centre, GMC), que engloban a la existente red de servicios de genética del NHS, incluyendo a más de 200 genetistas, así como los laboratorios existentes. Cada GMC, que cubre una población entre 3 y 5 millones de personas, es la encargada de enviar las muestras de ADN y los datos clínicos de los pacientes para su posterior análisis ((Genomics England, s.f.). A su vez, los GMC intervienen en diferentes acciones de formación, asesoramiento y difusión (NHS, 2015). Posteriormente, la secuenciación es realizada por la compañía biotecnológica Illumina y los resultados son entregados a Genomics England. En caso de encontrar algún dato relevante, los mismos son enviados al médico del paciente. Para garantizar que este proyecto genere beneficios para los pacientes participantes, se ha creado el denominado Genomics England Clinical Interpretation Partnership (GeCIP), el cual reúne a investigadores, equipos del NHS, capacitadores y financiadores. Este grupo multidisciplinar, creado en el año 2014, analiza los datos para mejorar el conocimiento sobre la genómica (Genomics England, 2020).

La financiación del Proyecto 100.000 genomas es compartida entre el Instituto Nacional de Investigaciones en Salud (NIHR, por sus siglas en inglés) y el NHS.

ALEMANIA

En el año 2010, el Ministerio Federal de Educación e Investigación de Alemania (BMBF, por sus siglas en alemán) incluyó la Medicina Personalizada como una de las seis prioridades (Kichko, 2016). Posteriormente, en el año 2013 fue creado el Plan de Acción de Medicina Personalizada, cuyos objetivos en los primeros cinco años fueron lograr un diagnóstico más rápido y preciso con biomarcadores validados, mejorar los tratamientos gracias a la vinculación más estrecha entre el diagnóstico y el tratamiento, aumentar la inversión de los servicios de salud y la industria en Medicina Personalizada y mejorar el entendimiento de la Medicina Personalizada por el público en general. El Plan de Acción de Medicina Personalizada alemán contempla la necesidad de desarrollar recursos sanitarios, de generar acuerdos estratégicos con diferentes agentes e implantar acciones de comunicación y formación dirigidas a los implicados en su desarrollo (Alemania, 2013).

Para alcanzar los objetivos propuestos, se han definido una serie de acciones, entre las que merecen destacarse: el desarrollo de la investigación preclínica y Ensayos Clínicos fase I y II para desarrollar nuevas indicaciones terapéuticas y preventivas basadas en Medicina Personalizada y la evaluación del Plan de Acción en función de las mejoras en salud obtenidas (Fundación Instituto Roche, 2017). Esto último es de vital importancia ya que permitirá conocer el verdadero impacto de las innovaciones diagnósticas y terapéuticas sobre la salud de quienes son beneficiarios de las mismas.

Experiencia de los profesionales sanitarios asistenciales, directivos y expertos en evaluación de tecnologías sanitarias

METODOLOGÍA

Se ha realizado una investigación cuantitativa, con encuestas telefónicas, a 45 profesionales sanitarios asistenciales y 16 directivos y expertos en evaluación de tecnologías sanitarias (ETS).

La muestra incluyó 20 oncólogos, 14 patólogos, 11 hematólogos, 9 directores generales de Hospital, 3 personas que se desempeñaban en la Dirección General de División de Servicio Autónomo de Salud y 4 expertos en ETS. Es de destacar que la encuesta se ha realizado a profesionales de centros de referencia pero no al conjunto de la oncología en España.

La mayoría de las preguntas incluidas en ambos cuestionarios (ver Anexo I y Anexo II) han sido realizadas a ambos grupos entrevistados, aunque se incluyeron algunas preguntas específicas para los profesionales sanitarios asistenciales y otras tantas, específicas para el otro grupo (al que hemos denominado “pagadores”).

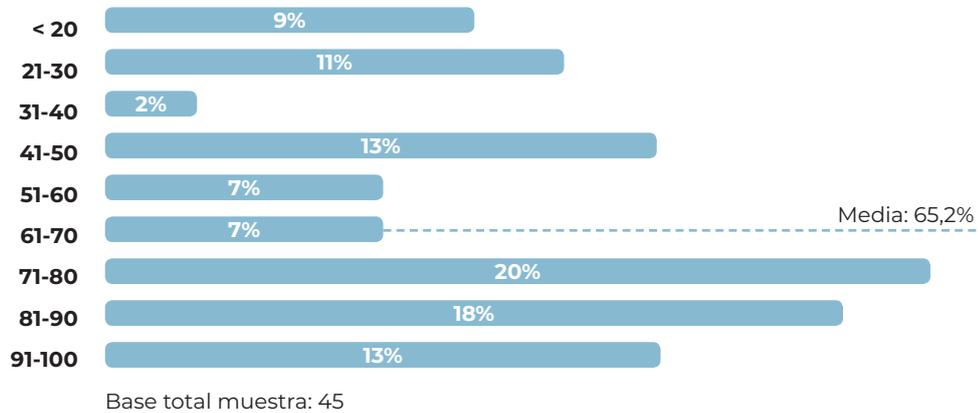
Tanto el grupo de profesionales asistenciales como el de pagadores estaba integrado por personas con mucha experiencia, con una media de 22,5 años o más de experiencia. La mayoría de las personas entrevistadas eran hombres, los cuales alcanzaron el 64% entre los profesionales sanitarios asistenciales y el 88% en el grupo de los pagadores.

Entre los profesionales asistenciales, un 42% eran jefes de servicio, 31% eran especialistas del área y 20% del total eran jefes de sección. Por su parte, entre los pagadores la mayoría (56%) ejercían sus cargos en la Dirección General del Hospital o área sanitaria, un 25% eran expertos en ETS y un porcentaje cercano al 19% trabajan en la Dirección General de División del Servicio Autónomo. La enorme mayoría de los entrevistados, un 94% entre los asistenciales y un 88% entre los pagadores, han manifestado que trabajan en hospitales públicos, propiedad del gobierno autonómico.

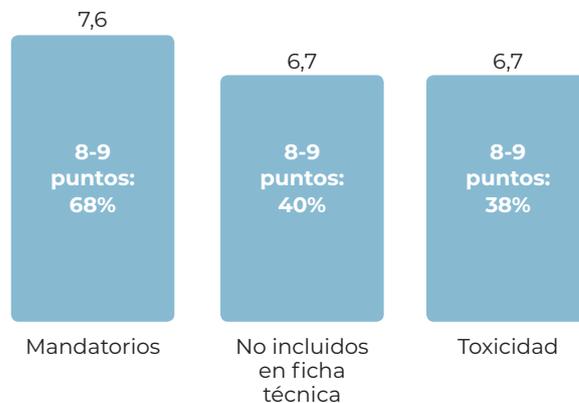
RESULTADOS

Preguntas específicas para profesionales sanitarios asistenciales

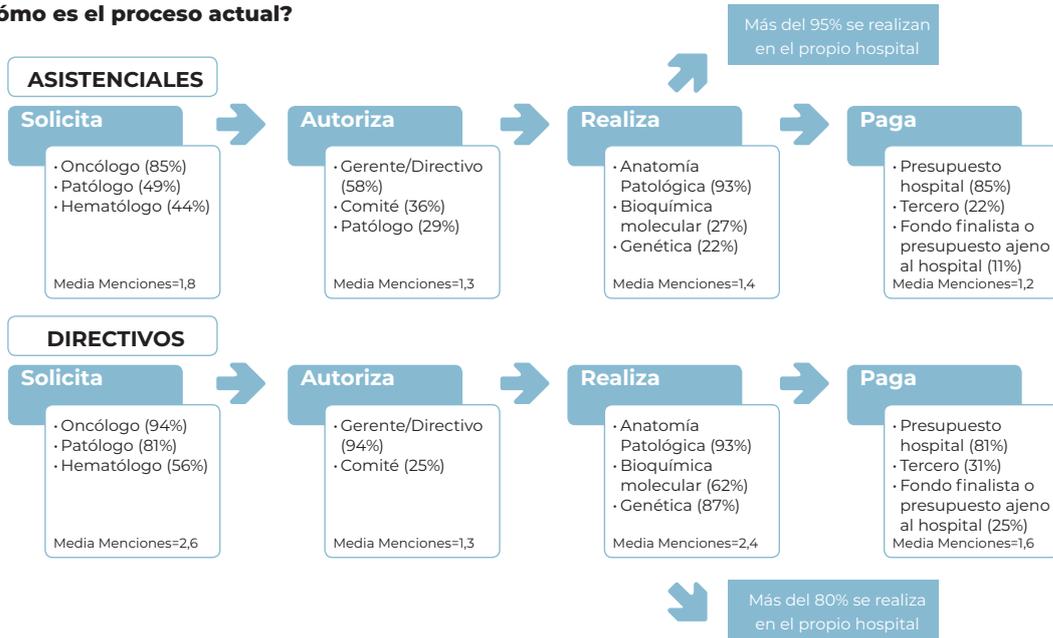
Porcentaje de sus pacientes que requiere de al menos un Biomarcador (BMK) predictor de respuesta para una adecuada decisión terapéutica



Responda en una escala de 1 (muy insatisfactorio) a 9 (muy satisfactorio), ¿qué puntuación le daría globalmente al proceso actual para que los pacientes accedan a los BMK predictores de respuesta, en su hospital?

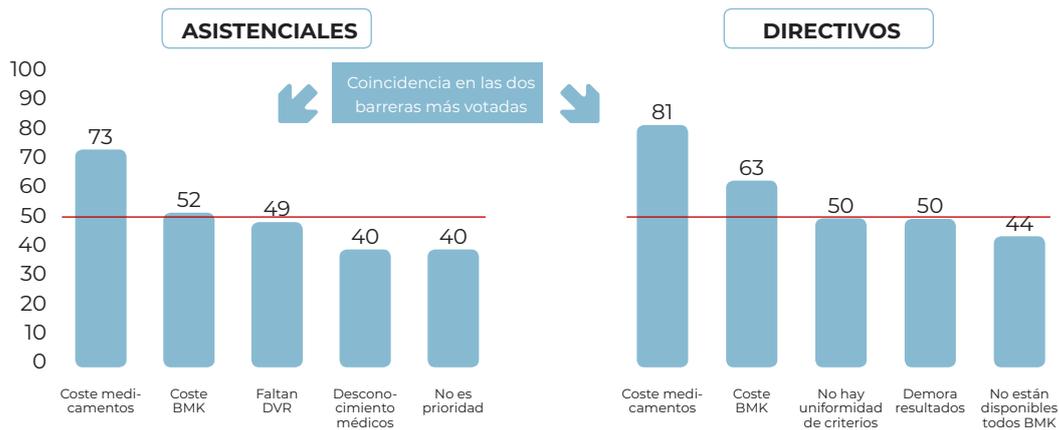


¿Cómo es el proceso actual?



Por favor describa cómo es actualmente el proceso desde que el profesional identifica la necesidad de solicitar un BMK predictor de respuesta, hasta que tiene el resultado a su disposición. / ¿Quién solicita un BMK predictor? (Respuesta múltiple) / ¿Quién lo autoriza? (Respuesta múltiple) / ¿Qué tipo de especialista lo realiza? (Respuesta múltiple)

Barreras actuales (5 más votadas)



¿Está de acuerdo en que las siguientes afirmaciones describen las barreras que existen actualmente en su hospital y/o Comunidad Autónoma para que los pacientes accedan a los BMK predictores de respuesta que necesitan?

No son identificadas como barreras actuales

ASISTENCIALES

- La falta de correlación entre la autorización del medicamento y del BMK necesario para decidir la conducta terapéutica (73%).
- La disponibilidad de BMK en la Comunidad Autónoma (73%) y/o en el hospital (64%).
- La oferta de laboratorios de referencia (71%).
- Que los BMK no estén incluidos en la Cartera de Servicios (67%).
- Que los Gerentes del hospital y/o Consejería de Sanidad no comprendan la importancia del diagnóstico genómico (65%).
- La burocracia del proceso (60%).

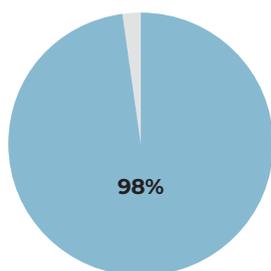
PAGADORES

- Que los BMK no estén incluidos en la Cartera de Servicios (69%).
- La burocracia del proceso (60%).
- La oferta de laboratorios de referencia (56%).
- La disponibilidad de BMK en la Comunidad Autónoma (56%) y/o en el hospital (50%).

¿Está de acuerdo en que las siguientes afirmaciones describen las barreras que existen actualmente en su hospital y/o Comunidad Autónoma para que los pacientes accedan a los BMK predictores de respuesta que necesitan?

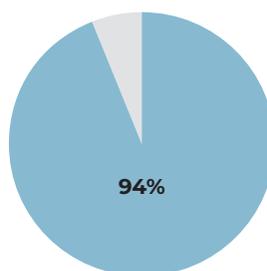
¿Se integra la información del diagnóstico molecular en la Historia Clínica digital del paciente?

ASISTENCIALES



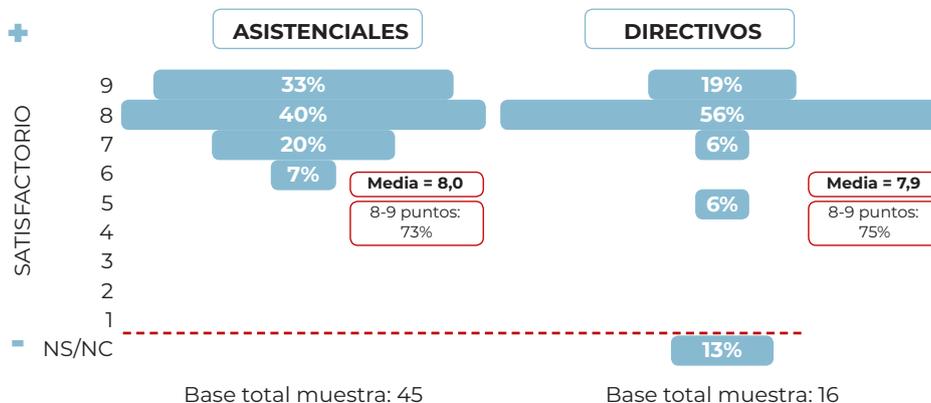
Base total muestra: 45

DIRECTIVOS



Base total muestra: 16

Calidad del diagnóstico molecular en su centro



De 1 (muy insatisfactorio) a 9 (muy satisfactorio), ¿cómo calificaría, de acuerdo a su conocimiento, la calidad del diagnóstico molecular que realiza su centro?

