

FINANSOWANIE TESTÓW GENETYCZNYCH ZE ŹRÓDEŁ PUBLICZNYCH

- Olga Dryla -

Abstrakt. Jednym z przejawów gwałtownego rozwoju genetyki klinicznej jest stopniowy wzrost liczby dostępnych testów genetycznych. W literaturze przedmiotu poruszane i dyskutowane są rozmaite aspekty tego zjawiska, niemniej, jak do tej pory, stosunkowo niewiele powiedziano na temat obowiązku zapewnienia równego - w kontekście społecznym - dostępu do wybranych testów. Prezentowany artykuł został poświęcony próbom zrekonstruowania tych nielicznych wskazań dotyczących zasad finansowania testów genetycznych z funduszy publicznych, które w literaturze przedmiotu można jednak odnaleźć. Przeanalizowane zostały kolejno możliwości ustalenia kryteriów doboru zasługujących na refundację testów diagnostycznych i prewencyjnych (w nieco zmodyfikowanych znaczeniach, jakie nadano tym kategoriom) oraz programów przesiewowych.

Słowa kluczowe: genetyka, testy genetyczne, testy diagnostyczne, testy prewencyjne, testy przesiewowe, refundacja testów, D.C. Wertz, J.C. Fletcher, K. Berg, Muin J. Khoury, C.G. van El, M.C. Cornel.

Nieustannie powiększającej się ofercie dostępnych testów genetycznych od lat towarzyszy interdyscyplinarna i wielowątkowa dyskusja¹. Analizowane są etyczne, prawne i społeczne konsekwencje testów oraz specyfika uzyskiwanych dzięki nim informacji; rozważa się ich możliwe (i moralnie uzasadnione) zastosowania oraz prawo do kontestowania stwarzanych przez nie możliwości. Wątkom tym poświęcono (przynajmniej w ostatnim ćwierćwieczu) sporo miejsca i uwagi, stosunkowo niewiele powiedziano natomiast na temat obowiązku zapewnienia równego - w kontekście społecznym - dostępu do testów. Nie sposób znaleźć rozbudowanej odpowiedzi na pytanie, które testy powinny być dostępne w sposób gwarantowany, czyli niezależny od statusu ekonomicznego osób zainteresowanych². Bo to, że niektóre rzeczywiście powinny, nie budzi w zasadzie wątpliwości;

¹ Artykuł powstał w ramach finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki projektu „Sprawiedliwość w opiece zdrowotnej” (konkurs Maestro 4).

² Aby zaznajomić się z problematyką racjonowania świadczeń medycznych por. m.in. Szewczyk [2009].

pojawiają się głosy o obowiązku zapobiegania dyskryminacji czy zapewnienia wsparcia jednostkom genetycznie obciążonym, o respektowaniu zasady wolnego wyboru (np. w kwestii (nie)posiadania obciążonego genetycznie potomstwa), którą negowałby brak równego dostępu do odpowiednich usług genetycznych³. Podkreśla się również, iż niebezpieczeństwo rozwarstwienia i nierówności związanych ze wzrostem wiedzy genetycznej powinno zostać zażegnane przez system publicznych ubezpieczeń⁴. Z drugiej strony należy zauważyć, że prawdopodobnie nie ma takich systemów opieki zdrowotnej, które byłyby w stanie w pełni zaspokoić zapotrzebowanie na usługi genetyczne, zachowując zarazem zasadę równego dostępu. Bez wątplenia gwarantowanie specjalistycznych usług genetycznych niewielkiej grupie pacjentów za cenę ograniczenia powszechnego dostępu do podstawowych usług medycznych nie byłoby rzeczą sprawiedliwą⁵.

Celem prezentowanego artykułu jest zebranie, przeanalizowanie, a tam, gdzie to możliwe, również rozwinięcie dość lapidarnych wskazówek dotyczących finansowania testów genetycznych z funduszy publicznych, które można znaleźć w literaturze przedmiotu. Część pierwsza tekstu została poświęcona stworzeniu użytecznej – dla wyznaczonego celu – systematyzacji testów genetycznych; części druga i czwarta kryteriom refundacji odpowiednio testów diagnostycznych i prewencyjnych (w znaczeniu, jakie słowom „diagnostyczny” i „prewencyjny” zostało przypisane w części pierwszej); ze względu na przejrzystość wywodu, rzeczą pożądaną okazało się rozdzielenie ich uwagami na temat zasad doboru pacjentów (część trzecia). Natomiast część piąta artykułu dotyczy zasad włączania wybranych testów diagnostycznych do programów badań przesiewowych.

1. Typologia

Rozpoczynam od prezentacji tych nielicznych opinii na interesujący mnie temat, które można znaleźć w literaturze przedmiotu. W *Review of Ethical Issues in Medical Genetics. Report of Consultants to WHO* autorstwa D.C. Wertz, J.C. Fletchera i K. Berga⁶ wskazuje się na obowiązek refundowania ze środków publicznych tzw. testów na nosicielstwo oraz programów badań przesiewowych noworodków; w tym ostatnim przypadku poddawanie niemowląt testom diagnozującym choroby uleczalne powinno być obligatoryjne. Z kolei C.G. van El oraz M.C. Cornel w swoim tekście *Genetic testing and common disorders in a public health framework*.

³ Wertz, Fletcher, Berg [2003] s. 16.

⁴ van El, Cornel [2011].

⁵ Wertz, Fletcher, Berg [2003] s. 25.

⁶ Ibidem.

*Recommendations of the European Society of Human Genetics*⁷ twierdzą, iż w krajach rozwijających się priorytetem powinna być diagnostyka i opieka nad osobami z wrodzonymi chorobami monogenowymi uwarunkowanymi przez anomalie genetyczne o wysokiej penetracji, o ile istnieją procedury medyczne redukujące ich uciążliwość lub śmiertelność. Wreszcie M.J. Khoury, K. Jones i S.D. Grosse, autorzy tekstu *Quantifying the health benefits of genetic tests: The importance of a population perspective*⁸ podkreślają konieczność wdrożenia szeroko zakrojonych programów badania podatności na powszechne, wieloczynnikowe choroby, co doprowadziłoby do redukcji zachorowalności, śmiertelności oraz występowania upośledzeń na poziomie populacyjnym. Należy dodać, że wszyscy autorzy zaznaczają, iż testy zakwalifikowane do refundacji powinny się charakteryzować właściwą efektywnością kosztową.

