

---

# DIRECTRICES DE LA OECD PARA GARANTIZAR LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS MOLECULARES

---

*Informe de Evaluación de  
Tecnologías Sanitarias N° 53  
Madrid. Diciembre de 2007*



Ministerio de Sanidad y Consumo

Instituto  
de Salud  
Carlos III

*A|e* Agencia de Evaluación  
*t|S* de Tecnologías Sanitarias

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)  
Instituto de Salud Carlos III  
Ministerio de Sanidad y Consumo**

*Sinesio Delgado, 6 - Pabellón 4  
28029 MADRID (ESPAÑA)  
Tels.: 91 822 78 40 - 91 822 78 00  
Fax: 91 387 78 41*

*Catálogo general de publicaciones oficiales  
<http://publicaciones.administracion.es>*

*Para obtener este informe de forma gratuita en internet (formato pdf)  
[http://www.isciii.es/jsps/organizacion/evaluacion\\_fomento/publicaciones\\_agencia/publicaciones.jsp](http://www.isciii.es/jsps/organizacion/evaluacion_fomento/publicaciones_agencia/publicaciones.jsp)*

Edita: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo

N.I.P.O.: 354-07-049-6  
I.S.B.N.: 97-88495463-49-4  
Depósito Legal: M-10809-2008

Imprime: Rumagraf, S.A. Avda. Pedro Díez, 25. 28019 Madrid

**Dirección AETS:**  
*Antonio Sarría Santamera*

**Autores:**  
*Luis M. Plaza Gómez*  
*Armando Albert Martínez*  
*IEDCYT-CSIC*  
*Instituto de Estudios Documentales sobre Ciencia y Tecnología*  
*Consejo Superior de Investigaciones Científicas*

**Edición y difusión:**  
*Antonio Hernández Torres*

Documento publicado originalmente por la OECD en sendas versiones en inglés y francés, respectivamente bajo los títulos:

- OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing
- Lignes directrices de l'OECD sur l'assurance qualité des tests de génétique moléculaire

© 2007 OECD Todos los derechos reservados

Versión española de los Drs. Luis M. Plaza y A. Albert, del IEDCYT-CSIC (Instituto de Estudios Documentales sobre Ciencia y Tecnología - Consejo Superior de Investigaciones Científicas) al amparo del Proyecto PI06/90621 de la Convocatoria de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III.

© 2007 Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III.

Publicación autorizada a los autores por la OECD, París.

La calidad de la versión española y su coincidencia con el texto original son responsabilidad exclusiva de los autores que han efectuado la traducción.

Publicación sin ánimo de lucro. El precio del presente ejemplar corresponde al ejemplar en papel. El texto íntegro se difundirá gratuitamente en versión electrónica desde la página web de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III.

Para citar este informe:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)

Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo

Plaza Luis M, Albert A. "Directrices de la OECD para la gestión de la calidad de los estudios genéticos moleculares"

Madrid: AETS (Instituto de Salud Carlos III) - OECD, Madrid. Diciembre de 2007

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

## EDICIÓN BILINGÜE

El presente volumen comprende sendas versiones de las Directrices de la OECD para garantizar la calidad de los estudios genéticos moleculares. Tras la versión española, en traducción autorizada pero no oficial, figura la versión original en inglés conforme a la publicación oficial de la OECD.

Distribución:	Pág.
<b>DIRECTRICES DE LA OECD PARA GARANTIZAR LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS MOLECULARES .....</b>	<b>5</b>
<b>OECD GUIDELINES FOR QUALITY ASSURANCE INMOLECULAR GENETIC TESTING.....</b>	<b>39</b>

# Índice

## DIRECTRICES DE LA OECD PARA GARANTIZAR LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS MOLECULARES

	Pág.
<b>Prefacio de la versión española</b> .....	10
<b>Antecedentes</b> .....	12
<b>Prólogo</b> .....	14
<b>Parte I. Principios y buenas prácticas para garantizar la calidad de los estudios genéticos moleculares</b> .....	17
1. Alcance .....	19
2. Principios y buenas prácticas .....	20
A. <i>Principios generales y buenas prácticas para los estudios genéticos moleculares</i> .....	20
B. <i>Sistemas para garantizar la calidad en estudios genéticos moleculares</i> .....	20
C. <i>Controles de competencia: vigilancia de la calidad en la actuación de los laboratorios</i> .....	21
D. <i>Garantizar la calidad en la comunicación de los resultados de los estudios genéticos moleculares</i> .....	22
E. <i>Nivel de estudios y formación del personal de laboratorio</i> .....	23
<b>Parte II. Anotaciones</b> .....	25
Introducción .....	27
Terminología general.....	28
1. <i>Principios generales y buenas prácticas para los estudios genéticos moleculares</i> .....	29
2. <i>Sistemas para garantizar la calidad en estudios genéticos moleculares</i> .....	31
3. <i>Controles de competencia: vigilancia de la calidad en la actuación de los laboratorios</i> .....	33
4. <i>Garantizar la calidad en la comunicación de los resultados de los estudios genéticos moleculares</i> .....	35
5. <i>Nivel de educación de estudios y formación del personal de laboratorio</i> .....	36
<b>Glosario</b> .....	38

Nota: Esta versión al español del documento original en inglés ha sido realizada en el Centro de Información y Documentación Científica (CINDOC) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) de España, bajo la supervisión del Prof. Armando Albert, representante español en el Grupo de Trabajo en Biotecnología (WPB) de la OECD dentro del proyecto de investigación PI06/90621 de la convocatoria de "Evaluación de Tecnologías Sanitarias" del Instituto de Salud Carlos III.

Se ha empleado la terminología médica de uso más común entre los profesionales y directores de laboratorios de estudios genéticos moleculares españoles.

Madrid, Julio de 2007.



---

# Resumen

---

## Antecedentes:

En España se realizan aproximadamente 100.000 Ensayos Genéticos Moleculares (EGM), en más de cien laboratorios que, en su mayor parte (el 80 %) se localiza en hospitales universitarios del Sistema público, mientras que el 20 % restante lo constituyen laboratorios privados, como se recoge en "el Directorio de Laboratorios de Diagnóstico genético españoles Moleculares", publicado al final de 2004 por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud "Carlos III".

Dicha publicación incluía una revisión de la OECD sobre el desarrollo del diagnóstico genético molecular en los países miembros que, en el caso de España, fue realizado por los Drs. D. Armando Albert y D. Luis M. Plaza en el Centro de Información Científica y Documentación (CINDOC) del Consejo de Investigación español Científico (CSIC) como parte de un proyecto de investigación financiado por Instituto de Salud Carlos III.

Dicha revisión puso de manifiesto que por lo que respecta a los aspectos relacionados con la disponibilidad y la garantía de calidad de los Ensayos Genéticos Moleculares, la situación española es similar a la de la mayoría de los países miembros de la OECD y, como en muchos de ellos, se carece de legislación específica que regule los aspectos básicos de diagnóstico genético molecular con fines médicos.

---

## Fuentes y Metodología:

A propuesta del Comité para la Política Científica y Tecnológica, en la reunión de Ministros de Sanidad se decidió promover en los países de OECD el desarrollo de las directrices

del documento "Recommendation on Quality Assurance in Molecular Genetic Testing" aprobado finalmente por el Consejo de OECD el 10 de mayo de 2007, que establece un conjunto de principios y buenas prácticas, ampliamente discutido en el Grupo de trabajo sobre la Biotecnología y sometido a consulta abierta. Con la aplicación de tales Directrices se pretende contribuir al desarrollo de regulaciones y procedimientos que aseguren la calidad de los EGM, la comparabilidad de técnicas y resultados y la cooperación internacional en este campo, trátase o no, de países miembros de la OECD.

---

## Resultados y conclusiones:

Las directrices aprobadas se han publicado como "Recommendation on Quality Assurance in Molecular Genetic Testing" en su versión original en inglés, describiendo detalladamente Principios, que son recomendaciones políticas para las autoridades implicadas en la regulación de servicios genéticos; Guías de Buenas Prácticas orientadas a asociaciones profesionales y agentes en la provisión de diagnóstico genético molecular y Anotaciones complementarias que proporcionan la información adicional sobre el contenido de ambos apartados anteriores.

Para facilitar la difusión de las Directrices al mayor número posible de profesionales relacionados con los EGM en los países de lengua española, así como el aseguramiento de calidad de los mismos, se ha preparado la presente traducción al español del citado documento con autorización expresa de la OECD.

Se trata ahora de que la comunidad científica interesada en el tema reflexione sobre el impacto de tales Recomendaciones y proponga a la Administración Sanitaria los instrumentos más adecuados para su aplicación.

# STRUCTURED INAHTA ABSTRACT

**TITLE:** OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing (Spanish Version)

**Authors:** Armando Albert Martínez, Luis M. Plaza Gómez. Agency: IEDCYT- CSIC/ AETS (Instituto de Estudios Documentales sobre Ciencia y Tecnología- Consejo Superior de Investigaciones Científicas / Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Institute of Documental Studies on Science and Technology - Spanish National Research Council / Spanish Health Technology Assessment Agency).

**Contact:** Armando Albert/ Jose M<sup>a</sup> Amate Blanco **Date:** December 2007 **Pages:** 64 **Price:** 10€ **Language:** Spanish and English. **English abstract:** Yes **ISBN** 97-88495463-49-4 **Technology:** Molecular Genetic Testing. **MeSH keywords** Biomedical. Other keywords: Molecular Genetic Testing, Spanish Laboratory Directory, Survey Analysis.

**Purpose of the Assessment – Objective:** About 100.000 Molecular Genetic Tests (MGT) are carried out in Spain every year, in more than one hundred laboratories, most of which (80%) are located in university hospitals in the Public Health System, and the remaining 20% of which are private laboratories, as it is reported in the “Directory of Spanish Molecular Genetic Testing Laboratories”, published at the end of 2004 by the Spanish Agency for Evaluation of Health Technologies of the Instituto de Salud Carlos III. That publication also included the information collected from an OECD survey to document the availability and extent of molecular genetic testing in the member countries, that was conducted in the case of Spain, under the supervision of Prof. Armando Albert and Dr. Luis M. Plaza in the Centre for Scientific Information and Documentation (CINDOC) of the Spanish Scientific Research Council (CSIC) as part of a research project financed by the Instituto de Salud Carlos III.

The results of the survey showed that the Spanish situation regarding aspects related to the availability and quality assurance of the MGT was similar to that observed in many

other OECD member countries and, as was the case in some of them, the absence of specific legislation to regulate basic aspects of molecular genetic testing performed for medical purposes was evident.

**Methodology – Data Sources:** The need to harmonise the international situation was endorsed by the OECD Committee for Scientific and Technological Policy meeting at ministerial level as well as by OECD member country Health Ministers who together decided the OECD countries should develop “Recommendation on Quality Assurance in Molecular Genetic Testing” finally adopted by the OECD Council on 10 of May 2007, which sets out a number of principles and best practices relevant to this field of activity, that were previously studied and discussed in detail in the Working Party on Biotechnology including an open consultation with interested parties. The Recommendation aims to contribute to the development and implementation of regulations and procedures to assure the quality of the MGT, the comparability of techniques and results and international cooperation in this field amongst the OECD member and non member countries.

**Content of the report / Results:** The approved “Recommendation” has been published as the “OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing” in its original version in English, describing in detail Principles, that are policy recommendations to governments and those involved in the regulation of genetic services, and Best Practices aimed at professional associations and others involved in the provision of molecular genetic testing and Annotations providing additional information on the contents of the principles and best practices.

**Main Survey Results:** To facilitate diffusion of the Guidelines to a wide range of professionals involved in the MGT and its quality assurance in our country, a Spanish version of the said Guidelines has been prepared with the



purpose of making it also available for diffusion to other Spanish speaking countries interested in knowing and implementing them.

**Recommendations / Conclusions:** The diffusion of the Guidelines in our country is also intended as a step preliminary to the organisation

of a Meeting of Experts to discuss and elaborate, jointly with all the parties involved in producing MGT, a report on the most appropriate proposals that might be made to the authorities of the Spanish Ministry of Health in order to implement the guidelines in our country and produce the necessary changes in legislation.

# PREFACIO DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA

## NOTA

*Este prefacio se ha escrito por los Drs. Armando Albert y Luis M. Plaza, para esta versión en español de la “OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing” y no se incluye en la versión original, en inglés, del documento. Las opiniones expresadas y los argumentos empleados en el prefacio son estricta responsabilidad de sus autores y no reflejan necesariamente las opiniones oficiales de la Organización ni de los gobiernos de sus países miembros.*

Armando Albert  
Luis M. Plaza

En España se realizan cada año cerca de cien mil estudios genéticos moleculares (EGM) en más de un centenar de laboratorios que mayoritariamente (80%) radican en los hospitales universitarios del Sistema Público, mientras que alrededor del 20% restante es de carácter privado, como se recoge en el Inventario de Laboratorios de Análisis Genético Molecular en España, publicado a finales de 2004 por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III.

La información contenida en esta publicación incluye los resultados de la encuesta de la OECD para documentar la disponibilidad y alcance de los estudios genéticos moleculares en los estados miembros, y que fue realizada en España bajo la supervisión del Prof. Armando Albert y Dr. Luis M. Plaza del Centro de Información y Documentación Científica (CINDOC) de CSIC, dentro de un proyecto de investigación financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

La información recogida como resultado de esta encuesta puso de manifiesto una situación que, en muchos aspectos relacionados con la disponibilidad y garantías de la calidad de los EGM, era comparable a la observada en los demás países miembros de la OECD y que, como en algunos de ellos, también acusaba la carencia de una regulación específica que ordenara ciertos aspectos básicos de la realización de los Estudios de Genética Molecular realizados con fines médicos.

La necesidad de armonizar la situación internacional fue ratificada en la reunión a nivel ministerial, del Comité de Política Científica y Tecnológica de la OECD y también por los ministros de sanidad de los países miembros,

que decidieron conjuntamente el desarrollo por los países de la OECD de la “Recomendación para Garantizar la Calidad de los Estudios Genéticos Moleculares”, finalmente adoptada por el Consejo de la OECD el 10 de Mayo de 2007, y en la que se establece una serie de Principios y de Buenas Prácticas importantes para esta actividad, que se estudiaron y debatieron en detalle previamente por el Grupo de Trabajo en Biotecnología y sometidas a consultas abiertas con las partes interesadas. La Recomendación pretende contribuir al desarrollo e introducción de procedimientos y normas legales que garanticen la calidad de los EGM, y que las de técnicas utilizadas y los resultados obtenidos sean comparables, lo que permitirá la cooperación internacional en este campo tanto en los países de la OECD como los que no pertenecen a la Organización.

La “Recomendación” aprobada se ha publicado como las “OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing”, en su versión original en inglés y en la que se incluyen de manera detallada Principios, que son recomendaciones a los gobiernos y a los responsables de la regulación de los servicios genéticos y Buenas Prácticas, como asesoramiento operativo para los conjuntos de profesionales y los proveedores de servicios de EGM, y unas “Anotaciones” con el fin de proporcionar información adicional sobre los contenidos de los Principios y Buenas Prácticas.

Con el fin de hacer una difusión que alcance al mayor número de profesionales sanitarios implicados en los EGM y la gestión de calidad, se ha preparado una versión en español de las citadas “Guidelines” que puede servir tanto para España como para otros

países de lengua española que estén interesados en difundir y aplicar su contenido.

Esta difusión en nuestro país pretende además servir de fase previa a la organización de una reunión de expertos, que permita elaborar conjuntamente con las partes más directamente implicadas en la realización de los EGM, un informe sobre las mejores soluciones y propuestas a las autoridades sanitarias para la implementación de las Directrices en nuestro país, y la revisión de los aspectos legales necesarios al efecto.

Todas estas actividades se están llevando a cabo en el marco del proyecto de investigación PI06/90621, financiado por el Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo, a un grupo de trabajo del CINDOC del CSIC, bajo la supervisión del Prof. Armando Albert y el Dr. Luis M. Plaza y en colaboración con el Dr. José María Amate y la Dra. Saz Parkinson, de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

La presente publicación bilingüe de las Directrices, que se hace sin ánimo de lucro, cuenta con la autorización de la OECD.

