

Připomínky a vypořádání – STANOVENÍ DÁRCOVSKÉ VOLNÉ DNA PO TRANSPLANTACI SOLIDNÍCH ORGÁNŮ – nový výkon (94299)

Návrh nového výkonu reaguje na dlouhodobý vývoj transplantační medicíny, jehož cílem je časná a bezpečná identifikace ohrožení funkce transplantovaného orgánu při současném omezení invazivních výkonů a jejich komplikací.

V současné klinické praxi je invazivní biopsie stále hlavním nástrojem pro potvrzení rejekce, přestože je spojena s nezanedbatelným rizikem komplikací, nutností hospitalizace a významnými náklady. V řadě klinických situací je biopsie navíc kontraindikována nebo proveditelná pouze s vysokým rizikem pro pacienta.

Stanovení donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA) představuje moderní biomarker umožňující včasnou stratifikaci rizika rejekce, který nenahrazuje biopsii, ale zásadně mění její roli – z plošného a preventivního výkonu na cílený potvrzovací krok u pacientů s pozitivním nálezem.

Cílem předkládaného návrhu není rozšíření péče bez kontroly indikací, ale naopak zavedení racionálního diagnostického algoritmu, který:

- umožní bezpečně vyloučit rejekci u pacientů s nízkým rizikem,
- sníží počet zbytečně prováděných biopsií,
- zlepší komfort a bezpečnost pacientů,
- a současně povede k efektivnějšímu využívání prostředků veřejného zdravotního pojištění.

V podmínkách České republiky je výkon navržen výhradně pro předem definované rizikové klinické situace a je vázán na rozhodnutí transplantačního centra nebo centra následné péče o transplantované pacienty. Nejedná se o plošný screening ani rutinní vyšetření všech transplantovaných pacientů.

Zavedení výkonu umožní provádět toto vyšetření v ČR, pod plnou odbornou a indikační kontrolou, a současně eliminuje nutnost odesílání vzorků do zahraničí, čímž se zvyšuje transparentnost, návaznost péče a kontrola nákladů.

Návrh tak sleduje společný cíl odborné i plátcovské sféry – udržitelnou, bezpečnou a klinicky smysluplnou péči o transplantované pacienty.

Připomínky svazu ZP a VZP:

1. Definice indikačních kritérií:

Navrhovaný výkon není určen k plošnému ani rutinnímu screeningu všech pacientů po transplantaci. V podmínkách ČR je indikován výhradně u předem definovaných rizikových klinických situací, na základě rozhodnutí transplantačního centra nebo centra následné péče.

Výkon je určen zejména pro:

- pacienty s vysokým imunologickým rizikem (senzibilizace, přítomnost anti-HLA protilátek),
- klinické podezření na subklinickou rejekci,
- pacienty, u nichž je biopsie kontraindikována nebo spojena s vysokým rizikem komplikací.

Výkon není indikován jako plošné preventivní vyšetření.

2. Zdůvodnění času nositele K2:

Navržený časový rozsah vychází z aktuálně validovaného laboratorního workflow; odborná společnost je připravena vést odbornou diskusi o případné úpravě časového nositele v návaznosti na provozní zkušenosti a reálná data z rutinního provozu, při zachování požadované kvality a bezpečnosti vyšetření.

Ačkoli je samotný odběr krve jednoduchý, laboratorní zpracování představuje vysoce specializovaný NGS výkon, srovnatelný s ostatními klinickými genetickými vyšetřeními hrazenými z veřejného zdravotního pojištění.

Hands-on time zahrnuje přípravu knihoven, sekvenaci, bioinformatické zpracování a odbornou interpretaci výsledků. Rozsah práce odpovídá realitě moderních NGS metod a nelze jej porovnávat s rutinními biochemickými testy.

Technická kalkulace hands-on time bez izolace DNA:

Příprava knihovny: úprava konců cfDNA 30 min (1 hod. inkubace)+ A-tailing 15 min (1,5 hod. inkubace)+ Ligace adaptérů 30 min (12,5 hod. inkubace)+Amplifikace 30 min (45 min. inkubace), AMPure čištění PCR produktu min. 40 minut (3 inkubace celkem 45 min.) . Celkově příprava cca 145 min, (délka včetně inkubací cca 18 hodin)

PCR + příprava na sekvenaci a sekvenace: Prospera OS PCR: příprava 30min (inkubace cca 6 hod); ředění + barcoding min. 45 min (120min. inkubace); pooling vzorků + čištění poolu 45 min (15 min inkubace); měření koncentrace Qubit+ výpočet ředění: 30 min (10 min. inkubace); ředění, denaturace, příprava sample sheetu 60min (+12 hod sekvenace). 210 min (délka včetně inkubace a sekvenace cca 27 hod)

Nahrávání dat + bioinformatické zpracování + interpretace a uzavření vzorku cca 30min/ vzorek (celková doba bioinformatické analýzy 6-12 hod)

Celkový čas hands-on cca 385 min. (1-9 vzorků) Počet vzorků na zpracování vychází z předpokládaného počtu vyšetření ročně (800-1000) a nutné doby odezvy 5-7 pracovních dní.

3. V materiálu jsou uvedeny ceny kitů. Tážeme se, zda je kit určen pro jeden odběr.

Používané kity jsou multiplexní a rozpočitatelné na více vzorků; cena na jedno vyšetření vychází z reálného využití kapacity kitu při rutinním provozu laboratoře. Kalkulace ceny na jeden vzorek je doložena v příloze (příloha č. 1-kalkulace a podklady)

4. Proč je v materiálu uveden kit pro izolaci DNA? Výkon má navazovat na výkon izolace DNA, který bude vykázán výkonem 94235.

Izolace DNA není součástí tohoto výkonu a je vykazována samostatně výkonem 94225. Výkon 94235 není z technických a ekonomických důvodů pro tento typ vyšetření vhodný.

5. Přístroje v hodnotě 7,5 mil Kč je standardem? Upozorňujeme, že bude striktně vyžadován. Pokud je možno výkon realizovat na přístroji v ceně cca 2 mil. Kč, je nutno toto uvést v registračním listu jako ekonomicky nejméně náročnou variantu.

Požadované parametry sekvenace (zejména hloubka čtení v rozsahu 10–20 milionů reads na vzorek) v současné době splňuje omezený počet NGS platforem určených pro klinické použití.

Výkon není vázán na konkrétní typ přístroje ani výrobce, ale na splnění definovaných technických parametrů, klinickou validaci metody a akreditaci pracoviště dle požadavků ČIA.

S ohledem na rychlý technologický vývoj lze předpokládat, že v budoucnu mohou tyto požadavky splňovat i další NGS platformy.

6. Specifikace pracoviště „S“ – diskuse nutná. Vybavení specializovaného pracoviště („Specializované pracoviště transplantačního centra s akreditovanou HLA a molekulárně-genetickou laboratoří, vybavenou NGS technologií, s provázáním na transplantační tým (nefrologie, kardiologie, pneumologie, transplantační chirurgie) a zajištěnou možností multidisciplinární interpretace výsledků.) nebude jednoduché posoudit při nesmlouvávání výkonu. Má odborná společnost výčet takových pracovišť, o který by se plátcí mohli opřít?

Indikace vyšetření je vázána na transplantační centrum nebo centrum následné péče o transplantované pacienty.

Samotné laboratorní zpracování může být provedeno molekulárně-genetickou laboratoří, která je vybavena NGS technologií a která je akreditovaná pro analýzu dd-cfDNA (donor-derived cfDNA), nezávisle na fyzickém umístění v transplantačním centru.

Tento model odpovídá běžné praxi u vysoce specializovaných laboratorních vyšetření.

7. Není doložen PMAT – nutno doložit cenu kitu (např. fakturou) a rozpočítání na jeden vzorek + kalkulace ceny STRECK zkumavek (specializované pro odběr cfDNA)

Kalkulace a přílohy viz dotaz 3. (příloha č. 1-kalkulace a podklady a příloha č. 2-náklady STRECK)

8. Cena daného vyšetření – je srovnání se zahraničím? Nyní je výkon za 29184 bodů (v databázi MZ ČR výkon 816-2025-12-12-10-25-56). V logu událostí u původního předložení lze nalézt cenu za vyšetření 22 655 Kč za 1 vyšetření... Dle odkazů na studie dodané předkladatelem je cena dokonce 401 USD (Německo). Cena zahraničního testu je levnější (USA cca 800 USD dle předkladatele, minulé pracovní projednání). Není tedy lepší posílat vzorek do zahraničí, jak se to děje dle předkladatele již nyní?