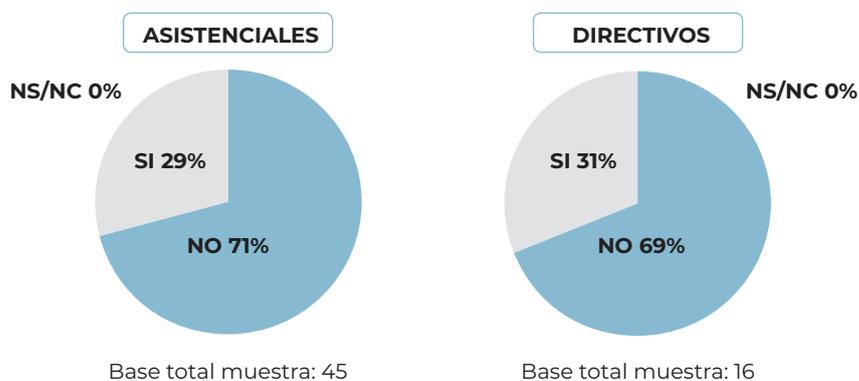
¿A qué atribuye la calidad moderada o baja del diagnóstico molecular?
(Solo debían responder quienes puntuaran la calidad con menos de 7 puntos)

	ASISTENCIALES (N:3)	PAGADORES (N:1)
No hay un proceso de acreditación de la calidad de los laboratorios	2	1
La infraestructura de los laboratorios no es acorde a las necesidades del diagnóstico molecular	2	1
No hay interés en implementar/financiar la evaluación de la calidad de los laboratorios	2	-
Muchos laboratorios solo tienen acreditado un número reducido de test, lo cual genera incertidumbre sobre el resto de los test que realiza	1	1

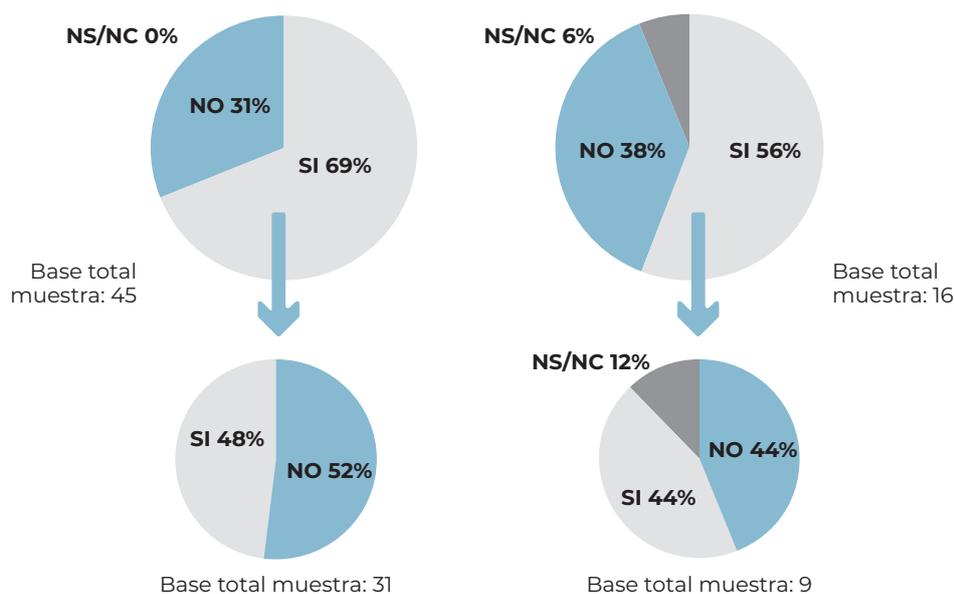
Media menciones = 2,3

Media menciones = 3,0

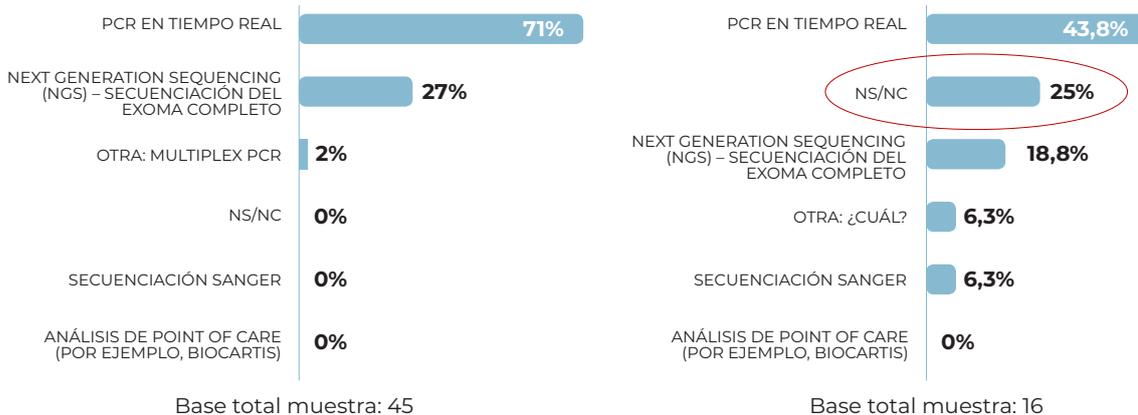
¿Considera que es suficiente la infraestructura disponible y los recursos humanos dedicados actualmente para el diagnóstico molecular en su Comunidad Autónoma?



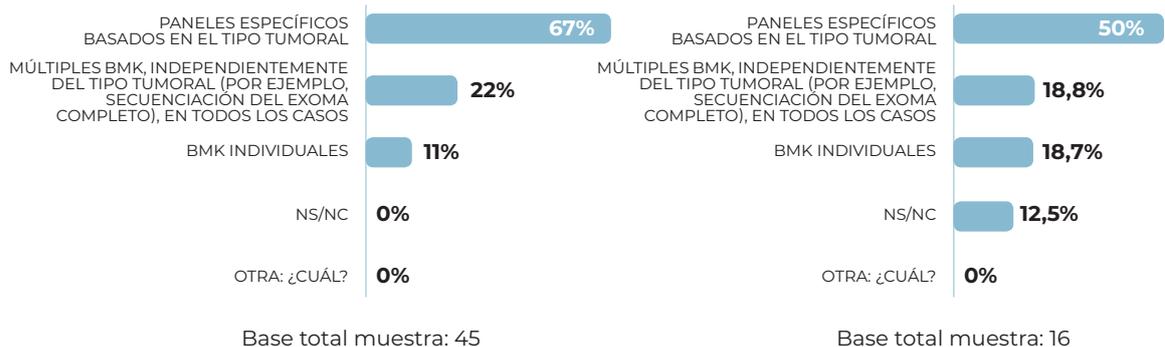
¿Hay un listado definido de los principales biomarcadores que pueden solicitar los médicos?
¿Los médicos pueden solicitar otros BMK que no estén en ese listado?



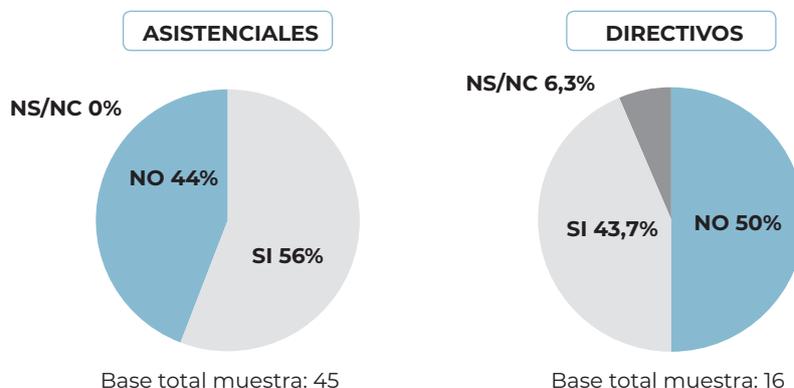
¿Qué técnica es más utilizada para la determinación de BMK en su hospital? (Respuesta única)



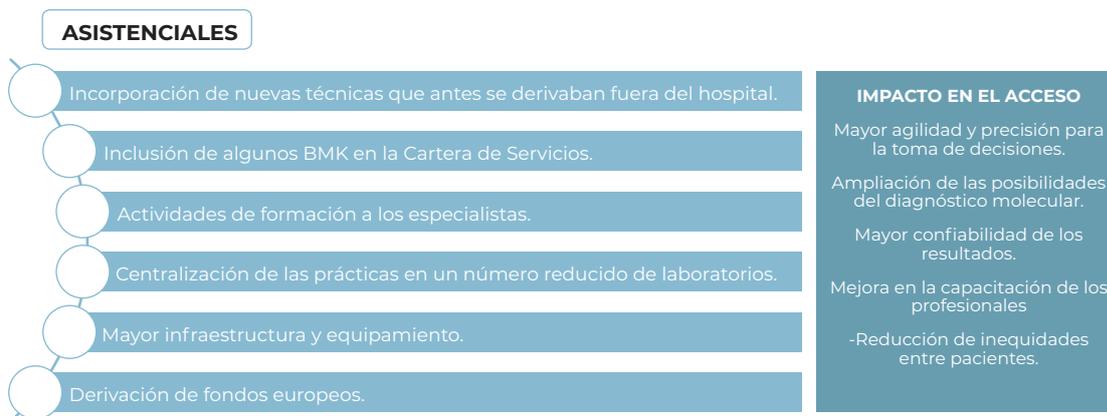
De acuerdo a las necesidades clínicas actuales y las tendencias en Medicina de precisión, ¿Cuál de las siguientes opciones considera preferible para realizar las determinaciones de BMK? (Respuesta única)



¿Identifica alguna medida concreta que se haya implementado en su hospital y/o en su Comunidad Autónoma que haya mejorado el acceso de los pacientes a los BMK predictores de respuesta?

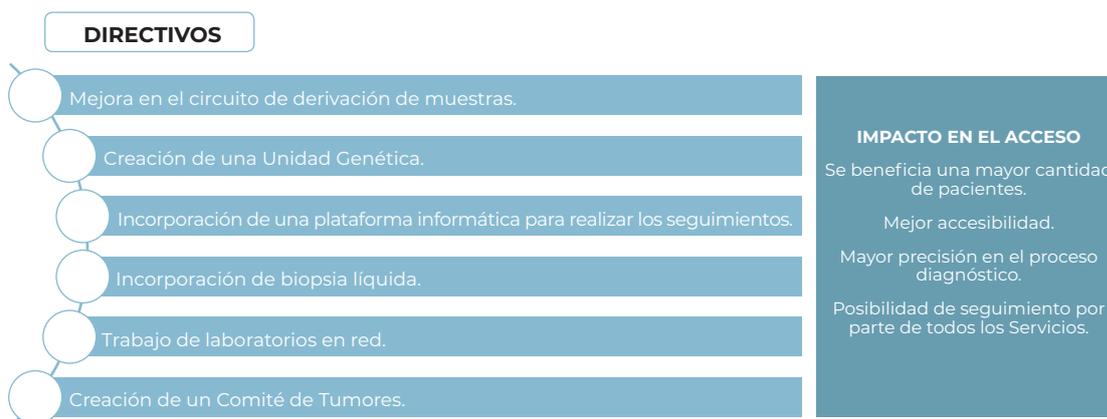


Por favor describa las medidas que se han implementado, cuándo se han implementado y de qué manera han impactado en el acceso de los pacientes a los BMK. (Respuesta espontánea)



Base muestra: 12 oncólogos, 8 patólogos y 5 hematólogos.

Por favor describa las medidas que se han implementado, cuándo se han implementado y de qué manera han impactado en el acceso de los pacientes a los BMK. (Respuesta espontánea)



Base muestra: 7 pagadores.

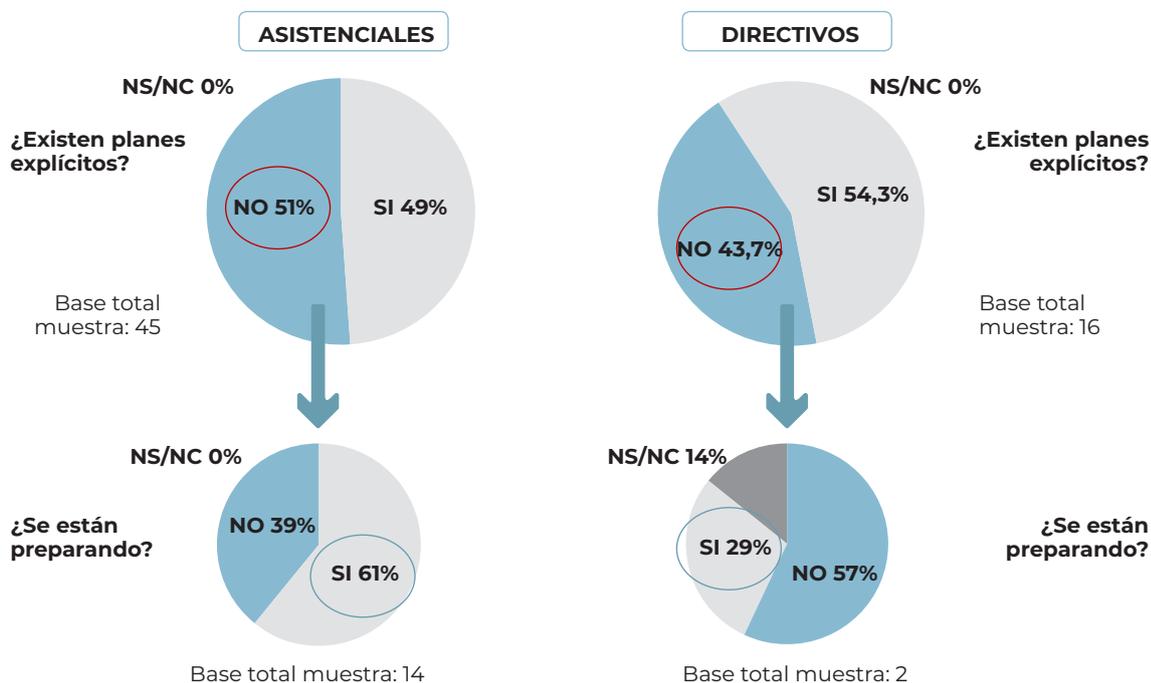
¿Qué echa en falta en el proceso diagnóstico actual en su hospital?, ¿de qué manera podría mejorarse el acceso de los pacientes a los BMK? (Respuesta espontánea)



