

ODESÍLATEL:

Ing. Karel Bláha, CSc.
ředitel odboru environmentálních rizik
a ekologických škod
Ministerstvo životního prostředí
Vršovická 65
100 10 Praha 10

ADRESÁT:

Vážený pan
Dr. Ing Ivan Oliva
ředitel
Nemocnice na Homolce
Roentgenova 37/2
150 30 Praha 5 - Motol

V Praze dne	19. srpna 2016
Č.j.:	56531/ENV/16
K č.j.:	33074/ENV/16
Vyřizuje:	Ing. Rouda
Tel.:	267 122 554

R o z h o d n u t í

Ministerstvo životního prostředí jako správní úřad příslušný podle § 5 zákona č. 78/2004 Sb., o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty, ve znění pozdějších předpisů, (dále jen „zákon“) a § 10 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů,

rozhodlo

podle § 5 odst. 8 zákona ve věci žádosti Nemocnice na Homolce, se sídlem Roentgenova 37/2, 150 30 Praha 5 – Motol, o povolení pro uvádění geneticky modifikovaného organismu (ONCOS-102, dříve CGTG-102) do životního prostředí takto:

Nemocnici na Homolce, Roentgenova 37/2, 150 30 Praha 5 – Motol,

se uděluje povolení

k uvádění

**léčivého přípravku obsahujícího GMO do životního prostředí v České republice,
a to pro jednoramenné klinické hodnocení SPO15 fáze I pro určení bezpečnosti
a míry aktivace imunitního systému při léčbě aktivní buněčnou imunoterapií**

DCVAC/PCa v kombinaci s imunostimulačním adenovirem ONCOS-102 u pacientů s pokročilou metastatickou kastročně resistentní rakovinou prostaty.

Náležitosti povolení podle § 18 odst. 6 zákona:

Oprávněná osoba

Název: Nemocnici na Homolce

Sídlo: Roentgenova 37/2, 150 30 Praha 5 – Motol

IČ: 000 23 884

Specifikace geneticky modifikovaného organismu

Onkolytický adenovirus Ad5/3-D24-GMCSF - ONCOS-102 (původní název CGTG-102, dále jen „ONCOS-102“) je modifikovaný onkolytický lidský adenovirus typu 5, který není u zdravých jedinců schopen množení.

ONCOS-102 byl modifikován tak, aby se množil pouze v nádorových buňkách, kde je poškozená Rb-p16 signální dráha. Infektivita ONCOS-102 ve zdravých buňkách byla dále snížena výměnou Ad5 globulární hlavičky vláknitého proteinu za typ Ad3, který se vyskytuje více v rakovinných buňkách.

Genetická stabilita byla zjištěna restrikčním enzymem a sekvenováním. ONCOS-102 zůstává geneticky stabilní nejméně po 7 pasážování. Dále byla zjišťována exprese a funkcionality genetického insertu pro GM-CSF a specifita infekčního vektoru in vitro testy. DNA se replikuje v jádře hostitelské buňky za využití replikačních prostředků translačních mechanismů hostitelské buňky. Nicméně ONCOS-102 se množí pouze v nádorových buňkách, kde je poškozena Rb-p16 signální dráha. DNA vektor zůstává epizomální a je eliminován, když se buňka rozdělí nebo umře.

ONCOS-102 (Ad5/3-D24-GMCSF; dříve CGTG-102) je adenovirus modifikovaný, tak aby se množil pouze v nádorových buňkách. Omezení v replikaci je dáno 24 bp delecí v oblasti E1A, která minimalizuje replikaci ve zdravé tkáni. Navíc jeho stabilita ve fyziologickém roztoku je snížena oproti wt-Adv5 na 5 hodin při pokojové teplotě.

Vložený lidský GMCSF gen nahrazuje virální geny 6.7K a gp19K v oblasti E3, a jejich transkripce je kontrolována endogenním E3 promotorem. Transgen je exprimován pouze v nádorových buňkách, a to během replikace viru, čímž je zajištěna nádorově omezená produkce GMCSF. Transgen neovlivňuje replikační kinetiku viru a exprese viru začíná 8 hodin po infekci.

Transgen vložený do ONCOS-102 je GM-CSF, což je růstový faktor, který stimuluje tvorbu neutrofilů a makrofágů a podporuje proliferaci a tvorbu časných erytroidních, megakaryocytických a eosinofilních progenitorových buněk. Je produkován endotelovými buňkami, monocyty, fibroblasty a T-lymfocyty. GM-CSF inhibuje

neutrofilní migraci a usnadňuje vývoj imunitního systému. GM-CSF se často užívá v klinických hodnoceních. Rekombinantní G-CSF (filgrastim) je schválené léčivo jak v USA (Neopogen, 2002), tak v EU (Nivestim, 2010) pro stimulaci tvorby bílých krvinek, které brání vzniku neutropenie po podání chemoterapie.

Specifikace genetické modifikace

Typ genetické modifikace:

- