



ZÁPIS

z 2. zasedání Pracovní skupiny pilotního projektu Časný záchyt familiární hypercholesterolemie

Termín konání: 17. 1. 2019 v čase 14:00 – 16:00

Místo konání: Charvátův sál Interní kliniky 1. LF UK a VFN
U nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Účast: Členové Pracovní skupiny pilotního projektu, členové řešitelského týmu a hosté

Přítomni: M. Vrablík, T. Freiburger, L. Tichý, V. Soška, T. Fait, M. Černý, K. Čillíková, P. Němec
jako hosté: E. Mitvalská, O. Májek

Příští setkání: 16. 4. 2019 ve 13:00 (předběžný termín)
Knihovna sekretariátu 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN
U nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Příloha zápisu: Technická specifikace

PROGRAM

1. Projednání návrhu technické specifikace pro veřejnou zakázku na výběr laboratoře, která bude zajišťovat biochemické a molekulárně genetické vyšetření.
2. Diskuze Pracovní skupiny k realizaci pilotního projektu.



PROJEDNÁVANÉ BODY & DISKUSE

Úvod

1. Doc. Freiburger uvítal všechny přítomné, poděkoval realizačnímu týmu a členům Pracovní skupiny za participaci na přípravě Technické specifikace (zkr. TS).
2. Dr. Němec předal členům PS Jmenovací dekrety.
3. Dr. Tichý prezentoval připravený návrh technické specifikace pro dodavatele služeb a současně proběhla diskuze.

Diskuze k technické specifikaci a screeningovému protokolu

4. **Kritérium „zkušenosti“ pro molekulárně-genetickou laboratoř (Zkr. ML)**
Bylo doporučeno, aby kritériem pro hodnocení VZ byla pouze cena za služby s tím, že minimální požadavky na „zkušenost“ laboratoře budou definovány přímo v TS (např. zkušenost s metodikou NGS po určitou dobu apod.)
Závěr: Realizační tým navrhne minimální požadavky.
5. **Platforma NGS**
Bylo doporučeno pro mol. genetické vyšetření používat platformu (výrobce) Illumina z důvodu zachování kontinuity a srovnatelnosti dat v projektu s daty v databázi MedPed, nicméně je nezbytné zabezpečit, aby formulace v TS nebyla diskriminační. Realizační tým pro NGS navrhne specifické technické požadavky a doplní je do TS.
6. **Popisy zkumavek (štítky) a údaje na žádankách k vyšetření**
Bylo dohodnuto, že štítky na zkumavky budou vyžadovány a měly by obsahovat RČ matky a u vícečetných těhotenství navíc indexy A) B) C) atd. Žádanky by pak měly obsahovat: jméno matky (popř. i jméno dítěte), RČ matky, pojišťovnu, název zdrav. zařízení + nalepený štítek. Žádanky musejí být označené podle místních zvyklostí tak, aby provedená vyšetření nebyly vykazovány pojišťovně ale genetické laboratoři!
Porodník by měl zadat údaje o dítěti zařazeném do projektu do databáze do 72 hodin po porodu.
7. **Inkluzní & exkluzní kritéria pro zařazování dětí do projektu**
Bylo dohodnuto, že do projektu mohou být zařazování děti rodičů s trvalým bydlištěm v ČR, tzn. i cizinci. Tito však musejí rozumět informacím uvedeným v IS. Pozn. IS bude existovat pouze v českém jazyce. Do projektu lze zařazovat i děti s VVV a prematurity. Naopak děti s růstovými retardacemi zařazovány nebudou (není jasno, jak ovlivňují hladiny lipidů). Nutno specifikovat inkluzní kritéria do protokolu projektu.
8. **Předzpracování vzorků krve (separace séra/plazmy)**
Vzorky pro vyšetření cholesterolu je potřeba zpracovat do dvou hodin po odběru! Je proto vysoce vhodné separaci plazmy/séra provést lokálně už v laboratoři porodnice a až poté provádět svoz vzorků séra/plazmy do jedné BL, která provede vyšetření cholesterolu. Cholesterol by měl být vyšetřován centrálně kvůli zajištění homogenity výsledků.

Vzhledem k tomu, že smlouva o spolupráci ÚZIS ČR s porodnicemi nemá finanční charakter, bude v porodnicích vyplácen pouze personál porodnic, a to formou DPP. Aby mohl ÚZIS ČR proplácet služby lokálních biochemických laboratoří, musel by proběhnout jejich výběr formou VZ, což je komplikované a prakticky spíše nereálné.

Závěr: Bylo dohodnuto, že separace séra/plazmy musí být prováděna nejpozději do 2 hodin od odběru. Za dodržování tohoto požadavku bude zodpovídat Účastník VZ. Nebude-li Účastník provádět tyto činnosti sám, bude jeho povinností si provádění těchto činností smluvně zajistit např. v lokálních biochemických laboratořích (porodnicích). Způsob a výši proplácení činností lokálních laboratoří pak bude již předmětem smlouvy mezi Účastníkem a těmito laboratořemi.