---

# Antecedentes

Desde la década de 1980, se observa un crecimiento constante en el uso de los estudios genéticos como una ayuda para diagnosticar enfermedades y para predecir el riesgo de enfermedades futuras. Los estudios genéticos también se están empezando a utilizar para ayudar a la prescripción de medicamentos basándose en la variación genética individual (farmacogenética). En 2006, los estudios se ofrecen a nivel internacional, a través de servicios de estudios genéticos tanto del sector público como del privado y existen pruebas de que las muestras humanas y los datos relacionados, se están intercambiando a través de las fronteras en un marco en el que los procedimientos reglamentarios y de supervisión varían de forma significativa entre las distintas jurisdicciones. Este uso ampliado y la “internacionalización” de los estudios genéticos plantean nuevas cuestiones y supone un reto para los actuales marcos reglamentarios que rigen los servicios genéticos<sup>1</sup>.

En 2002, el Grupo de Trabajo sobre Biotecnología de la OECD decidió realizar un estudio para documentar la disponibilidad y el alcance de los estudios genéticos moleculares en los países miembros de la OECD. También se documentaron las prácticas utilizadas para garantizar la calidad en los laboratorios de estudios genéticos moleculares y las políticas para la manipulación de las muestras y de los datos genéticos incluidas las transferencias a través de las fronteras. Dieciocho países miembros de la OECD (Austria, Bélgica, Canadá, la República Checa, Finlandia, Francia, Alemania, Irlanda, Italia, Japón, Noruega, Portugal, España, Suecia, Suiza, Turquía, el Reino Unido y los Estados Unidos) participaron en este estudio. Los resultados del estudio se publicaron como “Garantías de Calidad y Pruebas de Aptitud para los Estudios Genéticos Moleculares: Informe Resumido de una Encuesta en 18 Países Miembros de la OECD”, OECD (2005).

La encuesta confirmó el crecimiento continuado de los estudios genéticos moleculares y su disponibilidad generalizada. El estudio también reveló que los laboratorios de todos los países utilizan redes de consulta a profesionales tanto formales como informales, que existen bien dentro o fuera de cada país para enviar muestras a través de las fronteras. Existen una serie de mecanismos vigentes en todos los países miembros de la OECD para reducir el riesgo de unos estudios imprecisos e inapropiados y para garantizar la calidad de los procedimientos de los estudios genéticos moleculares. Algunos países cuentan con procedimientos bien arraigados de autorización/licencia, acreditación y certificación para regular y supervisar y para fomentar la calidad de los laboratorios implicados en los análisis clínicos.

No obstante, estos procedimientos reglamentarios y de supervisión no se han introducido consistentemente en los laboratorios de estudios genéticos moleculares de los países miembros de la OECD. Una razón podría ser que las normativas que los laboratorios deben cumplir no se han diseñado de forma específica para los estudios genéticos moleculares. Existen diferencias importantes en el uso de los procedimientos de autorización/licencia, certificación y acreditación y esto plantea una serie de retos para los estudios genéticos moleculares, especialmente con respecto a los niveles o estándares de calidad en virtud de las cuales se realizan los estudios y se comunican los resultados para uso clínico y con respecto a la formación y a las calificaciones requeridas para el personal de los laboratorios.

Consecuentemente, existen dudas acerca de la terminología y la elección del sistema de calidad más apropiado. También existe una falta de entendimiento entre la comunidad internacional acerca de la aceptabilidad mutua de los sistemas de garantía de calidad.

---

<sup>1</sup> “Estudios Genéticos: Aspectos Políticos para el Nuevo Milenio”, (2000) OECD.

Dado que los laboratorios prestan cada vez más servicios, tanto a clientes nacionales como internacionales, existe la necesidad de desarrollar un consenso internacional y unas buenas prácticas para garantizar la coherencia de la calidad de los servicios disponibles.

La necesidad de llevar a cabo medidas internacionales para resolver estas cuestiones fue respaldada por el Comité de Política Científica y Tecnológica de la OECD en su reunión de enero de 2004 así como por los ministros de sanidad de la OECD en su reunión de mayo de 2004. Los países miembros de la OECD acordaron, por lo tanto, desarrollar unas directrices que establezcan los principios y las buenas prácticas para garantizar la calidad en los estudios genéticos moleculares con fines

clínicos, consultando a expertos y a las partes interesadas. Este trabajo llevó a la Recomendación para Garantizar la Calidad en Estudios Genéticos Moleculares adoptada por el Consejo de la OECD el 10 de mayo de 2007 que establece, inter alia, una serie de principios y buenas prácticas pertinentes a este campo de actividad. Los Principios son recomendaciones de política especialmente dirigidas a los Gobiernos y a las personas implicadas en la regulación de los servicios genéticos. Las Buenas Prácticas son recomendaciones que pretenden proporcionar un asesoramiento operativo para implementar los Principios y están dirigidas a los organismos profesionales y a los proveedores de servicios de estudios genéticos moleculares en países con economías desarrolladas y en desarrollo.

# Prólogo

Los estudios genéticos pueden predecir en gran medida la salud futura de un individuo. Interesan tanto a las personas sanas como a las que presentan síntomas de una enfermedad y pueden tener implicaciones importantes para los familiares de la persona a la que se ha realizado el estudio. El simple estudio de laboratorio para establecer un genotipo no se suele repetir y su resultado constituye una parte permanente del historial médico. Consecuentemente, es importante que los servicios se presten con el nivel adecuado de apoyo al paciente y a su familia antes de ofrecer la realización de un estudio genético y después de obtener el resultado. Mientras las buenas prácticas de laboratorio y el cumplimiento de las normas de calidad son responsabilidad de todos los laboratorios de estudios médicos, estas características de los estudios genéticos moleculares suponen una responsabilidad adicional para los laboratorios en garantizar la calidad de sus servicios. Los laboratorios de investigación desempeñan un importante papel en el desarrollo y la validación de nuevos estudios especialmente en la realización de estudios genéticos para enfermedades de baja prevalencia. Los gobiernos, los legisladores y los organismos profesionales tienen la responsabilidad de garantizar que todos los servicios de estudios genéticos se ofrecen dentro de un marco de garantía de calidad que merezca la confianza del público.

Estas Directrices comprenden Principios y Buenas Prácticas para garantizar la calidad en los estudios genéticos con fines clínicos. Las Directrices pretenden ayudar tanto a los países miembros de la OECD como a los países que no pertenecen a la OECD para desarrollar e introducir los procedimientos adecuados de garantía de la calidad para:

- Establecer unas normas mínimas a nivel internacional para los sistemas de garantía de calidad y para las prácticas de laboratorios de estudios genéticos moleculares.

- Facilitar el reconocimiento mutuo de los marcos de garantía de calidad.
- Fortalecer la cooperación internacional y facilitar, cuando proceda, el flujo transfronterizo de muestras con fines clínicos de acuerdo con principios reconocidos para su manipulación, almacenamiento, seguridad, privacidad y confidencialidad.
- Aumentar la confianza del público en la buena gestión de los estudios genéticos moleculares.

Los Principios se dirigen principalmente a los gobiernos y a los implicados en la regulación de los servicios genéticos, mientras que las Buenas Prácticas están destinadas a las asociaciones de profesionales y a los directores de laboratorios de estudios genéticos moleculares y a otras personas implicadas en la realización de estudios genéticos moleculares. En el desarrollo de estas Directrices se han tenido en cuenta los principios éticos y legales establecidos en declaraciones y acuerdos internacionales y la diversidad de los sistemas y las jurisdicciones de los distintos países y entre los mismos.

Estas Directrices se centran en determinados aspectos de la prestación de servicios genéticos. Se refieren a los estudios genéticos moleculares ofrecidos en un contexto clínico y a las prácticas para garantizar la calidad de los laboratorios que llevan a cabo dichos estudios. No se incluyen los estudios realizados únicamente con fines de investigación.

Las Directrices se aplican a los estudios genéticos para identificar variaciones en las secuencias de ADN de la línea germinal, o productos que se derivan directamente de cambios en las secuencias genómicas hereditarias que predicen efectos sobre la salud, o que influyen en el cuidado de la salud de un individuo. Se centran en los estudios genéticos moleculares para el diagnóstico de una

enfermedad o dolencia concreta y en los estudios genéticos predictivos realizados a menudo antes de que surjan signos clínicos de la enfermedad o dolencia. Son importantes para los estudios de las variantes de ADN hereditarias que predicen el perfil de respuesta de un individuo a un medicamento o terapia y que afectan a la susceptibilidad de padecer una enfermedad, en el pronóstico del paciente, el asesoramiento, el tratamiento y la planificación familiar.

Los estudios genéticos moleculares requieren una consideración específica dado que estos estudios se pueden realizar en individuos asintomáticos y los resultados pueden tener relevancia en la toma de decisiones importantes para la vida tanto del paciente al que se le realiza el estudio, como de su familia e hijos. Las Directrices reflejan esta responsabilidad concreta de los estudios genéticos moleculares y ponen un énfasis en la exactitud de todos los aspectos del estudio y del proceso de información sobre el mismo, incluyendo la creación de vínculos de asesoramiento a los niveles adecuados.

En parte, estas Directrices también son relevantes y aplicables a aspectos de los estudios citogenéticos clínicos y a los estudios genéticos bioquímicos. No se han concebido para tratar directamente sobre áreas de investigación, ni para determinar mutaciones somáticas, ó variantes importantes en la compatibilidad de tejidos, ni para análisis

genéticos de organismos patogénicos, ni estudios de identidad, aunque todos compartan tecnologías muy relacionadas.

Estas Directrices pretenden tener una naturaleza evolutiva y por lo tanto necesitarán ser revisadas en el plazo de cuatro años a partir de su adopción y posteriormente periódicamente teniendo en cuenta los nuevos conocimientos genéticos, los avances tecnológicos, la evolución de la gestión de la calidad y las necesidades sociales y para garantizar que están logrando los objetivos deseados.

La Parte Primera de esta publicación establece la Recomendación del Consejo para Garantizar la Calidad en los Estudios Genéticos Moleculares que proporciona Principios aplicables para garantizar la calidad en los estudios genéticos moleculares junto con las Buenas Prácticas relacionadas. Los Principios proporcionan un marco dentro del cual se pueden concebir medidas que garanticen todos los aspectos de la calidad, incluyendo la competencia para realizar e informar sobre estudios genéticos moleculares, así como la educación y la formación del personal de laboratorio. Las Buenas Prácticas son medidas para poner en practica dicho marco. La Parte Segunda de las Directrices contiene Anotaciones explicativas que amplían con más detalle los Principios y las Buenas Prácticas de la Parte Primera. Finalmente, se incluye un Glosario de términos así como una lista de otras publicaciones relevantes.





*Parte I.*

**Principios y Buenas Prácticas  
para garantizar la calidad  
de los estudios genéticos moleculares**



---

# I. Alcance

Esta Recomendación se aplica para garantizar la calidad de los estudios genéticos moleculares realizados en un contexto clínico. Se aplica a los estudios genéticos para variaciones en las secuencias de ADN de la línea germinal, o a los productos que surgen directamente de cambios en las secuencias genómicas hereditarias, que predicen efectos sobre la salud, o que influyen en el cuidado de la salud, de un individuo.

Se centra en los estudios genéticos moleculares para el diagnóstico de una enfermedad

o dolencia concreta y en los estudios genéticos predictivos realizados a menudo antes de que surjan signos clínicos de la enfermedad o dolencia. Es relevante para los estudios de las variantes de ADN hereditarias que predicen el perfil de respuesta de un individuo a un medicamento o terapia y que influyen en la susceptibilidad de padecer una enfermedad, en el pronóstico del paciente, el asesoramiento, el tratamiento y la planificación familiar. No se aplica a los estudios realizados únicamente con fines de investigación.

---

## 2. Principios y Buenas Prácticas

---

### A. Principios generales y Buenas Prácticas para los estudios genéticos moleculares

#### Principios

A.1 Se deben respetar las normas legales, éticas y profesionales aplicables en la práctica de los estudios genéticos moleculares.

A.2 Los estudios genéticos moleculares se deben realizar en el marco del cuidado de la salud.

A.3 Todos los servicios de estudios genéticos moleculares se deben prestar y practicar en un marco de garantía de la calidad.

A.4 El consentimiento informado para realizar el estudio deberá ser la norma y se debe obtener de acuerdo con las normas legales, éticas y profesionales aplicables.

A.5 Debe estar disponible el asesoramiento previo y posterior, que debe ser apropiado y proporcional a las características del estudio, las limitaciones del mismo, el potencial de daños y la relevancia de los resultados de las pruebas para los individuos y sus familiares.

A.6 La información genética personal debe estar sujeta a una protección de privacidad y a seguridad de acuerdo con la ley aplicable.

A.7 Se deben reconocer los beneficios del intercambio transfronterizo de muestras de pacientes y de información personal para estudios genéticos moleculares.

A.8 El uso, el almacenamiento, la transferencia y la destrucción de muestras de pacientes recogidas para estudios genéticos moleculares deben estar sujetos a las normas legales, éticas y profesionales aplicables.

A.9 La publicidad, las promociones y técnicas que ofrecen los estudios genéticos moleculares y los instrumentos utilizados, deben describir de forma precisa las características y las limitaciones de los estudios ofrecidos.

#### Buenas Prácticas

A.i Los organismos reglamentarios y profesionales, según convenga, deben revisar si los instrumentos disponibles para gestionar el marco de las garantías de calidad, requieren ser adaptados e interpretados para los laboratorios que realizan estudios genéticos moleculares.

A.ii Los laboratorios deben publicar información sobre la validez analítica y clínica de los estudios.

A.iii Los resultados de los estudios genéticos moleculares deben ser comunicados al profesional sanitario que los solicitó para permitir el asesoramiento y la toma de decisiones en la atención sanitaria.

---

### B. Sistemas para garantizar la calidad en los estudios genéticos moleculares

#### Principios

B.1 Los gobiernos y los organismos reglamentarios deben reconocer que la acreditación de los laboratorios médicos es un procedimiento eficaz para garantizar la calidad.

B.2 Los laboratorios competentes, tal y como esté establecido por una acreditación u otro reconocimiento equivalente de acuerdo con estas Directrices, deberán informar de todos los resultados de los estudios genéticos moleculares con fines clínicos.

B.3 La acreditación u otro reconocimiento equivalente deben basarse en estándares y directrices reconocidas a nivel internacional, para facilitar el reconocimiento mutuo de los servicios de estudios genéticos moleculares.

B.4 Los requisitos adoptados por los organismos legales, reglamentarios y profesionales para que los laboratorios sean reconocidos como competentes a través de una acreditación o de un reconocimiento equivalente, deben ser accesibles, estar redactados de forma clara y eficaz.

B.5 Se deben introducir normativas e incentivos para facilitar el desarrollo y la implementación de una acreditación o reconocimiento equivalente.

B.6 Se deben identificar y resolver los impedimentos para cumplir los requisitos de acreditación u otro reconocimiento equivalente.

B.7 Los gobiernos y/o los organismos reglamentarios deben garantizar que existan sistemas para controlar y tratar los casos en los que los laboratorios no cumplan con los requisitos para garantizar la calidad.

B.8 Los gobiernos deben fomentar la colaboración internacional para el desarrollo, la verificación, la disponibilidad y el uso de materiales de referencia para los estudios genéticos moleculares.

B.9 Los gobiernos deben fomentar la colaboración internacional para el desarrollo y la validación de los estudios genéticos moleculares.

### **Buenas Prácticas**

B.i Todos los laboratorios que comunican resultados de estudios genéticos moleculares con fines clínicos deben estar acreditados o poseer un reconocimiento equivalente. Los laboratorios de investigación que realizan estudios genéticos moleculares que no estén acreditados o que no posean un reconocimiento similar deben organizarse para que dichos resultados sean verificados y comunicados por un laboratorio que posea dicha acreditación o reconocimiento.

B.ii Se deben adoptar una terminología y una nomenclatura estándares aceptadas a nivel internacional y se deben aplicar de forma coherente con respecto a los sistemas de garantía de la calidad.

B.iii Los asesores técnicos que actúen en nombre de organismos de acreditación o de organismos que proporcionen un reconocimiento equivalente deben contar con las cualificaciones, formación y experiencia pertinentes a los estudios genéticos moleculares.

B.iv Los laboratorios deben contar con políticas y procedimientos para documentar la validez analítica de todos los estudios realizados.

B.v Los laboratorios deben contar con políticas y procedimientos para evaluar periódicamente las medidas internas de control de calidad y para documentar los hallazgos y cualesquiera medidas correctivas tomadas para tratar las deficiencias.

