



HODNOTIACA SPRÁVA

o plnení aktivít vyplývajúcich z akčného plánu Národného programu zdravotnej starostlivosti o pacientov so zriedkavými chorobami do roku 2030 za kalendárny rok 2022
úloha B.2. uznesenia vlády SR č. 247 zo dňa 12. 05. 2021
(informatívny charakter)

Akčný plán (príloha č. 1) bol koncipovaný na báze 9 základných priorít. Vychádza z *Národného programu zdravotnej starostlivosti o pacientov so zriedkavými chorobami do roku 2030*.

Realizované aktivity Akčného plánu s čerpaním finančných prostriedkov za rok 2022:

1. 84 000,00 Eur – na pokrytie nákladov v súvislosti s kúpou nového aminoanalyzátoru na vyšetrovanie dedičných metabolických porúch, nakoľko pôvodný prístroj sa pokazil. Finančné prostriedky boli poskytnuté v roku 2022 a následne boli presunuté na čerpanie do roku 2023

Realizované aktivity Akčného plánu bez finančnej podpory za rok 2022

úloha č. 4.1 Rozšírenie a skvalitnenie selektívneho skríningu u novorodencov v SR - Pilotná štúdia skríningu závažnej imunodeficiencie (SCID) a spinálnej muskulárnej atrofie (SMA). Skorá detekcia fetálneho alkoholového syndrómu stanovením fosfatidyletanolu v suchej kvapke krvi. Príprava štúdie možnosti detekcie galaktozémie. Rozšírenie počtu skrínovaných chorôb u novorodencov.

Došlo k realizácii transferu finančných prostriedkov na zakúpenie potrebného prístrojového vybavenia v rámci realizácie pilotnej štúdie skríningu imunodeficiencie (SCID) a spinálnej muskulárnej atrofie (SMA). Financovanie pilotnej štúdie bolo viaczdrojové. SCN v BB sa podarilo na tento účel celkovo získať 360 000 euro. Pilotná štúdia trvala od 12.10. 2022 do 13. 4. 2023. Počas pilotnej štúdie bolo vyšetrených 24 816 vzoriek suchej kvapky novorodencov (všetci novorodenci narodení v tomto období) a zachytili 2x SMA a 7 x SCID.

Špecifikácia úlohy/projektu, zdôvodnenie:

Novorodenecký skrining dokáže identifikovať genetické ochorenie SMA až u 95% pacientov a tým ovplyvniť ďalšiu kvalitu ich života skorým začiatkom liečby. Ochorenia vhodné na novorodenecký skrining musia spĺňať viaceré podmienky – priamy benefit novorodenca zo skorej diagnózy, vhodný test zo suchej kvapky krvi, efektívnu liečbu a sledovanie zachytených pacientov v špecializovaných centrách. Zavedením inovatívnej liečby, incidenciou ochorenia a laboratórnym testom sa SMA zaradila medzi ochorenia, vhodné na novorodenecký skrining aj na Slovensku. Novorodenecký skrining SMA a SCID sa postupne zavádza do štandardu skrínovaných chorôb pri narodení vo svete. Zároveň sa diagnostikuje a dodiagnostikuje jedna závažná skupina chorôb , ktorá v súčasnosti zamestnáva pediatrov, detských neurológov a

genetikov v diferenciálnej diagnostike a zásadne sa skráti obdobie nejistej diagnostiky. V tom spočíva najväčší zdravotnícky prínos.

V súčasnosti existuje laboratórna diagnostika na stanovenie SMN1 génu zo suchej kvapky krvi. Je potrebné zvážiť prínos zavedenia skríningu týchto ochorení na Slovensku s využitím vedecko-výskumných projektov v pilotnej štúdii a následne posúdiť vhodnosť zavedenia jednotlivých projektov. Skríning novorodencov na SMA by predstavoval významný pokrok v oblasti včasného zachytenia ochorenia a nasadenia adekvátnej liečby.

úloha č. 5.1 Rezortný výskum v oblasti ZCH - Nové prístupy k diagnostike porúch metabolizmu glykokonjugátov (GlycoRARE), Identifikačné číslo projektu: 2019/7-CHÚ SAV-4 riešiteľ Chemický ústav SAV

Oddelenie laboratórnej medicíny NÚDCH, je integrálnou súčasťou Centra dedičných metabolických porúch (CDMP) NÚDCH. Financie boli prevedené z účtu MZ SR, za účelom zakúpenia poloautomatického prístroja CAMAG LINOMAT 5, s cieľom získania nových prístupov k diagnostike porúch metabolizmu glykokonjugátov (GlycoRARE).