Na powyższe propozycje warto najpierw spojrzeć przez pryzmat standardowej systematyzacji testów genetycznych. Najczęściej wymienia się cztery następujące kategorie testów:

- (1) testy diagnostyczne, przeprowadzane na pacjentach, u których rozwinęły się symptomy choroby,
- (2) testy prognozujące (niekiedy nazywane presymptomatycznymi), przeprowadzane na pacjentach asymptomatycznych, w stosunku do których istnieje uzasadnione przypuszczenie, iż posiadają oni anomalię genetyczną mogącą doprowadzić do wystąpienia objawów klinicznych,
- (3) testy predyspozycyjne, których zadaniem jest wykrycie u pacjenta konkretnych wariantów genetycznych podnoszących prawdopodobieństwo zapadnięcia na jedną z chorób wieloczynnikowych,
- (4) testy na nosicielstwo, które mają zidentyfikować zdrowe heterozygoty – nosicieli recesywnych anomalii genetycznych.

O ile założymy, że wszystkie wymienione rodzaje testów są przeprowadzane na jednostkach, w stosunku do których istnieje uzasadnione podejrzenie – oparte np. na wywiadzie rodzinnym – iż posiadają one wariant genetyczny, o którego wykrycie chodzi w teście, systematyzację należy uzupełnić o kategorię programów przesiewowych. Zgodnie z definicją podaną przez R. Chadwick w tekście *Genetic Screening*, badania przesiewowe mają na celu „[u]stalenie powszechności występowania pewnego genu w asymptomatycznej populacji lub grupie populacyjnej, w sytuacji, gdy nie ma [szczególnych] powodów by przypuszczać, że którykol-

⁷ van El, Cornel [2011].

⁸ Khoury, Jones, Grosse [2006].

wiek z jej członków poszukiwany gen posiada”⁹. O doborze pacjentów decyduje zatem wyłącznie przynależność do wybranej populacji (grupy populacyjnej).

Autorzy przytoczonych tekstów proponują przeznaczenie środków publicznych na niektóre testy diagnostyczne i prognozujące (testy identyfikujące geny odpowiedzialne za choroby monogenowe), niektóre testy predyspozycyjne (wykrywające geny zwiększające podatność na popularne choroby wieloczynnikowe), niektóre programy przesiewowe (programy badań przesiewowych noworodków) oraz testy na nosicielstwo. Natychmiast nasuwa się pytanie, w jaki sposób wyselekcjonować testy, których powszechną dostępność powinno gwarantować państwo; nie można przecież twierdzić, że refundowane powinny być wszystkie testy z wymienionych kategorii dopuszczone do użytku klinicznego, byłaby to bowiem powinność nierealizowalna, więc bezprzedmiotowa. Poszukiwanie względnie sensownego kryterium selekcji proponuję rozpocząć od zawężenia typologii testów „aspirujących” do refundacji; wszystkie przytoczone właśnie propozycje można przyporządkować do jednej z dwóch grup testów: diagnostycznych i prewencyjnych. Przy czym znaczenie, jakie nadaje określeniu „diagnostyczny”, odbiega nieco od znaczenia, jakie nadaje mu się w przywołanej właśnie czteropunktowej typologii. Grupa testów diagnostycznych będzie obejmować testy diagnostyczne i prognozujące, badające obecność genetycznych wariantów odpowiedzialnych za tzw. choroby monogenowe; czyli test na obecność mutacji genu *BRCA1* nie będzie testem diagnostycznym w obecnym rozumieniu, nawet jeśli poddaje się mu pacjentkę, u której już wystąpiły objawy choroby nowotworowej. Z kolei do grupy testów prewencyjnych zostaną zaliczone testy predyspozycyjne i na nosicielstwo (zgodnie z nomenklaturą klasycznej czteropunktowej typologii); najkrócej rzecz ujmując: wszelkie testy badające obecność genetycznych wariantów, które mogą współwarunkować wystąpienie chorób wieloczynnikowych oraz obecność anomalii recesywnych. Oczywiście zdaję sobie sprawę, że diagnostyka może odgrywać rolę prewencyjną – np. przeciwdziałając ciężkiemu przebiegowi choroby czy nawet zapobiegając wystąpieniu objawów dzięki odpowiednio szybko wdrożonym terapiom – mnie jednak chodzi o zapobieganie chorobom polegające albo na ograniczeniu ekspozycji jednostek ze zwiększoną podatnością genetyczną na patogenne czynniki środowiskowe (dzięki testom predyspozycyjnym) albo na podejmowaniu świadomych decyzji reprodukcyjnych przez zdrowych nosicieli recesywnych anomalii genetycznych (dzięki testom na

⁹ „The determination of the prevalence of a gene in an asymptomatic population or population group, where for any given individual there is no reason to believe that he or she has the gene in question”, Chadwick [1998] s. 445.

nosicielstwo). Zatem poprzedzona przeprowadzeniem testu aktywność prewencyjna niekoniecznie będzie dotyczyć stanu jednostki testowanej; jej celem może być wpływ na poprawę stanu zdrowia na poziomie ponadindywidualnym (rodzina, społeczność, populacja).

Osobnego rozważenia wymaga kwestia finansowania programów przesiewowych; powrócę do niej pod koniec artykułu. W pierwszej kolejności zajmę się próbą ustalenia kryteriów refundacji testów diagnostycznych i prewencyjnych.

2. Testy diagnostyczne

Zgodnie z przywołanymi już rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka rządy krajów rozwijających się mają specjalny obowiązek uniezależnienia dostępności testu genetycznego od różnic społeczno-ekonomicznych, jeśli wykazano jego kliniczną użyteczność i efektywność kosztową¹⁰.

Użyteczność kliniczna, to jeden z czterech parametrów stosowanych przy ocenie wiarygodności testu genetycznego – decydującej o wprowadzeniu go do użytku klinicznego – w tzw. modelu ACCE (pozostałe trzy to wiarygodność analityczna, wiarygodność kliniczna oraz ELSI)¹¹. *Określa¹² ona prawdopodobieństwo, z jakim informacje uzyskane dzięki testowi mogą doprowadzić do poprawy stanu zdrowia pacjenta¹³. Kontrowersje pojawiają się przy próbach określenia, które dokładnie korzyści będące następstwem testów budują ich kliniczną użyteczność. Z treści toczonej na ten temat dyskusji wyłaniają się trzy stanowiska¹⁴. (1) Zgodnie z najwęższą i najmocniejszą interpretacją użyteczności klinicznej pojawia się ona wtedy i tylko wtedy, gdy istnieją interwencje medyczne wymierzone niejako wprost – czy to jako działania zapobiegawcze, czy łagodzące – w uwarunkowane genetycznie choroby. (2) Szerzej rozumiana użyteczność kliniczna obejmuje każde wykorzystanie informacji płynących z testu przy podejmowaniu świadomych decyzji klinicznych. Istotne są więc także większe korzyści, jakie da-

¹⁰ van El, Cornel [2011]

¹¹ Skrót utworzony z pierwszych liter nazw wszystkich czterech parametrów: analytical validity, clinical validity, clinical utility, ethical, legal, and social implications of genetic testing – ELSI (wiarygodność analityczna, wiarygodność kliniczna, użyteczność kliniczna oraz etyczne, prawne i społeczne następstwa).