B.vi Los laboratorios deben poner a disposición de los usuarios del servicio pruebas recientes relativas a la validez y utilidad clínica de los estudios que ofrecen.

B.vii Los operadores de I+D, los fabricantes, los profesionales de la sanidad y los laboratorios, así como otros grupos pertinentes, deben colaborar para establecer la validez y la utilidad clínica de los estudios, especialmente para las enfermedades “raras” o de baja prevalencia.

B.viii Los laboratorios deben cooperar con las instituciones nacionales e internacionales pertinentes para recoger, desarrollar, verificar y poner a disposición, materiales de referencia para estudios genéticos moleculares.

B.ix Los laboratorios deben utilizar los materiales de referencia disponibles y/o controles de mutación específicos de la familia (privados) cuando sea apropiado y estén disponibles.

---

## **C. Controles de competencia: vigilancia de la calidad de la actuación de los laboratorios**

### **Principios**

C.1 Se debe medir la actuación de los laboratorios que ofrecen estudios genéticos moleculares.

C.2 Los gobiernos, los organismos reglamentarios y profesionales deben respaldar la disponibilidad de y el acceso a controles de competencia.

C.3 Los proveedores de programas de controles de competencia deben ser competentes para proporcionar dichos programas, tal y como se establezca por una acreditación o reconocimiento equivalente.

C.4 La acreditación o el reconocimiento equivalente debe ser la base para el reconocimiento internacional de los proveedores de programas de controles de competencia.

C.5 Los gobiernos, los organismos reglamentarios y profesionales deben tomar medidas para fomentar que los laboratorios participen en programas de controles de competencia acreditados o, cuando no estén disponibles, para que utilicen métodos alternativos para evaluar la calidad de los estudios que realizan.

C.6 Deben existir sistemas para controlar la actuación de los laboratorios y para tratar las actuaciones de baja calidad persistentes.

### **Buenas Prácticas**

C.i Los proveedores de controles de competencia y los organismos profesionales deben colaborar para establecer niveles de actuación aceptables para los laboratorios que ofrecen estudios genéticos moleculares.

C.ii Los organismos reglamentarios y profesionales responsables del control de la actividad de los laboratorios deben identificar la baja calidad persistente contrastándola con normas acordadas y garantizar que se toman oportunamente medidas correctivas y que éstas se documentan.

C.iii Los programas de controles de competencia se deben estructurar para evaluar todas las fases del proceso de laboratorio, incluida la comunicación de los resultados.

C.iv Los proveedores de controles de competencia deben desarrollar y modificar los programas de controles de competencia para tener en cuenta la evolución de los métodos analíticos.

C.v Los laboratorios deben participar en un programa de estudio de aptitud para cada enfermedad para la que realizan un estudio, cuando dichos programas están disponibles. Cuando no están disponibles, deben participar en métodos alternativos relevantes o pertinentes para los estudios que realizan.

C.vi Los laboratorios deben poner en conocimiento del público el hecho de que participan en controles de competencia.

C.vii La actuación individual de un laboratorio en programas de controles de competencia podrá publicarse de forma voluntaria por el laboratorio implicado, pero no será puesto en conocimiento del público por los proveedores de programas de controles de competencia a menos que sea requerido por la ley.

## **D. Calidad de la comunicación de resultados**

### **Principios**

D.1 Todos los laboratorios deben emitir los resultados de los estudios genéticos moleculares en forma de un informe por escrito o electrónico al médico o profesional sanitario que lo solicitó.

D.2 En las jurisdicciones en las que los informes se puedan enviar directamente a los pacientes, los gobiernos y los organismos reglamentarios y profesionales deben fomentar que todos los laboratorios que realizan estudios genéticos moleculares clínicos recomienden a los pacientes que consulten con un médico o profesional sanitario para que les ayuden a comprender las implicaciones del resultado del estudio.

D.3 Los gobiernos y los reguladores deben requerir que en la emisión y el archivo de informes, todos los laboratorios cumplan la ley y las normativas aplicables, incluyendo las relativas a la confidencialidad de la información.

D.4 La interpretación de los resultados de los estudios genéticos moleculares debe ser apropiada

para el paciente individual y la situación clínica y se debe basar en evidencias objetivas.

### Buenas Prácticas

D.i Los informes deben comunicar eficazmente la información teniendo en cuenta que el receptor puede no ser un profesional sanitario especializado.

D.ii Los informes deben emitirse sin retrasos, ser precisos, concisos, exhaustivos y deben comunicar toda la información esencial para permitir una toma de decisión efectiva por parte de los pacientes y de los profesionales sanitarios.

D.iii Los informes deben utilizar una terminología y nomenclatura aceptadas internacionalmente incluyendo la identificación de las secuencias de referencia.

D.iv Los laboratorios deben informar a los usuarios de sus servicios, sobre la información del paciente y de la familia que el laboratorio requiere para garantizar la validez de la petición del estudio solicitado y para interpretar los resultados.

D.v En las jurisdicciones en las que se permite a los laboratorios introducir los informes emitidos en un historial convencional o electrónico del paciente, deberán incluir en los mismos todos los elementos esenciales y relevantes.

D.vi Los informes deben incluir como mínimo la siguiente información:

1. Una identificación que de forma inequívoca vincule el informe al paciente.
2. El nombre del profesional sanitario que lo solicitó y la información de contacto.
3. El motivo para la realización del estudio y la información médica específica que sea relevante para la interpretación del estudio.
4. El estudio realizado y la metodología utilizada (incluyendo el alcance del análisis, las limitaciones del estudio y su sensibilidad y especificidad analíticas).

5. El tipo de muestra primaria cuando sea necesario para la interpretación.

6. La fecha de recepción de la muestra.

7. El nombre y la ubicación del laboratorio o de los laboratorios, incluyendo cualquier laboratorio de referencia o consulta, que realizaran realmente el estudio de la muestra.

8. El resultado del estudio.

9. Una interpretación del resultado en el contexto del motivo para la realización del estudio y toda la demás información proporcionada al laboratorio.

10. La identidad del individuo que aprueba el informe.

11. La información de contacto del laboratorio.

12. La fecha de emisión del informe.

D.vii Cuando sea oportuno, el informe también debe incluir la siguiente información:

1. Una recomendación para asesoramiento genético por parte de un profesional sanitario cualificado.
2. Las implicaciones para otros miembros de la familia.
3. Recomendaciones para estudios de seguimiento.

D.viii Todos los elementos esenciales y relevantes de los resultados del estudio y de la interpretación comunicados por un laboratorio de referencia se deben incluir en el informe que se envía al profesional sanitario que solicitó el estudio.

## E. Nivel de estudios y formación del personal de laboratorio

### Principios

E.1 El personal de laboratorio debe contar con cualificaciones profesionales apropiadas que

cumplan los estándares o niveles reconocidos, respaldadas por los estudios y la formación, que garanticen la competencia del laboratorio en la realización de estudios genéticos moleculares.

E.2 Las normas para la acreditación del laboratorio u otro reconocimiento equivalente deben requerir que todo el personal tenga una combinación de estudios, formación, habilidades y experiencia que garantice su competencia.

E.3 La educación especializada y los programas de formación existentes pertinentes a los estudios genéticos moleculares que cumplan los niveles reconocidos, deben ser adoptados formalmente por los gobiernos y/o los organismos reglamentarios y profesionales.

E.4 Se debe fomentar el desarrollo de programas educativos y de formación cuando éstos no existan.

E.5 Las autoridades gubernamentales o profesionales pertinentes deben reconocer la genética médica como una disciplina que comprende tanto una especialidad clínica como de laboratorio.

E.6 Cuando los gobiernos, los reguladores y los organismos profesionales reconozcan cualificaciones médicas y científicas otorgadas por instituciones extranjeras, dicho reconocimiento se debe ampliar, según sea apropiado, a las cualificaciones equivalentes sobre estudios genéticos moleculares.

E.7 Todo el personal implicado en estudios genéticos moleculares debe actuar en el marco formado por las normas legales, éticas y estándares profesionales.

## **Buenas Prácticas**

E.i Se deben establecer medidas para garantizar la competencia profesional. Estas medidas

deben ser comparables a las aplicadas en otras áreas de la medicina de laboratorio. Deben incluir sistemas para validar los requisitos de nivel de estudios, formación, cualificaciones y habilidades específicas para los estudios genéticos moleculares.

E.ii Se deben establecer niveles apropiados de cualificaciones, estudios y formación especializada para los individuos que dirigen laboratorios de genética molecular. La cualificación mínima requerida para dirigir un laboratorio debe ser la de Licenciado en Medicina o Doctor o una cualificación equivalente reconocida. Los requisitos educativos deben incluir una formación formal en genética molecular y cuando esté disponible, una certificación en la especialidad de genética molecular de laboratorio clínico, u otra disciplina equivalente.

E.iii Los directores de laboratorio deben garantizar que todo el personal de laboratorio tenga la formación pertinente y que su competencia se haya documentado antes de realizar estudios genéticos moleculares con el objetivo de comunicar un resultado de diagnóstico sobre cualquier material de paciente.

E.iv La educación y la formación en genética debe ser reconocida por organismos reglamentarios y/o profesionales como un elemento esencial para fortalecer la competencia profesional para realizar estudios genéticos moleculares.

E.v Los directores de laboratorio deben garantizar que todo el personal implicado en estudios genéticos moleculares participa en programas de educación y de formación continuada, apropiados para sus funciones y diseñados para ampliar y mantener de forma adicional su competencia.

E.vi Se debe facilitar la comparación de sistemas de educación y de formación especializada entre distintas jurisdicciones como un medio para establecer equivalencias.



*Parte II.*

**Anotaciones**



---

# Introducción

1. El objetivo de estas Anotaciones es proporcionar información adicional sobre los Principios y las Buenas Prácticas descritas en la Parte Primera de estas Directrices. Las anotaciones siguen la estructura de los Principios y las Buenas Prácticas. Para facilitar la referencia, los Principios o las Buenas Prácticas a los que alude una anotación específica se incluyen entre paréntesis al final del párrafo pertinente.
2. Estas Directrices ofrecen principios y buenas prácticas para el control de la calidad en los estudios genéticos con fines clínicos. Se dirigen a todas las personas implicadas en la regulación y la realización de estudios genéticos moleculares. Las Directrices pretenden ayudar tanto a los gobiernos que pertenecen a la OECD como a los que no pertenecen a la OECD en el desarrollo y la introducción de sus estándares en los sistemas para garantizar la calidad y las prácticas de laboratorio de estudios genéticos moleculares. Las Directrices reconocen la existencia de marcos regionales, nacionales e internacionales para garantizar la calidad y pretenden facilitar su reconocimiento mutuo.
3. Los países miembros de la OECD han expresado su opinión de que unos sistemas para garantizar la calidad reconocidos mutuamente y a nivel internacional son esenciales para asegurar y mantener la confianza del público y para garantizar la disponibilidad total de los servicios a través de la colaboración internacional. Este reconocimiento mutuo tan sólo se puede lograr a través de un consenso internacional sobre normas comunes mínimas para garantizar la consistencia en la calidad de los servicios de estudios genéticos moleculares.
4. Aunque la mayoría de los países miembros de la OECD cuentan con mecanismos para reducir el riesgo de estudios genéticos moleculares inapropiados e imprecisos, estos procedimientos reglamentarios y de supervisión no se han introducido en los laboratorios de estudios genéticos moleculares de los países miembros de la OECD ampliamente y con cierta coherencia. Se ha sugerido que muchos factores pueden contribuir a esto, incluyendo las dudas acerca de la terminología y la elección del sistema de calidad más apropiado.

# Terminología general

5. Las Directrices se aplican a los estudios genéticos moleculares ofrecidos en un contexto clínico.

6. Para el propósito de estas Directrices, la garantía de calidad se define como el conjunto de las actividades planificadas y sistemáticas implementadas dentro de un sistema de calidad y que se han demostrado como necesarias para proporcionar la confianza adecuada de que una entidad cumplirá los requisitos de calidad<sup>2</sup>.

7. Las Directrices reconocen que existen diferentes mecanismos o procedimientos en los países miembros de la OECD para fomentar la garantía de calidad en la medicina de laboratorio. Los instrumentos adecuados para garantizar la calidad incluyen: acreditación, autorización, certificación, pruebas de aptitud, medidas internas para garantizar la calidad, documentación de políticas y procedimientos y/o el control de la competencia del personal que puede incluir una certificación o registro del personal de laboratorio.

8. La acreditación es un procedimiento por medio del cual un organismo oficial reconoce formalmente que un organismo es competente para realizar tareas específicas<sup>3</sup>. Se trata de un reconocimiento público de la competencia de un laboratorio. Únicamente se concede después de que los asesores técnicos realizan una evaluación exhaustiva in situ de la gestión, el entorno, las políticas y los procedimientos del laboratorio además de las competencias técnicas/científicas medidas en comparación con normas externas. La acreditación también es aplicable a las organizaciones que realizan controles de competencia. Las Directrices también conciben un reconocimiento equivalente (véase el párrafo 24). En 2003, el estudio de la OECD sobre la garantía de la calidad, puso de manifiesto que la

acreditación es el medio más efectivo para mejorar las garantías de la calidad, pero que no está generalizada en los laboratorios de estudios genéticos moleculares de los países miembros de la OECD<sup>4</sup>.

9. Las normas internacionales son relevantes para el diseño de sistemas de acreditación específicos para una jurisdicción. La norma ISO 15189 es adecuada para todos los laboratorios médicos generales, pero no es específica para los laboratorios de estudios genéticos moleculares. En relación con ella, la norma ISO 17025 se ha concebido para la acreditación de laboratorios de estudio y calibración de todo tipo. Estas normas no son en sí mismas sistemas de acreditación, pero pueden servir de referencia para los organismos oficiales que otorgan acreditaciones.

10. Las normas de acreditación relativas a los laboratorios clínicos hacen hincapié en el hecho de contar con un sistema de garantía de la calidad eficaz; en un compromiso de satisfacer las necesidades de los pacientes y de sus médicos como usuarios de los servicios del laboratorio; y en la necesidad de un ciclo continuo de mejora de la calidad como parte esencial de todas las formulaciones de políticas y decisiones operativas.

11. Establecer la competencia de un laboratorio a través de un procedimiento de acreditación incluye una evaluación de las infraestructuras del laboratorio y de todas las medidas internas de control y de evaluación de la calidad. Por ejemplo, para obtener una acreditación un laboratorio debe, entre otros requisitos, contar con personal adecuado con una cualificación y formación apropiadas. Debe mantener una documentación adecuada, incluyendo procedimientos operativos de trabajo para los estudios analíticos. Asimismo, debe demostrar una evaluación externa de sus ensayos preferentemente

<sup>2</sup> [ISO 9000].

<sup>3</sup> [ISO/IEC 17000:2004].

<sup>4</sup> "Garantía de la calidad y Estudio de Aptitud para los Estudios Genéticos Moleculares: Informe Resumen de un Estudio de 18 Países Miembros de la OECD", OECD (2005).

a través de la participación en un programa reconocido de estudio de aptitud de laboratorio. También debe estar obligado a demostrar una actuación satisfactoria y a mostrar que subsana las deficiencias que se evidencien a través del estudio de aptitud así como a las desviaciones en su cumplimiento que se descubran como resultado de medidas internas rutinarias de garantía de la calidad del laboratorio.

12. Por el contrario, la autorización/licencia, es un permiso legal o un permiso formal de una autoridad constituida u organismo gubernamental, para dirigir un laboratorio. Puede implicar documentar la existencia, la responsabilidad institucional y, en términos generales, las actividades del centro, por ejemplo los tipos de servicios prestados. A cambio, el laboratorio se registra oficialmente y se puede incluir en una lista pública. La práctica varía entre las distintas autoridades que otorgan autorizaciones. La concesión de una licencia puede requerir o no, una auditoria formal de las políticas, los procedimientos o las prácticas por parte de la autoridad responsable. En algunas jurisdicciones las autoridades que otorgan autorizaciones requieren una acreditación formal (véase el párrafo 8).