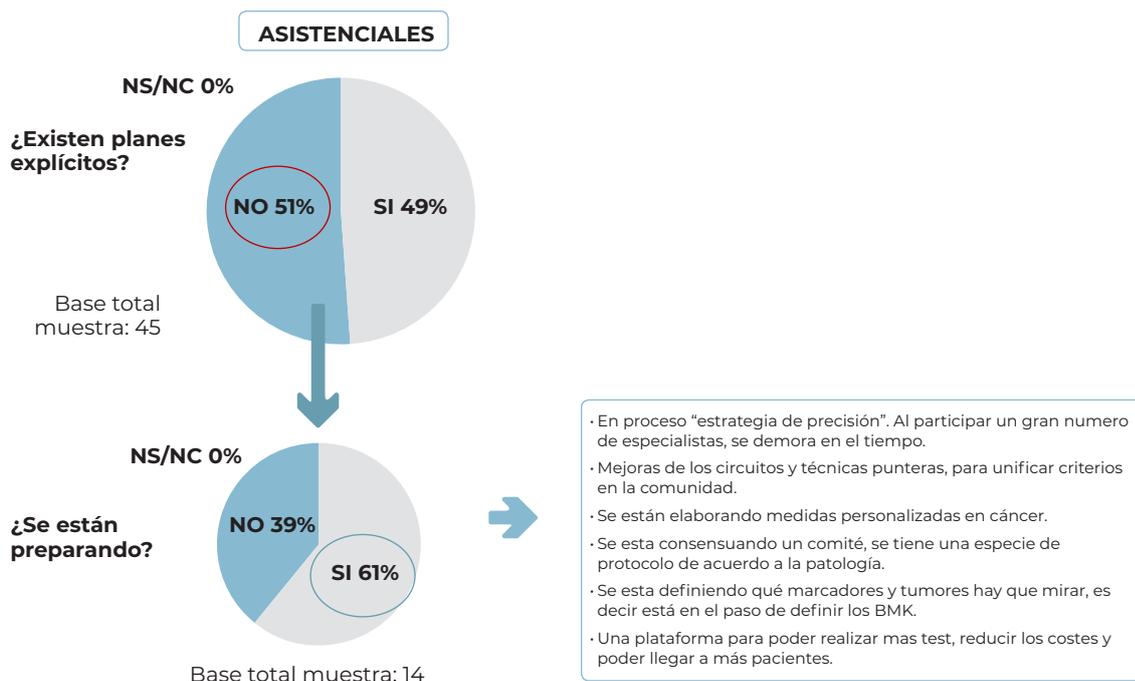
¿Existen Planes explícitos en su hospital y/o Comunidad Autónoma sobre cómo abordar el diagnóstico genómico del cáncer?



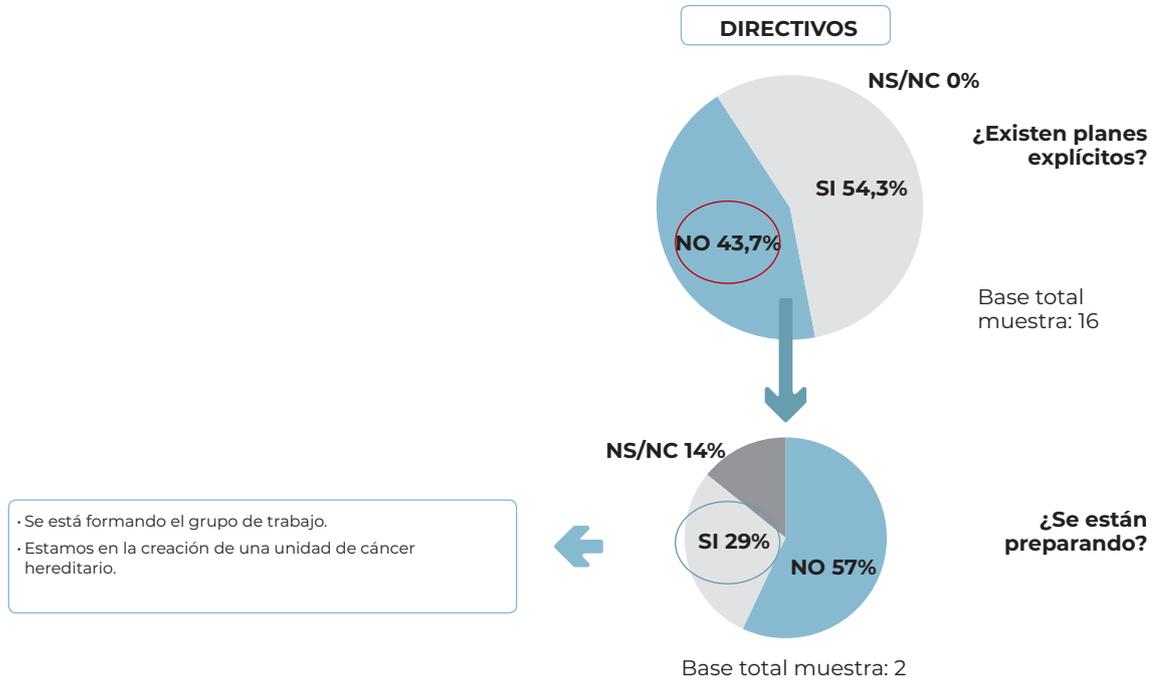
En caso de que no existan aún Planes explícitos en su hospital y/o Comunidad Autónoma, ¿se está preparando algún Plan sobre cómo abordar el diagnóstico genómico en su hospital y/o Comunidad Autónoma? Por favor describa en qué fase está la preparación del Plan. (Respuesta espontánea).



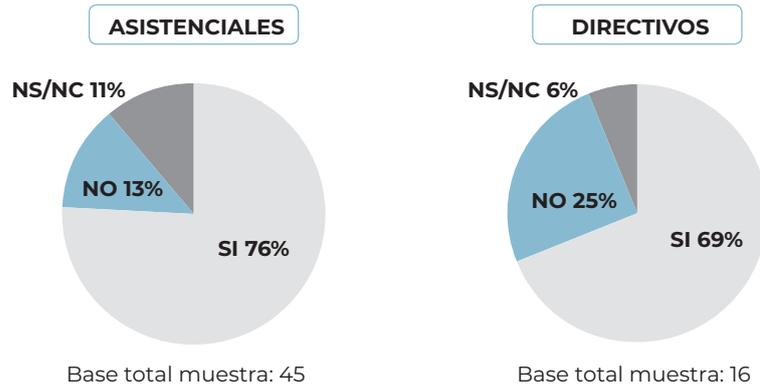
En caso de que no existan aún Planes explícitos en su hospital y/o Comunidad Autónoma, ¿se está preparando algún Plan sobre cómo abordar el diagnóstico genómico en su hospital y/o Comunidad Autónoma? Por favor describa en qué fase está la preparación del Plan. (Respuesta espontánea).



En caso de que no existan aún Planes explícitos en su hospital y/o Comunidad Autónoma, ¿se está preparando algún Plan sobre cómo abordar el diagnóstico genómico en su hospital y/o Comunidad Autónoma? Por favor describa en qué fase está la preparación del Plan. (Respuesta espontánea).



¿Considera que el Plan actual o en preparación mejorará el acceso de los pacientes a los BMK?



¿Qué echa en falta en los Planes actuales o en preparación? (Respuesta espontánea)

67



Base total muestra: 15 oncólogos, 11 patólogos y 10 hematólogos.

¿Qué echa en falta en los Planes actuales o en preparación? (Respuesta espontánea)

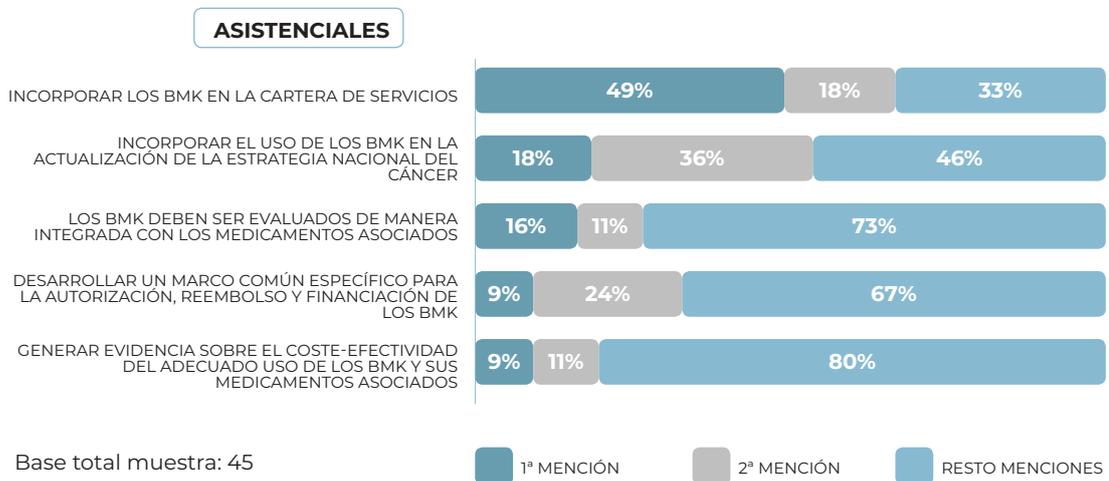


Base total muestra: 11

Por favor, establezca un ranking de las siguientes medidas en función de la prioridad que le otorga a cada una de ellas para favorecer el acceso adecuado a la oncología de precisión (Empezando por 1 como la más prioritaria y 5 la menos prioritaria)



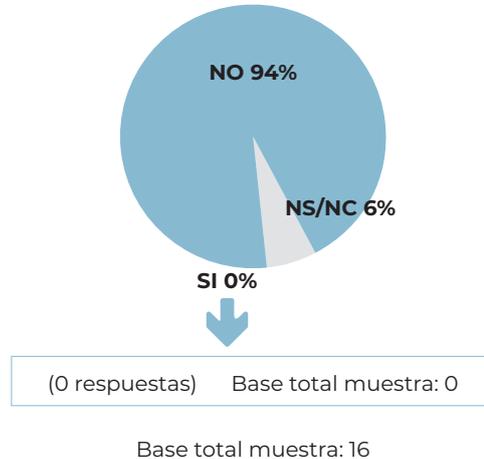
Por favor, establezca un ranking de las siguientes medidas en función de la prioridad que le otorga a cada una de ellas para favorecer el acceso adecuado a la oncología de precisión (Empezando por 1 como la más prioritaria y 5 la menos prioritaria)



Preguntas específicas para pagadores

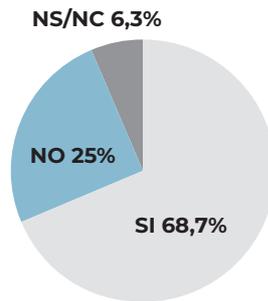
¿Existe en su hospital algún tipo de acuerdo con un 3º para financiar la determinación de BMK en algún tipo de cáncer concreto?

Por favor describa en qué consiste el acuerdo y las condiciones de financiación, y el período de vigencia.



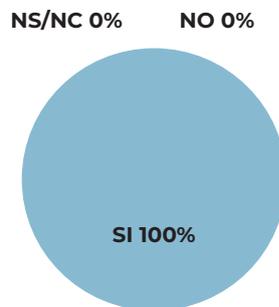
Base total muestra: 16

¿Considera que los proyectos dirigidos a realizar el test de BMK desde la industria farmacéutica aportan valor?



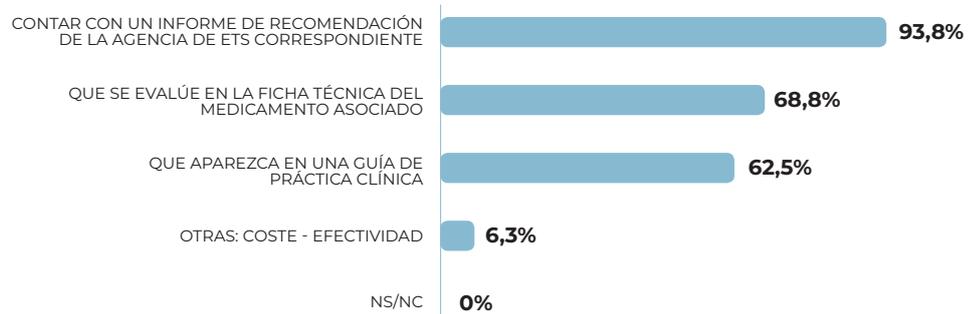
Base total muestra: 16

¿Considera que la Administración Sanitaria debería financiar este tipo de test diagnósticos?



Base total muestra: 16

¿Qué criterios deberían considerarse para que una determinación de un test de BMK sea incorporado a la Cartera de Servicios?



Base total muestra: 16

Media Menciones = 2,3

Ante la consulta sobre el porcentaje de pacientes que en la actualidad requieren de al menos un BMK predictor de respuesta para una adecuada decisión terapéutica, en promedio, los profesionales asistenciales consideran que dos de cada tres pacientes requieren de al menos un BMK predictor de respuesta para una adecuada decisión terapéutica en las especialidades entrevistadas. Aunque el 13% de los profesionales reconoce que más del 90% de sus pacientes requieren de un BMK.

Entre los profesionales sanitarios asistenciales de los centros de referencia que han sido entrevistados hay una elevada satisfacción de los con el proceso actual para que los pacientes accedan a BMK mandatorios o estándar (7,6 puntos de media sobre 9 posibles), pero la satisfacción ha sido inferior cuando se trata de BMK que no están incluidos en la ficha técnica del medicamento y en los BMK predictores de toxicidad. Es de destacar que la encuesta se ha realizado a profesionales de centros de referencia, pero no al conjunto de la oncología en España.

Se interrogó a ambos grupos sobre los diferentes actores que participan del proceso desde que el profesional identifica la necesidad de solicitar un BMK predictor de respuesta, hasta que tiene el resultado a su disposición. Hubo coincidencia entre los profesionales asistenciales y los pagadores en reconocer a Oncología como la especialidad que genera más solicitudes de BMK y a Anatomía Patológica como la especialidad que realiza habitualmente estos test, la mayoría de los cuales se realizan en el propio hospital. Los gerentes/directivos son quienes autorizan habitualmente estas prácticas, aunque los profesionales asistenciales han identificado también a los patólogos en esta tarea. La financiación de los BMK se realiza desde el propio presupuesto del hospital en la gran mayoría de los casos, pero entre el 20% y el 30% de los casos es financiado por un tercero (por ejemplo, la industria farmacéutica).

También se ha observado coincidencia entre los grupos entrevistados cuando se les consultó sobre las barreras actuales para que los pacientes accedan a los BMK predictores de respuesta. Según ambos grupos, las principales barreras para el acceso son el coste de los medicamentos asociados a los BMK y el coste de los propios BMK. Los profesionales asistenciales reconocen también como barreras en el acceso la falta de datos de vida real, el desconocimiento de los médicos sobre la importancia de los BMK para un adecuado diagnóstico y que la oncología de precisión no es una prioridad para gerentes de hospital y para la Consejería de Sanidad. Por su parte, los directivos y expertos en ETS identifican como barreras, la demora en la obtención de los resultados cuando los BMK se realizan fuera del hospital y la falta de uniformidad de criterio entre los profesionales sanitarios.