¹² Fragment tekstu – 3 160 znaków bez spacji – oznaczony w sposób następujący: *…* stanowi skróconą i nieznacznie zmienioną wersję referatu dyskusji dotyczącej znaczenia „użyteczności klinicznej”, który został zamieszczony w moim artykule *Informacyjny aspekt testów genetycznych – przegląd zagadnień* (Dryła [2014]).

¹³ Burke et al. [2002]; Kroese et al. [2007].

¹⁴ Grosse, Kohury [2006].

na jednostka – dzięki dostępnej wiedzy genetycznej na jej temat – czerpie z interwencji medycznych skierowanych do ogółu pacjentów czy to ze względów biologicznych, czy psychologicznych, czy wreszcie ze względu na możliwość dostosowania intensywności szeroko stosowanych zabiegów prewencyjnych do wiedzy o indywidualnym, uwarunkowanym również genetycznie, poziomie ryzyka¹⁵. (3) Wreszcie przy najszerszej interpretacji użyteczność kliniczna obejmuje każde wykorzystanie informacji płynących z testu uznawane za istotne przez jednostkę lub rodzinę. Kliniczna użyteczność pojawiałaby się więc dzięki możliwości tworzenia planów reprodukcyjnych czy ewentualnemu wsparciu psychospołecznemu nawet przy braku jakichkolwiek efektów klinicznych.

Użyteczność kliniczną można zatem interpretować na trzy różne sposoby, zaś najbardziej wątpliwa jest interpretacja trzecia. Łatwo to zauważyć wskazując na ostatni spośród tworzących model ACCE parametrów – ELSI. Na ELSI składają się liczne „pozamedyczne” okoliczności niezbędne do oceny testu, m.in. jego dostępność, kosztochłonność¹⁶, a także wszelkiego rodzaju psychologiczne (plany życiowe, samoocena, styl życia) i społeczne (ewentualny ostracyzm czy dyskryminacja, kwestie prywatności i poufności w przypadku zobowiązań wobec rodziny itp.) następstwa informacji genetycznych. Ostatnia, najszersza interpretacja użyteczności klinicznej praktycznie wchłania ELSI; ELSI staje się równorzędnym elementem tego kompleksu cech, które decydują o przypisaniu danemu testowi waloru klinicznej użyteczności; co więcej, obecność elementu ELSI – przy jednoczesnej nieobecności następstw klinicznych – stanowi warunek wystarczający, by test uznać za klinicznie użyteczny. W powyższym kontekście zasadny wydaje się postulat ograniczenia rozważań do dwóch pozostałych interpretacji¹⁷, które decydujące znaczenie w procesie identyfikowania użyteczności klinicznej przypisują możliwym następstwom klinicznym informacji uzyskanych dzięki przeprowadzonym testom: interpretacja najwęższa uwzględnia wyłącznie dostępność interwencji wymierzonych bezpośrednio w zdiagnozowaną lub prognozowaną chorobę, szersza uwzględnia natomiast także korzyści pośrednie związane z większym pożytkiem, jaki z interwencji medycznych skierowanych do ogółu pacjentów mogą odnieść osoby dysponujące wiedzą uzyskaną dzięki testom genetycznym.*

Należy powrócić do pytania o zasady wyboru testów diagnostycznych – w zakreślonym powyżej znaczeniu – których powszechna dostępność powinna być gwarantowana przez państwo, a zatem niezależna od różnic ekonomicznych.

¹⁵ Scheuner, Rotter [2006].

¹⁶ Burke et al. [2002].

¹⁷ Grosse, Kohury [2006]† Burke et al. [2002].

Wiadomo już, że pierwszą cechą zwiększającą prawdopodobieństwo obowiązku finansowania testu z pieniędzy publicznych jest jego użyteczność kliniczna; w krajach rozwijających się priorytetem powinna być diagnostyka ukierunkowana na anomalie genetyczne o wysokiej penetracji odpowiedzialne za choroby monogenowe, dla których istnieją skuteczne środki redukujące ich uciążliwość lub powodowaną przez nie śmiertelność¹⁸.

Pozornie prowadzi to do wniosku, że przeprowadzanie wszystkich testów rekomendowanych do użycia klinicznego (czyli charakteryzujących się użytecznością kliniczną) powinno być finansowane ze środków publicznych, ponieważ należy finansować wszystkie testy charakteryzujące się użytecznością kliniczną. Pozornie, ponieważ – o czym była mowa powyżej – użyteczność kliniczną można interpretować na trzy różne sposoby, przy czym dokładniejszy namysł doprowadził do wykluczenia interpretacji najszerszej. Pozostają zatem dwa rozumienia interesującej nas kategorii: (1) użytecznością kliniczną charakteryzują się testy, których pozytywne wyniki umożliwiają podjęcie skutecznych działań prewencyjnych (w tradycyjnym rozumieniu tego słowa) lub łagodzących przebieg uwarunkowanej genetycznie choroby; (2) użytecznością kliniczną charakteryzują się również testy dostarczające informacji, które mogą znaleźć zastosowanie przy podejmowaniu świadomych decyzji klinicznych, niezależnie od tego, czy istnieją interwencje wymierzone „wprost” w uwarunkowaną genetycznie chorobę. O ile w przypadku decyzji o wprowadzeniu testów do praktyki klinicznej można kierować się szerzej rozumianą użytecznością kliniczną, o tyle w przypadku decyzji dotyczących publicznego finansowania testu należy ją rozumieć wąsko. A zatem jedynie dostępność działań prewencyjnych lub łagodzących, wymierzonych wprost w uwarunkowaną genetycznie chorobę monogenową, zwiększałaby prawdopodobieństwo obowiązku refundacji kosztów.

Drugim z wymienianych czynników, których obecność uprawdopodobnia obowiązek objęcia pewnych testów refundacją jest ich efektywność kosztowa¹⁹, choć należałoby tu raczej mówić o efektywności kosztowej całego procesu, w którym sam test pełni jedynie rolę inicjującą. Kładę tu nacisk na słowo „uprawdopodobnia”; jak zauważają autorzy przywoływanego już *Review of Ethical Issues in Medical Genetics. Report of Consultants to WHO*²⁰, efektywność kosztowa nie powinna definitywnie określać granic serwisu genetycznego, należy brać pod uwagę także inne, niemonetarne korzyści i obciążenia (np. emocjonalne). Warto poza tym

¹⁸ van El, Cornel [2011].

¹⁹ Ibidem.