13. La certificación es un procedimiento por medio del cual un tercero garantiza por escrito que un producto, proceso o servicio cumple unos requisitos específicos<sup>5</sup>. La certificación es un indicador reconocido de la gestión de la calidad de una organización pero es menos estricto que una acreditación. Implica un procedimiento por medio del cual un tercero garantiza por escrito que un producto, proceso o servicio cumple unos requisitos específicos pero no requiere el examen de competencias específicas en comparación con normas externas. La ISO9001:2000 es un ejemplo de norma de certificación que se puede aplicar a cualquier proceso de fabricación o servicio. Por el contrario, un programa de certificación de personas que es acreditado según ISO/IEC 17024 requiere el examen de la competencia de las personas.

14. Los programas de controles de competencia son sistemas para determinar la actuación de un laboratorio en un campo específico de

estudio<sup>6</sup>. Permiten que un laboratorio compare su rendimiento en un estudio o técnica específica, frente a la de otros laboratorios. Normalmente, un programa de controles de competencia proporciona una serie de muestras biológicas de un genotipo conocido y validado a los laboratorios participantes. Se pide a los laboratorios que obtengan el genotipo de las muestras y que devuelvan sus informes al organizador del programa de controles de competencia. La precisión del genotipo es evaluada por un grupo de expertos y se envían comentarios individuales a los laboratorios participantes. Se pide a los laboratorios que actúen sobre las deficiencias para mejorar su rendimiento. Los programas de controles de competencia también pueden evaluar las prácticas de realización de informes de los laboratorios participantes, proporcionando escenarios clínicos simulados con las muestras del estudio de aptitud y solicitando a los participantes que interpreten los resultados del genotipo en el contexto del escenario clínico y que realicen un informe de sus hallazgos en su formato de informes habitual.

## I. Principios generales y prácticas para los estudios genéticos moleculares

15. Los estudios genéticos moleculares dentro del ámbito de estas Directrices pueden tener importantes consecuencias para la salud y para el bienestar de un individuo y de sus familiares. Por lo tanto, es importante un apoyo a los individuos implicados adecuado a los posibles resultados del estudio. El estudio se puede utilizar para respaldar un diagnóstico o bien se puede utilizar para predecir, con una certeza variable, un comienzo posterior de la enfermedad. En las jurisdicciones en las que esté permitido, los estudios genéticos se pueden realizar para determinar la condición de portador o para estudios prenatales o previos a la implantación. (A.2)

<sup>5</sup> [ISO/IEC17000:2004].

<sup>6</sup> "Garantía de la calidad y Estudio de Aptitud para los Estudios Genéticos Moleculares: Informe Resumen de un Estudio de 18 Países Miembros de la OECD", OECD (2005).

16. Los Principios especifican que todos los servicios de estudios genéticos deben estar sujetos a un marco de garantía de la calidad. En este contexto, un marco se considera como la totalidad de los mecanismos que de forma directa o indirecta afectan a la calidad del servicio de un laboratorio. Éstos pueden incluir mecanismos reglamentarios, no reglamentarios, reguladores y/o profesionales como códigos de prácticas y directrices clínicas. (A.3)

17. Un proceso que conduzca a un consentimiento informado es un paso necesario para los procedimientos médicos, incluyendo los estudios genéticos moleculares y es la responsabilidad de los profesionales sanitarios. Se reconocen excepciones en la normativa, la ley y las directrices profesionales. En estas Directrices el consentimiento informado se entiende como una salvaguarda para garantizar la autonomía del paciente y para proporcionarle una oportunidad de aprender y comprender la información con respecto a las consecuencias tanto positivas como negativas de un estudio genético molecular. El consentimiento informado se debe considerar como un proceso, mediante un diálogo, no simplemente como un acuerdo contractual y debe buscar la información y la comprensión del paciente. La naturaleza y la duración del proceso pueden variar dependiendo del paciente, de su edad y de su capacidad para dar consentimiento y de la naturaleza del estudio genético molecular. El proceso que conduce a un consentimiento informado debe seguir una normativa establecida o unas directrices profesionales. Para algunos estudios, en concreto para los estudios predictivos o previos a los síntomas, puede ser una declaración por escrito en la que se describan los riesgos y los beneficios y las limitaciones del estudio genético para que el paciente la lea y la firme antes de la evaluación y/o de la realización del estudio. La documentación de las pruebas de un proceso de consentimiento informado se debe conservar en el historial del paciente. También se deben incluir informaciones tales como, el tiempo que se almacenará la muestra, el deber de contactar de nuevo con el paciente si es necesario realizar de nuevo un estudio de las muestras (por ejemplo, debido a avances relevantes en los conocimientos y las técnicas), los posibles

usos secundarios y los procedimientos para proteger la confidencialidad (codificación/eliminación de identificación). Algunas recomendaciones y declaraciones internacionales relevantes sobre el consentimiento informado son la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos (UNESCO 1997), la Declaración Universal sobre Datos Genéticos Humanos (UNESCO 2003) y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (UNESCO 2005). (A.4)

18. Junto con la oferta de un estudio genético, un profesional sanitario debe tener en cuenta la necesidad de un asesoramiento previo y posterior al estudio genético. Para el objeto de estas Directrices, el asesoramiento genético es el proceso de ayudar a las personas a comprender y a adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de las contribuciones genéticas a la enfermedad. Este proceso integra lo siguiente:

- Interpretación de historiales médicos y familiares para evaluar la probabilidad de que se produzca o se vuelva a producir una enfermedad.
- Información sobre herencia, estudios, gestión, prevención, recursos e investigación.
- Asesoramiento para fomentar las elecciones informadas y la adaptación al riesgo o enfermedad<sup>7</sup>.

19. La naturaleza y la duración del asesoramiento o consejo dependerá del tipo de estudio genético, de su contexto y de sus posibles resultados. El asesoramiento genético proporciona a los individuos y a las familias con un desorden hereditario información precisa, completa e imparcial y ofrece apoyo en el proceso de toma de decisiones. Puede ser un proceso complejo, que pretende ayudar a las familias a sobrellevar el diagnóstico de un desorden hereditario, a afrontar sus implicaciones y a tomar decisiones en base a sus opciones médicas y no médicas. Es de especial importancia en los estudios predictivos y previos a los síntomas. El asesoramiento garantiza que las prerrogativas del individuo incluyen la autonomía de elección para llevar

<sup>7</sup> [Grupo de Trabajo de Definición de la Sociedad Nacional de Asesores de Genética; Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, Williams JL. Una Nueva Definición del Asesoramiento Genético: Informe del Grupo de Trabajo de la Sociedad Nacional de Asesores Genéticos. *J Genet Couns.* 2006;15(2):77-83.]

o no a cabo el estudio, libre de presiones de terceros y que se respete la confidencialidad. (A.5)

20. Existen miles de estudios genéticos moleculares disponibles para los pacientes que tienen el riesgo de padecer enfermedades hereditarias producidas por un único gen. La mayoría de estas enfermedades son muy poco comunes. Dado el gran número de desordenes genéticos y la necesidad de diseñar y de validar un conjunto específico de estudios de diagnóstico para cada uno, ningún país individual puede ser autosuficiente en la realización de estudios genéticos moleculares. Esto determina el intercambio de material de pacientes y de estudios genéticos a través de las fronteras nacionales. En 2003, el estudio sobre garantía de la calidad de la OECD reveló que al menos 18.000 muestras cruzaron las fronteras de 18 países miembros de la OECD. El flujo transfronterizo es claramente un mecanismo para cubrir una deficiencia significativa en la disponibilidad de estudios para desórdenes poco comunes en muchos países. Los Principios reconocen la necesidad de permitir y de facilitar este intercambio a través de normas y procedimientos expuestos con claridad, transparentes y reconocidos internacionalmente. (A.7)

21. Los estudios genéticos moleculares implican el proceso y el intercambio, a veces a través de las fronteras, de muestras de tejido de diagnóstico y de detalles clínicos. Éstos son datos personales que se pueden considerar delicados. Dicho intercambio se debe facilitar, según convenga, salvo donde no se cumplan de forma sustancial las directrices de privacidad de la OECD, incluyendo su principio de salvaguarda de seguridad. Las Directrices de la OECD sobre la Protección de la Privacidad y los Flujos de Datos Transfronterizos y las Directrices para la Seguridad de los Sistemas de Información y las Redes, proporcionan normas mínimas para la protección de los datos personales y la seguridad de los sistemas y las redes utilizadas para su procesamiento e intercambio. Estas Directrices de Privacidad de la OECD establecen que, en general, los países miembros deben abstenerse de restringir el flujo de datos personales a través de los países en los que las Directrices se cumplen de forma significativa. También establecen que se

puedan imponer restricciones respecto de determinadas categorías de datos personales (por ejemplo, datos sensibles) para las que no se haya proporcionado una protección equivalente en el otro país. Asimismo, el almacenamiento, la retención y el uso de muestras, registros e informes están sujetos a normas legales, éticas y profesionales. Algunos ejemplos son: la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos (UNESCO 1997), la Declaración Universal sobre Datos Genéticos Humanos (UNESCO 2003) y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (UNESCO 2005). (A.6; A.8)

22. Las Buenas Prácticas reconocen que los principales instrumentos para gestionar un marco de garantía de la calidad para los laboratorios médicos ya están disponibles y se deben utilizar para los estudios genéticos moleculares. Las Buenas Prácticas sugieren, no obstante, que pueden requerir una adaptación e interpretación. Esto puede incluir la formación de asesores técnicos, la promoción de programas de garantía de la calidad, la disponibilidad de materiales de referencia, la promoción y la ampliación de programas de controles de competencia y la redacción de competencias específicas para el personal de estudios genéticos moleculares. (A.i)

23. Las Buenas Prácticas reconocen que los laboratorios son responsables de garantizar que los resultados de los estudios son adecuados para su propósito clínico estableciendo y manteniendo la calidad de sus métodos analíticos y que los métodos usados son apropiados para una aplicación clínica determinada. Las Buenas Prácticas también llaman la atención sobre la comunicación entre los médicos y el laboratorio que realiza los estudios. (A.ii; A.iii)<sup>8</sup>

---

## 2. Sistemas para garantizar la calidad en los estudios genéticos moleculares

24. El Principio B.2 se refiere al concepto de “reconocimiento equivalente”. Esto debe

---

<sup>8</sup> La Mejor Práctica se basa en ISO 15189, 5.6.2, que requiere que “El laboratorio determinará la incertidumbre de los resultados, siempre que sea pertinente y posible”.

incluir una evaluación de la competencia en los servicios proporcionados, incluyendo la competencia técnica, el nivel de estudios y la formación pertinente del especialista y también el cumplimiento de las normas relevantes profesionales, legales y de gestión de calidad. (B.2)

25. Cuando la acreditación o el reconocimiento equivalente se basa en las mismas normas o en normas comparables, como ISO 15189 e ISO/IEC 17025, existe la posibilidad de obtener niveles similares de competencia a nivel internacional. El acuerdo de reconocimiento mutuo (MRA), contemplado por la Cooperación de Acreditación de Laboratorio Internacional (ILAC), proporciona un fundamento para la equivalencia de los servicios de laboratorio y es una base para la reciprocidad de la acreditación de laboratorios entre países. Es esencial para conservar la confianza del público en los estudios genéticos moleculares, que las normas de garantía de la calidad de los estudios genéticos sean internacionalmente comparables. (B.3)

26. El tipo de instrumento aplicado dependerá de la naturaleza y del alcance de la supervisión. La supervisión reglamentaria y/o profesional puede ser eficaz. La intervención se debe llevar a cabo cuando sea necesario y debe ser apropiada al riesgo de un resultado erróneo de un estudio genético. La intención, el significado y el proceso mediante el cual se desarrollan y administran las normativas deben ser transparentes. Los reguladores deben poder justificar sus decisiones y proporcionar normativas que sean prácticas y útiles para ser implementadas. Por ejemplo, la autorización o licencia para un laboratorio de estudios genéticos moleculares no contribuye directamente a la calidad de su resultado. No obstante, puede ser una herramienta valiosa que es utilizada por las autoridades para controlar a los proveedores de servicios. Puede indicar un requisito específico de supervisión, especialmente cuando se ofrecen estudios altamente predictivos, tales como el diagnóstico prenatal. Por el contrario, la acreditación es una herramienta potente para mejorar la garantía de la calidad. Requiere que el laboratorio sea evaluado

frente a normas externas por una auditoría independiente. (B.4)

27. La implementación de normativas y de incentivos apropiados pueden actuar como importantes impulsores para fomentar la calidad de los estudios genéticos moleculares. Las Directrices reconocen como fundamental que para conseguir el objetivo de obtener y mantener el cumplimiento de las normas de acreditación o de reconocimiento equivalente, se requieren recursos. También reconocen que son necesarios para fomentar la mejora de la actuación de los laboratorios, el establecimiento de acuerdos formales para la evaluación y comparación de procesos y estructuras. (B.5; B.6)

28. Pueden ser necesarios (B.6; B.7) el control periódico y las acciones específicas para garantizar que se cumplen las normas y que se mantienen las mejoras de actuación. Los principios fomentan la diseminación activa de los estándares de calidad a través de la formación y acciones de acompañamiento.

29. Para la mayoría de los estudios genéticos moleculares utilizados actualmente no existen materiales de referencia disponibles. El objetivo de los Principios es fomentar la colaboración internacional y el establecimiento de mecanismos o programas<sup>9</sup> apropiados para la recopilación, el desarrollo, la verificación y el uso de materiales de referencia. Para lograr esto, también es necesario facilitar el flujo transfronterizo de muestras de diagnóstico cuando sea necesario para un diagnóstico preciso o como materiales de control de calidad, tal y como se estipula en el Principio (A.7; B.8)

30. La colaboración internacional es especialmente importante para determinados estudios, incluyendo los de las enfermedades de baja prevalencia y los nuevos estudios, para establecer la validez analítica y clínica. (B.9; B.vii)

31. Los laboratorios de investigación desempeñan un importante papel en el desarrollo y la validación de nuevos estudios especialmente en la realización de estudios genéticos para enfermedades raras. La caracterización de mutaciones en enfermedades de baja prevalencia

<sup>9</sup> Por ejemplo: el Programa de Materiales de los Centros Estadounidenses para el Control de Enfermedades y el de Garantía de la calidad de los Estudios Genéticos de Prevención (GTQC), EUROgentest.



no siempre está disponible en un laboratorio de estudios genéticos moleculares acreditado o con un reconocimiento equivalente por una serie de razones, incluyendo el hecho de que la poca frecuencia de dichas enfermedades hace que esta actividad requiera unos recursos prohibitivos para dichos laboratorios. Consecuentemente, la caracterización de mutaciones en enfermedades raras a menudo es realizada por un pequeño número de laboratorios de investigación de todo el mundo que están estudiando los genes causantes y reclutando familias afectadas para profundizar la investigación en este área. Las Buenas Prácticas recomiendan que los resultados de importancia clínica que se vayan a utilizar para la asistencia sanitaria sean verificados y comunicados en un marco de garantía de calidad aceptable. (B.i)

32. El estudio de la OECD de 2003 sobre la garantía de la calidad de la práctica de los laboratorios de estudios genéticos moleculares reveló una falta de claridad y de coherencia en la adopción y el uso de la terminología existente relevante a la garantía de la calidad; por ejemplo, normalmente se asignan diferentes significados a las palabras “acreditación”, “certificación” y “licencia o permiso”. Los gobiernos y los organismos reglamentarios y profesionales deben fomentar un uso coherente de terminologías y nomenclaturas acordadas internacionalmente. (B.ii)

33. Las políticas y los procedimientos para documentar la validez analítica de los estudios deben ser suficientes para satisfacer una evaluación externa. (B.iv)

34. La información relativa a la validez y la utilidad clínica de un estudio, relativa a los pacientes a los que se presta el servicio, se debe poner a disposición de los usuarios del servicio (profesionales sanitarios y pacientes). Se debe basar en directrices médicas relevantes existentes y en bibliografía revisada por pares y puede incluir o complementarse por estudios propios apropiados para la revisión por pares. Se deben citar las fuentes de los datos. (B.vi)

35. La validación clínica de un estudio genético refleja su capacidad para clasificar de forma correcta a los individuos con respecto a su estado o riesgo de enfermedad. Las medidas de la validez incluyen la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo<sup>10</sup>. Los valores predictivos dependen en gran medida de la prevalencia de la enfermedad en la población a la que se está realizando el estudio. Así pues, un estudio puede ser clínicamente válido cuando se aplica a individuos de una población de alto riesgo y sin embargo puede no serlo cuando se aplica a la población general. Por lo tanto, una evaluación de a quién se debe proponer el estudio forma parte de la evaluación de la validez clínica. La utilidad clínica se refiere a los efectos anticipados del uso clínico del resultado del estudio, incluyendo los resultados sobre la salud, reconociendo que una variedad de factores influyen en estos resultados. (B.vi; B.vii)

---

### **3. Controles de competencia: Control de la calidad de la actuación del laboratorio**

36. Para el propósito de estas Directrices, el término “controles de competencia” se utiliza en sentido amplio que incluye la evaluación de todas las fases del proceso analítico de laboratorio, y la comunicación de los resultados. Algunos programas de controles de competencia también se pueden referir al término evaluación externa de la calidad. En estas Directrices los términos se consideran equivalentes.