Špecifikácia úlohy/projektu, zdôvodnenie:

Poruchy metabolizmu glykokonjugátov sú rýchlo expandujúcou skupinou zriedkavých ochorení a ich hlavné rozdelenie spočíva v kategorizácii na poruchy v syntéze a opracovaní glykokonjugátov (kongenitálne poruchy glykozylácie; tzv. CDG) a poruchy v ich katabolizme, ktoré patria medzi lyzozómové poruchy (tzv. LSD).

Vyšetrenia oligosacharidov (OLS), sialyloligosacharidov (SOLS) a oligosacharidov so špeciálnou detekciou na β -manozidózu (β -manozidóza) v moči sú základné skrínigové vyšetrenia, ktoré CDMP NÚDCH realizuje u pacientov s podozrením na skupinu lyzozómových ochorení využitím metódy vysokoúčinnnej tenkovrstvovej chromatografie (HPTLC).

CAMAG LINOMAT 5 umožňuje štandardizované semikvantitatívne nanášanie vzoriek na chromatografickú HPTLC platňu. Presnosť nanosenia vzorky, jej presná pozícia na platni a hustota aplikovanej zóny vymedzuje kvalitu finálneho výsledku. Princípom tenkovrstvovej chromatografie CDMP NÚDCH ročne v priemere vykoná 4000 vyšetrení.

Výsledky a zhrnutie projektu v súvislosti s plnením úlohy č. 5.1 za obdobie 2019-2022

1. V období rokov 2019 - 2022 bolo na základe pozitívneho skrínigu v rámci spolupráce medzi CDMP NÚDCH a CHÚ SAV zachytených a charakterizovaných niekoľko nových CDG a LSD pacientov s popísanými patogénnymi, ale aj s novými, doposiaľ neznámymi mutáciami.
2. U pacientov s alfa-manozidózou a Pompeho chorobou bola v pravidelných intervaloch monitorovaná účinnosť liečby prostredníctvom stanovenia zmien v hladinách špecifických biomarkerov na báze technológie NMR a HPLC-MS/MS.
3. Pre vybrané poruchy v metabolizme glykokonjugátov (SLC35A2-CDG, MPS IIIA, a pod.) boli identifikované nové biomarkery, resp. ich panely.
4. Realizované metódy - „multi-OMICS“ prístupy

- analýza sérového N-glykoproteínu a O-glykoproteínu apolipoproteínu CIII MALDI-TOF hmotnostnou spektrometriou (glykomika, glyko-proteomika)
- analýza voľných oligosacharidov v moči MALDI-TOF (ESI-MS/MS) hmotnostnou spektrometriou a HPLC kvapalinovou chromatografiou s fluorescenčnou detekciou (glykomika)
- analýza metabolitov v moči ¹H NMR spektroskopiou (metabolomika)
- NGS sekvenovanie DNA (genomika)

Analytické „multi-OMICS“ prístupy predstavujú významný prínos v diagnostike a štúdiu zriedkavých ochorení, čo si však vyžaduje adekvátne prístrojové vybavenie a vysoko špecializovaný personál. Potrebná je preto úzka spolupráca medzi vedeckými inštitúciami, klinickými a diagnostickými centrami, ktorá sa stáva kľúčovou v objasnení molekulárnej podstaty týchto ochorení ako aj diagnostikom doriešeni mnohých pacientov

úloha č. 5.2 Národná podpora vedy a výskumu v oblasti ZCH

Vďaka spolupráci s Kanceláriou generálneho tajomníka služobného úradu MZ SR (Ing. Matloňová, a Mgr. Hlásna) sa ministerstvo zapojilo do medzinárodnej výzvy „*HS-g-22-16.02 Direct grants to Member States' authorities: support ERNs integration to the national healthcare systems of Member States*“. Aktuálne je žiadosť podaná na EK a výsledok sa očakáva v septembri 2023.