²⁰ Wertz, Fletcher, Berg [2003].

zauważyć, że uznanie efektywności kosztowej za konieczny warunek refundacji testów diagnostycznych stanowiłoby dość jednoznaczną deklarację dotyczącą zobowiązań państwa wobec osób cierpiących na tzw. choroby rzadkie; ich terapia z reguły nie spełnia kryterium efektywności kosztowej, z czego nie wynika, że nigdy nie powinna być refundowana. Dlatego brak ewidentnej efektywności kosztowej *nie powinien wykluczać* możliwości publicznego finansowania testu. Natomiast tam, gdzie efektywność kosztowa oraz wąsko interpretowana użyteczność kliniczna testu zostały dowiedzione, pojawia się specjalny obowiązek unikania różnicowania jego dostępności ze względu na zasobność portfela potencjalnych pacjentów²¹.

3. Dobór pacjentów

Skoro istnieje względna jasność co do tego, *które* testy diagnostyczne powinny być refundowane, pozostało jedynie odpowiedzieć na pytanie, *komu* należy je refundować; trudno przecież twierdzić, iż powinny to być usługi dostępne „na żądanie”. Odpowiedź na to pytanie jest stosunkowo oczywista i dotyczy nie tylko testów diagnostycznych, ale wszelkich testów niezwiązanych z programami przesiewowymi. Podstawą selekcji powinna być ocena ryzyka sporządzona dzięki wywiadowi rodzinnemu, czy też raczej analizie „rodzinnej historii chorobowej” uwzględniającej: (a) liczbę członków rodziny dotkniętych chorobą, (b) stopień pokrewieństwa chorych, (c) wiek, w jakim choroba się u nich ujawniła. M.J. Khoury w artykule *Genetics and genomics in practice: The continuum from genetic disease to genetic information in health and disease*²² twierdzi, iż analiza ryzyka przeprowadzona w oparciu o wymienione grupy danych pozwala podzielić populację na trzy grupy:

- do pierwszej będą należeć jednostki, u których ryzyko zachorowania nie przekracza ryzyka, jakiemu podlega przeciętny przedstawiciel danej populacji,
- do drugiej zalicza się osoby posiadające jednego krewnego pierwszego stopnia, u którego choroba ujawniła się w późnym wieku,
- do trzeciej (grupa wysokiego ryzyka) należą osoby posiadające przynajmniej dwóch krewnych pierwszego stopnia, u których choroba ujawniła się w dowolnym wieku lub przynajmniej jednego krewnego pierwszego stopnia, u którego choroba ujawniła się wcześniej.

²¹ van El, Cornel [2011].

²² Khoury [2003].

Członkom grupy pierwszej należy prezentować standardowe rekomendacje zapobiegawcze; rekomendacje zapobiegawcze dla członków grupy drugiej powinny zostać spersonalizowane; natomiast w przypadku członków ostatniej grupy spersonalizowane rekomendacje powinny obejmować przeprowadzenie testów diagnostycznych.

Reasumując: jeśli chodzi o publiczne finansowanie testów diagnostycznych (przypominam, że zgodnie z przyjętą konwencją chodzi o testy na obecność wariantów genetycznych odpowiedzialnych za choroby monogenowe zarówno wcześnie- jak i późno ujawniające się), to (1) o ile charakteryzują się one ściśle rozumianą użytecznością kliniczną, (2) należy je zapewnić osobom przypisanym – na podstawie wywiadu rodzinnego – do grupy wysokiego ryzyka. Efektywność kosztowa takiej procedury nie może być traktowana jako warunek konieczny refundacji, choć może mieć znaczenie, jeśli ze względu na ilość środków finansowych rzeczywiście nie można zrefundować ich we wszystkich sytuacjach mieszczących się w powyższym dwupunktowym opisie.

4. Testy prewencyjne

Potencjał informacyjny testów genetycznych zazwyczaj wzrasta, jeśli łączy się je z wywiadem rodzinnym; efektywność procedury – terapeutycznej, prewencyjnej – której elementem są testy genetyczne, również wzrasta, jeśli zostaną one skierowane do odpowiednio wyselekcjonowanej grupy pacjentów²³. Dlatego przytoczone właśnie wskazówki dotyczące doboru pacjentów zapewne znajdą zastosowanie nie tylko w odniesieniu do testów diagnostycznych, ale także prewencyjnych. Nie jest natomiast jasne, czy kryteria pozwalające zakwalifikować do publicznego finansowania wybrane testy diagnostyczne, pozostaną w mocy w przypadku testów prewencyjnych. Przypomnę, że dyskusja nad równym dostępem do testów diagnostycznych wyłoniła dwa kryteria identyfikowania testów zasługujących na finansowanie ze źródeł publicznych: użyteczność kliniczną i efektywność kosztową. Już na pierwszy rzut oka widać, iż w przypadku testów prewencyjnych rola kryterium użyteczności klinicznej musi zostać ograniczona. Pozostaje ona co prawda jednym z kryteriów dopuszczenia testów do użytku klinicznego, nie będzie jednak pomocna przy selekcji testów wymagających publicznego finansowania. Użyteczność kliniczna związana z testami prewencyjnymi będzie bowiem oznaczać zazwyczaj szanse na większe korzyści, jakie dana jednostka – dzięki dostępnej wiedzy genetycznej na jej temat – może czerpać z interwencji medycznych skierowanych do ogółu pacjentów ze względu na możliwość

²³ Ensenauer, Michels, Reinke [2005].

dostosowania intensywności szeroko stosowanych zabiegów prewencyjnych do wiedzy o indywidualnym, uwarunkowanym również genetycznie, poziomie ryzyka²⁴. O równym dostępie do testów diagnostycznych miała natomiast decydować wąsko rozumiana użyteczność kliniczna, którą – na obecnym etapie rozwoju medycyny – trudno przypisać testom prewencyjnym.

Chociaż kwestia przydatności użyteczności klinicznej w rozważaniach nad refundacją testów prewencyjnych została właściwie rozstrzygnięta, warto zauważyć, że para kryteriów użyteczność kliniczna/ efektywność kosztowa wskazuje na dwie możliwe płaszczyzny oceny szeroko rozumianej przydatności testów. Użyteczność kliniczna – zwłaszcza najściślej interpretowana, a o taką interpretację przecież chodziło w przypadku testów diagnostycznych – symbolizuje zyski po stronie poddawanej testowi jednostki. To pacjent może odnieść korzyść kliniczną, to jego stan zdrowia może ulec poprawie itp. Można naturalnie wskazać także ewentualne zyski na płaszczyźnie ponadindywidualnej – np. świadome decyzje reprodukcyjne, udział w opracowaniu „rodzinnej historii chorobowej” – niemniej są to zyski wtórne, nie mają bowiem znaczenia dla (nie)obecności użyteczności klinicznej. Mamy tu więc do czynienia z korzyścią realizowaną na płaszczyźnie jednostkowej. Należy wyraźnie zaznaczyć, że nie chodzi tu o zaspokajanie subiektywnych preferencji poszczególnych jednostek; mechanizm doboru pacjentów, którym należy zapewnić dostęp do testów genetycznych, gwarantuje związek podejmowanych działań z realizacją rzeczywistych potrzeb zdrowotnych. Natomiast efektywność kosztowa odzwierciedla rachunek zysków i strat prowadzony na płaszczyźnie społecznej: chodzi o właściwą, zadowalającą lub najbardziej zadowalającą relację korzyści zdrowotnych – w skali społecznej – do poniesionych nakładów finansowych. O ile w przypadku testów diagnostycznych znaczenie perspektywy społecznej, czy też populacyjnej, jest w zasadzie marginalne (vide rekomendacje Europejskiego Stowarzyszenia Genetyki Człowieka²⁵), o tyle zdecydowanie wzrasta ono w kontekście testów prewencyjnych. Publiczne zasoby finansowe są lokowane w programach prewencyjnych przynoszących możliwie dużą korzyść populacyjną, które mają zazwyczaj bardzo ograniczone znaczenie z punktu widzenia dobra poszczególnych jednostek (paradoks prewencji)²⁶.