Resultó llamativo que las personas encuestadas no hayan identificado ciertas situaciones como barreras actuales en el acceso. Casi el 70% de los entrevistados no considera que la falta de incorporación de los BMK a la Cartera de Servicios sea una barrera actual en el acceso. La disponibilidad de BMK, la burocracia del proceso y la oferta de laboratorios de referencia tampoco han sido identificados como barreras actuales, tanto entre los profesionales asistenciales como entre los directivos.

La calidad del diagnóstico molecular ha recibido muy buenas calificaciones (8 puntos de media sobre 9 posibles), tanto de los profesionales asistenciales como de los pagadores. Al me-

nos el 75% de los entrevistados, han calificado la calidad con la puntuación más elevada (8 o 9 puntos). Sin embargo, aquellas personas que consideran que la calidad actual del diagnóstico molecular es baja o moderada, consideran que se debería mejorar el proceso de acreditación de los laboratorios y la infraestructura de los mismos.

Pese a que la mayoría considera que la infraestructura disponible y los recursos humanos (RRHH) no son suficientes, 7 de cada 10 profesionales asistenciales y 6 de cada 10 pagadores NO han considerado que la cantidad de laboratorios sea una barrera para el acceso de los pacientes a los BMK que necesitan.

La oferta actual de laboratorios es muy diferente entre CCAA y también es muy diferente la dinámica del proceso de realización de los test de BMK. Según los profesionales asistenciales, casi en el 70% de los hospitales existe un listado definido de los principales BMK que pueden solicitar los médicos. Ello muestra las restricciones que aún existen para que los pacientes accedan a los BMK predictores de respuesta que necesitan, pese a que casi en la mitad de los hospitales los médicos pueden solicitar otros BMK que no se encuentren en ese listado.

La técnica más utilizada para la determinación de BMK es la PCR en tiempo real, aunque uno de cada cuatro profesionales asistenciales identifica al NGS como la técnica más utilizada. Es de destacar que el 25% de los pagadores desconoce cuál es la técnica más utilizada en su hospital. Dos de cada tres profesionales asistenciales prefieren los paneles específicos basados en el tipo tumoral para realizar las determinaciones de BMK, aunque casi el 25% de los profesionales prefiere la secuenciación masiva. Entre los pagadores, el orden de preferencia es el mismo, aunque casi el 20% prefiere los BMK individuales.

Más de la mitad de los profesionales asistenciales identifica que en su hospital y/o Comunidad Autónoma se ha implementado alguna medida para mejorar el acceso de los pacientes a los BMK, pero en el caso de los pagadores, la cifra es de solo el 43%. Ante la consulta sobre el año en que esas medidas han sido implementadas, las respuestas han permitido reconocer que la mayoría de las medidas han sido implementadas en los últimos tres años.

Entre las medidas que han sido implementadas en los hospitales y/o en las CCAA, los profesionales asistenciales han identificado la incorporación de más técnicas para evitar la derivación fuera del hospital, la incorporación de algunos BMK en la Cartera de Servicios, la inversión en infraestructura y la formación de los profesionales. Por su parte, los directivos y expertos en ETS han valorado la mejora del circuito de derivación de muestras, el trabajo en red, la incorporación de algunas técnicas y el soporte informático para un mejor seguimiento de los pacientes.

Aunque globalmente, el 16% de los entrevistados no echa en falta nada en el proceso diagnóstico actual en sus hospitales, aún son muchas las medidas que merecen ser implementadas. Entre los profesionales asistenciales destacan la necesidad de incorporar más técnicas, más BMK y más pacientes, una mayor agilidad para incorporar BMK en la Cartera de Servicios y contar con una mayor financiación en recursos humanos y materiales. Los pagadores también echan en falta aspectos relacionados con la financiación de los BMK y una mejora en la Cartera de Servicios. Pero echan en falta también otros aspectos relacionados con la gestión,

específicamente tener mayor certeza de la validez de los BMK y conocer el impacto de los tratamientos en vida real.

Entre el 70% y el 80% de los entrevistados identifica algún Plan explícito actual o en preparación en sus hospitales y/o en sus Comunidades Autónomas. Algunos de los Planes implementados incluyen el desarrollo de Guías de Práctica Clínica (GPC) y/o la protocolización del tratamiento de diferentes tumores, el desarrollo de Comités de Tumores, mejoras en la infraestructura y equipamiento, ampliación del número de pacientes que acceden a un BMK y la incorporación de BMK en la Cartera de Servicios.

Se le pidió a cada entrevistado que ordenara un grupo de cinco medidas de acuerdo con la prioridad que le otorgan a cada una de esas cinco medidas para favorecer el acceso adecuado a la oncología de precisión. Para los profesionales asistenciales, la medida más prioritaria para favorecer un acceso adecuado a la oncología de precisión es la incorporación de los BMK a la Cartera de Servicios, mientras que, en el caso de los directivos y expertos en ETS, la medida más prioritaria es la evaluación integrada de los BMK junto a los medicamentos asociados. Para ambos grupos, la incorporación del uso de los BMK en la Estrategia Nacional del Cáncer es la segunda medida de mayor prioridad. Es de destacar que el desarrollo de un marco común específico para la autorización, reembolso y financiación de los BMK ha sido mencionado en segundo lugar entre las medidas prioritarias por un 24% de los profesionales asistenciales.

Finalmente, se comparten los resultados de algunas preguntas que se han realizado exclusivamente a los pagadores. Ninguno de los directivos y expertos en ETS reconoce que haya algún acuerdo entre su hospital y un 3^o para financiar la determinación de BMK en algún tipo de cáncer concreto, aunque casi el 70% de los entrevistados considera que los proyectos dirigidos a realizar los test de BMK desde la industria farmacéutica aportan valor. Todos los directivos y expertos en ETS coincidieron que la Administración Sanitaria es quien debería financiar este tipo de test diagnósticos.

Casi el 94% de los directivos y expertos en ETS considera que un informe de recomendaciones de una Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias debería ser un elemento central para decidir la incorporación de un BMK en la Cartera de Servicios. Más del 60% de estos profesionales consideran que la evaluación del BMK en la ficha técnica del medicamento asociado y que los BMK aparezcan en las Guías de Práctica Clínica deberían considerarse para determinar la incorporación de BMK en la Cartera de Servicios.



Retos y oportunidades de la oncología de precisión

La oncología de precisión representa una gran oportunidad para los pacientes con cáncer por su capacidad para identificar al candidato que más se beneficiaría con determinada opción terapéutica. Pero es también un reto para cualquier sistema de salud. La velocidad que se ha observado en los últimos años en la incorporación de innovaciones diagnósticas y terapéuticas en oncología se asocia al reto de encontrar un adecuado equilibrio entre la incorporación de la innovación, el acceso oportuno y universal y la sostenibilidad del sistema de salud (SEHH, 2018). Aún en los países con mayor disponibilidad de recursos financieros en salud, existe una colisión entre las tecnologías sanitarias disponibles y los presupuestos, por lo que resulta necesario establecer mecanismos que identifiquen la verdadera aportación de las tecnologías a la mejora de los resultados para la salud de los pacientes con cáncer como paso previo al análisis de la posibilidad de financiar las innovaciones. El actual crecimiento en el gasto farmacéutico no es sostenible de manera indefinida por lo que una parte fundamental del proceso de incorporación de los biomarcadores predictores de respuesta y los medicamentos asociados con la expresión de ellos es identificar aquellas innovaciones que realmente suponen un beneficio claro en el tratamiento de los pacientes.

Una vez que las verdaderas innovaciones hayan sido identificadas, es imprescindible favorecer un acceso oportuno y de calidad a las mismas y generar mecanismos de financiación que permitan la sostenibilidad del sistema sanitario (Martínez Sesmero, 2018). A este respecto, el objetivo de los sistemas ha de ser triple, incentivar la producción de innovación de calidad, que los ciudadanos se beneficien cuanto antes de ella y que el impacto económico sobre el sistema sea asumible.

Por todo lo expuesto previamente, es necesario establecer un proceso de toma de decisiones sistematizado y transparente que contemple un orden de prioridades para los tumores, los métodos diagnósticos y los medicamentos asociados a la expresión de los biomarcadores seleccionados. Ese proceso se enmarcaría en la denominada Evaluación de Tecnologías Sanitarias, cuyo principal objetivo es tender puentes entre la evidencia científica y los tomadores de decisión con el fin de alinear la incorporación de tecnologías diagnósticas y terapéuticas a las necesidades de la población y a las posibilidades de cada país o región que se vea afectada por esas decisiones.

Retos para España y Recomendaciones para un plan de acceso a los biomarcadores

Son varios los retos que enfrenta el SNS en este tema, pero pueden resumirse en dos desafíos principales: **ampliar la cobertura horizontal**, entendida como el aumento en la cantidad de personas con las mismas necesidades que acceden a los biomarcadores y a los medicamentos asociados, independientemente de su condición socioeconómica y el lugar del país donde residan; y **ampliar la cobertura vertical**, a partir de la incorporación de más y mejores tecnologías diagnósticas y terapéuticas para los pacientes oncológicos.

De poco sirve contar con innovaciones diagnósticas y terapéuticas si ello no beneficia a quienes las necesitan, las actuales diferencias entre CCAA e incluso entre los hospitales de una misma Comunidad Autónoma deben ser corregidas.

Pero no se trata de incorporar prestaciones a la Cartera de Servicios solo por el hecho de que están disponibles, sino que se debe establecer un proceso sistematizado y transparente que reconozca aquellos BMK y medicamentos que cuentan con evidencia de calidad para considerar su inclusión en dicha cartera de servicios. El desigual acceso de los pacientes a la oncología de precisión debe ser corregido y para ello resulta imprescindible consensuar un marco común de actuación que permita armonizar cómo se van a evaluar los BMK, cómo se introducen con equidad en la Cartera Básica de Servicios y cómo se financian. Una vez definido ese marco común, se debe trabajar en su implementación en la práctica clínica.

Las aportaciones de los expertos y la experiencia internacional permiten identificar una serie de lecciones aprendidas, de cara a establecer ese **marco común** para la autorización, reembolso y financiación de los BMK predictores de respuesta en España.

1. Establecer un **proceso formal y específico para la evaluación de los biomarcadores** predictores de respuesta. Allí deberían considerarse las diferencias entre las tecnologías orientadas al diagnóstico con las destinadas al tratamiento, pero también, las diferencias entre los biomarcadores de respuesta y otras tecnologías diagnósticas.

Dicho proceso debería incluir los siguientes componentes:

- a. **Proceso de priorización de tumores:** Es sabido que ningún país, por más rico que sea, está en condiciones de proveer todas las tecnologías que podrían pro-

longar la vida y/o mejorar la salud de la población. Por ello, es imprescindible establecer un orden de prioridades en las patologías que serán incorporadas en la Cartera de Servicios. El cáncer es una patología prioritaria para cualquier sistema de salud, pero es posible establecer un orden entre los diferentes tumores y en función de ello, determinar cuáles son los medicamentos y los biomarcadores predictores de respuestas que serán evaluados para su incorporación a la Cartera de Servicios.

- b. Selección de los desenlaces relevantes:** Se trata de acordar cuáles son los resultados en salud críticos, importantes y menos relevantes. Algunos medicamentos generan mejoras en desenlaces duros, como Supervivencia Global (SG), pero otros, solo logran mejorar desenlaces subrogados (como Supervivencia Libre de Progresión o Tasa de Respuesta Objetiva). Esa definición, en la que debieran participar los pacientes, es un criterio imprescindible en el proceso de toma de decisiones de cobertura.

- c. Evaluación de la certeza de los resultados:** Es recomendable que cualquier tecnología que se proponga como herramienta para mejorar los resultados de la población se someta a un proceso sistematizado y transparente para evaluar qué grado de confianza podemos tener en los resultados de los ensayos clínicos, y qué posibilidades hay de que la tecnología sanitaria produzca en la vida real los efectos que se obtuvieron en los estudios de investigación. Por ello es necesario demostrar que existe evidencia científica de buena calidad que permita asociar el logro de ciertos desenlaces a la identificación del biomarcador adecuado y, por consiguiente, del medicamento correcto para cada paciente. Según una revisión sistemática que evaluó la disponibilidad de marcos de valor para la realización de evaluaciones de tecnologías sanitarias de las tecnologías ómicas, la mayoría de éstas no cuentan con evidencia suficiente sobre su validez clínica y utilidad para su uso en la práctica clínica (Hoxhaj, 2020).

Para evaluar la certeza de los resultados se utiliza GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), un sistema transparente y amigable para evaluar la calidad de la evidencia y construir recomendaciones (Lifschitz, 2018). Mediante la evaluación de diferentes dominios, puede determinarse el grado de confianza en los resultados, la cual se clasifica en: Alta certeza, Moderada certeza, Baja certeza y Muy baja certeza.

- d. Evaluación económica y Análisis de Impacto Presupuestario:** Las evaluaciones económicas pretenden analizar si merece la pena el gasto incremental que supone la incorporación de una tecnología sanitaria a la Cartera de Servicios en relación con el beneficio adicional que supone para los pacientes. Por su parte, el Análisis de Impacto Presupuestario evalúa cuál es el coste adicional que supone la incorporación de una nueva tecnología a la Cartera de Servicios a fin de determinar si el sistema de salud está en condiciones de afrontar ese gasto.

Las técnicas de secuenciación masiva, que permiten secuenciar un elevado número de nucleótidos en poco tiempo, podrían favorecer un uso más eficien-

te de los recursos económicos (Mosele et al., 2020; Kichko et al., 2016)). Hay reportes favorables sobre la aportación de la Medicina de Precisión en favor de la sostenibilidad del sistema de salud, pero la mayoría de los trabajos focalizan su análisis en las terapias dirigidas y aún es escaso el desarrollo de evaluaciones económicas sobre el uso de BMK. En parte, la menor disponibilidad de evaluaciones económicas sobre el uso de los BMK es consecuencia de la complejidad de las tecnologías diagnósticas en general, y de los biomarcadores en particular. El proyecto RIGHT⁵, financiado por el Instituto Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de América concluyó que las estrategias basadas en la búsqueda de un gen a la vez y la búsqueda de un panel de genes luego de la identificación de un gen necesario para definir el tratamiento eran coste-efectivas (Veenstra et al., 2020). Una revisión de Weymann et al. (2018) recopiló cincuenta y cinco evaluaciones económicas sobre la aportación del NGS, quince de ellas realizadas en Europa desde 2010. La Razón de Coste-Efectividad Incremental (RCEI o ICER, por sus siglas en inglés) del NGS ha sido variable entre los estudios, debido a los diferentes desenlaces analizados, las tecnologías utilizadas para realizar la secuenciación masiva, el tipo de tumor y los diferentes umbrales de coste-efectividad definidos por cada país. Solo cuatro estudios evaluaron la coste-efectividad del NGS para seleccionar la mejor opción terapéutica, la mayoría de los cuales evidenció una RCEI mayor a US 100.000 por Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC o QALY, por sus siglas en inglés) o por Año de Vida Ganado.