9. Výplaty lékařů a sester

Může být nedostačující mít v porodnici jen 2 spolupracující lékaře + 2 sestry, navíc není zajištěno, že budou spolupracovat ve stejnou dobu.

Závěr: Vzhledem k tomu, že personál je vyplácen podle počtu zařazených dětí, je možné uzavřít DPP i s vícero lékaři a sestrami v porodnici a vždy tak pro každé dítě v databázi určit jeden pár – konkrétního lékaře-sestru, kterému bude vyšetřené dítě propláceno.

10. Zacházení se vzorky po ukončení projektu

Ze strany ČSAI je zájem po ukončení projektu využít nevyšetřené vzorky pro vědecké účely. Pokud budeme chtít do IS projektu implementovat informaci, že vzorky mohou být po ukončení projektu použity pro vědecké účely, může toto narazit u schvalování IS etickou komisí (a také to může zvýšit neochotu matek spolupracovat)! Etická komise totiž obvykle vyžaduje definovat účel takového postupu (např. dodáním dokumentace projektu, kde je vědecký účel specifikován atd.), a tento projekt takový účel pro archivaci nemá.

Závěr: Bylo dohodnuto, že tyto aktivity, pokud budou prováděny, budou mimo projekt a budou čistě v gesci ČSAI. Je na ČSAI, jak se dohodne s porodnicemi na podpisech separátních IS, případně jak se dohodne s výhercem VZ na archivaci a předávání vzorků a platbách za tyto služby.

11. Indikace k molekulárně genetickému vyšetření

Bylo dohodnuto, že o mol. genetickém vyšetření bude rozhodovat Účastník sám na základě přesně stanovených kritérií v protokolu projektu. Do TS bude tedy přidána informace, že se ML zavazuje vyšetřit 10 000 dětí na LDL/cholesterol, a následně provede mol. genetické vyšetření u 15 % (1500) dětí s nejvyšší hladinou LDL cholesterolu. Současně bude do TS uvedeno, např. že projekt předpokládá 6 měsíců kalibrační fázi, při které bude nastavována cut-off hladina LDL cholesterolu rozhodující o provedení/neprovedení mol. genetického vyšetření a že přesná metodika/postup pro snižování percentilu v čase (kalibrační fáze projektu) bude laboratoři dodána ze strany ÚZIS ČR před zahájením náběru pacientů. Realizační tým doplní informaci do TS.

12. Izolace DNA vs. archivace vzorků

Otázka, zda požadovat po ML, aby izolovala DNA u všech vzorků, tedy i těch, které nebudou nakonec použity k mol. genetickému vyšetření (spadnou pod 85% percentil)?

Závěr: Bylo doporučeno u všech vzorků provést izolaci DNA a tu pak skladovat. DNA se obvykle archivuje v TE pufru, avšak TE pufr není vhodný pro NGS analýzy, realizační tým navrhne vhodný způsob archivace vzorků. Rozpočet projektu počítá s izolací pouze u 1500 vzorků (chybí finance

na izolaci u zbývajících 8500 vzorků). Realizační tým provede rekalkulaci cen za mol. gen. vyšetření, a zjistí, zda je možné najít rezervy v rozpočtu, které by pokryly izolaci DNA u zbývajících vzorků.

13. **Vyhodnocení výsledků genetického vyšetření & interpretace výsledků gen. vyšetření**

Výsledek mol. genetického vyšetření bude opatřen interpretací laboratoře (mutace zařadí do kategorií významnosti) a odešle jej poskytovateli zdravotních služeb (předpokládá se Referenční pracoviště, např. centrum MedPed, CKTCH nebo jiné) (viz bod 14). ML laboratoř také nahraje do databáze výsledek genetického vyšetření (datový soubor).

14. **Závěrečné vyhodnocení – potvrzení diagnózy FH**

Bylo dohodnuto, že kvalifikované závěrečné zhodnocení – potvrzení/vyvrácení diagnózy FH na základě všech zjištění/výsledků (anamnéza, cholesterol a genetika) bude provádět pod záštitou ČSAI některé Referenční pracoviště. Do IS přidáme informaci, že zdravotnická dokumentace (výsledek vyšetření) bude v definovaných případech předána Referenčnímu pracovišti. ÚZIS ČR s tímto pracovištěm uzavře smlouvu o realizaci a ten pak určí koordinátora, který bude vyplňovat do databáze údaje o výsledku screeningu a případně další údaje.

Osoba koordinátora působí jako lékařský zaměstnanec poskytovatele zdravotních služeb, např. lékařský pracovník Referenčního pracoviště apod. Realizační tým do TS specifikuje, že ML bude předávat výsledky LDL/cholesterolu a genetického vyšetření koordinátorovi (pozn. kdo bude koordinátor nemusí být v TS přímo jmenován), a že přesný postup bude upřesněn v protokolu projektu.

Pozn. Referenční pracoviště může pro závěrečné vyhodnocení využívat pouze výsledky vyšetření dodané v písemné podobě. Pro vyhodnocení nelze používat data z databáze (není to zdravotnický systém)!