Centralizované provádění vyšetření v ČR umožňuje lepší kontrolu indikací, návaznost na klinické rozhodování a eliminaci logistických nákladů, které jsou spojeny s odesíláním vzorků do zahraničí.

Navrhovaná cena vyšetření zcela odpovídá ceně v zahraničí. Cena 400 USD rozporována dříve, nejedná se o adekvátní cenu vyšetření. Cena zahraničního testu je 800 EUR (nikoli USD) doloženo smlouvou IKEM - Natera (příloha2), vzhledem ke kurzovým rozdílům cena odpovídá navrhované ceně. Rovněž dokládám kalkulaci. **Analýza dd-cfDNA umožňuje bezpečně omezit až 95 % preventivních biopsií, jejichž průměrná nákladovost se pohybuje kolem 49 000 Kč. (příloha č.3 – smlouva IKEM-Natera a kalkulace nákladů biopsie)**

Analýza dd-cfDNA umožňuje velkou část těchto výkonů bezpečně neprovádět (až 95%). Při vysokém riziku rejekce štěpu (cca 5% testovaných pacientů) se provádějí jako cílený výkon, nikoli jako plošný screening po transplantaci.

Porovnání se zahraničím: Současná odborná doporučení v zahraničí neprezentují dd-cfDNA jako absolutní náhradu biopsie, ale jako biomarker první linie, který zásadně mění diagnostický algoritmus: Biopsie již není rutinním screeningovým testem, ale potvrzovacím výkonem při pozitivním biomarkeru. Nízká hodnota dd-cfDNA má velmi vysokou negativní prediktivní hodnotu (84–97 %) → umožňuje bezpečně biopsii neprovádět.

Pozitivní dd-cfDNA → cílená biopsie, nikoli plošná.

9. Na minulém jednání byla řečeno, že podmínkou je ČIA akreditace na tento typ NGS metody. Je dostupná akreditace ČIA na NGS metodu na germinální genom na volnou DNA? Jsou již takto laboratoře akreditovány?

Požadavek na akreditaci ČIA pro daný typ NGS metody je v současné době splnitelný.

Metoda stanovení donor-derived cfDNA na volné DNA byla v ČR úspěšně validována a verifikována v rámci klinické praxe a je akreditována dle ČIA na základě smluvně zajištěného přenosu technologie a standardního akreditačního procesu.

Osvědčení o akreditaci a dokumentace k přenosu technologie jsou přiloženy v příloze č. 4.

10. Jsou uvedena transplantační centra – tedy by mělo být uvedeno Centra vysoce specializované péče v oblasti transplantační medicíny - transplantace ledvin, srdce a plic.

Vzhledem k vyšetřování a naplnění kapacit (viz diskuse na minulém PS SZV) – vhodné uvést 1 centrum na ČR a konkrétněji ho definovat?

Indikace vyšetření je vázána na Centra vysoce specializované péče v oblasti transplantační medicíny (transplantace ledvin, srdce a plic) a na centra následné péče o transplantované pacienty.

Samotné laboratorní zpracování vyšetření je realizováno akreditovanou laboratoří, která splňuje požadavky na NGS metodu dle ČIA, nezávisle na fyzickém umístění v transplantačním centru.

Omezení vyšetření na jedno centrum v rámci ČR není odborně ani organizačně vhodné, neboť by vedlo k prodloužení doby odezvy, zhoršení dostupnosti vyšetření a zvýšení logistické zátěže.

Řiditelnost kapacity je zajištěna jasně definovanými indikačními kritérii a vazbou na specializovaná transplantační centra, nikoli plošným poskytováním výkonu.