En un estudio realizado en pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP), los paneles de secuenciación múltiple demostraron ser moderadamente coste-efectivos frente a la estrategia de búsqueda de un solo biomarcador (Steuten et al., 2019). Es de destacar que la definición de la coste-efectividad se realizó considerando los umbrales de coste-efectividad habitualmente utilizados en Estados Unidos.

2. ***La evaluación de los medicamentos y sus Companion Diagnostics debería realizarse de manera integrada***, a partir de la involucración conjunta de AEMPS y la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Son varias las ventajas de un proceso de toma de decisiones integrado. Por un lado, fortalecería el proceso de toma de decisiones y favorecería la incorporación y financiación de aquellas asociaciones que demuestren un beneficio comparativo adicional para el manejo de la enfermedad. Por otro, reduciría las demoras en la autorización y definición de reembolso tanto del medicamento como de su CDx.

Es deseable que la evaluación del medicamento y el BMK predictor de respuesta se realice de manera coordinada y paralela, aunque la definición de la financiación del biomarcador debería quedar supeditada a la decisión que se tome con el medicamento.

⁵ Rational Integration of Genomic Healthcare Testing.

De manera similar a lo observado en Alemania, toda vez que se apruebe un medicamento innovador cuyo uso esté alineado con la expresión de determinados BMK, también debería aprobarse dicho biomarcador (en caso de haber atravesado con éxito el proceso de ETS). En igual sentido, no deberían aprobarse aquellos biomarcadores asociados a medicamentos que no demuestren eficacia y/o seguridad e impacto sobre desenlaces relevantes para los pacientes con cáncer. Si el fármaco no atraviesa favorablemente un proceso de evaluación de la certeza de los resultados, no parece razonable autorizar una prueba diagnóstica cuya función es seleccionar los pacientes que se beneficiarían por el uso de aquel medicamento.

Finalmente, una evaluación integrada permitiría reconocer aquellos BMK que no cuentan con medicamentos asociados. En esos casos, la aprobación del biomarcador debería demorarse hasta la aprobación de algún medicamento asociado; o al menos, no debería financiarse ese BMK hasta tanto se cuente con un medicamento asociado a dicha expresión.

En definitiva, no solo la evaluación debería ser integrada sino también las decisiones de autorización, reembolso y financiación del medicamento y el biomarcador predictor de respuesta.

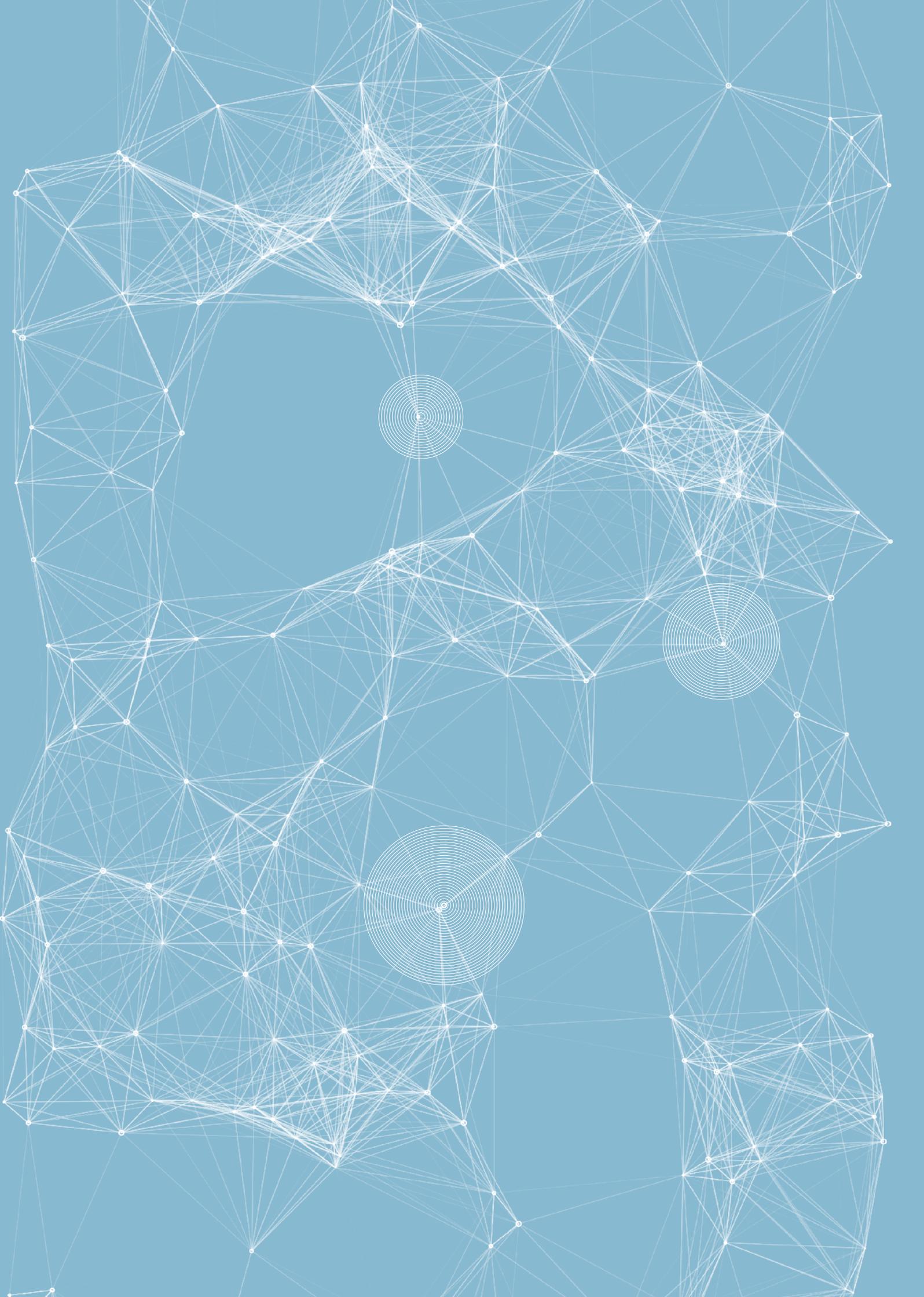
3. Es fundamental que *se actualice la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud* tal como se ha definido en el Real Decreto 1030/2006 (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006) para que sean incluidos los biomarcadores predictivos que demuestren su aportación para la toma de mejores decisiones terapéuticas.

De nada serviría realizar un exhaustivo proceso de evaluación de los biomarcadores si las decisiones no afectan al acceso oportuno de quienes los necesitan. Es deseable que las decisiones sobre los biomarcadores predictores de respuesta tuvieran **impacto a nivel nacional**, para favorecer la equidad en el acceso más allá de la Comunidad Autónoma en la que reside cada persona. Al menos debería establecerse un proceso de incorporación a la Cartera de Servicios de cada Comunidad Autónoma, con homogeneidad en la cobertura y financiación dentro de la Comunidad Autónoma. De esa manera, al menos se evitarían las barreras en el acceso producto de la disponibilidad de estas tecnologías en los diferentes hospitales de una misma Comunidad Autónoma. A su vez, es deseable definir los **plazos para la actualización de la Cartera de Servicios**, el cual debería ser acorde al ritmo innovativo actual.

4. Tal como han propuesto SEOM y SEAP, es necesario *crear una plataforma colaborativa en red de biomarcadores en cáncer* que integre la información procedente de todos los centros y a la vez facilite la determinación cuando sea preciso, creando así una red de diagnóstico molecular coordinada, jerarquizada y eficiente (en cuanto a tiempos de respuesta, costes, volumen de procedimientos).
5. *Acreditación de los centros que realizarán las pruebas de laboratorio* y a partir de ello, *generar una red de laboratorios* que dé respuesta a las demandas a nivel nacional.

Si bien en las prestaciones de alta complejidad se aconseja su concentración en un reducido número de centros dentro del Sistema Nacional de Salud (Tobar, 2014), es probable que deban convivir una red integrada encargada de la realización de un grupo de test diagnósticos complejos, con la disponibilidad de test diagnósticos menos complejos y de mayor uso a nivel hospitalario, a fin de evitar demoras para los pacientes. Es necesario que se definan cuáles biomarcadores se realizarán exclusivamente en los centros de referencia y cuáles podrían ser realizados en los hospitales. Pero más allá del lugar en el que se realicen las determinaciones, es necesario controlar la calidad de los laboratorios que realizan los test genómicos y estandarizar unos mínimos de calidad analítica.

6. **Definir presupuestos específicos** o una financiación adicional (a nivel nacional y autonómico) para estas redes de diagnóstico genético y molecular para evitar la dependencia de la industria farmacéutica, tanto para la financiación de los BMK como para el establecimiento de centros de referencia. Dicha financiación específica en oncología de precisión debería servir también para dar soporte a la investigación en terapias dirigidas.
7. **Normatizar el uso de los medicamentos y los biomarcadores** para el adecuado manejo de la enfermedad: Se requiere protocolizar y evaluar los procesos de atención para reducir la variabilidad de la práctica médica y con ello, evitar la sobre y la subutilización inadecuada. La protocolización y la organización de estos procesos asistenciales complejos requiere de la labor transversal de las especialidades de Oncología médica, Oncohematología, Anatomía Patológica, Biología molecular y Farmacia hospitalaria.
8. **Seguimiento de los pacientes en la vida real:** Más allá de los resultados que demuestre el medicamento en los ensayos clínicos, es necesario confirmar el impacto sobre los resultados de salud de los pacientes una vez que el medicamento comienza a ser utilizado. Ello permitiría conocer el verdadero impacto del tándem BMK-medicamento sobre desenlaces relevantes para los pacientes oncológicos. Esos Datos de la Vida Real (DVR) deberían guiar las decisiones de mantener la cobertura y financiación de los medicamentos y su CDx o, por el contrario, avanzar en un proceso de desinversión.



La oncología de precisión ha venido para quedarse y los sistemas de salud deben estar a la altura del desafío que ello supone. La oncología de precisión supone un cambio de paradigma en el proceso diagnóstico y terapéutico de los pacientes con cáncer y ha abierto una puerta para mejorar los resultados de salud de los pacientes con cáncer a partir de identificar aquellas personas que se beneficiarán al recibir ciertos tratamientos dirigidos. Pero pese a la cada vez mayor disponibilidad de biomarcadores predictores de respuesta existen múltiples barreras que limitan el acceso equitativo de todas las personas que podrían beneficiarse de la información generada por esos biomarcadores.

La falta de un procedimiento estandarizado y un marco regulatorio específico para la evaluación, autorización y financiación de los biomarcadores predictores de respuesta favorece las inequidades en el acceso. Es así que dos personas con una misma necesidad acceden a diferentes prestaciones diagnósticas y terapéuticas de acuerdo a la Comunidad Autónoma en la que vivan o incluso al hospital en el que se atiendan.

Ha llegado el momento de diseñar y concretar un marco común para el abordaje de la oncología de precisión a nivel nacional. Dicho marco común no solo debería determinar el proceso adecuado para reconocer aquellos biomarcadores y medicamentos que favorecen la obtención de mejores resultados para los pacientes oncológicos, sino también determinar la forma y los plazos para la incorporación de esos medicamentos y sus *companion diagnostics* en la Cartera Común de Servicios del SNS. España cuenta con la ventaja de tener entidades reconocidas en el proceso de toma de decisiones referentes a las tecnologías en salud, como AEMPS y la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Pero es necesario considerar las fortalezas del proceso de toma de decisiones en otros países e incluso, la experiencia de algunas CCAA que han avanzado en el abordaje de la oncología de precisión, con el objetivo de lograr el proceso más adecuado para incorporar los biomarcadores y los medicamentos asociados a la práctica clínica. Un adecuado marco común de abordaje de estas tecnologías innovadoras permitirá reconocer el valor de los biomarcadores predictores de respuesta y de los medicamentos asociados para mejorar resultados de salud en cáncer y favorecer las respuestas homogéneas por parte del SNS ante las mismas necesidades sanitarias.

No quedan dudas de que se trata de un momento oportuno, tanto por la disponibilidad de fondos europeos para fortalecer los sistemas de salud, como por el elevado acuerdo entre los expertos sobre las ventajas que representa la oncología de precisión para los resultados de salud de los pacientes con cáncer. Es deseable que España favorezca el abordaje integral de esta patología y que la Estrategia Nacional del Cáncer, recientemente actualizada, se convierta en el pilar inicial para el logro de la equidad en el acceso a los servicios sanitarios para todos los pacientes oncológicos.



Anexo I

Cuestionario para profesionales asistenciales

DATOS DE CLASIFICACIÓN

S1. Edad: |_|_|

S2. Género:

1 Femenino

2 Masculino

S3. Especialidad principal:

1 Oncólogo

2 Patólogo

3 Hematólogo

4 Otras especialidades

S4. Cargo:

1 Jefe de Servicio

2 Jefe de Sección

3 Especialista de área

5 Otro. Por favor, especifique:

S5. Años de experiencia profesional: |_|_|

S6. Comunidad Autónoma:

1 ANDALUCÍA

2 ARAGÓN

3 C. FORAL DE NAVARRA

4 CANARIAS

5 CANTABRIA

6 CASTILLA Y LEÓN

7 CASTILLA-LA MANCHA

8 CATALUÑA

9 COM. VALENCIANA

10 EXTREMADURA

11 GALICIA

12 ILLES BALEARS

13 LA RIOJA

14 MADRID

15 PAÍS VASCO

16 PPDO. DE ASTURIAS

17 REGIÓN DE MURCIA

S7. Hospital en el que trabaja:

S8. Tipo de hospital en el que trabaja:

1 Público (propiedad del gob. autonómico)

2 Público concertado

3 Privado no concertado

4 Privado concertado

CUESTIONARIO SOBRE EXPERIENCIA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS Y LA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN

1. En promedio, ¿qué porcentaje de sus pacientes requiere de al menos un Biomarcador (BMK) predictor de respuesta para una adecuada decisión terapéutica?

|_|_|_| %

2. Por favor describa cómo es actualmente el proceso desde que el profesional identifica la necesidad de solicitar un BMK predictor de respuesta, hasta que tiene el resultado a su disposición.