37. En los países miembros de la OECD, los controles de competencia para muchos estudios genéticos moleculares no se han implementado de forma rutinaria. Esta limitación es especialmente evidente para las enfermedades raras y para los estudios de diagnóstico realizados en un contexto de investigación. El gran número de estudios genéticos moleculares

---

<sup>10</sup> Algunas limitaciones importantes de los estudios genéticos moleculares son 1) que puede que no detecten todas las mutaciones asociadas con un desorden; y 2) que la presentación clínica no siempre se puede predecir a partir de las variantes detectadas. Un único gen puede tener muchas mutaciones diferentes y éstas se pueden producir en cualquier parte del gen. Asimismo, la frecuencia de mutaciones comunes puede variar entre los grupos de población. El conocimiento de la tasa de detección para la subpoblación del paciente es a menudo crucial para definir su riesgo residual en el caso de un resultado del estudio negativo.

específicos para determinados genes significa que no se puede realizar un programa de controles de competencia para cada estudio genético. Asimismo, teniendo en cuenta la gran variedad de las metodologías y de los planteamientos de diagnóstico, la disponibilidad general de los controles de competencia sigue suponiendo mucho esfuerzo.

38. Las Directrices recomiendan el uso de un proceso de revisión externo y recomiendan que las organizaciones que realizan programas de controles de competencia deben ser competentes para hacerlo, tal y como se establezca, mediante una acreditación o reconocimiento equivalente. Esta recomendación se basa en los requisitos contenidos en las directrices de la Cooperación Internacional de Acreditación de Laboratorio (ILAC) para los Requisitos para la Competencia de los Proveedores de Controles de competencia (ILAC-G13:2000) y en la Guía ISO/IEC 43-1:1996<sup>11</sup>. Esta Guía ISO proporciona recomendaciones para el desarrollo y la realización de programas de controles de competencia y proporciona una base para el reconocimiento de las equivalencias de los programas de Controles de competencia entre las distintas jurisdicciones. (C.3; C.4)

39. Muchas enfermedades genéticas son poco comunes y los estudios pueden ser realizados únicamente por uno o unos pocos laboratorios del mundo que están estudiando los genes causantes, han reclutado familias afectadas y han desarrollado estudios propios. Esto hace que el desarrollo de programas de controles de competencia para estos servicios de enfermedades no sean posibles ya que se basan en la posibilidad de comparar las prácticas, en la participación de un número mínimo de centros para el intercambio de muestras inter-laboratorios y en un volumen crítico de estudios. Los Principios reconocen estos problemas e incluyen estipulaciones para los estudios de enfermedades para las que no existen controles de competencia, al recomendar en el Principio C.5 que se debe contar con métodos alternativos para medir la actuación de los laboratorios<sup>12</sup>. Las Buenas Prácticas instan a los laboratorios a que hagan uso de estos métodos

alternativos. Los métodos alternativos incluyen los intercambios de muestras ciegas y la revisión de resultados entre laboratorios, los estudios de repetición ciegos, los estudios mediante métodos diferentes independientes y la correlación de resultados con parámetros clínicos y de laboratorio. Si resulta aplicable, los intercambios de muestras ciegas entre laboratorios es el planteamiento preferido. Estos métodos alternativos también podrían incluir programas genéricos diseñados para estudiar la actuación del laboratorio en etapas individuales del proceso analítico (por ejemplo, la secuencia de ADN). (C.5; C.v)

40. Las Directrices reconocen como un principio, que se necesitan sistemas para supervisar y resolver la mala actuación en los controles de competencia. En el contexto de estas Directrices, el término “sistemas para supervisar los controles de competencia” se refiere a los procesos y a las técnicas estadísticas necesarias para establecer de forma adecuada si cada laboratorio participante ha cumplido o no los niveles de actuación satisfactorios. Por ejemplo, los controles de competencia pueden, por su diseño, incluir técnicas estadísticas para controlar la actuación de un participante. Estas estadísticas se pueden utilizar para determinar la variabilidad de la actuación de un participante, identificar las tendencias generales y detectar las inconsistencias. Deben existir procedimientos para proporcionar a los laboratorios la reacción apropiada. (C.6)

41. Las Directrices reconocen que para establecer niveles de actuación aceptables, es necesaria la colaboración entre los proveedores de controles de competencia y los organismos profesionales. (C.i)

42. Para garantizar que se cumplen los estándares y tratar de forma efectiva la mala actuación persistente, es necesario un control periódico y la documentación de medidas correctivas. Los organismos reglamentarios y profesionales deben tener en cuenta qué organismo tendrá la autoridad para intervenir en caso de que las normas no se cumplan y cuáles serán estas intervenciones. (C.ii)

<sup>11</sup> ISO/CASCO 322: ISO/IEC Guía 43: Controles de competencia mediante comparaciones interlaboratorio – Parte 1: Desarrollo y realización de los programas de controles de competencia 1996.

<sup>12</sup> El principio se basa en el documento de CSLI GP29-A: “Validación de los estudios de laboratorio cuando los controles de competencia no están disponibles”.

## **4. Garantizar la calidad en la comunicación de los resultados de los estudios genéticos moleculares**

43. Para el propósito de estas Directrices, el informe de los resultados del estudio es la presentación factual de los resultados de los estudios realizados en un laboratorio que son útiles para el tratamiento y el asesoramiento del paciente.

44. Cuando se solicita un estudio genético para determinar, un genotipo asociado con una enfermedad, la predisposición para padecer una enfermedad o para predecir la respuesta de un individuo a un medicamento, el genotipo, en sí mismo, puede no dar información o malinterpretarse, si no se hace el estudio apropiado o no se tiene en cuenta la información del paciente o la específica de la familia. Los resultados de los estudios genéticos pueden tener implicaciones para otros miembros de la familia y es importante que el profesional sanitario que reciba el informe entienda estas implicaciones. Para los estudios de portadores, presintomáticos y de susceptibilidad, el paciente suele ser asintomático y el resultado del estudio puede ser el único indicador de un mayor riesgo. Como tal, es esencial que el informe de los resultados del estudio comunique la certeza o la incertidumbre del resultado del estudio analítico, sus limitaciones, y cuando sea oportuno, las implicaciones para los pacientes a los que se ha realizado el estudio y para sus familias.

45. Los principios recomiendan que todos los laboratorios que comunican los resultados de estudios genéticos moleculares emitan un informe por escrito y/o en forma electrónica para el profesional sanitario que lo solicitó. En el ámbito de las Directrices, los profesionales sanitarios son personas autorizadas por los organismos locales y/o nacionales para utilizar estudios genéticos moleculares para el asesoramiento al paciente y/o su tratamiento. Los profesionales sanitarios pueden incluir médicos, enfermeras, comadronas, auxiliares sanitarios y asesores genéticos. (D.1)

46. Aunque se ha reconocido como mejor práctica que los resultados de los estudios genéticos deben ser proporcionados a los pacientes por profesionales sanitarios, esto no siempre sucede. Algunas jurisdicciones permiten la solicitud de estudios genéticos directamente por el público y dichos individuos pueden recibir los resultados sin necesidad de que intervenga un profesional sanitario. En otras situaciones, los pacientes pueden recibir una copia del informe de su estudio genético que también se ha enviado a su profesional sanitario. Este Principio pretende garantizar que todos los pacientes que reciben informes directamente de un laboratorio también reciban la recomendación de consultar con un profesional sanitario los resultados y sus posibles implicaciones. (D.2)

47. El informe debe ser claro y completo para garantizar tanto la comprensión del resultado por parte de los profesionales sanitarios (que pueden no estar familiarizados con las tecnologías utilizadas) como la comunicación eficaz subsiguiente al paciente. Las Directrices recomiendan que cuando se comunican los resultados de un estudio genético molecular, el laboratorio debe informar sobre el resultado del estudio, el método que se utilizó y la interpretación genética del resultado. Los resultados de los estudios pueden tener consecuencias de gran alcance para el paciente individual y para su familia especialmente en el caso de una enfermedad de alta penetrancia. (D.i; D.ii)

48. Por razones históricas, una serie de mutaciones comunes tienen nombres que no son conformes a las nomenclaturas normalizadas. Para evitar confusiones, las Buenas Prácticas recomiendan que la designación común de dichas mutaciones se continúe utilizando junto con la nomenclatura normalizada. Los informes deben indicar qué sistema se está utilizando. (D.iii)

49. La utilidad del informe de un estudio genético molecular a menudo depende de la precisión y de la adecuación de la información proporcionada por el laboratorio. Las Buenas Prácticas recomiendan que todos los elementos esenciales y relevantes necesarios para que el laboratorio realice los estudios apropiados deben seguir la muestra del paciente a lo largo de todo el proceso del estudio, incluyendo la

transferencia de una muestra a un laboratorio de referencia. (D.iv; D.viii)

50. Un laboratorio de referencia es un laboratorio externo al que se remite una muestra para un procedimiento de examen y un estudio especialista, complementario o de confirmación. Es importante que la integridad del informe del laboratorio de referencia se mantenga en el informe proporcionado al profesional sanitario. (D.viii)

51. La información proporcionada por el profesional sanitario que solicitó el servicio y utilizada en la interpretación del genotipo puede incluir: información demográfica relevante, datos clínicos e información sobre el historial de la familia y la sensibilidad y especificidad clínica. La interpretación debe configurarse para garantizar que el receptor del informe pueda entender la utilidad y las limitaciones clínicas del resultado del estudio. Cuando la cantidad o la calidad o la adecuación de la muestra recibida pueda afectar al resultado, esto se debe indicar en el informe. Una identificación debe vincular de forma inequívoca el informe al paciente. (D.vi)

## **5. Nivel de estudios y formación del personal de laboratorio**

52. El personal debe tener el nivel educativo y estar formado para poseer un conocimiento experto de los principios genéticos, las tecnologías empleadas, las limitaciones de los estudios utilizados, una comprensión adecuada de las implicaciones clínicas de los resultados del estudio y cómo comunicar esta información. (E.1)

53. Las normas de acreditación u otro reconocimiento equivalente de los laboratorios deben requerir que todo el personal que realiza e interpreta estudios genéticos tenga una combinación de nivel de estudios, formación y experiencia apropiada para su función en un laboratorio de diagnóstico de genética molecular. (E.2)

54. Muchas jurisdicciones tienen normativas y directrices para cualificaciones, nivel de estudios y formación especializada en

medicina de laboratorio. Se insta a los gobiernos y a los organismos profesionales a que establezcan normativas y directrices relevantes a la práctica de la genética de diagnóstico molecular cuando éstas no estén disponibles. Las Directrices también reconocen que vincular los estudios genéticos moleculares con una especialidad clínica apropiada es un medio muy importante para fomentar la competencia profesional. Asimismo, los programas de educación y formación y los requisitos que conducen a una competencia especializada en estudios genéticos moleculares, se pueden fortalecer al vincularlos a una disciplina de genética médica u otra disciplina profesional reconocida. (E.3; E.5)

55. La falta de programas de formación especializada en genética molecular puede conducir a una disponibilidad inadecuada de personal competente con consecuencias para garantizar la calidad. Pueden ser necesarios programas de educación y de formación para satisfacer los requisitos cada vez mayores de los laboratorios de estudios genéticos moleculares de diagnóstico. Se insta a las jurisdicciones que carecen de dichos programas a que tengan en cuenta la adopción o el desarrollo de dichos programas. (E.4)

56. La definición de las competencias esenciales para el personal de laboratorio de estudios genéticos moleculares de diagnóstico, en todos los niveles puede diferir en las distintas jurisdicciones e incluso dentro del mismo país. Las Directrices reconocen que existe la necesidad de facilitar el reconocimiento mutuo de cualificaciones equivalentes y de establecer mecanismos para la comparación de los programas de educación y formación especializados entre las distintas jurisdicciones. (E.6; E.vi)

57. Todo el personal implicado en el proceso analítico de un estudio genético molecular debe contar con sólidos conocimientos de los principios éticos y legales que rigen su profesión. (E.7)

58. Un director de laboratorio formado y educado apropiadamente es una influencia clave en los marcadores de calidad en los estudios genéticos moleculares de diagnóstico. Aunque la cualificación y la certificación de los directores de laboratorio está regulada en una serie de jurisdicciones, esto a menudo se

limita al reconocimiento de una Licenciatura en Medicina sin tener en cuenta la formación especializada o certificación relevantes. Los gobiernos y/o los organismos profesionales, según proceda, deben establecer un proceso por medio del cual una Licenciatura en Medicina, un Doctorado, o equivalente reconocido, además de una formación formal en genética molecular se consideren cualificaciones importantes para un director de un laboratorio de genética molecular. Un equivalente reconocido puede ser definido por los gobiernos y/o por los organismos profesionales dentro de cada jurisdicción. La formación de un director

de un laboratorio de diagnóstico de genética molecular debe ser apropiada para su función y, como mínimo, debe proporcionar los conocimientos y competencias para: 1) revisar si las solicitudes de estudio genético son adecuadas, 2) validar y realizar los estudios, 3) identificar e interpretar las anormalidades genéticas, 4) comunicar esta información a los solicitantes independientemente de que sean especialistas o no, 5) asumir las responsabilidades diarias de la operación de un laboratorio de genética molecular, y 6) establecer y garantizar el mantenimiento de un sistema de gestión de la calidad. (E.ii)

# Glosario

Las siguientes definiciones se proporcionan para facilitar la referencia. Se han redactado a partir de definiciones utilizadas comúnmente en documentos internacionales y no representan ningún esfuerzo por parte de la OECD para llegar a un acuerdo sobre la interpretación de estas definiciones ni para desarrollar nuevas. El material de referencia de origen se incluye entre corchetes después de la definición.

*Acreditación* es un procedimiento por medio del cual un organismo oficial reconoce formalmente que un organismo es competente para realizar tareas específicas. [ISO/IEC 17000:2004]

*Auditoría* es el proceso sistemático, independiente y documentado, para obtener pruebas y evaluarlas de forma objetiva para determinar de forma objetiva la medida en la que se cumplen los criterios de la auditoría. [ISO 9000:2000 Sistemas de Gestión de la Calidad – Aspectos Fundamentales y Vocabulario]

*Competencia* es el resultado de la educación académica básica, de postgrado y continua, así como de la formación y la experiencia de varios años en un laboratorio médico. [ISO 15189; 2003]

*Consentimiento informado* es un proceso mediante el cual un sujeto de forma voluntaria confirma su deseo de que se realice un determinado acto de estudio, después de haber sido informado de todos los aspectos del acto relevantes para la decisión del sujeto de participar en el acto. El consentimiento informado es un proceso, a través de un diálogo, no simplemente un acuerdo contractual, que debe buscar la información y la comprensión del paciente y debe seguir normativas o directrices profesionales establecidas. [Basado en Las Directrices de Buena Práctica Clínica ICH E6]

*Director de laboratorio* es la persona competente responsable de y con autoridad sobre un laboratorio. [ISO 15189; 2003]

*Pruebas objetivas* datos que respaldan la existencia de algo o para verificar algo. Las pruebas objetivas se pueden obtener a través de la observación, procesos de medir, la realización de estudios, o por otros medios. [ISO 9000:2000]

*Controles de competencia o de calidad* son los procesos formales por medio de los cuales los laboratorios miden su actuación frente al de sus homólogos utilizando materiales validados externamente. [ISO/IEC 17000:2004]

*Garantía de la calidad* significa todas las actividades planificadas y sistemáticas implementadas dentro de un sistema de calidad y que se han demostrado como necesarias para proporcionar la confianza adecuada de que una entidad cumplirá los requisitos de calidad. [ISO 9000:2000]

*Laboratorio de referencia*, laboratorio externo al que se envía una muestra para un proceso de examen complementario o confirmatorio y para la realización de un informe. [ISO/WD 15189 v1.05]

*Material de Referencia*, el material, suficientemente homogéneo y estable con respecto a una o más propiedades específicas, que se ha establecido como adecuado para su uso pretendido en un proceso de medición. [Guía ISO 35:2006]

Nota 1: “Material de Referencia” es un término genérico.  
Nota 2: Las propiedades pueden ser cuantitativas o cualitativas, por ejemplo la identidad de sustancias o de especies.

Nota 3: Los usos pueden incluir la calibración de un sistema de medida, la evaluación de un procedimiento de medición, la asignación de valores a otros materiales y el control de calidad.

Nota 4: Un Material de Referencia tan sólo se puede utilizar para un único propósito en una medida determinada.

*Asesor Técnico* es un asesor que dirige la evaluación de la competencia técnica del laboratorio o del organismo de inspección para áreas específicas del alcance deseado de la acreditación. [ILAC G11:07/2006 Directrices de ILAC sobre Cualificación y Competencia de los Asesores y los Expertos Técnicos.]

*Validación* es la confirmación mediante el examen y la obtención de pruebas objetivas, de que se han cumplido los requisitos para un uso específico pretendido. [ISO 8402;1994 Gestión de la Calidad y Garantía de la Calidad – Vocabulario (Glosario)]

---

# Index

## OECD GUIDELINES FOR QUALITY ASSURANCE IN MOLECULAR GENETIC TESTING

### *Table of Contents*

	Pág.
<b>Background</b> .....	41
<b>Preface</b> .....	43
<b>Part I. Principles and best practices for quality assurance of molecular genetic testing</b> .....	45
1. Scope .....	47
2. Principles and best practices .....	48
A. <i>General principles and best practices for molecular genetic testing</i> .....	48
B. <i>Quality assurance systems in molecular genetic testing</i> .....	48
C. <i>Proficiency testing: monitoring the quality of laboratory performance</i> .....	49
D. <i>Quality of result reporting</i> .....	50
E. <i>Education and training standards for laboratory personnel</i> .....	51
<b>Part II. Annotations</b> .....	53
Introduction .....	55
General Terminology .....	56
1. <i>General principles and practices for molecular genetic testing</i> .....	57
2. <i>Quality assurance systems in molecular genetic testing</i> .....	59
3. <i>Proficiency testing: monitoring the quality of laboratory performance</i> .....	61
4. <i>Ensuring quality in molecular genetic test result reporting</i> .....	62
5. <i>Education and training standards for laboratory personnel</i> .....	63
<b>Glossary</b> .....	64





---

# Background

Since the 1980's, the use of genetic testing as an aid in diagnosing disease and to predict future disease risk has grown steadily. Genetic testing is also just beginning to be used to inform prescribing of drug therapy based on individual genetic variation (pharmacogenetics). In 2006, testing is offered internationally, through both public and private sector genetic testing services, and there is evidence that human samples and related data are being exchanged across borders in an environment where regulatory and oversight procedures vary significantly between jurisdictions. This expanded use and "internationalisation" of genetic testing raises novel issues and is challenging the current regulatory frameworks governing genetic services<sup>1</sup>.

In 2002, OECD's Working Party on Biotechnology decided to carry out a survey to document the availability and extent of molecular genetic testing throughout the OECD Member countries. It also documented existing quality assurance practices in use in molecular genetic testing laboratories and policies for the handling of samples and genetic data including transfers across borders. Eighteen OECD member countries (Austria, Belgium, Canada, the Czech Republic, Finland, France, Germany, Ireland, Italy, Japan, Norway, Portugal, Spain, Sweden, Switzerland, Turkey, the United Kingdom and the United States) participated in this survey. The results of the survey were published as "Quality Assurance and Proficiency Testing for Molecular Genetic Testing: Summary Report of a Survey of 18 OECD Member Countries", OECD (2005).

The survey confirmed the steady growth of molecular genetic testing and its widespread availability. The survey also showed that laboratories in all countries use both formal and informal professional referral networks that exist either within or outside each country to send samples across borders. A number of mechanisms are in place in all OECD Member

countries to reduce the risk of harm from inappropriate and inaccurate testing and to assure the quality of molecular genetic testing procedures. Some countries have well established licensing, accreditation and certification procedures to provide regulation and oversight and to promote the quality of laboratories involved in medical testing.

However, these regulatory and oversight procedures have not penetrated diagnostic molecular genetic testing laboratories across OECD Member countries to a high degree and with any consistency. One reason for this could be that regulations with which laboratories must comply are not specifically designed for molecular genetic testing. Considerable differences exist in the use of licensing, certification, and accreditation procedures and this poses a number of challenges for molecular genetic testing, particularly with respect to the standards under which tests are performed and results are reported for clinical application, and the training and qualifications required by laboratory personnel.

Consequently, there is uncertainty about terminology and the choice of the most appropriate quality system. There is also a lack of understanding amongst the international community on the mutual acceptability of quality assurance systems. As laboratories increasingly provide their services to both national and international customers there is a need to develop international consensus and best practice to assure consistency in the quality of services available.

The need to take international action to resolve the issues was endorsed by OECD's Committee for Scientific and Technological Policy meeting at ministerial level in January 2004 as well as by OECD health ministers at their meeting in May 2004. OECD Member countries thus agreed to develop guidelines setting out principles and best practices for

---

<sup>1</sup> "Genetic Testing: Policy Issues for the New Millennium", (2000) OECD.

quality assurance in molecular genetic testing for clinical purposes in consultation with experts and interested parties. This work led to the Recommendation on Quality Assurance in Molecular Genetic Testing adopted by the OECD Council on 10 May 2007 which sets out, inter alia, a number of principles and best practices relevant to this field of activity. The

Principles are policy recommendations specifically directed to Governments and those involved in the regulation of genetic services. Best Practices are recommendations that aim to provide operational guidance in implementing the Principles and are directed to professional bodies and providers of molecular genetic testing services in developed and developing economies.

---

# Preface

Genetic tests may be highly predictive of the future health of the individual. They are relevant to healthy people as well as those showing symptoms of a condition and may have important implications for the relatives of the person tested. The single laboratory test to establish a genotype is usually not repeated and its result forms a permanent part of the medical record. Consequently, it is important that services are provided with the appropriate level of support to the patient and their family prior to the offer of a genetic test and following the result. Whilst good laboratory practices and adherence to quality standards are the responsibility of all medical testing laboratories, these features of molecular genetic testing place an enhanced duty on laboratories to assure the quality of their services. Research laboratories play a valuable role in the development and validation of new tests particularly in the provision of genetic testing for rare diseases. Governments, regulators and professional bodies have a responsibility to ensure that all genetic testing services are offered within a quality assurance framework that retains the confidence of the public.

These Guidelines comprise Principles and Best Practices for quality assurance in molecular genetic testing for clinical purposes. The Guidelines seek to assist both OECD and non-OECD Member countries in the development and introduction of appropriate quality assurance procedures to:

- Promote minimum standards internationally for quality assurance systems and molecular genetic testing laboratory practices.
- Facilitate mutual recognition of quality assurance frameworks.
- Strengthen international co-operation and facilitate, where appropriate, the cross border flow of samples for clinical purposes in accordance with recognised principles for their handling, storage, safety privacy and confidentiality.
- Increase public confidence in the governance of molecular genetic testing.

Principles are directed primarily at governments and those involved in the regulation of genetic services, whereas Best Practices primarily are aimed at professional associations and directors of molecular genetic testing laboratories and others involved in the provision of molecular genetic testing. The ethical and legal principles set out in international declarations and agreements and the diversity of systems and jurisdictions within and between countries have been recognised during the development of these Guidelines.

These Guidelines focus on certain aspects of the provision of genetic services. They concern molecular genetic testing offered in a clinical context, and the quality assurance practices of laboratories that carry out such tests. They do not address testing carried out only for research purposes.

The Guidelines address genetic testing for variations in germ line DNA sequences or products arising directly from changes in heritable genomic sequences that predict effects on the health, or influence the health management, of an individual. They focus on molecular genetic testing for the diagnosis of a particular disease or condition and predictive genetic testing often carried out before any clinical signs of the disease or condition appear. They are relevant to tests for heritable DNA variants that predict the response profile of an individual to a drug or course of therapy and that affect susceptibility to disease, patient prognosis, counselling, treatment and family planning.

Molecular genetic tests require particular consideration since these tests may be performed on asymptomatic individuals and results may have relevance to important lifetime decisions both for the individuals being tested and for their family and children. The Guidelines reflect this particular responsibility of molecular genetic testing and place emphasis on the accuracy of all aspects of the testing and reporting process including forming links to

appropriate levels of counselling. In part, these Guidelines are also relevant and applicable to aspects of clinical cytogenetics testing and biochemical genetic testing. They are not designed to address directly the areas of testing for somatic mutations, variants important in tissue matching, genetic analysis of pathogenic organisms and identity testing, though all share related technologies.

These Guidelines are intended to be evolutionary in nature and will therefore need to be reviewed within four years of adoption and thereafter periodically in light of new genetic knowledge, technological advances, evolution of quality management and societal needs and to ensure that they are achieving the desired objectives.

Part One of this publication sets out the *Council Recommendation on Quality Assurance in Molecular Genetic Testing* which provides Principles applicable to quality assurance in molecular genetic testing together with related Best Practices. The Principles provide a framework within which to conceive measures that assure all aspects of quality, including competence to carry out and report molecular genetic tests as well as the education and training of laboratory personnel. The Best Practices are practical means for putting into place that framework. Part Two of the Guidelines contains explanatory Annotations which elaborate on the Principles and Best Practices in Part One. Finally, a Glossary of terms as well as a list of other relevant publications is provided.

*Part I.*

**Principles and Best Practices  
for Quality Assurance  
of Molecular Genetic Testing**



---

# I. Scope

This Recommendation applies to quality assurance of molecular genetic testing offered in a clinical context. It addresses genetic testing for variations in germ line DNA sequences or products arising directly from changes in heritable genomic sequences that predict effects on the health, or influence the health management, of an individual.

It focuses on molecular genetic testing for the diagnosis of a particular disease or condition

and predictive genetic testing often carried out before any clinical signs of the disease or condition appear. It is relevant to tests for heritable DNA variants that predict the response profile of an individual to a drug or course of therapy and that affect susceptibility to disease, patient prognosis, counselling, treatment and family planning. It does not address testing carried out only for research purposes.

---

## 2. Principles and Best Practices

---

### A. General principles and best practices for molecular genetic testing

#### Principles

A.1 Applicable legal, ethical, and professional standards should be respected in the practice of molecular genetic testing.

A.2 Molecular genetic testing should be delivered within the framework of health care.

A.3 All molecular genetic testing services should be provided and practised under a quality assurance framework.

A.4 Informed consent to test should be the norm and should be obtained in compliance with applicable legal, ethical, and professional standards.

A.5 Pre and post test counselling should be available. It should be proportionate and appropriate to the characteristics of the test, the test limitations, the potential for harm, and the relevance of test results to individuals and their relatives.

A.6 Personal genetic information should be subject to privacy protection and security in accordance with applicable law.

A.7 The benefits of cross border exchange of patient samples and personal information for molecular genetic testing should be recognised.

A.8 The use, storage, transfer and disposal of patient samples collected for molecular genetic testing should be subject to applicable legal, ethical and professional standards.

A.9 Advertising, promotional and technical claims for molecular genetic tests and devices

should accurately describe the characteristics and limitations of the tests offered.

#### Best Practices

A.i Regulatory and professional bodies should, as appropriate, review whether the instruments available to manage a quality assurance framework require adaptation and interpretation for laboratories providing molecular genetic testing.

A.ii Laboratories should make available information on the analytical and clinical validity of tests.

A.iii Molecular genetic test results should be reported back to the referring health care professional to enable counselling and health-care decision-making.

---

### B. Quality assurance systems in molecular genetic testing

#### Principles

B.1 Governments and regulatory bodies should recognise that accreditation of medical laboratories is an effective procedure for assuring quality.

?

B.2 All molecular genetic testing results for clinical care purposes should be reported by competent laboratories, as established by accreditation or other equivalent recognition consistent with these Guidelines.

B.3 Accreditation and other equivalent recognition should be based on internationally recognised standards and guidelines to facilitate mutual recognition of molecular genetic testing services.



B.4 The requirements adopted by legal, regulatory and professional bodies for laboratories to be recognised as competent through an accreditation or equivalent recognition should be accessible, clearly stated, and effective.

B.5 Regulation and incentives should be introduced to facilitate the development and implementation of accreditation or other equivalent recognition.

B.6 Impediments to achieving the requirements for accreditation or other equivalent recognition should be identified and addressed.

B.7 Governments and/or regulatory bodies should ensure that systems are in place to monitor and address instances where laboratories do not meet quality assurance requirements.

B.8 Governments should encourage international collaboration for the development, verification, availability and use of reference materials for molecular genetic testing.

B.9 Governments should encourage international collaboration for the development and validation of molecular genetic tests.

### **Best practices**

B.i All laboratories reporting molecular genetic testing results for clinical care purposes should be accredited or hold an equivalent recognition. Research laboratories carrying out molecular genetic testing which are not accredited nor hold an equivalent recognition should arrange for such results to be verified and reported by a laboratory holding such an accreditation or recognition.

B.ii Internationally accepted standard terminology and nomenclature should be adopted and used consistently with respect to quality assurance systems.

B.iii Technical assessors acting on behalf of accreditation bodies or bodies delivering equivalent recognition should have qualifications, training and experience relevant to molecular genetic testing.

B.iv Laboratories should have policies and procedures to document the analytical validity of all tests performed.

B.v Laboratories should have policies and procedures to regularly evaluate internal quality control measures and to document findings and any corrective actions taken to address deficiencies.

B.vi Laboratories should make available to service users current evidence concerning the clinical validity and utility of the tests they offer.

B.vii Developers, manufacturers, health care professionals and laboratories, as well as other relevant groups, should collaborate to establish the clinical validity and utility of tests, particularly for rare conditions.

B.viii Laboratories should cooperate with relevant national and international institutions to collect, develop, verify and make available reference materials for molecular genetic tests.

B.ix Laboratories should use available reference materials and/or family-specific (private) mutation controls where appropriate and available.

---

## **C. Proficiency testing: monitoring the quality of laboratory performance**

### **Principles**

C.1 The performance of laboratories offering clinical molecular genetic tests should be measured.

C.2 Governments, regulatory and professional bodies should support the availability of and access to proficiency testing.

C.3 Providers of proficiency testing schemes should be competent to provide such schemes, as established by accreditation or equivalent recognition.

C.4 Accreditation or equivalent recognition should be the basis for the international recognition of proficiency testing scheme providers.

C.5 Governments, regulatory and professional bodies should take steps to encourage laboratories to participate in accredited proficiency testing schemes or, when not available,

to use alternative methods to assess the quality of the tests they perform.

C.6 Systems to monitor laboratory performance, and address persistent poor performance, should be in place.

### **Best Practices**

C.i Proficiency testing providers and professional bodies should collaborate to establish acceptable performance levels for laboratories offering molecular genetic tests.

C.ii Regulatory and professional bodies responsible for monitoring laboratory performance against agreed standards should identify persistent poor performance and ensure that timely corrective actions are taken and documented.

C.iii Proficiency testing schemes should be structured to assess all phases of the laboratory process, including result reporting.

C.iv Providers of proficiency testing should develop and modify proficiency testing schemes to take into account the evolution of analytical methods.

C.v Laboratories should participate in a proficiency testing scheme for every disease for which they test, where such schemes are available. When not available, they should participate in alternative methods relevant to the tests they perform.

C.vi Laboratories should make the fact that they participate in proficiency testing publicly known.

C.vii Individual laboratory performance in proficiency testing schemes may be disclosed on a voluntary basis by the laboratory concerned but should not be made public by proficiency testing scheme providers unless so required by law.

## **D. Quality of result reporting**

### **Principles**

D.1 All laboratories should issue molecular genetic testing results in the form of a writ-

ten and/or electronic report to the referring clinician or health professional.

D.2 Within jurisdictions where reports may be issued directly to patients, governments, regulatory and professional bodies should encourage all laboratories performing clinical molecular genetic tests to recommend that patients consult an appropriate clinician or health care professional to help them understand the implications of the test result.

D.3 Governments and regulators should require that in issuing and archiving reports, all laboratories comply with applicable law and regulations, including those concerning the confidentiality of information.