Ponieważ czynniki ryzyka istotne z populacyjnego punktu widzenia różnią się od czynników ryzyka istotnych w indywidualnych przypadkach, nawet bardzo poważny składnik indywidualnego ryzyka nie musi być priorytetem z punktu

²⁴ Scheuner, Rotter [2006].

²⁵ van El, Cornel [2011].

²⁶ Rose [2007]; Grosse, Kohury [2006].

tu widzenia finansowanych przez państwo programów prewencyjnych. Gwarantowany dostęp do testów prewencyjnych nie będzie wart nakładów ze środków publicznych, jeśli poszukiwany wariant genetyczny występuje rzadko lub rzadko – w stosunku do ogólnej liczby zachorowań – współwarunkuje wystąpienie choroby wieloczynnikowej, bądź też brak efektywnej kosztowo procedury, którą można by wdrożyć w razie uzyskania pozytywnego wyniku testu. Dobrym przykładem testu genetycznego mogącego przynieść korzyści na płaszczyźnie jednostkowej, ale już niekoniecznie populacyjnej jest test na obecność mutacji genu *BRCA1*: nawet jeśli udałoby się zapobiec rakowi piersi u wszystkich kobiet z tą mutacją, rak piersi pozostanie równie poważnym problemem populacyjnym, ponieważ większość zachorowań nie ma związku z dającymi się zidentyfikować predyspozycjami genetycznymi (w każdym razie zgodnie z obecnym stanem wiedzy)²⁷.

4.1. TESTY PREDYSPOZYCYJNE

Autorzy przywołanego już tekstu *Quantifying the health benefits of genetic tests: The importance of a population perspective*²⁸ dostrzegają konieczność rozwinięcia programów testów skoncentrowanych na przyszłej podatności na choroby. Miałyby one potwierdzać lub wykluczać obecność kilku genetycznych polimorfizmów, które mogą mieć znaczenie dla biologicznego rozwoju choroby lub metabolizowana pewnych środków farmakologicznych. Zasadnicze znaczenie ma oczywiście sposób selekcji testów, które mogłyby zostać włączone do takich programów. W odróżnieniu od całkiem konkretnych ustaleń dotyczących publicznego finansowania testów diagnostycznych, dyskusja na temat testów prewencyjnych przebiega na wyższym poziomie ogólności i dotyczy raczej analiz, których przeprowadzenie miałyby umożliwić wyłonienie testów predyspozycyjnych zasługujących na refundację (jeśli chodzi o testy na nosicielstwo, to wzmiance w *Review of Ethical Issues in Medical Genetics. Report of Consultants to WHO*²⁹ nie towarzyszy żadna dyskusja). Różnica ta wynika zapewne stąd, iż refundacja testów predyspozycyjnych jest traktowana – zapewne słusznie – jako swego rodzaju luksus, na który stać wyłącznie kraje najbogatsze³⁰ i to dopiero wtedy, gdy z powodzeniem uporano się z problemem dostępności testów diagnostycznych.

Schemat postępowania, który należy stosować przy projektowaniu programów prewencyjnych można zrekonstruować w oparciu o teksty autorstwa

²⁷ Burris, Gostin [2007].

²⁸ Khoury, Jones, Grosse [2006].

²⁹ Wertz, Fletcher, Berg [2003].

³⁰ van El, Cornel [2011].

M.J. Khoury'ego i zmiennego grona jego współpracowników³¹. Etap wstępny wymaga przeprowadzenia trzech typów analiz:

- (1) znaczenia czynnika genetycznego oraz interakcji między czynnikiem genetycznym a środowiskiem dla zdrowia publicznego,
- (2) ekonomicznych, społecznych, etycznych i psychologicznych następstw testów wobec informacyjnych i komunikacyjnych potrzeb społeczności,
- (3) czynników, które wpływają na zapewnienie i wykorzystanie odpowiedniej jakości testów i usług genetycznych³².

Przy założeniu, że istnieje odpowiednia infrastruktura gwarantująca wysoką jakość i właściwe wykorzystanie testów (ad 3) oraz wiarygodne dane świadczące o tym, iż projektowany program wpisuje się w informacyjne potrzeby populacji (ad 2), należy ustalić, w jaki sposób wykrywanie czynnika genetycznego współwarunkującego wystąpienie choroby wpłynie na zdrowie populacji. Informacje uzyskiwane dzięki testom mogą być wykorzystywane w działaniach prewencyjnych:

- (a) pierwszego stopnia, obejmujących wykorzystywanie genetycznych profili ryzyka do manipulowania czynnikami środowiskowymi,
- (b) drugiego stopnia, obejmujących przeprowadzanie regularnych badań profilaktycznych umożliwiających wczesne zdiagnozowanie niektórych chorób wieloczynnikowych,
- (c) trzeciego stopnia, obejmujących wykorzystanie testów farmakogenetycznych w celu dobrania właściwego leczenia farmakologicznego lub ustalenia właściwych dawek leków.

Na poziomie populacyjnym korzyści zdrowotne płynące z wymienionych interwencji powinny być określone w odniesieniu do danych na temat redukcji ryzyka zachorowania bądź zgonu uzyskanej dzięki ich wdrożeniu, w stosunku do redukcji ryzyka uzyskanej dzięki wdrożeniu interwencji ogólnych, genetycznie niesprofilowanych. Wartość, o którą chodzi, to różnica pomiędzy poziomem ryzyka stanowiącym efekt interwencji ogólnych, a poziomem ryzyka stanowiącym efekt interwencji dostosowanych do wyników testów. Należy oczywiście pamiętać, iż elementem niezbywalnym będzie tu analiza kosztów, jakie należałoby zaangażować, aby wartość ta była wartością dodatnią. Krótko rzecz ujmując, społeczną przydatność testów prewencyjnych – w sprzyjających ekonomicznie warunkach

³¹ Por. zwłaszcza: Khoury et al. [2002] oraz Khoury, Jones, Grosse [2006].