2.a ¿Quién solicita un BMK predictor? (Respuesta múltiple)

2.b ¿Quién lo autoriza? (Respuesta múltiple)

	2.a ¿Quién solicita?	2.b ¿Quién autoriza?
1	Oncólogo	
2	Patólogo	
3	Hematólogo	
4	Comité	
5	Gerente/Directivo	
6	Otro Especialista (especificar):	
7	Otro (especificar):	
8	NS / NC	

2.c ¿Qué tipo de especialista lo realiza? (Respuesta múltiple)

	2.c ¿Quién realiza?
1	Anatomía Patológica
2	Genética
3	Bioquímica molecular
4	Otro (especificar):
5	NS / NC

2.d ¿Dónde se realiza? (Respuesta única)**2.d ¿Dónde se realiza?**

1	La mayoría o todos en el mismo hospital
2	La mayoría o todos en otro hospital del SNS
3	La mayoría o todos en otro hospital privado
4	La mayoría o todos en Laboratorio privado concertado por el hospital
5	La mayoría o todos en Centro de investigación
6	La mayoría o todos en Centro externo pagado por un tercero
7	Otro (especificar):
8	NS / NC

2.e ¿Quién paga? (Respuesta múltiple)**2. e ¿Quién paga?**

1	Fondo finalista o presupuesto de la Consejería ajeno al hospital
2	Presupuesto del hospital
3	Presupuesto de investigación
4	Paga un tercero (laboratorio, ...)
5	Paga el seguro privado del paciente
6	Otro (especificar):
7	NS / NC

3. Responda en una escala de 1 (muy insatisfactorio) a 9 (muy satisfactorio), ¿qué puntuación le daría globalmente al proceso actual para que los pacientes accedan a los BMK predictores de respuesta, en su hospital?

	Muy insatisfactorio					Muy satisfactorio					NS / NC
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
1	BMK mandatorios o estándar	10	20	30	40	50	60	70	80	90	0
2	BMK de líneas sucesivas o no incluidos en la ficha técnica del medicamento	10	20	30	40	50	60	70	80	90	0
3	BMK predictores de toxicidad	10	20	30	40	50	60	70	80	90	0

4. ¿Está de acuerdo en que las siguientes afirmaciones describen las barreras que existen actualmente en su hospital y/o Comunidad Autónoma para que los pacientes accedan a los BMK predictores de respuesta que necesitan?

		SI	NO	NS / NC
1	No hay uniformidad en los criterios médicos para solicitar los BMK, por lo que la solicitud de los BMK depende del profesional que atiende al paciente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	Los BMK no están incluidos en la Cartera de Servicios	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	El proceso es muy burocrático	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	Hay un número máximo de BMK que se pueda solicitar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	Hay un número máximo de pacientes a quienes podemos solicitar BMK	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	Los resultados de los test moleculares no están disponibles en las historias clínicas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	Demora para obtener los resultados de los BMK que no se realizan en el hospital	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8	No están disponibles todos los BMK predictores de respuesta en mi CCAA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9	No están disponibles todos los BMK predictores de respuesta en mi hospital	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10	El elevado coste de los BMK	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11	El elevado coste de los medicamentos asociados a los BMK	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12	Hay un marcado desconocimiento de los médicos sobre la importancia de los BMK para el adecuado diagnóstico y posterior tratamiento de las enfermedades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13	No hay suficientes laboratorios de referencia para dar respuesta a las necesidades de la población	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14	Faltan datos de la vida real para confirmar el impacto de los BMK y los medicamentos asociados sobre resultados de salud	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15	No hay correlación entre la autorización de un medicamento y del BMK necesario para decidir la conducta terapéutica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16	Los gerentes del hospital / la Consejería de Sanidad no comprenden la importancia del diagnóstico genómico para orientar el tratamiento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17	La oncología de precisión no es una prioridad para los gerentes del hospital / Consejería de Sanidad de mi Comunidad Autónoma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18	Solo están disponibles los BMK que asumen las compañías farmacéuticas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19	Los BMK solo están disponibles para los pacientes que participan de ensayos clínicos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20	Aunque se realice el test, no puedo tratar al paciente con el medicamento dirigido al BMK	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5. ¿Se integra la información del diagnóstico molecular en la Historia Clínica digital del paciente?

1 <input type="radio"/>	Si
2 <input type="radio"/>	No
3 <input type="radio"/>	NS/NC

6. De 1 (muy insatisfactorio) a 9 (muy satisfactorio), ¿cómo calificaría, de acuerdo a su conocimiento, la calidad del diagnóstico molecular que realiza en su centro?

		Muy insatisfactorio					Muy satisfactorio				NS / NC
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	Calidad del diagnóstico molecular	<input type="radio"/>									

6a. ¿A qué atribuye la calidad moderada o baja del diagnóstico molecular?

		Respuesta múltiple
1	Los BMK se realizan en laboratorios externos al hospital	<input type="radio"/>
2	No hay un proceso de acreditación de la calidad de los laboratorios	<input type="radio"/>
3	Muchos laboratorios solo tienen acreditado un número reducido de test, lo cual genera incertidumbre sobre el resto de los test que realiza	<input type="radio"/>
4	En general, la infraestructura de los laboratorios no es acorde a las necesidades del diagnóstico molecular	<input type="radio"/>
5	No me ofrecen confianza los profesionales que realizan los test moleculares	<input type="radio"/>
6	No hay interés en implementar/financiar la evaluación de la calidad de los laboratorios.	<input type="radio"/>
7	Otras, ¿cuáles?	<input type="radio"/>
8	NS/NC	<input type="radio"/>

7. ¿Considera que es suficiente la infraestructura disponible y los recursos humanos dedicados actualmente para el diagnóstico molecular en su Comunidad Autónoma?

<input type="radio"/>	Si
<input type="radio"/>	No
<input type="radio"/>	NS/NC

8. Por favor describa cómo es la oferta actual de laboratorios de diagnóstico molecular (pública o privada, asistencial o de investigación). (Respuesta espontánea)

9. ¿Hay un listado definido de los principales biomarcadores que pueden solicitar los médicos?

1 <input type="radio"/>	Si
2 <input type="radio"/>	No
3 <input type="radio"/>	NS/NC

9a. ¿Los médicos pueden solicitar otros BMK que no estén en ese listado?

1 <input type="radio"/>	Si
2 <input type="radio"/>	No
3 <input type="radio"/>	NS/NC

10. ¿Qué técnica es más utilizada para la determinación de BMK en su hospital?

(Respuesta única)

1 <input type="radio"/>	PCR en tiempo real
2 <input type="radio"/>	Next Generation Sequencing (NGS) – Secuenciación del exoma completo
3 <input type="radio"/>	Secuenciación sanger
4 <input type="radio"/>	Análisis de Point of Care (por ejemplo, Biocartis)
5 <input type="radio"/>	Otra: ¿Cuál?
6 <input type="radio"/>	NS/NC

11. De acuerdo a las necesidades clínicas actuales y las tendencias en Medicina de precisión, ¿Cuál de las siguientes opciones considera preferible para realizar las determinaciones de BMK? (Respuesta única)

1 <input type="radio"/>	BMK individuales
2 <input type="radio"/>	Paneles específicos basados en el tipo tumoral
3 <input type="radio"/>	Múltiples BMK, independientemente del tipo tumoral (por ejemplo, secuenciación del exoma completo), en todos los casos
4 <input type="radio"/>	Otra: ¿Cuál?
5 <input type="radio"/>	NS/NC

12. ¿Identifica alguna medida concreta que se haya implementado en su hospital y/o en su Comunidad Autónoma que haya mejorado el acceso de los pacientes a los BMK predictores de respuesta?

1 <input type="radio"/>	Si
2 <input type="radio"/>	No
3 <input type="radio"/>	NS/NC

12.a Por favor describa las medidas que se han implementado, cuándo se han implementado y de qué manera han impactado en el acceso de los pacientes a los BMK. (Respuesta espontánea)

Medidas implementadas	Cuando se han implementado	De qué manera han impactado en el acceso de los pacientes a los BMK
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		

13. ¿Qué echa en falta en el proceso diagnóstico actual en su hospital?, ¿de qué manera podría mejorarse el acceso de los pacientes a los BMK? (Respuesta espontánea)

a. Qué falta en el proceso diagnóstico actual en su hospital	b. Cómo podría mejorarse el acceso de los pacientes a los BMK
a1.	b1.
a2.	b2.
a3.	b3.
a4.	b4.
a5.	b5.

14. ¿Existen Planes explícitos en su hospital y/o Comunidad Autónoma sobre cómo abordar el diagnóstico genómico del cáncer?

1 <input type="radio"/>	Si
2 <input type="radio"/>	No
3 <input type="radio"/>	NS/NC

14.a Por favor describa los Planes que se han implementado. (Respuesta espontánea)

15. En caso de que no existan aún Planes explícitos en su hospital y/o Comunidad Autónoma, ¿se está preparando algún Plan sobre cómo abordar el diagnóstico genómico en su hospital y/o Comunidad Autónoma?

1 <input type="radio"/>	Si
2 <input type="radio"/>	No
3 <input type="radio"/>	NS/NC

15.a Por favor describa en qué fase está la preparación del Plan. (Respuesta espontánea)

16. ¿Considera que el Plan actual o en preparación mejorará el acceso de los pacientes a los BMK?

1 <input type="radio"/>	Si
2 <input type="radio"/>	No
3 <input type="radio"/>	NS/NC

17. ¿Qué echa en falta en los Planes actuales o en preparación? (Respuesta espontánea)

18. Por favor, ya para acabar, establezca un ranking de las siguientes medidas en función de la prioridad que le otorga a cada una de ellas para favorecer el acceso adecuado a la oncología de precisión. (Empezando por 1 como la más prioritaria y 5 la menos prioritaria)

**RANKING
DE 1 A 5**

1	Incorporar los BMK en la Cartera de Servicios
2	Desarrollar un marco común específico para la autorización, reembolso y financiación de los BMK
3	Incorporar el uso de los BMK en la actualización de la Estrategia Nacional del Cáncer
4	Los BMK deben ser evaluados de manera integrada con los medicamentos asociados
5	Generar evidencia sobre el coste-efectividad del adecuado uso de los BMK y sus medicamentos asociados

Anexo II

Cuestionario para directivos y otros profesionales sanitarios

DATOS DE CLASIFICACIÓN

S1. Edad: |_|_|

S2. Género:

1 Femenino

2 Masculino

S3. Cargo:

1 Dirección General de Hospital, Área Sanitaria o similar

2 Dirección Médica o Asistencial

3 Dirección General de División de Servicio Autónomo de salud (cualquier división: planificación, asistencial, financiera, ...)

4 Subdirección

5 Profesional de la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (cualquier categoría)

7 Otro. Por favor, especifique:

S4. Años de experiencia profesional: |_|_|

S5. Comunidad Autónoma:

1 ANDALUCÍA

2 ARAGÓN

3 C. FORAL DE NAVARRA

4 CANARIAS

5 CANTABRIA

6 CASTILLA Y LEÓN

7 CASTILLA-LA MANCHA

8 CATALUÑA

9 COM. VALENCIANA

10 EXTREMADURA

11 GALICIA

12 ILLES BALEARS

13 LA RIOJA

14 MADRID

15 PAÍS VASCO

16 PPDO. DE ASTURIAS

17 REGIÓN DE MURCIA

S6. Hospital en el que trabaja:

S7. Tipo de hospital en el que trabaja:

1 Público (propiedad del gob. autonómico)

2 Público concertado

3 Privado no concertado

4 Privado concertado

1. Por favor describa cómo es actualmente el proceso desde que el profesional identifica la necesidad de solicitar un Biomarcador (BMK) predictor de respuesta¹, hasta que el resultado está a disposición. (Se trata de una molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros fluidos corporales o tejidos que se puede utilizar para predecir cómo responderá un paciente a un tratamiento concreto)

1.a ¿Quién solicita un BMK predictor? (Respuesta múltiple)

1.b ¿Quién lo autoriza? (Respuesta múltiple)

	1.a ¿Quién solicita?	1.b ¿Quién autoriza?
1	Oncólogo	
2	Patólogo	
3	Hematólogo	
4	Comité	
5	Gerente/Directivo	
6	Otro Especialista (especificar):	
7	Otro (especificar):	
8	NS / NC	

1.c ¿Qué tipo de especialista lo realiza? (Respuesta múltiple)

	1.c ¿Quién realiza?
1	Anatomía Patológica
2	Genética
3	Bioquímica molecular
4	Otro (especificar):
5	NS / NC

1.d ¿Dónde se realiza? (Respuesta única)

	1.d ¿Dónde se realiza?
1	La mayoría o todos en el mismo hospital
2	La mayoría o todos en otro hospital del SNS
3	La mayoría o todos en otro hospital privado
4	La mayoría o todos en Laboratorio privado concertado por el hospital
5	La mayoría o todos en Centro de investigación
6	La mayoría o todos en Centro externo pagado por un tercero
7	Otro (especificar):
8	NS / NC

1.e ¿Quién paga? (Respuesta múltiple)

1.e ¿Quién paga?

1	Fondo finalista o presupuesto de la Consejería ajeno al hospital
2	Presupuesto del hospital
3	Presupuesto de investigación
4	Paga un tercero (laboratorio, ...)
5	Paga el seguro privado del paciente
6	Otro (especificar):
7	NS / NC

2. ¿Está de acuerdo en que las siguientes afirmaciones describen las barreras que existen actualmente en su hospital y/o Comunidad Autónoma para que los pacientes accedan a los BMK predictores de respuesta que necesitan?

		SI	NO	NS / NC
1	No hay uniformidad en los criterios médicos para solicitar los BMK, por lo que la solicitud de los BMK depende del profesional que atiende al paciente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	Los BMK no están incluidos en la Cartera de Servicios	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	El proceso es muy burocrático	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	Hay un número máximo de BMK que se pueda solicitar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	Hay un número máximo de pacientes a quienes se les puede solicitar BMK	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	Los resultados de los test moleculares no están disponibles en las historias clínicas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	Demora para obtener los resultados de los BMK que no se realizan en el hospital	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8	No están disponibles todos los BMK predictores de respuesta en mi CCAA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9	No están disponibles todos los BMK predictores de respuesta en mi hospital	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10	El elevado coste de los BMK	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11	El elevado coste de los medicamentos asociados a los BMK	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12	Hay un marcado desconocimiento de los médicos sobre la importancia de los BMK para el adecuado diagnóstico y posterior tratamiento de las enfermedades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13	No hay suficientes laboratorios de referencia para dar respuesta a las necesidades de la población	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14	Solo están disponibles los BMK que asumen las compañías farmacéuticas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15	Los BMK solo están disponibles para los pacientes que participan de ensayos clínicos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16	Aunque se realice el test, no se puede tratar al paciente con el medicamento dirigido al BMK	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17	No tenemos información suficiente sobre la aportación de los BMK para evitar gastos en medicamentos que no iban a ser efectivos o que iban a ser muy tóxicos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. ¿Se integra la información del diagnóstico molecular en la Historia Clínica digital del paciente?