Celkový žiadaný rozpočet pre projekt je 18.750.000 Euro, pričom spolufinancovanie členských štátov je plánované na úrovni 20 %. Pre Slovenskú republiku je vo výzve žiadaných od EK 184.869,08 Euro – 52.360,29 pre prijímateľa MZ SR a 132.508,79 pre partnerskú organizáciu ministerstva NÚDCH.

Vlastné zdroje vyžadované v rámci výzvy sú 13.090,08 Euro od MZ SR a 33.127,21 Euro od NÚDCH.

Potencionálne zapojenie MZ SR v spolupráci s NÚDCH prispeje k lepšej integrácii ERN do národných systémov zdravotnej starostlivosti, vrátane dobre definovaných ciest pre pacientov, postupov pri odosielaní pacientov, rozvoja národných sietí pre zriedkavé choroby a usmernení pre vývoj vnútroštátnych nástrojov pre telekonzultácie interoperabilných s ERN (CPMS).

Zámerom projektu je vytvárať prostredie a podporu pre vývoj mechanizmov pre každý z uvedených vyvinutých nástrojov by výzva mala tiež vyvinúť mechanizmus na monitorovanie pokroku a vykonávania týchto návrhov, usmernení, modelov a odporúčaní. Na projekte spolupracuje MZ SR s Národným ústavom detských chorôb ako pridruženou organizáciou.

Po schválení EK bude projekt z projektového hľadiska zastrešovať Odbor projektového riadenia a odborným garantom budú vybraní členovia Komisie MZ SR pre zriedkavé choroby v spolupráci s vybranými odborníkmi.

Slovensko sa aktívne zapojilo do týchto pracovných balíkov (Work packages):

- WP1-4 balíky súvisiace s projektovým riadením- povinné zapojenie všetkých krajín
- WP5 National governance and quality assurance models
- WP6 National care pathways and ERN referral systems
- WP9 National support options for ERN – HCP

Odporúčania Slovenskej spoločnosti lekárskej genetiky (SSLG) Slovenskej lekárskej spoločnosti (SLS) pre implementáciu masívneho paralelného sekvenovania do molekulárno-diagnostickej praxe v rámci identifikácie zárodočných DNA variantov.

Vypracovaný a chválený štandardný postup s názvom: „Štandardné postupy pri použití masívneho paralelného sekvenovania v molekulárno-diagnostickej praxi v rámci identifikácie zárodočných DNA variantov“, s dátumom účinnosti 15. novembra 2022.

úloha č. 1.2: . Informačná platforma o problematike ZCH – online newsletter o aktivitách v oblasti zriedkavých chorôb

V roku 2022 boli odoslané 2 čísla newslettera na 834 adries, ktoré poskytli členovia Komisie MZ SR pre zriedkavé choroby, pre zvýšenie efektivity odosielania newslettera je však potrebné optimalizovať adresár – vyplniť presné údaje o všetkých adresátoch, inak newsletter vo veľkej miere spadá do spamov adresátov. Úloha sa priebežne plní.

úloha č. 2.1.1: Slovenská konferencia o zriedkavých chorobách 2022

Dňa 24.11.2022 sa uskutočnila v poradí už 11. Slovenská konferencia o zriedkavých chorobách. O bohatý odborný program pozostávajúci z 28 prezentácií v 7. tematicky ucelených blokoch sa postarala Sekcia pre neuromuskulárne ochorenia Slovenskej neurologickej spoločnosti, Detská klinika LF UK a NÚDCH a Orphanet Slovensko. Prednášky boli svojim medicínskym zameraním heterogénne a dotýkali sa predovšetkým zriedkavých autoimunitných a geneticky podmienených neuromuskulárnych ochorení, onkohematologických chorôb, dedičných metabolických ochorení a zriedkavých geneticky podmienených komplexných syndrómov s manifestáciou v detskom veku. Nakoľko je konferencia venovaná zriedkavým chorobám, prezentované boli predovšetkým kazuistiky alebo malé súbory pacientov s konkrétnym zriedkavým ochorením a odzneli aj informácie o možnostiach liečby Dravetovej syndrómu, Duchenneovej svalovej dystrofie alebo Pompeho choroby. Medzi prednášajúcimi boli aj pozvaní hostia z Prahy (Ing. M. Těšarová, PhD. - „Diagnostika mitochondriálnych onemocnění s maternální dědičností: svalovou biopsií stále potřebujeme“), Brna (RNDr. Lenka Fajkusová, CSc., Mgr. Jana Zídková, PhD. - „Genetické nálezy u pacientů s pletencovou svalovou dystrofií“) a Linzu (doc. MUDr. Denisa Weis, PhD. - „ENDI a agamaglobulinémia: ENDI syndróm – nové geneticky podmienené ochorenie“).

