

HAVARIJNÍ PLÁN PRO UVÁDĚNÍ GMO DO ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ HODNOCENÝ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK: MB-CART2019.1

1. Uživatel (osoba oprávněná k nakládání s GMO)

- 1.1. Název: Fakultní nemocnice Olomouc
- 1.2. Adresa sídla: Zdravotníků 248/7, 77900 Olomouc
- 1.3. IČO: 00098892

2. Pracoviště a pozemky

Fakultní nemocnice Olomouc
Hemato-onkologická klinika
Zdravotníků 248/7
77900 Olomouc

3. Popis havárie, která může vzniknout

RIZIKO 1

Únik LPMT mimo primární obal z důvodu poškození primárního obalu, tedy kryovaku, během manipulace související s rozmrazováním kryokonzervovaného LPMT ve vodní lázni.

Analýza rizika a postup při havárii: LPMT je distribuován v primárním obalu, kryovaku (CryoMACS Bag), který je vložen minimálně v sekundárním obalu (Nasco Whirl-Pak® nebo ekvivalentní). Únik LPMT mimo primární obal přichází do úvahy v tom případě, kdy by došlo k výraznému mechanickému namáhání sekundárního obalu, například při pádu z výšky. Z toho důvodu veškerá manipulace při převzetí vaku od dopravce a před rozmražením vaku probíhá těsně nad plochou manipulačního stolku. Sekundární obal, obsahující LPMT v primárním obalu, je pro rozmražení nejprve vložen do sterilního průhledného plastového sáčku, který se uzavře (zip-bag), a v tomto terciárním obalu je vložen na cca 20 sekund do vodní lázně o teplotě 37+-1 °C. Zipem uzavřená část zip-bag musí zůstat nad hladinou lázně, což zaručuje, že při úniku LPMT do zip-bag nedojde ke kontaminaci vody v lázni únikem LPMT ze zip-bag.

Následně je zip-bag se sekundárním obalem vytažen z vodní lázně, prohlídkou se vyloučí případný únik LPMT mimo primární obal a poté se aseptickým postupem (na sterilním stolku ve sterilních rukavicích) vyjme sekundární obal ze zip-bag a primární obal s LPMT, tedy kryovak, se po kontrole na případné praskliny a jiná poškození přemístí do dalšího sterilního zip-bag, který se po uzavření vloží opět do vodní lázně (zipem uzavřená část zip-bag musí opět zůstat nad hladinou lázně) a popsáním způsobem se LPMT rozmrazí. Po vyjmutí zip-bag z vodní lázně se opět ověří, že LPMT neuniká z primárního obalu, kryovaku, a teprve poté je primární obal s LPMT vytažen ze zip-bag a připraven k další manipulaci (napíchnutí bodce transfuzního setu do portu kryovaku).

V případě prokázaného poškození primárního obalu s vysokou pravděpodobností úniku LPMT během či po rozmražení mimo primární obal (prasklina kryovaku, odlomení portu, odlomení vstupní hadičky kryovaku) je postup zastaven, primární obal je ponechán v uzavřeném zip-bag, který se vloží do dalšího neprodyšně uzavíratelného plastového vaku a v tom je přemístěn do kontejneru označeného infekční odpad dle směrnice K-001- Nakládání s odpady.

Uvedený postup zásadně minimalizuje možnost náhodného úniku LPMT do vnějšího prostředí.

RIZIKO 2:

Únik LPMT mimo primární obal nebo mimo transfuzní set a žilní vstup, kterými je LPMT přemístěn z primárního obalu do krevního oběhu pacienta.

Analýza rizika a postup při havárii: Zavedení bodce transfuzního setu do vstupního portu primárního obalu, vaku, ve kterém se nachází rozmražený anebo chlazený LPMT, se provádí za aseptických podmínek na stole zakrytém sterilní neprodyšnou rouškou, pracovník, který výkon provádí, je vybaven jednorázovými ochrannými pracovními pomůckami (sterilní plášť, sterilní rukavice, respirátor, čepec). Pokud by došlo při zavedení bodce do portu vaku s LPMT k poškození stěny vaku či jinému poškození vaku, které by mělo za následek únik LPMT mimo funkčně uzavřený set, pak další postup záleží na formě úniku. Při trvalém úniku LPMT mimo funkčně uzavřený set by vak s LPMT a veškeré další pomůcky na stole byly ponechány v roušce, která by byla se všemi předměty na ní v době úniku přítomnými přemístěna do kontejneru označeného infekční odpad dle směrnice K-001-Nakládání s odpady, poté by do stejného kontejneru odložil pracovník, který výkon prováděl, i své ochranné pomůcky, tedy sterilní plášť, sterilní rukavice, čepec a respirátor (v uvedeném pořadí). Pokud by došlo k jednorázovému drobnému úniku LPMT mimo funkčně uzavřený set, pak by byl uniklý LPMT překryt a odsát do buničiny navlhčené desinfekčním prostředkem (dle platného desinfekčního programu FN Olomouc). Po uplynutí expoziční doby by byla buničina s absorbovaným LPMT přemístěna do kontejneru označeného infekční odpad dle směrnice K-001-Nakládání s odpady a exponované místo by bylo opětovně ošetřeno desinfekcí. Následovalo by standardní podání LPMT pacientovi. Pokud by došlo k úniku LPMT mimo funkčně uzavřený set mezi vakem a vstupem do žilního systému pacienta, postupovalo by se obdobně.

Při podání pacientovi je léčivý přípravek kompletně spotřebován, zbytkový LPMT je z vaku a hadiček vypláchnut fyziologickým roztokem a stejným setem je podán pacientovi. Po podání a propláchnutí je transfuzní set uzavřen, odpojen od žilního vstupu do pacienta, a spolu s vakem, tedy primárním obalem LPMT, přemístěn do kontejneru označeného infekční odpad dle směrnice K-001-Nakládání s odpady.

Obecná pravidla a dodatek k analýze rizik:

Personál, který manipuluje s LPMT obsahujícím GMO, používá při práci jednorázové ochranné pracovní pomůcky (plášť, rukavice, rouška, čepec). Přípravek bude podán v infuzi s použitím speciálního setu připojeného na žilní katetr a opatřeného ventily, takže nejsou používány injekční jehly. Hlavní riziko souvisí s rozvojem imunitní odpovědi proti GMO, tedy buňkám obsaženým v LPMT, pokud by se dostaly do kontaktu s krevním oběhem jiné osoby, než je pacient, pro kterého je LPMT určen. Nicméně možnost sekundární infekce zdravých buněk je prakticky nulová, protože retrovirus není schopen replikace a alogenní geneticky modifikované buňky jsou imunitním systémem zdravé osoby usmrceny. Kromě podání indikovaným pacientům se neočekává žádné uvolnění a šíření geneticky modifikovaných lymfocytů. Podání pacientovi se provádí intravenózně a za přísných aseptických podmínek. Tyto podmínky minimalizují riziko neúmyslného přenosu geneticky modifikovaných buněk z léčených osob na neléčené subjekty a další šíření. Nehody vedoucí k úniku krve nemohou být u léčených pacientů vyloučeny. Krevní buňky však mimo tělo nepřežijí. Onkologičtí pacienti léčení geneticky modifikovanými buňkami nemohou být dárci krve.

4. Přehled možných následků havárie na zdraví lidí, zvířata, životní prostředí a biologickou rozmanitost, včetně způsobů zjišťování těchto následků a účinné ochrany před nimi

Očekává se, že ani modifikované T-lymfocyty ani retrovirový vektor nebudou v kontaktu s jinými organismy. LPMT se podává v nemocnici pouze pacientům. Během podání LPMT nedochází k žádnému uvolnění do prostředí, které by mohlo vést ke kontaktu s citlivými osobami nebo populacemi jiných organismů ve velkém měřítku.