1 <input type="radio"/>	Si
2 <input type="radio"/>	No
3 <input type="radio"/>	NS/NC

4. De 1 (muy insatisfactorio) a 9 (muy satisfactorio), ¿cómo calificaría, de acuerdo a su conocimiento, la calidad del diagnóstico molecular que realiza su centro?

		Muy insatisfactorio			Muy satisfactorio					NS / NC	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	Calidad del diagnóstico molecular	<input type="radio"/>									

4a. ¿A qué atribuye la calidad moderada o baja del diagnóstico molecular?

		Respuesta múltiple
1	Los BMK se realizan en laboratorios externos al hospital	<input type="radio"/>
2	No hay un proceso de acreditación de la calidad de los laboratorios	<input type="radio"/>
3	Muchos laboratorios solo tienen acreditado un número reducido de test, lo cual genera incertidumbre sobre el resto de los test que realiza	<input type="radio"/>
4	En general, la infraestructura de los laboratorios no es acorde a las necesidades del diagnóstico molecular	<input type="radio"/>
5	No me ofrecen confianza los profesionales que realizan los test moleculares	<input type="radio"/>
6	Otras, ¿cuáles?	<input type="radio"/>
7	NS/NC	<input type="radio"/>

5. ¿Considera que es suficiente la infraestructura disponible y los recursos humanos dedicados actualmente para el diagnóstico molecular en su Comunidad Autónoma?

1 <input type="radio"/>	Si
2 <input type="radio"/>	No
3 <input type="radio"/>	NS/NC

6. Por favor describa cómo es la oferta actual de laboratorios de diagnóstico molecular (pública o privada, asistencial o de investigación) en su región. (Respuesta espontánea)

7. ¿Hay un listado definido de los principales biomarcadores que pueden solicitar los médicos?

1 <input type="radio"/>	Si
2 <input type="radio"/>	No
3 <input type="radio"/>	NS/NC

7a. ¿Los médicos pueden solicitar otros BMK que no estén en ese listado?

1 <input type="radio"/>	Si
2 <input type="radio"/>	No
3 <input type="radio"/>	NS/NC

8. ¿Qué técnica es más utilizada para la determinación de BMK en su hospital? (Respuesta única)

1 <input type="radio"/>	PCR en tiempo real
2 <input type="radio"/>	Next Generation Sequencing (NGS) – Secuenciación del exoma completo
3 <input type="radio"/>	Secuenciación sanger
4 <input type="radio"/>	Análisis de Point of Care (por ejemplo, Biocartis)
5 <input type="radio"/>	Otra: ¿Cuál?
6 <input type="radio"/>	NS/NC

9. De acuerdo a las necesidades clínicas actuales y las tendencias en Medicina de precisión, ¿Cuál de las siguientes opciones considera preferible para realizar las determinaciones de BMK? (Respuesta única)

1 <input type="radio"/>	BMK individuales
2 <input type="radio"/>	Paneles específicos basados en el tipo tumoral
3 <input type="radio"/>	Múltiples BMK, independientemente del tipo tumoral (por ejemplo, secuenciación del exoma completo), en todos los casos
4 <input type="radio"/>	Otra: ¿Cuál?
5 <input type="radio"/>	NS/NC

10. ¿Identifica alguna medida concreta que se haya implementado en su hospital y/o en su Comunidad Autónoma que haya mejorado el acceso de los pacientes a los BMK predictores de respuesta?

1 <input type="radio"/>	Si
2 <input type="radio"/>	No
3 <input type="radio"/>	NS/NC

10.a Por favor describa las medidas que se han implementado, cuándo se han implementado y de qué manera han impactado en el acceso de los pacientes a los BMK. (Respuesta espontánea)

Medidas implementadas	Cuando se han implementado	De qué manera han impactado en el acceso de los pacientes a los BMK
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		

11. ¿Qué echa en falta en el proceso diagnóstico actual en su hospital?, ¿de qué manera podría mejorarse el acceso de los pacientes a los BMK? (Respuesta espontánea)

c. Qué falta en el proceso diagnóstico actual en su hospital	d. Cómo podría mejorarse el acceso de los pacientes a los BMK
a1.	b1.
a2.	b2.
a3.	b3.
a4.	b4.
a5.	b5.

12. ¿Existen Planes explícitos en su hospital y/o Comunidad Autónoma sobre cómo abordar el diagnóstico genómico del cáncer?

1 <input type="radio"/>	Si
2 <input type="radio"/>	No
3 <input type="radio"/>	NS/NC

12.a Por favor describa los Planes que se han implementado. (Respuesta espontánea)

13. En caso de que no existan aún Planes explícitos en su hospital y/o Comunidad Autónoma, ¿se está preparando algún Plan sobre cómo abordar el diagnóstico genómico en su hospital y/o Comunidad Autónoma?

1	Si
2	No
3	NS/NC

13.a Por favor describa en qué fase está la preparación del Plan. (Respuesta espontánea)

14. ¿Considera que el Plan actual o en preparación mejorará el acceso de los pacientes a los BMK?

1	Si
2	No
3	NS/NC

15. ¿Qué echa en falta en los Planes actuales o en preparación? (Respuesta espontánea)

16. Por favor, establezca un ranking de las siguientes medidas en función de la prioridad que le otorga a cada una de ellas para favorecer el acceso adecuado a la oncología de precisión. (Empezando por 1 como la más prioritaria y 5 la menos prioritaria)

**RANKING
DE 1 A 5**

1	Incorporar los BMK en la Cartera de Servicios
2	Desarrollar un marco común específico para la autorización, reembolso y financiación de los BMK
3	Incorporar el uso de los BMK en la actualización de la Estrategia Nacional del Cáncer
4	Los BMK deben ser evaluados de manera integrada con los medicamentos asociados
5	Generar evidencia sobre el coste-efectividad del adecuado uso de los BMK y sus medicamentos asociados

17. ¿Existe en su hospital algún tipo de acuerdo con un 3º para financiar la determinación de BMK en algún tipo de cáncer concreto?

1 <input type="radio"/>	Si
2 <input type="radio"/>	No
3 <input type="radio"/>	NS/NC

17.a Por favor describa en qué consiste el acuerdo y las condiciones de financiación, y el período de vigencia. (Respuesta espontánea)

En qué consiste el acuerdo	Condiciones de financiación (pago por determinación, por resultados, vinculado a tratamiento, ...)	Período de vigencia
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		

18. ¿Considera que los proyectos dirigidos a realizar el test de BMK desde la industria farmacéutica aportan valor?

1 <input type="radio"/>	Si
2 <input type="radio"/>	No
3 <input type="radio"/>	NS/NC

19. ¿Considera que la Administración Sanitaria debería financiar este tipo de test diagnósticos?

1 <input type="radio"/>	Si
2 <input type="radio"/>	No
3 <input type="radio"/>	NS/NC

20. ¿Qué criterios deberían considerarse para que una determinación de un test de BMK sea incorporado a la Cartera de Servicios?

	Respuesta múltiple
1 Contar con un informe de recomendación de la agencia de ETS correspondiente	<input type="radio"/>
2 Que aparezca en una Guía de Práctica Clínica	<input type="radio"/>
3 Que se evalúe en la ficha técnica del medicamento asociado	<input type="radio"/>
4 Otras, ¿cuáles?	<input type="radio"/>
5 NS/NC	<input type="radio"/>

- AEMPS. (2014). Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publicacion/regulacion_med-PS/v2/docs/reg_med-PS-v2-light.pdf?x23109
- Agarwal, A., Ressler, D. y Snyder, G. (2015). The current and future state of companion diagnostic. *Pharmacogenomics and Personalised Medicine*. 8, 99-110.
- Akhmetov I., et al. (2015). Market access advancement and challenges in Drug Companion Diagnostic Test co-development in Europe. *Journal of Personalized Medicine*. 2015, 5, 213-228; doi:10.3390/jpm5020213
- Alemania. (2013). Personalised Medicine Action Plan. Disponible en: https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/files/Action_Plan_IndiMed_englisch.pdf
- Alianza Europea por la Medicina Personalizada. (2015). Public consultation on the preliminary opinion on “Access to health services in the European Union” by the Expert Panel on effective ways of investing in health. Disponible en: https://www.euapm.eu/pdf/EAPM_Reply_to_the_Public_consultation_on_the_preliminary_opinion_on_Access_to_health_services_in_the_European_Union_by_the_Expert_Panel_on_effective_ways_of_investing_in_health.pdf
- Alianza Europea por la Medicina Personalizada. (2020). Ensuring access to innovation and data-rich biomarker space to speed better quality of care for citizens. Disponible en: https://www.euapm.eu/pdf/EAPM_2020_Conference_Report_Ensuring_access_to_innovation_and_data_rich_biomarker_space_to_speed_better_quality_of_care_for_citizens_EU.pdf
- ASEBIO. (2017). Biomarcadores en el cáncer colorrectal metastásico Llave de la medicina personalizada. Disponible en: https://www.fundacionmercksalud.com/wp-content/uploads/2017/05/AAFF_Biomarcadores2014.pdf
- ASEBIO. (2019). La situación actual del acceso al mercado para test de diagnóstico in vitro en España. Disponible en: https://asebio.com/sites/default/files/2019-06/Libro_Blanco_sobre_acceso_mercado_IVD_Espanya.pdf
- ATSE (2017). The Future of Precision Medicine in Australia: International Actions, Alliances and Initiatives. Report for Horizon Scanning Project “The Future of Precision Medicine in Australia” on behalf of the Australian Council of Learned Academies. Disponible en: <https://acola.org/wp-content/uploads/2018/08/ip-1-current-initiatives-international.pdf>

- Augustovski F, Alfie V, Alcaraz A, García Martí S, Drummond M, & Pichón-Riviere A. (2021). A Value Framework for the Assessment of Diagnostic Technologies: A Proposal Based on a Targeted Systematic Review and a Multistakeholder Deliberative Process in Latin America. *VALUE HEALTH*. 2021; 24(4):486–496. Disponible en: <https://www.valueinhealthjournal.com/action/showPdf?pii=S1098-3015%2820%2934523-X>
- AVIESAN. (2016). FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025. Disponible en: <https://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2016/06/Plan-France-me%cc%81decine-ge%cc%81nomique-2025.pdf>
- Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, Normanno N, Scoazec JY, Lacroix L, Reis Filho JS, Subbiah V, Gainor JF, Endris V, Repetto M, Drillon A, Scarpa A, André F, Douillard JY, & Curigliano G. (2021). ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.021>
- Bernal Delgado E. (Sin Fecha) De las variaciones de la práctica médica a la necesidad de gestión clínica. Disponible en: <http://www.ics-aragon.com/cursos/cbesgc/3/vpm-ngc.pdf>
- Biomarkers Definitions Working Group. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Mar;69(3):89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989. PMID: 11240971.
- Boletín Oficial del Estado. (2017). Real Decreto 1083/2017. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2017/12/30/pdfs/BOE-A-2017-15858.pdf>
- Byron SK, et al. (2014). The Health Technology Assessment of Companion Diagnostics: Experience of NICE. *Clinical Cancer Research*. 20;1469-76
- CatSalut (2021). Instrucció 03/2021. Implantació del Programa d'oncologia de precisió en el sistema sanitari públic de Catalunya. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5692/catsalut_instruccio_03_2021.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Comisión Europea. (Sin Fecha). The European Digital Strategy. Disponible en: <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/content/european-digital-strategy>
- Comisión Europea. (2020a). Conquering cancer, misión posible. Disponible en: https://ec.europa.eu/info/publications/conquering-cancer-mission-possible_en
- Comisión Europea. (2020b). Proposed Mission CONQUERING CANCER: MISSION POSSIBLE. Report of the Mission Board for Cancer. Disponible en: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/b389aad3-fd56-11ea-b44f-01aa75ed71a1/>

- Comisión Europea. (2021a). COMUNICACIÓN DE LA COMISIÓN AL PARLAMENTO EUROPEO Y AL CONSEJO. Plan Europeo de Lucha contra el Cáncer. Disponible en: https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:8dec84ce-66df-11eb-aeb5-01aa75ed71a1.0004.02/DOC_1&format=PDF
- Comisión Europea. (2021b). Europe 's Beating Cancer Plan: A new EU approach to prevention, treatment and care. Disponible en: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_342
- Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de Cantabria. (2013). Disponible en: https://saludcantabria.es/uploads/pdf/consejeria/plan_salud_cantabria_2014-2019_lt.pdf
- Consejo de las Comunidades Europeas. (1988). DIRECTIVA DEL CONSEJO de 21 de diciembre de 1988 relativa a la transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos para uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas nacionales del seguro de enfermedad (89/105/CEE). Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:31989L0105&from=ES>
- De Mattos-Arruda L, Vazquez M, Finotello F, Lepore R, Porta E, Hundal J, Amengual-Rigo P, Ng CKY, Valencia A, Carrillo J, Chan TA, Guallar V, McGranahan N, Blanco J, & Griffith M. (2020). Neoantigen prediction and computational perspectives towards clinical benefit: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. Aug;31(8):978-990. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.008>
- Diego B. (2020). Biomarcadores: una revolución que está fuera de la cartera de servicios. Disponible en: https://www.diariofarma.com/2020/11/18/biomarcadores-una-revolucion-que-esta-fuera-de-la-cartera-de-servicios?utm_source=nwlt&utm_medium=regular&utm_campaign=11/19/2020&utm_source=diariofarma&utm_campaign=ob3f628879-20160129MasLeidas_COPY_01&utm_medium=email&utm_term=0_31971fe691-ob3f628879-244635121
- EMA. (2020) Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/biomarker> (última visita: 18 de diciembre de 2020).
- EPEMED. (2014). Personalised medicine in Europe. Enhancing patient access to pharmaceutical drug-diagnostic companion products. Disponible en: <http://www.epemed.org/online/www/content2/104/107/910/pagecontent2/4339/791/ENG/EpemedWhitePaperNOV14.pdf>
- ESMO. (Sin Fecha). ESMO Recommendations in Precision Medicine. Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/personalised-medicine/esmo-recommendations-in-precision-medicine>
- ESMO. (2013). Medicina personalizada para el cáncer: Una guía ESMO para los pacientes. Disponible en: <https://www.esmo.org/content/download/46499/855050/1/ESMO-Medicina-Personalizada-Guia-para-Pacientes.pdf>