Na konferencii sa prezenčne alebo online zúčastnilo 179 poslucháčov. Abstrakty prednášok budú publikované vo *Via practica* 2022; Supl. 46 s. Organizačne konferenciu zabezpečila spoločnosť SOLEN, s.r.o. za podpory partnerov konferencie (hlavný partner Swixx Biopharma, s.r.o.), vďaka ktorej sa podujatie konalo v hybridnej forme, prezenčne v Bratislave v hoteli Saffron a zároveň bolo vysielané online. Konferenciu je možné si pozrieť aj zo záznamu na e-learningovom portáli spoločnosti SOLEN, s.r.o. [mudr.online v sekcii záznam: https://mudr.online/podujatia/11-slovenska-konferencia-o-zriedkavych-chorobach?cast=zaznam](https://mudr.online/podujatia/11-slovenska-konferencia-o-zriedkavych-chorobach?cast=zaznam).

Podmienkou pre prístup k záznamu je aktívny používateľský účet na stránke www.solen.sk.

úloha č. 2.2.1: Podpora implementácie vzdelávania v oblasti ZCH - Vyhodnotenie skúseností s výučbou voliteľných predmetov „Patológia ZCH a Farmakológia ZCH“ zavedených do výučby v akademickom roku 2020/2021 na Farmaceutickej fakulte UK Bratislava. Analytická správa o výsledkoch vzdelávania.

Obidva výučbové predmety boli implementované do curricula vzdelávania na Farmaceutickej fakulte UK v Bratislave ako povinne voliteľné predmety, s označením spájame teóriu s praxou. Vzhľadom na personálne obmedzenia každý z predmetov si každoročne môže zapísať iba 20 študentov – budúcich farmaceutov, tak tomu bolo aj v roku 2022. Študenti získali o absolvovaní predmetu certifikáty. Sylaby predmetov sú prílohou správy, v prípade potreby budú poskytnuté.

Podmienkou pre absolvovanie predmetu Patológia ZCH je preklad článku z anglickej encyklopédie ZCH Orphanet ako aj napísanie článku pre verejnosť o danej zriedkavej chorobe. Prehľad článkov je postupne zverejňovaný na stránke <https://sazch.sk/spajame-teoriu-s-praxou/>. Články Orphanet sú posielané slovenskému zástupcovi v Orphanet MUDr. Gabike Hrkovej. Pre absolvovanie predmetu Farmakológia ZCH študenti publikujú príspevky v časopise slovenskej Lekárnickej komory o vybraných orphan liekoch.

Projekt je podporený grantom KEGA 089UK - 4/2021 na obdobie 3 rokov (2020 – 2023).

úloha č. 3.2.2: Dostupnosť kvalitnej liečby pre pacientov so ZCH - Zvyšovanie dostupnosti farmakologickej liečby pre pacientov so ZCH v súlade s princípmi medicíny založenej na dôkazoch (EBM) a prahom nákladovej efektívnosti stanovenom v Slovenskej legislatíve a aktívneho využívania zmlúv o zdieľaní terapeutického rizika (Managed entry agreement)

Schválenie novely zákona č. 363/2011 Z. z. vytvorilo priestor pre vstup liekov na zriedkavé choroby na ZCH. Je potrebné posilniť interakciu medzi Komisiou MZ pre ZCH a Sekciou farmácie a liekovej politiky, v prospech transparentného a čo najrýchlejšieho prístupu slovenských pacientov k liekom na ZCH pomocou spolupráce na legislatíve potrebnej k schváleniu nových liekov pre ZCH používaných v zahraničí.