15. **Postup u dětí s negativním výsledkem**

V případech, kdy Referenční pracoviště vyhodnotí výsledek vyšetření FH jako negativní, nebude neonatolog ani pediatr ani rodič o výsledku informován.

16. **Postup u dětí s nejasným/neprůkazným výsledkem**

V případech, kdy Referenční pracoviště vyhodnotí výsledek vyšetření FH jako nejasný/neprůkazný, bude koordinátor kontaktovat příslušného neonatologa, vyžádá si od něj kontakt na pediatra dítěte (případně na rodiče, nebude-li pediatr znám). Následně koordinátor kontaktuje pediatra dítěte, informuje jej, že dle aktuálních vědeckých poznatků je nález FH nejasný/neprůkazný a doporučí mu, aby vyšetření LDL u dítěte po určité době opakoval. Rodič v těchto případech informován nebude.

17. **Postup u dětí s potvrzenou diagnózou FH**

V případech, kdy Referenční pracoviště vyhodnotí výsledek vyšetření FH jako pozitivní, bude koordinátor kontaktovat příslušného neonatologa, vyžádá si od něj kontakt na pediatra dítěte (případně na rodiče, nebude-li pediatr znám). Následně koordinátor kontaktuje pediatra dítěte, informuje jej, že u dítěte byla potvrzena FH a zašle mu na jeho adresu podrobné výsledky genetického vyšetření.

Pediatr pak kontaktuje rodiče dítěte a sdělí mu, že jeho dítě má FH a odešle jej k další konzultaci

do nejbližšího centra sítě MedPed. Tam by se také pak provedlo následné kaskádovité vyšetření příbuzných atd.

18. Informace pro pacienta v informovaném souhlasu

Bude dodržována obvyklá praxe ve screeningu, kdy se do IS (informací pro rodiče) doplní informace, že pokud rodič nedostane informaci o výsledku, je výsledek vyšetření považován dle aktuálních vědeckých poznatků za negativní nebo neprůkazný.

19. Archivace originálu IS

IS bude z porodnice doručen ve dvou kopiích do ML (jeden originál si ponechá ML, druhý předá ÚZISu). Není nutné, aby porodník měl originál IS (stačí kopie originálu), musí však mít informaci kam se obrátit v případě, že by IS někdo vyžadoval např. pro kontrolu apod. V TS tedy musí být požadavek, že ML musí na vyžádání nejpozději před koncem projektu předat ÚZISu informované souhlasy dětí zařazených do projektu. Pozn. Pravidla projektu vyžadují archivaci IS po dobu 10 let.

20. Sběr informací potřebných pro vyhodnocení dopadů projektu

Pro vyhodnocení dopadů projektu je žádoucí sbírat i data, která jsou nezbytná pro vyhodnocení dopadů projektu a pro následné plánování celorepublikového screeningového programu (zavádění nových výkonů, HTA analýza apod.). Tyto data však není možné vyžadovat ani od laboratoře ani od pediatrů (oni tyto informace ani nebudou mít). Přesto však je žádoucí získat alespoň informace např. o tom, že rodič se dostavil na konzultaci do centra MedPed, že byli zachyceni i další příbuzní dítěte s FH apod.

Závěr: Pokud informace nebude možné získat z databáze (center) MedPed, pokusí se Referenční pracoviště získat informace přímo od pediatrů. Bude snaha tyto informace získat, avšak nelze to zaručit. Očekává se, že se to bude týkat 40 dětí, což se dá logisticky zvládnout.

21. Data v databázi & identifikace pacientů

ÚZIS pro zadávání v porodnicích vytvoří nástroj na sběr dat – webový elektronický formulář v systému RedCap. Porodnice zároveň zaznamená identitu pacienta (vč. RČ matky) do tzv. rejstříku podpořených osob. ML předává ÚZIS údaje o vyšetřeních pravidelně prostřednictvím datového souboru.



USNESENÍ A ÚKOLY

Seznam úkolů a navržený harmonogram plnění

1. Dopracování návrhu technické specifikace pro Veřejnou zakázku dle diskuze PS
Termín: leden 2019.
2. Dokončení podkladů pro přípravu zadávací dokumentace pro Veřejnou zakázku
Termín: únor 2019.
3. Příprava Zadávací dokumentace pro Veřejnou zakázku
Termín: březen 2019.
4. Vyhlášení Veřejné soutěže
Termín: duben 2019.
5. Příprava návrhu Protokolu projektu a inkluzních a exkluzních kritérií pro výběr novorozenců.
Termín: Q1 2019.
6. Návrh seznamu spolupracujících center
Termín: Q1 2019.
7. Návrh dokumentu CRF (seznam sbíraných dat)
Termín: Q1 2019.
8. Návrh Informovaného souhlasu a informací pro pacienty. + Návrh souhlasu se zpracováním osobních údajů
Termín: Q1 2019.

V Brně, dne 24. 1. 2019

Mgr. Pavel Němec, Ph.D.
Tajemník Pracovní skupiny