- FDA. (2020). Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/124784/download> (último acceso: 15 de diciembre de 2020)
- Fundación Instituto Roche. (2017). Propuesta de Recomendaciones para una Estrategia Estatal de Medicina Personalizada de Precisión. Disponible en: https://www.institutoroche.es/static/pdfs/Propuesta_de_Recomendaciones_MPP.pdf
- Fundación Instituto Roche. (2019a). Medicina Personalizada de Precisión en España: Mapa de Comunidades. Disponible en: https://www.institutoroche.es/static/pdfs/MPP_EN_ESPANA_MAPA_DE_CCAA.pdf
- Fundación Instituto Roche. (2019b). Los datos en la era de la medicina personalizada de precisión. Disponible en: https://www.institutoroche.es/static/archivos/Informes_anticipando_DATOS.pdf
- Garrido P, Aldaz A, Vera R, Calleja MA, de Álava E, Martín M, Matías-Guiu X, Palacios J. (2018). Proposal for the creation of a national strategy for precision medicine in cancer: a position statement of SEOM, SEAP, and SEFH. *Clin Transl Oncol*. Apr;20(4):443-447. doi: 10.1007/s12094-017-1740-0. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28861725; PMCID: PMC5978896.
- Generalitat Valenciana. (2019). Estrategia contra el cáncer de la Comunitat Valenciana 2019-2022. Disponible en: <https://socvalped.com/wp-content/uploads/2019/06/EstrategiaCancer20190121.pdf>
- Genomics England. (Sin Fecha). The 100,000 Genomes Project. Disponible en: <https://www.genomicsengland.co.uk/>
- Genomics England. (2020). National Genomics Research Library. Disponible en: <https://www.genomicsengland.co.uk/national-genomic-research-library/>
- GMV. (2018). GMV APLICA BIG DATA PARA INVESTIGAR LAS ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS DE LA SANGRE. Disponible en: <https://www.gmv.com/es/Empresa/Comunicacion/Noticias/2018/01/Harmony-Big-Data-feb18.html>
- González Larriba JL. (2017). Actualización en Biomarcadores Predictores de respuesta a fármacos. La visión del Oncólogo. Ponencia en el XIIIth Update in Surgical Pathology. Disponible en: <https://www.seap.es/documents/10157/1557222/Biomarcadores+predictivos.+La+visi%C3%B3n+del+onc%C3%B3logo.+Definitiva.+ppt.pdf/08ee919d-c764-4980-81aa-785b0c2b2209>
- Gress S, et al. (2007). "Reform of prescription drug reimbursement and pricing in the German social health insurance market: A comparison of three scenarios". *Pharmacoeconomics*, 25 (6): 443-54.
- Horgan D, Ciliberto G, Conte P, Baldwin D, Seijo L, Montuenga LM, Paz-Ares L, Garassino M, Penault-Llorca F, Galli F, Ray-Coquard I, Querleu D, Capoluongo E, Banerjee S, Riegman P, Kerr K, Horbach B, Büttner R, Van Poppel H, ... &

Curigliano G. (2020). Bringing Greater Accuracy to Europe's Healthcare Systems: The Unexploited Potential of Biomarker Testing in Oncology. *Biomed Hub*. Sep 14;5(3):182-223. <https://doi.org/10.1159/000511209>

- Hoxhaj I, Govaerts L, Simoens S, Van Dyck W, Huys I, Gutiereez-Ibarluzea I, Boccia S. (2020). A Systematic Review of the Value Assessment Frameworks Used within Health Technology Assessment of Omics Technologies and Their Actual Adoption from HTA Agencies. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17, 8001. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218001>
- ISANIDAD. (2019). "Proyecto 100.000 Genomas, la iniciativa británica para integrar la medicina genómica en la práctica clínica". Recuperado de: <https://isanidad.com/137250/proyecto-100-000-genomas-la-iniciativa-britanica-para-integrar-la-medicina-genomica-en-la-practica-clinica/#:~:text=El%20Proyecto%20100.000%20gen%C3%B3mas%20ha,enfermedades%20raras%20y%20sus%20familias>.
- Junta de Andalucía. (Sin Fecha). GENYO. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/html/especiales/CelulasMadres/AJ-CM_Genyo/index.html
- Kichko K, Marschall P, & Flessa S. (2016). Personalized Medicine in the U.S. and Germany: Awareness, Acceptance, Use and Preconditions for the Wide Implementation into the Medical Standard. *J Pers Med*. May 2;6(2):15. <https://doi.org/10.3390/jpm6020015>
- Lifschitz E, et al. (2018) Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias en Argentina. 1a ed. adaptada. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Fundación Sanatorio Güemes.
- Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg LJM, Singh N, Nottegar A, Bosse T, Miller R, Riaz N, Douillard JY, Andre F, & Scarpa A. (2019). ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>
- Lung Cancer Europe. (2020). Position Paper. Disparities and challenges in access to lung cancer diagnostics and treatment across Europe. Disponible en: <https://www.lungcancereurope.eu/wp-content/uploads/2020/02/LuCE-POSITION-PAPER-English.pdf>
- Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S, Bandlamudi C, Srinivasan P, Vivek M, Jezdic S, Hanson H, Snape K, Kulkarni A, Hawkes L, Douillard JY, Wallace SE, Rial-Sebbag E, Meric-Bernstam F, George A, Chubb D, Loveday C, Landanyi M, ..., & Turnbull C. (2019). Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz136>
- Martínez Sesmero JM. (2018). Perspectivas Innovadoras en farmacia hospitalaria onco-hematológica. Disponible en: <https://fundaciongasparcasal.org/wp-content/uploads/2021/01/Perspectivas-Innovadoras-en-Farmacia-Hospitalaria-onco-hematologica.pdf>
- MedTech Europe. (2019). The European Medical Technology Industry – in figures. Disponible en: <https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2019/04/The-European-Medical-Technology-Industry-in-figures-2019-1.pdf>
- Mejía-Mejía A, Sánchez-Gandur AF, Tamayo Ramírez JC. (2007). Equidad en el Acceso a Servicios de Salud en Antioquia, Colombia. *Rev. salud pública*. 9 (1):26-38.
- Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, Chang DK, Garsed DW, Jonkers J, Ledermann JA, Nik-Zainal S, Ray-Coquard I, Shah SP, Matias-Guiu X,

Swisher EM, & Yates LR. (2020). ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol*. Dec;31(12):1606-1622. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2102>

- Ministerio de Sanidad (2020). Sistema de Información sobre listas de Espera en el SNS a 30 de junio de 2020. Disponible en: https://www.msrebs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/LISTAS_PUBLICACION_jun2020.pdf
- Ministerio de Sanidad. (2021). Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. https://www.msrebs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_en_cancer_del_Sistema_Nacional_de_Salud_Actualizacion_2021.pdf
- Ministerio de Sanidad y Consumo. (2006). Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-16212-consolidado.pdf>
- Molina Romero M, Laserna Mendieta EJ, Varo Sánchez GM, Alonso-Cerezo MC, Orera Clemente M. (2019). Oncología personalizada: principales biomarcadores en el pronóstico y tratamiento de tumores sólidos. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2018.11.001>
- Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, Normanno N, Scarpa A, Robson M, Meric-Merstam F, Wagle N, Stenzinger A, Bonastre J, Bayle A, Michiels S, Bièche I, Rouleau E, Jezdic S, Douillard J-Y, ..., & André F. (2020). Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. Nov;31(11):1491-1505. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>
- NAGEN 1000. (Sin Fecha). Análisis del Genoma Humano Completo en la Atención Sanitaria Pública de Navarra. Disponible en: <https://www.nagen1000navarra.es/es>
- National Health System. (2015). Personalised Medicine Strategy. BOARD PAPER - NHS ENGLAND. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/09/item5-%20board-29-09-15.pdf>
- National Institute for Health and Care Excellence (2011). Diagnostic Assessment Programme Manual. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-diagnostics-guidance/Diagnostics-assessment-programme-manual.pdf>
- Novaes HMD, Soárez PC. (2016). Health technology assessment organizations: dimensions of the institutional and political framework. *Cad Saúde Pública*. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00022315>
- Nowak F, Calvo F, Soria JC. (2013). Europe does it better: molecular testing across a national health care system-the French example. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 332-7. https://doi.org/10.14694/edbook_am.2013.33.332
- OncoRetos. (2021). Medicina de Precisión en Oncología: un análisis de las necesidades y oportunidades en España. Disponible en: <https://www.onco-retos.com/download-pdf/eyJhY2Nlc3MiOnRydWV9/64>
- Osakidetza. (2018). Plan Oncológico de Euskadi 2018-2023. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/plan_oncologico_2018_2023/es_def/adjuntos/plan-oncologico-euskadi-2018-2023.pdf
- Paasinen-Sohns A, Koelzer VH, Frank A, Schafroth J, Gisler A, Sachs M, Graber A, Rothschild SI, Wicki A, Cathomas G, Mertz KD. (2017). Single-Center Experience with a Targeted Next Generation Sequencing Assay for Assessment of Relevant Somatic

Alterations in Solid Tumors. *Neoplasia*. Mar;19(3):196-206. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.01.003>

107

- Patel JN. (2016). Cancer pharmacogenomics, challenges in implementation, and patient-focused perspectives. *Pharmgenomics Pers Med*. Jul 12;9:65-77. <https://doi.org/10.2147/pgpm.s62918>
- Peiró S, del Llano Señaris J. (2019). La perspectiva de la política y la gestión sanitaria ante la medicina de precisión. *Gestión Clínica y Sanitaria*. Volumen 21, Número 3, Invierno de 2019. Disponible en: <http://iiss.es/gcs/gestion72.pdf>
- Pérez Cañellas E. (2011) “Las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias en España. Análisis de actividad y situación actual”. Tesina de Maestría. Disponible en: http://www.fgcasal.org/aeets/documentos/agencias_evaluacion_tecnologias_es-elena_perez_cannellas.pdf.
- Pi Corrales G. (2019). El Sistema Nacional de Salud ante la medicina de precisión. Edición Fundación Gaspar Casal. Disponible en: <https://fundaciongasparcasal.org/wp-content/uploads/2020/12/ELSISTEMANACIONALDESALUD.pdf>
- Plan de recuperación para Europa. (2020). Recuperado de: https://ec.europa.eu/info/strategy/recovery-plan-europe_es (última visita 13 de enero de 2021)
- Redacción Médica. (2018). Oncología denuncia en el ESMO la demora en el reembolso de nuevos fármacos. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/oncologia-medica/oncologia-denuncia-en-el-esmo-la-demora-en-el-reembolso-de-nuevos-farmacos--6981>
- Redacción Médica. (2020). La Junta avanza un plan estratégico contra el cáncer. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/autonomias/andalucia/junta-andalucia-plan-estrategico-contra-cancer-8402>
- REDECAN. (2021). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2021. Disponible en: https://redcan.org/redcan.org/es/Informe_incidencia_REDECAN_2021.pdf
- Rodón Ahnert, J. (2015). Biomarcadores farmacodinámicos y predictivos de respuesta en la toma de decisiones en ensayos clínicos Fase I de terapias dirigidas contra el cáncer. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/305098/jra1de1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Rodríguez-Lescure A, de la Peña FA, Aranda E, Calvo A, Felip E, Garrido P, Vera R. (2020). Study of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) on the access to oncology drugs and predictive biomarkers in Spain. *Clinical and Translational Oncology* Dec;22(12):2253-2263. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02366-y>
- Ruiz Romero G, Vega García M. (2010). Biomarcadores para Uso Clínico. Genoma España y Fundación de la Universidad Autónoma de Madrid. Disponible en: https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/2010-biomarcadores_para_uso_clinico-pub_98_d.pdf
- SEHH. (2018). Conclusiones del Proyecto Reflexiones: I Foro de Innovación en Hemato-Oncología. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/informes/122588-conclusiones-del-proyecto-reflexiones-i-foro-de-innovacion-en-hemato-oncologia>
- Senado. (2019). Boletín Oficial de las Cortes Generales. Senado. XII Legislatura. Ponencia de estudio sobre genómica, constituida en el seno de la Comisión de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en: https://www.senado.es/legis12/publicaciones/pdf/senado/bocg/BOCG_T_12_341.PDF

- SEOM. (2013). Aproximación al cálculo del coste del abordaje del cáncer en España. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Informe_proyecto_SEOM_Comunicacion.pdf
- SEOM. (2019). Estudio SEOM sobre el Acceso a Fármacos y Biomarcadores en Oncología. Disponible en: https://seom.org/images/Estudio_SEOM_Acceso_2019_presentacion_resumen.pdf
- SEOM. (2020). Las cifras del cáncer en España 2020. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
- SEOM. (2021). Las cifras del cáncer en España 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf
- Steuten L, Goulart B, Meropol NJ, Pritchard D, y Ramsey SD. (2019). Cost Effectiveness of Multigene Panel Sequencing for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Clin Cancer Inform*. Jun;3:1-10. <https://doi.org/10.1200/cci.19.00002>
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. May;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Tobar F, et al. (2014). Respuestas a las enfermedades catastróficas. - 1a ed. - Buenos Aires:Fundación CIPPEC, 2014.
- Universidad Politécnica de Valencia. (Sin Fecha). Proyecto Future Clinic. Disponible en: <http://www.upv.es/contenidos/CDIMEN/info/782472normalc.html>
- Veenstra DL, Mandelblatt J, Neumann P, Basu A, Peterson JF, y Ramsey SD. (2020). Health Economics Tools and Precision Medicine: Opportunities and Challenges. *Forum Health Econ Policy*. Mar 5;23(1):j/fhep.2020.23.issue-1/fhep-2019-0013/fhep-2019-0013.xml. <https://doi.org/10.1515/fhep-2019-0013>
- Velasco Garrido M, Gerhardus A, Röttingen JA, Busse R. (2010). Developing Health Technology Assessment to address health care system needs. *Health Policy*. Mar;94(3):196-202. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2009.10.002>
- Weymann D, Pataki R, y Regier DA. (2018). Economic Evaluations of Next-Generation Precision Oncology: A Critical Review. *JCO Precis Oncol*. 2, 1-23. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00311>.
- Williams MS. (2019). Early Lessons from the Implementation of Genomic Medicine Programs. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. Aug 31;20:389-411. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083118-014924>
- Wilsdon T, Fiz E, Haderi A. (2013). A comparative analysis on the role and impact of health technology assessment. Final report. Londres, Charles River Associates. Disponible en: <http://www.efpia.eu/uploads/documents/cra-comparativeanalysis.pdf>
- World Health Organization & International Programme on Chemical Safety. (2001). Biomarkers in risk assessment validity and validation. World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42363>



Hiris