Léčba pacientů bude provedena za přísně aseptických podmínek v nemocnici a při bezpečných podmínkách podávání analogických použití v izolovaném prostředí. Bude podávána pouze nemocničním personálem při minimalizaci rizika nežádoucího přenosu modifikovaných T-lymfocytů nebo retrovirového vektoru na necílové lidské subjekty nebo prostředí.

Za těchto podmínek bezpečného podávání může k expozici nemocničnímu personálu dojít pouze náhodně. Uvolňování do životního prostředí není vůbec možné, protože není prováděna pouze pravidelná dezinfekce, dekontaminace a inaktivace odpadu, ale také kvůli tomu, že potenciální úniky jsou velmi malé a jsou zavedeny postupy nouzového čištění, aby se nedošlo k úniku do prostředí mimo místo podání.

Při podávání nosí nemocniční personál osobní ochranné prostředky a je proškolený ve specifickém postupu. V případě náhodné expozice při píchnutí jehlou nebo kontaktu se sliznicemi může dojít k injekci minimálního počtu modifikovaných T-lymfocytů. U vlastního podání se jehla nepoužívá, může jít např. o poranění při následném odběru krve u pacienta po infuzi léčivého přípravku. Nemocniční personál s porušenou imunitou se však nesmí účastnit procesu podávání nebo léčby pacienta po podání, a tudíž jakékoli minimální množství modifikovaných T-lymfocytů by bylo imunitním systémem náhodně exponované osoby odmítnuto.

Protože se neočekává, že modifikované T-lymfocyty budou obsahovat volné vektorové částice, počet volných retrovirových vektorových částic, kterým může být vystaven nemocniční personál v důsledku vpichu jehlou, by byl téměř nulový a nepředpokládá se žádný účinek v důsledku takového poranění.

5. Metody detekce přítomnosti geneticky modifikovaných organismů

U pacientů budou modifikované CAR-T lymfocyty detekovány v krevních vzorcích (případně jiných tělesných tekutinách) pomocí flowcytometrického vyšetření a/nebo kvantitativní PCR (polymerase chain reaction) v reálném čase. Analýza probíhá v laboratořích určených zadavatelem studie.

V ekosystému

V důsledku povahy produktu a jeho zamýšleného použití pouze u specifických pacientů v nemocnicích nebyly provedeny speciální opatření pro monitorování ekosystému. V případě potřeby však může být ekosystém monitorován prostřednictvím analýz vložených genů. Vzorky buněk mohou být analyzovány pomocí:

- Detekce specifických transgenních sekvencí pomocí PCR.
- Výtěry nebo tekutiny mohou být analyzovány pomocí PCR pro detekci specifických transgenních sekvencí.

6. Postup v případě havárie

6.1. Metody a postupy použitelné k likvidaci geneticky modifikovaných organismů a k dekontaminaci zasažených pozemků
Není použitelné pro toto klinické hodnocení

6.2. Postupy na ochranu zdraví lidí, zvířat, životního prostředí a biologické rozmanitosti v případě nežádoucího ovlivnění vzniklou havárií; popřípadě metody na

zneškodnění nebo sanaci rostlin a zvířat, které se nacházely v oblasti v době havárie, v souladu s jinými právními předpisy¹⁹⁾

Manipulace s LPMT má být prováděna pouze v chráněném prostoru a za použití specifických postupů. V tomto smyslu je šíření do prostředí velmi nepravděpodobné a nejsou implementovány žádné plány pro mimořádné situace.

7. Obce, popřípadě osoby, kterým je havarijní plán předkládán podle § 20 odst. 3 zákona

- Magistrát města Hynaisova 10, 779 11 Olomouc
- Magistrát města Olomouc, Palackého 14
- Hasičský záchranný sbor Olomouckého kraje
- Krajský úřad Olomouckého kraje, Jeremenkova 1211/40b, 77900 Olomouc