³² Khoury et al. [2002].

uprawdopodobniających możliwość ich finansowania ze źródeł publicznych – należy ustalać w oparciu o (1) informacje na temat uciążliwości zdrowotnych, którym zapobieżono (jednostka: QALY) oraz (2) danych na temat efektywności kosztowej wdrożonych procedur (jednostka: koszt 1. QUALY)³³.

4.2. TESTY NA NOSICIELSTWO

Dyskusje nad możliwością publicznego finansowania wybranych testów predyspozycyjnych zatrzymują się na etapie wskazania danych, których analiza miałaby stanowić punkt wyjścia dla dalszych rozważań społecznej przydatności poszczególnych testów tego typu. Jeśli chodzi o testy na nosicielstwo – zakwalifikowane przeze mnie jako odmiana testów prewencyjnych – brak nawet tak ogólnych wskazówek. Warto przypomnieć, że podstawowym celem przeprowadzania testów na nosicielstwo jest możliwość podejmowania świadomych decyzji reprodukcyjnych; w szczególności: decyzji o (nie)posiadaniu biologicznego potomstwa, doborze odpowiedniego pod względem genetycznym partnera, wykorzystaniu technik wspomagających reprodukcję (w przypadku IVF obejmujących selekcję preimplantacyjną), przeprowadzaniu prenatalnych testów diagnostycznych dających możliwość usuwania płodów będących chorymi homozygotami. Jak już wspominałam, postulat zagwarantowania równego dostępu do tego typu procedur zawarty w *Review of Ethical Issues in Medical Genetics. Report of Consultants to WHO*³⁴ nie został poparty praktycznie żadnymi argumentami. Autorzy przeglądu wspominają co prawda o obowiązku respektowania zasady wolnego wyboru np. w kwestii (nie)posiadania obciążonego genetycznie potomstwa, trudno to jednak uznać za argument rozstrzygający, zwłaszcza kiedy pytamy o możliwość przeznaczania środków publicznych na tego typu testy. Nie negując prawa do swobody reprodukcyjnej, należy zauważyć, że jakiegokolwiek decyzje dotyczące ich refundacji – w tym próby zastosowania procedur rekomendowanych w przypadku testów predyspozycyjnych – musiałyby zostać poprzedzone rozstrzygnięciem kilku zasadniczych wątpliwości. Ponieważ ich systematyczna analiza wymagałaby osobnego artykułu (być może nie jednego), ograniczę się do wyliczenia tych najbardziej oczywistych:

- czy istnieją granice autonomii reprodukcyjnej?
- czy zapobieganie urodzeniom osób (potencjalnie) chorych/upośledzonych, względnie bardziej podatnych na choroby/upośledzenia mieści się w akceptowalnym zakresie działań prewencyjnych?

³³ Khoury, Jones, Grosse [2006].

³⁴ Wertz, Fletcher, Berg [2003].

- czy właściwe będzie szacowanie spodziewanej redukcji ryzyka w odniesieniu do liczby przeprowadzonych aborcji?

Zaznaczam, iż nie podważam tu zasadności wprowadzania testów na nosicielstwo do użytku klinicznego; twierdzę jedynie, że prezentacja odpowiednio uargumentowanego stanowiska dotyczącego ich ewentualnej refundacji wymaga osobnej, obszernej analizy. W tym miejscu można jedynie stwierdzić, iż w tych systemach publicznej opieki zdrowotnej, w których zakłada się refundację zapłodnienia pozaustrojowego, testy na nosicielstwo – traktowane jako etap przygotowawczy IVF – również powinny być refundowane.

5. Programy przesiewowe

Zgodnie ze sformułowaną przez R. Chadwick definicją badania przesiewowe mają na celu „[u]stalenie powszechności występowania pewnego genu w asymptotycznej populacji lub grupie populacyjnej, w sytuacji, gdy nie ma [szczególnych] powodów by przypuszczać, że którykolwiek z jej członków poszukiwany gen posiada”³⁵. Jest rzeczą oczywistą, iż koszt udziału w tego typu badaniach nie może obciążać uczestników, musi być ponoszony przez „projektodawców”. W niejednokrotnie przywoływanym tekście *Review of Ethical Issues in Medical Genetics. Report of Consultants to WHO*³⁶ zaleca się wdrażanie programów badań przesiewowych obejmujących poddawanie noworodków obowiązkowym testom diagnozującym choroby uleczalne. Szczegółowe rekomendacje WHO mówią o obowiązku wprowadzania tego typu badań w następujących okolicznościach:

1. Choroba stanowi poważny problem zdrowotny dla jednostki, rodziny i społeczeństwa.
2. Znany jest naturalny przebieg choroby.
3. W początkowym przebiegu choroby występuje okres bezobjawowy.
4. Dostępny jest odpowiedni, powszechnie akceptowany test przesiewowy.
5. Dostępne są testy umożliwiające weryfikację rozpoznania oraz zasady postępowania z chorymi.
6. Opracowane są odpowiednie zasady postępowania leczniczego, pozytywnie modyfikującego naturalny przebieg choroby³⁷.

³⁵ Chadwick [1998] s. 445.

³⁶ Wertz, Fletcher, Berg [2003].

³⁷ MZ-DPZ [2009] s. 6.

Innymi słowy, programy badań przesiewowych noworodków są uzasadnione, jeśli uwarunkowana genetycznie choroba jest stosunkowo rozpowszechniona, trudno ją zdiagnozować w oparciu o objawy, istnieje skuteczna terapia zapobiegająca wystąpieniu objawów klinicznych, a jej powodzenie zależy od niemal natychmiastowego wdrożenia³⁸. Tak sformułowane rekomendacje nie tylko wskazują *kryteria doboru* tekstów, które mogą zostać włączone do programów przesiewowych, ale całkiem konkretnie określają również *charakter* owych testów. Niejednokrotnie programy przesiewowe utożsamia się z programami prewencyjnymi, co w zasadzie jest stwierdzeniem prawdziwym, choć nie dość precyzyjnym, ponieważ nie zawiera informacji o charakterze przeprowadzanych testów. Nazwa „badanie przesiewowe” określa wyłącznie mechanizm doboru pacjentów (przynależność populacyjna); programy przesiewowe mogą dotyczyć zarówno testów diagnostycznych, jak i prewencyjnych. Rekomendacje WHO wskazują jednoznacznie na obowiązek wdrażania programów przesiewowych obejmujących wybrane testy diagnostyczne. Pierwszym kryterium wyboru jest ściśle rozumiana użyteczność kliniczna; jednak w odróżnieniu od pozostałych testów diagnostycznych, użyteczność kliniczna testów przeprowadzanych w ramach badań przesiewowych została opatrzona dwoma zastrzeżeniami: po pierwsze, skuteczność terapii zależy od niemal natychmiastowego jej wdrożenia, obecności genu chorobowego nie można wiarygodnie ustalić na podstawie objawów klinicznych, a błędne objęcie zabiegami noworodków nieposiadających genu chorobowego ma dewastujący wpływ na ich zdrowie. Po drugie zaś, choroba stanowi „poważny problem zdrowotny dla jednostki, rodziny i społeczeństwa”; programy testów przesiewowych powinny zatem dotyczyć chorób genetycznych stanowiących problem w wymiarze społecznym. Użyteczność kliniczna testów diagnostycznych identyfikujących rzadkie choroby genetyczne nie będzie więc stanowić wystarczającej racji przemawiającej za włączeniem owych testów do programów przesiewowych (nawet, jeśli skuteczność terapii zależy od niemal natychmiastowego jej wdrożenia), choroby rzadkie nie stanowią bowiem problemu zdrowotnego na poziomie społecznym (mam tu na myśli oczywiście poszczególne jednostki chorobowe, a nie kwestię „finansowania terapii chorób rzadkich”, która niewątpliwie jest problemem społecznym).