D.4 The interpretation of molecular genetic test results should be appropriate to the individual patient and clinical situation and should be based on objective evidence.

### **Best Practices**

D.i Reports should communicate information effectively taking into account that the recipient may not be a specialist health care professional.

D.ii Reports should be timely, accurate, concise, comprehensive, and communicate all essential information to enable effective decision-making by patients and health care professionals.

D.iii Reports should use applicable internationally accepted terminology and nomenclature including identification of reference sequences.

D.iv Laboratories should inform service users of the patient and family information the laboratory requires to ensure the appropriateness of the test request and to interpret the results.

D.v In jurisdictions that allow laboratories to enter reports into a conventional or electronic patient record, all essential and relevant elements should be included.

D.vi Reports should include at a minimum the following information:

- 1 Identification that unequivocally links the report to the patient.

- 2 The name of the referring health care professional and contact information.
- 3 The indication for testing and specific medical information where it is relevant to test interpretation.
- 4 The test performed and the methodology used (including the scope of the analysis, the limitations of the test and its analytical sensitivity and specificity).
- 5 The primary sample type where necessary for the interpretation.
- 6 The date of receipt of the sample.
- 7 The name and location of laboratory(ies), including any referral laboratory(ies), which performed the actual testing on the sample.
- 8 The test result.
- 9 An interpretation of the result in the context of the indication for testing and all other information provided to the laboratory.
- 10 The identity of the individual approving the report.
- 11 Laboratory contact information.
- 12 The date of issue of the report.

D.vii Where appropriate, the test report should also include the following information:

- 1 A recommendation for genetic counselling by a qualified health care professional.
- 2 Implications for other family members.
- 3 Recommendations for follow up testing.

D.viii All the essential and relevant elements of test results and interpretation reported by a referral laboratory should be included in the report to the health care professional who ordered the test.

## **E. Education and training standards for laboratory personnel**

### **Principles**

E.1 Laboratory personnel should have appropriate professional qualifications that meet recognised standards, underpinned by education and training, to assure laboratory competence in the provision of molecular genetic testing.

E.2 Standards for laboratory accreditation or other equivalent recognition should require that all molecular genetics personnel have a combination of education, training, skills and experience that ensures their competence.

E.3 Existing specialist education and training programmes relevant to molecular genetic testing that meet recognised standards should be formally adopted by governments, regulatory and/or professional bodies.

E.4 Development of educational and training programmes should be encouraged where they do not exist.

E.5 Relevant government or professional authorities should recognise medical genetics as a discipline comprising both a clinical and a laboratory specialty.

E.6 Where governments, regulators and professional bodies recognise medical and scientific qualifications awarded by foreign institutions, such recognition should be extended, as appropriate, to equivalent qualifications in molecular genetic testing.

E.7 All personnel involved in molecular genetic testing should practice within the framework formed by applicable legal, ethical and professional standards.

### **Best Practices**

E.i Measures to assure professional competence should be established. These measures should be comparable to those applied in other areas of laboratory medicine. They should

include systems to validate requirements for education, training, qualifications and skills specific to molecular genetic testing.?

E.ii Appropriate specialist qualifications, education and training standards for individuals directing molecular genetics laboratories should be established. The minimum qualification required to direct a laboratory should be an MD or PhD or a recognised equivalent qualification. Educational requirements should include formal training in molecular genetics and where available, certification in the specialty of clinical laboratory molecular genetics, or another relevant discipline.

E.iii Laboratory directors should ensure that all laboratory personnel have relevant training and have their competence documented prior to performing molecular genetic testing

for the purpose of reporting a diagnostic result on any patient material.?

E.iv Education and training in genetics should be recognised by regulatory and/or professional bodies as an essential element to strengthen professional competence to deliver molecular genetic testing.

E.v Laboratory directors should ensure that all personnel involved in molecular genetic testing participate in continuing education and training programmes appropriate to their roles and designed to further develop and maintain competence.

E.vi Comparison of specialist education and training systems between jurisdictions should be facilitated as a means to establish equivalence.

*Part II.*

**Annotatios**



---

# Introduction

1. The purpose of these Annotations is to provide additional information on the Principles and Best Practices found in Part One of the Guidelines. The Annotations follow the structure of the Principles and Best Practices. For ease of reference, Principles or Best Practices to which a specific annotation alludes to are included in parentheses at the end of the relevant paragraph.
2. These Guidelines offer principles and best practices for quality assurance in molecular genetic testing for clinical purposes. They are addressed to all those involved in the regulation and provision of molecular genetic testing. The Guidelines are intended to assist both OECD and non-OECD governments in the development and introduction of their standards for quality assurance systems and molecular genetic testing laboratory practices. The Guidelines recognise the existence of regional, national and international quality assurance frameworks and seek to facilitate their mutual recognition.
3. OECD Member countries have expressed the view that internationally and mutually recognised quality assurance systems are essential to securing and maintaining public confidence and ensuring the comprehensive availability of services through international collaboration. This mutual recognition can only be achieved through international consensus on minimum common standards to assure consistency in the quality of molecular genetic testing services.
4. Whilst most OECD Member countries have mechanisms in place to reduce the risk of inappropriate and inaccurate molecular genetic testing, these regulatory and oversight procedures have not penetrated molecular genetic testing laboratories across OECD Member countries to a high degree and with any consistency. It has been suggested that many factors may contribute to this, including uncertainty about terminology and the choice of the most appropriate quality system.

---

# General Terminology

5. The Guidelines apply to molecular genetic tests offered in a clinical context.

6. For the purpose of these Guidelines, quality assurance means all those planned and systematic activities implemented within a quality system, and demonstrated as needed to provide adequate confidence that an entity will fulfil requirements for quality<sup>2</sup>.

7. The Guidelines acknowledge that different mechanisms or procedures exist across OECD Member countries to promote quality assurance in laboratory medicine. Instruments relevant to quality assurance may include: accreditation, licensing, certification, proficiency testing, internal quality control measures, documentation of policies and procedures, and/or assurance of personnel competence that may include certification or registration of laboratory personnel.

8. Accreditation is a procedure by which an authoritative body gives formal recognition that a body is competent to carry out specific tasks<sup>3</sup>. It is a public recognition of a laboratory's competence. It is only granted after a thorough on-site assessment by technical assessors of the management, environment, policies and procedures of the laboratory in addition to specific scientific/technical competences measured against external standards. Accreditation is also applicable to organisations providing proficiency testing. The Guidelines also conceive of equivalent recognition (see paragraph 24). In 2003, the OECD quality assurance survey provided evidence that accreditation is the most effective way to improve quality assurance, but it is not widespread in diagnostic molecular genetic testing laboratories in OECD Member countries<sup>4</sup>.

9. International standards are relevant to the design of jurisdiction specific accreditation

systems. The ISO 15189 standard is relevant to all general medical laboratories but not specific to molecular genetic testing laboratories. The related ISO 17025 standard is designed for the accreditation of testing and calibration laboratories of all types. These standards are not themselves accreditation systems but may be referred to by the authoritative bodies that award accreditation.

10. Accreditation standards related to clinical laboratories place emphasis on having an effective quality assurance system in place; on a commitment to meeting the needs of patients and their doctors as users of laboratory services; and on a need for a continuous cycle of quality improvement at the centre of all policy making and operational decisions.

11. Establishing the competence of a laboratory through an accreditation procedure includes an assessment of the laboratory infrastructures and all internal quality control and quality assessment measures. For example, to achieve accreditation a laboratory must, amongst other requirements, be adequately staffed by personnel with appropriate qualifications and training. It must maintain adequate documentation, including standard operating procedures for analytical tests. In addition it must demonstrate external assessment of its tests preferably through participation in a recognised laboratory proficiency testing scheme. It may also be obliged to demonstrate satisfactory performance and show that it is responsive to shortcomings demonstrated through proficiency testing as well as deviations in performance discovered as a result of routine internal laboratory quality control measures.

12. In contrast, licensing is a legal permit or a formal permission from a constituted authority or governmental agency to operate a

---

<sup>2</sup> ISO 9000.

<sup>3</sup> ISO/IEC17000:2004.

<sup>4</sup> "Quality Assurance and Proficiency Testing for Molecular Genetic Testing: Summary Report of a Survey of 18 OECD Member Countries", OECD (2005).



laboratory. It may involve documenting the existence, institutional accountability and, in general terms, the activities of the facility, for example the types of service provided. In return, the laboratory is officially registered and may be publicly listed. Practice amongst licensing authorities varies. The granting of a licence may or may not require a formal audit of policies, procedures or practice by the responsible authority. In some jurisdictions licensing authorities require formal accreditation (*see paragraph 8*).

13. Certification is a procedure by which a third party gives written assurance that a product, process or service conforms to specific requirements<sup>5</sup>. Certification is a well-recognised indicator of the quality management of an organisation but it is less stringent than accreditation. It involves a procedure by which a third party gives written assurance that a product, process or service conforms to specific requirements but does not require examination of specific competences against external standards. ISO9001:2000 is an example of a certification standard that can be applied to any manufacturing process or service. In contrast, a certification programme for persons that is accredited to ISO/IEC 17024 requires examination of the competence of persons.

14. Proficiency testing schemes are systems to determine laboratory performance for particular fields of testing<sup>6</sup>. They allow a laboratory to compare its performance for an individual test or technique against that of other laboratories. Typically, a proficiency testing scheme provides a number of biological samples of known and validated genotype to participating laboratories. Laboratories are asked to genotype the samples and return their reports to the proficiency testing scheme organiser. Genotype accuracy is assessed by a panel of experts and individual comments on performance are returned to participating laboratories. Laboratories are asked to act on shortcomings to improve their performance. Proficiency testing schemes may also assess the reporting practices of the participating laboratories, by providing mock clinical scenarios with the proficiency testing samples and asking participants to interpret

the genotype results in the context of the clinical scenario and to report their findings in their usual reporting format.

---

## **I. General principles and practices for molecular genetic testing**

15. Molecular genetic testing within the scope of these Guidelines may have important consequences for the health and well-being of an individual and their relatives. Therefore, support to the individuals concerned, appropriate to the potential outcomes of testing is important. The test may be used to support a diagnosis, or may be used to predict, with variable certainty, later onset of disease. In jurisdictions where permitted, genetic testing may be carried out to determine carrier status or for pre-implantation or prenatal testing. (A.2)

16. The Principles specify that all genetic testing services should be subject to a quality assurance framework. In this context, a framework is considered to be the totality of the mechanisms that directly or indirectly affect the quality of a laboratory service. These may include statutory, non statutory, regulatory and/or professional mechanisms such as code of practices and clinical guidelines. (A.3)

17. A process leading to informed consent is a necessary step for medical procedures including molecular genetic testing and the responsibility of health care professionals. Exceptions are recognised in regulation, law, and professional guidelines. Within these Guidelines informed consent is intended as a safeguard to ensure the patient's autonomy and to provide an opportunity to learn and understand information with respect to both the positive and negative consequences of a molecular genetic test. Informed consent should be considered as a process, following a dialogue, not simply a contractual agreement and should strive for patient education and understanding. The nature and duration of the process may vary depending on the patient,

---

<sup>5</sup> ISO/IEC17000:2004.

<sup>6</sup> Based on UKAS Accreditation of Providers of Proficiency Testing Schemes for Laboratory Testing. 2005.

his/her age and ability to consent, and the nature of the molecular genetic test. The process leading to informed consent should follow established regulation or professional guidelines. For some tests, in particular for predictive or pre-symptomatic testing, it may take the form of a written statement describing the risks and benefits and limitations of genetic testing for the patient to read and sign before the evaluation and/or test is performed. Documenting evidence of an informed consent process should be preserved in the patient record. Information such as length of time the sample will be stored, duty to re-contact if samples might be retested (e.g. due to relevant advances in knowledge and technologies), possible secondary use(s), potential third-party access to samples, procedures to protect confidentiality (coding/de-identification), may also be included. Relevant international recommendations and declarations on informed consent include the (1997 UNESCO) Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights; the (2003 UNESCO) International Declaration on Human Genetic Data; and the (2005 UNESCO) Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (A.4)

18. Together with the offer of a genetic test, consideration must be given by a health care professional to the need for pre-and post-test genetic counselling. For the purpose of these Guidelines, genetic counselling is the process of helping people understand and adapt to the medical, psychological and familial implications of genetic contributions to disease. This process integrates the following:

- Interpretation of family and medical histories to assess the chance of disease occurrence or recurrence.
- ? • Education about inheritance, testing, management, prevention, resources and research.
- ? • Counselling to promote informed choices and adaptation to the risk or condition<sup>7</sup>.

19. The nature and duration of counselling should be dependent on the type of genetic

test, its context and its potential outcomes. Genetic counselling provides individuals and families with a heritable disorder with accurate, full and unbiased information and offers support in the decision making process. It may be a complex process, which seeks to help families to cope with the diagnosis of a heritable disorder, to face its implications and to make decisions on the basis of their medical and non-medical options. It is of particular relevance in predictive and pre-symptomatic testing. Counselling ensures that the individual's prerogatives include autonomy of choice to undertake or not to undertake the test, freedom from third party pressures, and that confidentiality is respected. (A.5)

20. Thousands of molecular genetic tests are available to patients at risk of heritable single gene conditions. Most of these conditions are very rare. Given the large number of genetic disorders, and the need to design and validate a specific set of diagnostic assays for each, no single country can be self-sufficient in the provision of molecular genetic testing. This results in exchange of patient material and genetic testing across national borders. In 2003, the OECD quality assurance survey reported that at least 18,000 samples crossed 18 OECD Member countries' borders. Transborder flow is clearly a mechanism to fill a significant gap in the availability of tests for rare disorders in many countries. The Principles recognise the need to enable and facilitate this exchange through clearly stated, transparent, internationally agreed standards and procedures. (A.7)

21. Molecular genetic testing involves the processing and exchange – sometimes across borders – of diagnostic tissue samples and clinical details. These are personal data that may be considered sensitive. Such exchange should be facilitated, as appropriate, except where the OECD privacy guidelines are not substantially observed, including their security safeguards principle. The OECD Guidelines on the Protection of Privacy and Transborder Data Flows and Guidelines for the Security of Information Systems and Networks provide minimum standards for the protection of personal data and the security of the systems and networks used for their

<sup>7</sup> [National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force; Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, Williams JL. A New Definition of Genetic Counselling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report. *J Genet Couns.* 2006;15(2):77-83.]

processing and exchange. These OECD Privacy Guidelines provide that, in general, Member countries should refrain from restricting the flow of personal data across countries where the Guidelines are substantially observed. They also provide that restrictions may be imposed in respect of certain categories of personal data (e.g. sensitive data) for which no equivalent protection has been provided in the other country. Furthermore, the storage, retention and use of samples, records and reports are subject to legal, ethical and professional standards. Examples are: the (1997 UNESCO) Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights; the (2003 UNESCO) International Declaration on Human Genetic Data; and the (2005 UNESCO) Universal Declaration on Bioethics and Human Rights". (A.6; A.8)

22. Best Practices recognise that the principal instruments to manage a quality assurance framework for medical laboratories are already available and should be used for molecular genetic testing. Best Practices suggest that they may however require adaptation and interpretation. This may include the training of technical assessors, promotion of quality assurance schemes, availability of reference materials, promotion and extension of proficiency testing schemes and drafting of competencies specific to molecular genetic testing personnel. (A.i)

23. Best Practices recognise that laboratories are responsible for ensuring that test results are fit for their clinical purpose by setting and maintaining the quality of their analytical methods, and the methods used are appropriate for the given clinical application. The Best Practices also draw special attention to the communication between the clinicians and the laboratory providing the testing. (A.ii; A.iii)<sup>8</sup>

---

## 2. Quality Assurance Systems in Molecular Genetic Testing

24. Principle B.2 refers to the concept of "equivalent recognition". This should include

assessment of competence in services provided, including technical competence and relevant specialist education and training; and also compliance with relevant legal, professional and quality management standards. (B.2)

25. Where accreditation or equivalent recognition is based on the same or compatible standards, such as ISO 15189 and ISO/IEC 17025, there is the potential for achieving similar levels of competence internationally. The mutual recognition arrangement (MRA), contemplated by the International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC), provides a basis for equivalence of laboratory services and is a base for laboratory accreditation reciprocity between countries. International comparability in genetic test quality assurance standards is essential to retain public confidence in molecular genetic testing. (B.3)