úloha č. 6.1. 1. Projekt „Virtuálneho registra zriedkavých chorôb“ ,spolupráca NCZI a odborných spoločností - analýza situácie v registroch ZCH u doteraz nezapojených poskytovateľov, s cieľom hľadať možnosti sumovania epidemiologických údajov o pacientoch so ZCH v SR

Napriek zákonom stanovenej hlásnej povinnosti je jej plnenie zo strany spravodajských jednotiek nedostatočné a v tomto smere je snahou NCZI hľadať riešenia pre zabezpečenie čo najvyššej kvalitatívnej ako aj kvantitatívnej úrovne zbieraných údajov o ZCH na úrovni SR, ako aj optimalizovať spôsob dostupnosti štatistických výstupov a analýz prioritne pre odbornú verejnosť a MZ SR.

Analýza spôsobu využitia iných/d'alsích zdrojov údajov v NCZI, ako aj dostupnosť údajov od doteraz nezapojených expertíznych pracovísk do NCZI, je predmetom riešenia aj v roku 2022.

V priebehu roka 2022 s trvaním do súčasnosti spolupracovalo MZ SR a NCZI v projekte „Dátová mapa - kvalitné dáta v zdravotníctve“, ktorého cieľom je optimalizácia dátového toku dát v sektore zdravotníctva za účelom zefektívnenia ich vykazovania a tiež poskytnutie prístupu k vykazovaným dátam pre všetkých relevantných používateľov v potrebnom rozsahu, kvalite a formáte. V úvodných fázach projektu participovala na projekte aj Americká obchodná komora AmCham. Niektoré pracoviská zo siete expertíznych pracovísk boli zapojené do zberu údajov o pacientoch so zriedkavou chorobou v rámci Projektu_ZCH 2019-2020 (financovaného v rámci akčného plánu v príslušných rokoch). Počas týchto dvoch rokov bolo nahlásených 3176 pacientov.

Čo sa týka zberu údajov o pacientoch so ZCH so zákonom stanovenou hlásnou povinnosťou bolo **v roku 2021** zaznamenaných spolu 3049 pacientov:

- **1572** pacientov z ambulancií lekárskej genetiky z registra dedičných monogénových a zriedkavých chorôb (väčšinou novodiagnostikovaní pacienti),
- **1477** pacientov z registra neuromuskulárnych chorôb, z nich väčšinu tvorili pacienti s myasthenia gravis (išlo najmä o retrospektívne hlásenia).

V spolupráci s pracovníkmi NCZI prebieha príprava obsiahlej publikácie:

VRODENÉ CHYBY Vybrané ukazovatele na úrovni SR, krajov a okresov v rokoch 2016-2019, kde rozsiahlejší komentár poskytol genetik MUDr.F.Cisarík,CSc. Na tému štatistík z prostredia NCZI, z prostredia lekárskej genetiky a z prostredia gynekológie, pôrodníctva a ohľadne prenatálnej genetickej diagnostiky pripravili autori porovnávaciu štúdiu: Korbeľ M., Cisarík F., Baráková A., Štencl P.: Prenatálna genetická diagnostika v Slovenskej republike – porovnanie niektorých dát Gynekol. prax 2022; 20 (1): 34 – 40

Kolektív autorov z NCZI, lekárskej genetiky a expertíznych pracovísk SR pre ZCH pripravuje publikáciu: Zriedkavé, genetické a dedičné choroby vo vybraných národných registroch roku 2021 , Prebiehajú konečné doplnky a editácie, podarilo sa pripraviť podrobné data a hodnotenia expertov z expertíznych centier, o čom svedčí to že cca 17 000 kazuistík dobre diagnostikovaných ZCH evidujeme do roku 2021 Ide o jednu z možností realizácie Virtuálneho registra ZCH.

MUDr. Cisarík spracoval štatistiku :Trendy v prenatálnej genetickej diagnostike na Slovensku 2010-2022, je v príprave do publikácie, porovnáva aj data hlásené do NCZI s datami získavanými samostatným zberom z ambulancií lekárskej genetiky

NCZI eviduje pacientov so ZCH vo viacerých čiastkových zdrojoch:

- v rámci Národného registra vrodených chýb (odosielajú hlásenia ambulancie lekárskej genetiky a sieť expertíznych pracovísk),
- v rámci Národného registra neurologických chorôb (odosielajú sa hlásenia o pacientoch s neuromuskulárnymi chorobami),
- iné štatistické zdroje, z ktorých je možné čiastkovo získať informácie o ZCH (napr. z hlásenia Z (MZ SR) 5-12 Správa o novorodencovi).