Zastrzeżenie dotyczące społecznego wymiaru problemu zdrowotnego związanego z konkretną chorobą genetyczną pozwala na płynne przejście do drugiego kryterium wyboru programów przesiewowych – efektywności kosztowej. Pojawiała się ona już w przypadku dyskusji nad refundacją testów diagnostycz-

³⁸ Za: MZ-DPZ [2009] s. 6; por. również: Burke et al. [2002]; Burris, Gostin [2007].

nych, jednak z zastrzeżeniem, iż jej (nie)obecność nie może definitywnie wyznaczać zakresu refundacji. W przypadku testów diagnostycznych przeprowadzanych w ramach programów przesiewowych, jej status nie tylko zrównuje się ze statusem użyteczności klinicznej, jej (nie)obecność staje się bowiem de facto racją rozstrzygającą, jeśli chodzi o (nie)finansowanie poszczególnych badań przesiewowych³⁹. Znaczenie przypisywane efektywności kosztowej przy projektowaniu badań przesiewowych doskonale widać w opracowanym przez Ministerstwo Zdrowia - Departament Polityki Zdrowotnej dokumencie *Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2009–2014*⁴⁰, gdzie wśród (trzech) celów ogólnych prowadzenia tego typu badań wymienia się „[o]bniżenie kosztów leczenia i opieki nad dziećmi z chorobami wrodzonymi”⁴¹. W Polsce 100% noworodków jest objętych badaniami przesiewowymi na obecność genów odpowiedzialnych za fenyloketonurię oraz wrodzoną niedoczynność tarczycy. Autorzy dokumentu formułują następującą opinię na temat ich powodzenia:

Efekt społeczny i korzyść ekonomiczna przeprowadzonych badań jest niekwestionowana. Koszt wykrycia jednego dziecka chorego w badaniu przesiewowym odpowiada kosztom utrzymania osoby z niepełnosprawnością intelektualną w zakładzie opieki przez okres 2–3 lat⁴².

Reasumując: patrząc realistycznie, z publicznych funduszy mogą być finansowane wyłącznie badania przesiewowe noworodków obejmujące testy diagnostyczne. Spośród testów diagnostycznych do programów przesiewowych powinny zostać zakwalifikowane te, które charakteryzują się ściśle rozumianą użytecznością kliniczną opatrzoną dwoma zastrzeżeniami (warunek natychmiastowego wdrożenia terapii oraz warunek „społecznego problemu zdrowotnego”), o ile przeprowadzanie owych testów „w trybie przesiewowym” rzeczywiście obniży koszty terapii i opieki nad osobami z chorobami monogenowymi.

Na zakończenie chciałam zaznaczyć, iż ustalenia dotyczące finansowania testów diagnostycznych (czy to w ramach indywidualnych rekomendacji, czy też w ramach projektów przesiewowych) ze środków publicznych nie dotyczą badań prenatalnych. Powód jest dość oczywisty: w przypadku testów diagnostycznych szczególną rolę odgrywa użyteczność kliniczna, a właściwie jedyną interwencją, jaką można podjąć wobec pozytywnego wyniku testu prenatalnego jest aborcja.

³⁹ Ibidem.

⁴⁰ MZ-DPZ [2009].

⁴¹ Ibidem, s. 8.

⁴² Ibidem, s. 2.

Relacja aborcji do użyteczności klinicznej to kolejna kwestia „do rozważenia”, którą należy dołączyć do zagadnień wymienionych w części poświęconej badaniom na nosicielstwo. Niepełną odpowiedź na pytanie, czy należy refundować wybrane diagnostyczne testy prenatalne można sformułować w odniesieniu do konkretnych regulacji prawnych: skoro prawo zezwala na usunięcie płodu, jeśli „badania prenatalne lub inne przesłanki medyczne wskazują na duże prawdopodobieństwo ciężkiego i nieodwracalnego upośledzenia płodu albo nieuleczalnej choroby zagrażającej jego życiu”⁴³, refundowane powinny być testy diagnozujące anomalie genetyczne wywołujące „ciężkie i nieodwracalne upośledzenie płodu” lub nieuleczalne choroby zagrażające jego życiu (oczywiście należałoby wcześniej zdefiniować zjawisko ciężkiego upośledzenia oraz choroby zagrażającej życiu). To, czy testy te powinny stanowić element programów przesiewowych jest kwestią dalszą i bardziej kontrowersyjną⁴⁴.

6. Wnioski

W paragrafie pierwszym, zaproponowałam ograniczenie systematyzacji testów aspirujących do refundacji, do dwóch grup: diagnostycznych i prewencyjnych. Rozważania dotyczące testów diagnostycznych, doprowadziły do wniosku, iż kryteriami decydującymi o ich refundacji są wąsko interpretowana użyteczność kliniczna oraz efektywność kosztowa, której znaczenie okazało się w tym przy-

⁴³ Ustawa o planowaniu rodziny, ochronie płodu ludzkiego i warunkach dopuszczalności przerywania ciąży.

⁴⁴ Por np. Clarke [1998]. Nie widząc możliwości rzetelnego przeanalizowania tego zagadnienia w bieżącym tekście, chciałam jedynie na marginesie zwrócić uwagę, iż w dokumencie *Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2009–2014* Departament Polityki Zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia błędnie przyznaje się do finansowania prenatalnych badań przesiewowych:

Przesiewowe badania prenatalne

Diagnostyka prenatalna mukowiscydozy dotyczy rodzin, w których choroba ta wystąpiła.