26. The type of instrument applied will depend on the nature and scope of oversight. Regulatory and/or professional oversight can be effective. Intervention should occur when necessary and should be appropriate to the risk of an erroneous genetic test result. The intent, meaning and process by which regulations are developed and administered should be transparent. Regulators must be able to justify their decisions and provide regulations that are practical and useful to implement. For example, the licensing of a molecular genetic testing laboratory does not contribute directly to the quality of its output. However, it may be a valuable tool which is used by authorities to monitor service providers. It may indicate a particular requirement for oversight, particularly where highly predictive tests, such as prenatal diagnosis, are offered. By contrast, accreditation is a powerful tool to improve quality assurance. It requires having the laboratory assessed against external standards by independent audit. (B.4)

27. The implementation of regulation and appropriate incentives can act as major drivers to promote the quality of molecular genetic testing. The Guidelines recognise as a principle that achieving and maintaining compliance with the standards of accreditation or equivalent recognition requires resources

---

<sup>8</sup> The Best Practice is based on ISO 15189, 5.6.2, which requires that "The laboratory shall determine the uncertainty of results, where relevant and possible".

to achieve this objective. They also recognise that establishment of formal arrangements for evaluation and benchmarking of processes, and structures to encourage performance improvement are necessary. (B.5; B.6)

28. Principles encourage active dissemination of quality standards through training and facilitation. Regular monitoring and specific actions may be necessary to ensure that standards are being met and performance improvements are maintained. (B.6; B.7)

29. For most molecular genetic tests in use today, there are no reference materials available. The objective of the Principles is to encourage international collaboration and the establishment of appropriate mechanisms or programmes<sup>9</sup> for the collection, development, verification and use of reference materials. To achieve this, it is also necessary to facilitate cross-border flow of diagnostic samples when needed for precise diagnosis or as reference/quality control materials, as stated in Principle (A.7; B.8)

30. International collaboration is particularly important for certain tests, including those for rare diseases and new tests, in establishing analytical and clinical validity. (B.9; B.vii)

31. Research laboratories play a valuable role in the development and validation of new tests particularly in the provision of genetic testing for rare diseases. Characterization of mutations in rare diseases is not always available in an accredited or recognized equivalent molecular genetic testing laboratory for a number of reasons, including the fact that the infrequency of such conditions makes this activity resource-prohibitive for such laboratories. Consequently, characterization of mutations in rare diseases is often only undertaken by a small number of research laboratories in the world that are studying causative genes and recruiting affected families to further the research in this area. The Best Practice recommends that results of clinical importance

which are to be used for health care are verified and reported within an acceptable quality assurance framework. (B.i)

32. The OECD 2003 survey of quality assurance molecular genetic testing laboratory practice revealed a lack of clarity and consistency in the adoption and use of the existing terminology relevant to quality assurance; for example, different meanings are often assigned to the terms 'accreditation', 'certification' and 'licensing'. Governments, regulatory and professional bodies should encourage consistent use of internationally agreed terminologies and nomenclature. (B.ii)

33. The policies and procedures to document the analytical validity of tests should be sufficient to satisfy external assessment. (B.iv)

34. Information pertaining to the clinical validity and utility of a test, relevant to the patients served, should be made available to service users (healthcare professionals and patients). It should be based on relevant existing medical guidelines and peer reviewed literature and may include or be supplemented by in-house studies appropriate for peer review. Sources of data should be cited. (B.vi)

35. Clinical validation of a genetic test reflects its ability to correctly classify individuals with respect to their disease status or risk. Measurements of validity include sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value<sup>10</sup>. Predictive values are heavily dependent on the prevalence of the condition in the population being tested. As a result a test may be clinically valid when applied to individuals from a high risk population, but not so when applied to the general population. Thus, an assessment of who should be offered the test is part of the assessment of clinical validity. Clinical utility refers to the anticipated effect(s) of the clinical use of the test result, including on health outcomes, recognising that a variety of factors influence this outcome. (B.vi; B.vii)

<sup>9</sup> For example: The US Centers for Disease Control and Prevention Genetic Testing Quality Control Materials Program (GTQC), EUROgentest.

<sup>10</sup> Important limitations of molecular genetic tests are 1) that they may not detect every mutation associated with a disorder and 2) that the clinical presentation cannot always be predicted from the variants detected. A single gene can have many different mutations and these can occur anywhere along the gene. In addition, the frequency of common mutations may vary among population groups. An understanding of the detection rate of the test for the patient's subpopulations is often crucial in defining their residual risk in the event of a negative test result.

### 3. Proficiency Testing: Monitoring the quality of laboratory performance

36. For the purpose of these Guidelines, the term “proficiency testing” is taken in a broad sense to include assessment of all phases of the laboratory analytical process, including test result reporting. Some proficiency testing programmes may also refer to the term external quality assessment. In these Guidelines the terms are deemed to be equivalent.

37. Across OECD Member countries, proficiency testing for many molecular genetic tests has not been implemented on a routine basis. This limitation is particularly evident for rare diseases and for diagnostic tests being performed in a research context. The large number of gene target specific molecular genetic tests means that it is not practicable to provide a proficiency testing scheme for each genetic test. In addition, considering the large variability in methodologies and diagnostic approaches, the comprehensive availability of proficiency testing remains challenging.

38. The Guidelines recommend the use of an external review process and recommend that organisations providing proficiency testing schemes should be competent to do so as established by accreditation or equivalent recognition. This recommendation is based upon the requirements contained in the International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC) guidelines for the Requirements for the Competence of Providers of Proficiency Testing (ILAC-G13:2000) and on ISO/IEC Guide 43-1:1996<sup>11</sup>. This ISO Guide gives recommendations for the development and operation of proficiency testing schemes and provides a basis for recognition of equivalence of Proficiency Testing schemes between jurisdictions. (C.3; C.4)

39. Many genetic diseases are rare and testing may be carried out by only one or a few laboratories in the world which are studying the causative genes, have recruited affected families and have developed in-house assays.

This makes development of proficiency testing schemes for these disease services impractical since they rely on the possibility of comparing practices, on the participation of a minimum number of centres for inter-laboratory sample exchange and on a critical volume of testing. The Principles acknowledge these issues and include provisions for disease testing for which proficiency testing is unavailable by recommending under Principle C.5 that alternative methods for measuring laboratory performance should be made available<sup>12</sup>. The Best Practices encourage laboratories to make use of these alternative methods. Alternative methods include blind sample exchanges and review of results between laboratories, blind repeat testing, testing by different independent methods, and correlation of results to clinical and laboratory parameters. If practicable, blind sample exchanges between laboratories is the preferred approach. These alternative methods could also include generic schemes designed to test laboratory performance of individual steps in the analytical process (e.g, DNA sequencing). (C.5; C.v)

40. The Guidelines recognise as a principle that systems to monitor and address poor performance in proficiency testing are needed. In the context of these Guidelines, the term ‘systems to monitor proficiency testing’ refers to the procedures and statistical techniques needed to adequately establish whether or not each participant laboratory has met satisfactory performance levels. For example, proficiency tests can, by design, include statistical techniques to monitor a participant’s performance. These statistics can be used to determine a participant’s performance variability, identify general trends and spot inconsistencies. Procedures must be in place to provide laboratories with the appropriate feedback. (C.6)

41. The Guidelines recognise that in establishing acceptable performance levels, collaboration between proficiency testing providers and professional bodies is necessary. (C.i)

42. To ensure that standards are being met and effectively address persistent poor performance, regular monitoring and documentation of corrective actions are necessary.

<sup>11</sup> ISO/CASCO 322: ISO/IEC Guide 43: Proficiency Testing by inter-laboratory comparisons -Part 1: Development and operation of proficiency testing schemes. 1996.

<sup>12</sup> The principle is based on CSLI document GP29-A: “Validation of Laboratory Tests When Proficiency Testing is not available”.

Regulatory and professional bodies should consider what body will have authority to intervene in case standards are not being met and what interventions these will be. (C.ii)

---

## 4. Ensuring Quality in Molecular Genetic Test Result Reporting

43. For the purpose of these Guidelines, the test result report is the factual presentation of results of tests done in a laboratory useful for patient management and counselling.

44. When genetic testing is ordered to determine a genotype associated with disease, predisposition to a disease, or to predict an individual's response to a medicine, the genotype, in itself, can be uninformative or misinterpreted if appropriate test, patient or family-specific information is not taken into consideration. Genetic test results may have implications for other family members, and it is important that the health-care professional receiving the report understands these implications. For carrier, pre-symptomatic and susceptibility testing, the patient is often asymptomatic and the test result may be the sole indicator of increased risk. As such, it is essential that the test result report communicates the certainty or uncertainty of the analytic test result, its limitations and, where appropriate, the implications for the patients tested and their family.

45. Principles recommend that all laboratories reporting clinical molecular genetic test results issue a written and/or electronic report to the referring health professional. Within the Guidelines, health professionals are persons authorised by local and/or national bodies to use molecular genetic tests for patient counselling and/or management. Health professionals may include physicians, nurses, midwives, physician assistants, and genetic counsellors. (D.1)

46. While it is recognised best practice that genetic test results should be provided to patients by a health care professional, this

does not always happen. Some jurisdictions permit ordering of genetic tests directly by members of the public, and such individuals may receive results without the involvement of a health care professional. In other situations, patients may receive a copy of their genetic test report which has also been sent to their health care professional. This Principle seeks to ensure that all patients receiving reports directly from a laboratory also receive a recommendation to consult a health care professional about the result and its possible implications. (D.2)

47. The report should be clear and complete, to ensure both understanding of the test result by health-care professionals (who may not be familiar with the technologies used) and subsequent effective communication with the patient. The Guidelines recommend that when reporting the results of a molecular genetic test, the laboratory should report the test result, information on the method by which it was reached and the genetic interpretation of the result. Test results may have far reaching consequences for the individual patient and their family particularly in the case of a highly penetrant disorder. (D.i; D.ii)

48. For historical reasons, a number of common mutations have names that do not conform to standard nomenclature schemes. To avoid confusion, the Best Practices recommend that the common designation of such mutations continue to be used alongside standardised nomenclature. Reports should indicate which system is being used. (D.iii)

49. The utility of a molecular genetic test report is often dependent on the accuracy and adequacy of information provided to the laboratory. The Best Practices recommend that all essential and relevant elements necessary for the laboratory to perform appropriate testing should follow the patient specimen through the entire testing process including the transfer of a specimen to a referral laboratory. (D.iv; D.viii)

50. A referral laboratory is an external laboratory to which a sample is submitted for a specialist, supplementary or confirmatory examination procedure and testing. It is important that the integrity of the report from the referral laboratory is maintained in the report provided to the health care professional (D.viii)

51. Information provided by the referring health care professional and used in the interpretation of the genotype may include: relevant demographic information, clinical data and information about a family history and clinical sensitivity and specificity. The interpretation should be developed to ensure that the recipient of the report is able to understand the clinical usefulness and limitations of the test result. Where the quantity or quality or the adequacy of the sample received may affect the result, this should be noted in the report. Identification must unequivocally link the patient to the report. (D.vi)

## **5. Education and Training Standards for laboratory personnel**

52. Personnel should be educated and trained to possess expert knowledge of genetic principles, the technologies employed, the limitations of the tests used, an appropriate understanding of the clinical implications of the test result and how to communicate this information. (E.1)

53. Laboratory accreditation standards or other equivalent recognition should require that all personnel who provide and interpret clinical molecular genetic tests have a combination of education, training and experience appropriate for their role in a diagnostic molecular genetics laboratory. (E.2)

54. Many jurisdictions have regulations and guidelines for specialist qualifications, education and training in laboratory medicine. Governments and professional bodies are encouraged to establish regulations and guidelines relevant to the practice of diagnostic molecular genetics where they are not available. The Guidelines also recognise that linking molecular genetic testing to an appropriate clinical speciality is an important means to promote professional competency. Moreover, education and training programmes and requirements leading to specialist competence in molecular genetic testing can be strengthened by being accountable to a medical genetics or other recognised professional discipline. (E.3; E.5)

55. Lack of specialist training programmes in molecular genetics may lead to inadequate availability of competent staff with consequences for quality assurance. Education and training programmes may be necessary to meet the growing personnel requirements of diagnostic molecular genetic testing laboratories. Jurisdictions lacking such programmes are encouraged to consider the adoption or development of such programmes. (E.4)

56. The definition of core competencies for diagnostic molecular genetic testing laboratory personnel at all levels may differ across jurisdictions and even within the same country. The Guidelines recognise that there is a need to facilitate mutual recognition of equivalent qualifications and establish mechanisms for comparison of specialist education and training programmes between jurisdictions. (E.6; E.vi)

57. All personnel involved in the analytical process of a molecular genetic test should have sound knowledge of the ethical and legal principles guiding their profession. (E.7)

58. An appropriately educated and trained laboratory director is a key influence on quality markers in diagnostic molecular genetic testing. Whilst qualification and certification of laboratory directors is regulated in a number of jurisdictions, this is often limited to recognition of an MD without regard for relevant specialty training or certification. Governments and/or professional bodies, as applicable, should establish a process whereby an MD, PhD, or recognised equivalent, as well as formal training in molecular genetics are deemed important qualifications for a director of a molecular genetics laboratory. A recognised equivalent may be defined by governments and/or professional bodies within each jurisdiction. Training of a diagnostic molecular genetics laboratory director should be appropriate to their role and, at a minimum, provide the knowledge and skills to 1) review test request for appropriateness 2) validate and perform tests 3) identify and interpret molecular abnormalities, 4) communicate this information to referrers whether specialists or non-specialists, and 5) assume the day-to-day responsibilities for the operation of a molecular genetics laboratory 6) establish and ensure the maintenance of a quality management system. (E.ii)

---

# Glossary

The following definitions are provided for ease of reference. They are drawn from definitions commonly used in international instruments and do not represent an effort by OECD to agree on interpretations of these definitions or develop new ones. The source material reference is acknowledged in square brackets following the definition.

*Accreditation* is a procedure by which an authoritative body gives formal recognition that a body is competent to carry out specific tasks. [ISO/IEC 17000:2004]

*Audit* is the systematic, independent and documented process for obtaining evidence and evaluating it objectively to determine the extent to which audit criteria are fulfilled. [ISO 9000:2000 Quality Management Systems-Fundamentals and Vocabulary]

*Competence* is the product of basic academic, postgraduate and continuing education, as well as training and experience of several years in a medical laboratory. [ISO 15189; 2003]

*Informed consent*: a process by which a subject voluntarily confirms his or her willingness in a particular testing act, after having been informed of all aspects of the act that are relevant to the subject's decision to participate in the act. Informed consent is a process, following a dialogue, not simply a contractual agreement, should strive for patient education and understanding and should follow established regulation or professional guidelines. [Based on ICH Good Clinical Practice Guidelines E.6]

*Laboratory director* is the competent person with responsibility for, and authority over a laboratory. [ISO 15189; 2003]

*Objective evidence* is the data supporting the existence or to verify something. Objective evidence may be obtained through observation, measurement, test, or other means. [ISO 9000:2000]

*Proficiency testing* is the formal process by which laboratories measure their performance against that of their peers using externally validated materials. [ISO/IEC 17000:2004]

*Quality assurance* means all those planned and systematic activities implemented within a quality system, and demonstrated as needed to provide adequate confidence that an entity will fulfil requirements for quality. [ISO 9000:2000]

*Referral laboratory* is the external laboratory to which a sample is submitted for a supplementary or confirmatory examination procedure and report. [ISO/WD 15189 v1.05]

*Reference Material* is the material, sufficiently homogeneous and stable with respect to one or more specified properties, which has been established to be fit for its intended use in a measurement process. [ISO Guide 35:2006]

Note 1: Reference Material is a generic term.  
Note 2: Properties can be quantitative or qualitative, e.g., identity of substances or species.  
Note 3: Uses can include the calibration of a measurement system, assessment of a measurement procedure, assigning values to other materials, and quality control.

Note 4: A Reference Material can only be used for a single purpose in a given measurement.

*Technical Assessor* is an assessor who conducts the assessment of the technical competence of the laboratory or inspection body for specific area(s) of the desired scope of accreditation. [ILAC G11:07/2006 ILAC Guidelines on Qualification and Competence of Assessors and Technical experts]

*Validation* is the confirmation by examination and provision of objective evidence that the requirements for a specific intended use are fulfilled. [ISO 8402;1994 Quality Management and Quality Assurance - Vocabulary (Glossary)]