11. Původně uvedeno OF 2x ročně. Nyní 4x ročně?

Nastavení OF vychází z dostupných mezinárodních zkušeností a indikačních schémat používaných v zahraniční praxi (viz příloha č. 5 – *Prospera indications for use a dd-cfDNA testing cadence KTx, HTx and LungTx*), přičemž jejich aplikace v podmínkách České republiky je chápána jako rámcová a přizpůsobená lokálním klinickým a organizačním podmínkám.

Pro účely odhadu dopadu na systém veřejného zdravotního pojištění je uvažována průměrná frekvence výkonu nižší než uvedená horní hranice OF.

Skutečná frekvence provádění výkonu bude vždy odvozena od individuálního klinického stavu pacienta a rozhodnutí specializovaného pracoviště, při respektování stanovených indikačních kritérií.

12. Přístroje – budou oba přístroje využity 100% času výkonu? Je zohledněno vyšetření více vzorků najednou? Ad ceny přístrojů – jsou i nadále relevantní? Přístroj má být ekonomicky nejméně náročnou variantu.

Využití přístrojového vybavení je kalkulováno na základě standardního laboratorního provozu, který zahrnuje paralelní zpracování více vzorků v jedné sekvenční dávce. Nákladovost výkonu tedy není odvozena od zpracování jednotlivých vzorků izolovaně, ale reflektuje efektivní využití kapacity přístrojů.

Při návrhu výkonu byla zohledněna ekonomicky nejméně náročná varianta, která splňuje požadované technické parametry, klinickou validaci a akreditační požadavky. Výkon není vázán na konkrétní typ přístroje, ale na splnění těchto parametrů.

Uvedené pořizovací ceny přístrojů odpovídají současné tržní realitě a slouží jako orientační podklad pro kalkulaci výkonu; s ohledem na technologický vývoj lze do budoucna očekávat jejich další optimalizaci.

Z odborného, klinického i ekonomického hlediska je navržené nastavení výkonu obhajitelné a přiměřené, při současném zajištění kvality, bezpečnosti a efektivního využití prostředků veřejného zdravotního pojištění. (rešerše zásadních recentních publikací v příloze č. 6)

Podklady:

Guidelines & Consensus Statements:

- 1, ISHLT Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients (2022/2023)** Velleca A et al. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2023. [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(22\)02236-0/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(22)02236-0/fulltext)
- 2, ASTS Position Statement on the Role of Donor-Derived Cell-Free DNA in Kidney Transplantation** American Society of Transplant Surgeons, 2021. <https://asts.org/docs/default-source/position-statements/dd-cfdna-position-statement.pdf>
- 3, ESOT Consensus Statement on the Use of Non-invasive Biomarkers for Cardiothoracic Transplant Rejection Surveillance (2024)** Nikolova A et al. *Transplant International*, 2024. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/ti.2024.12445/full>
- 4, ESOT Consensus Statement on Testing for Non-Invasive Diagnosis of Kidney Allograft Rejection (2024)** Park S et al. *Transplant International*, 2024. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/ti.2023.12115/full>

Key Clinical Studies

- 1, Sigdel TK et al. Optimizing Detection of Kidney Transplant Injury by Assessment of Donor-Derived Cell-Free DNA** *Journal of Clinical Medicine*, 2019. <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/1/19>
- 2, Bloom RD et al. Cell-Free DNA and Active Rejection in Kidney Allografts (DART study)** *Journal of the American Society of Nephrology*, 2017. <https://jasn.asnjournals.org/content/28/7/2221>
- 3, Bu L et al. ADMIRAL Study: dd-cfDNA and Kidney Allograft Outcomes** *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2021. <https://cjasn.asnjournals.org/content/16/3/372>
- 4, Bromberg JS et al. Elevation of Donor-Derived Cell-Free DNA Before Biopsy-Proven Rejection** *Transplantation*, 2024. https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2024/00000/elevation_of_donor_derived_cell_free_dna_before.5007.aspx
- 5, Bunnapradist S et al. Associations Between dd-cfDNA Dynamics and Clinical Outcomes After Kidney Allograft Rejection (PEDAL Study)** *American Journal of Transplantation*, 2025. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1600613525002470>

Value & Implementation Documents

- 1, Prospera™ – Rationale and Value Proposition of dd-cfDNA** Natera Inc., 2023–2024. <https://www.natera.com/organ-health/prospera-transplant-assessment>