Badanie polega na oznaczaniu dwu mutacji CFTR w komórkach płodu (amniocenteza) lub kosmówki (biopsja) albo na porównawczej analizie DNA komórek płodu i chorego członka rodziny. Badanie przeprowadza się:

- U rodziców, którzy mają już dziecko chore na CF
- Jeżeli podczas rutynowego badania ultrasonograficznego u płodu stwierdzono hiperechogeniczność jelita i wysunięto podejrzenie niedrożności smółkowej.
- Jeżeli u obojga rodziców wykryto nosicielstwo mutacji CFTR.

Łatwo zauważyć, że opisane powyżej testy niewątpliwie są testami diagnostycznymi, natomiast na pewno nie są elementem badań przesiewowych; kryterium doboru testowanych płodów nie jest przynależność populacyjna (matek), ale rezultaty wywiadu rodzinnego i analizy rodzinnej historii chorobowej (por. MZ-DPZ [2009] s. 87).

padku dość ograniczone (brak ewidentnej efektywności kosztowej nie powinien wykluczać możliwości publicznego finansowania testu). Należy pamiętać, iż ustalenia te dotyczą wyłącznie testów diagnostycznych przeprowadzanych w ramach zindywidualizowanych rekomendacji skierowanych do pacjentów wyselekcjonowanych na podstawie wywiadu rodzinnego i analizy rodzinnej historii choroby. W przypadku testów diagnostycznych stanowiących element programów badań przesiewowych efektywność kosztowa staje się przynajmniej równorzędnym kryterium decydującym o zasadności ich wdrażania, a ściśle rozumiana użyteczność kliniczna testu zostaje obudowana dodatkowymi zastrzeżeniami (konieczność natychmiastowego wdrożenia terapii i społeczny wymiar obciążeń związanych z chorobą genetyczną). Ustalenia dotyczące zasad refundacji testów prewencyjnych nie były tak konkretne; jeśli chodzi o testy na nosicielstwo, to wszelkie próby ustalenia zasad ich refundacji musiałyby zostać poprzedzone odrębną analizą rozstrzygającą kilka zasadniczych, wskazanych w tekście, wątpliwości etycznych. Natomiast w przypadku testów predyspozycyjnych udało się nie tyle wyłonić kryteria refundacji, co raczej wskazać na analizy, których przeprowadzenie stanowiłoby warunek ich wyłonienia (analiza obciążeń zdrowotnych – w skali społecznej – którym można by zapobiec oraz analiza efektywności kosztowej wdrożonych procedur). Nie ulega wątpliwości, iż kwestia zapewnienia równego dostępu do wybranych testów genetycznych zasługuje na obszerniejszą dyskusję, a zwłaszcza na wnikliwe rozważenie wymaganych, dopuszczalnych i niedopuszczalnych celów, których realizacji może służyć genetyka kliniczna.

Bibliografia

- Burke et al. [2002] – W. Burke, D. Atkins, M. Gwinn, A. Guttmacher, J. Haddow, J. Lau, G. Palomaki, N. Press, C.S. Richards, L. Wideroff, G.L. Wiesner, *Genetic Test Evaluation: Information Needs of Clinicians, Policy Makers, and Public*, „American Journal of Epidemiology” 156 (4) 2002, s. 331–318.
- Burris, Gostin [2007] – Scott Burris, Lawrence O. Gostin, *Genetic Screening from a Public Health Perspective*, [w:] *Public Health Ethics. Theory, Policy, and Practice*, R. Bayer, L.O. Gostin, B. Jennings, B. Steinbock (eds.), Oxford University Press 2007, s. 357–367.
- Chadwick [1998] – Ruth Chadwick, *Genetic Screening*, [w:] *Encyclopedia of Applied Ethics*, Vol. 2, Academic Press, 1998, s. 445–449.
- Clarke [1998] – Angus Clarke, *Genetic Counseling*, [w:] *Encyclopaedia of Applied Ethics*, Vol. 2, Academic Press, 1998, s. 391–405.
- Dryła [2014] – Olga Dryła, *Informacyjny aspekt testów genetycznych – przegląd zagadnień*, „Diametros” (42) 2014, s. 29–56.

- Ensenauer, Michels, Reinke [2005] – R.E. Ensenauer, V.V. Michels, S.S. Reinke, *Genetic Testing: Practical, Ethical, and Counseling Considerations*, „Mayo Clinic Proceedings” 80 (1) 2005, s. 63–73.
- Grosse, Kohury [2006] – S.D. Grosse, M.J. Khoury, *What is the clinical utility of genetic testing?*, „Genetics in Medicine” 8 (7) 2006, s. 448–450.
- Khoury [2003] – Muin J. Khoury, *Genetics and genomics in practice: The continuum from genetic disease to genetic information in health and disease*, „Genetics in Medicine” 5 (4) 2003, s. 261–268.
- Khoury et al. [2002] – Muin J. Khoury, James F. Thrasher, Wylie Burke, Elizabeth A. Gettig, Fred Fridinger, Richard Jackson, *Challenges in Communicating Genetics: A Public Health Approach*, [w:] *Public Health Law and Ethics. A Reader*, Lawrence O. Gostin (ed.), University of California Press, 2002, s. 475–479.
- Khoury, Jones, Grosse [2006] – M.J. Khoury, K. Jones, S.D. Grosse, *Quantifying the health benefits of genetic tests: The importance of a population perspective*, „Genetics in Medicine” 8 (3) 2006, s. 191–195.
- Kroese et al. [2007] – M. Kroese, R.L. Zimmern, P. Farndon, F. Stewart, J. Wittaker, *How can genetic tests be evaluated for clinical use? Experience of UK Genetic Testing Network*, „European Journal of Human Genetic” 2007, ss. 1–5.
- MZ-DPZ [2009] – Ministerstwo Zdrowia – Departament Polityki Zdrowotnej, *Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2009–2014*, Warszawa 2009.
- Rose [2007] – Geoffrey Rose, *Sick Individuals and Sick Populations*, [w:] *Public Health Ethics. Theory, Policy, and Practice*, R. Bayer, L.O. Gostin, B. Jennings, B. Steinbock (eds.), Oxford University Press 2007, s. 33–43.
- Scheuner, Rotter [2006] – M.T. Scheuner, J.I. Rotter, *Quantifying the health benefits of genetic tests: A clinical perspective*, „Genetics in Medicine” 8 (3) 2006, s. 141–142.
- Szewczyk [2009] – Kazimierz Szewczyk, *Bioetyka, t. 2: Pacjent w systemie opieki zdrowotnej*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2009.
- van El, Cornel [2011] – C.G. van El, M.C. Cornel, *Genetic testing and common disorders in a public health framework. Recommendations of the European Society of Human Genetics*, „European Journal of Human Genetics” (19) 2011, s. 377–381.
- Wertz, Fletcher, Berg [2003] – D.C. Wertz, J.C. Fletcher, K. Berg, *Review of Ethical Issues in Medical Genetics. Report of Consultants to WHO*, WHO, 2003.