Od začiatku registra ZCH v roku 2014 sa na NCZI eviduje spolu **16 287 pacientov** so ZCH (vrátane projektov s retrospektívnym hlásením pacientov). Zefektívnym spolupráce s expertíznymi pracoviskami sa predpokladá, že sa bude počet nahlásených pacientov postupne zvyšovať, čím sa získajú reálnejšie údaje o výskyte pacientov so ZCH na Slovensku. Zatiaľ sú určité rezervy v technickom zabezpečení sumarizácie údajov zo známych zdrojov od doteraz nespolupracujúcich pracovísk.

6.1.2: Analýza prínosu MKCH11 do možností identifikácie ZCH v hláseniach do NCZI

MKCH 11 umožňuje pravdepodobne identifikáciu cca 5400 ZCH, úloha je zameraná na identifikáciu možností využitia pre sledovanie štatistiky ZCH priamo.

NCZI je garantom na prípravu MKCH-11 s cieľom jej zavedenia do klinickej praxe a zároveň koordinuje preklad MKCH-11 do slovenčiny. Väčšina diagnóz zriedkavých chorôb je do MKCH-11 zakomponovaná. Vzhľadom na chýbajúce personálne zabezpečenie medicínsky vzdelaného zamestnanca NCZI, ktorý by zároveň zastupoval NCZI v Komisii MZ SR pre lieky na ZCH nie je v tejto veci žiadna spolupráca medzi Komisiou MZ SR a NCZI.

úloha č. 8.1.1: Úlohy komisie MZ SR pre ZCH na roky 2021-2022 - 1. Implementácia záverov iniciatívy RARE 2030 do Národného programu starostlivosti o pacientov so ZCH do roku 2030, aktualizácia Akčného plánu na roky 2021 a 2022 a jeho napĺňanie, personálne doplnenie a obmena personálu. Vyhodnotenie činnosti na ročnej báze.

V rámci implementácie záverov iniciatívy RARE 2030 Komisia MZ SR pre zriedkavé choroby spolupracuje s Inštitútom pre vedu výskum a vývoj na projekte European partnership on Rare diseases, v rámci programu Horizon Europe, kde je možnosť podporiť činnosť Komisie MZ SR pre zriedkavé choroby ako aj prácu na Akčných plánoch, Národných programoch a stratégiách. Aktuálne prebehli online stretnutia, dva dotazníkové prieskumy a začína sa pracovať na podávaní projektového návrhu v rámci programu Horizon Europe. Projekt odborne zastrešuje Komisia MZ SR pre zriedkavé choroby a administratívne ho podporuje Inštitút pre vedu a výskum a vývoj - Mgr. Iveta Hermanovská. Slovensko zatiaľ poslalo Letter of Intent, kde prejavilo záujem zapojiť sa do nasledujúcich aktivít :

- (Inter)National Capacity alignment
- Rare disease Funding
- Rare disease Clinical research Network
- Rare Diseases support infrastructure

úloha č. 9.1.1. Podpora pracovísk pre ZCH za účelom zapojenia do ERN alebo podpory činnosti pracovísk zapojených do ERN

V novembri 2022 sa na pôde MZ SR konal plánovaný workshop pracovísk zapojených v ERN. Zúčastnilo sa ho 39 odborníkov z ERN ale aj zástupcov MZ SR, Komisie MZ SR pre ZCH, ZP a NCZI. Cieľom workshopu bolo poukázať na závery auditu Európskej komisie na pracoviskách zapojených v ERN a hľadať cesty na ich riešenie. Zápis zo stretnutia je prílohou dokumentu. Zúčastnení identifikovali nasledujúce problémy:

- Potreba administratívnej podpory lekárov
- Možnosť zahraničnej expertízy klinického postupu pre pacientov so zriedkavými chorobami Clinical Patients Management Data System (CPMS) nie je ukotvená v systéme zdravotnej starostlivosti na Slovensku
- Nepostačujúci elektronický zdravotný informačný systém
- Potreba prehĺbenia spolupráce s NCZI a MZ SR v oblasti registrov

Plnenie akčného plánu na rok 2022 prebiehal v zmysle uvedeného vyššie. Došlo k abdikácii niektorých členov komisie a následne k vymenovaniu nových členov komisie spolu s vymenovaním nového predsedu aj podpredsedu komisie.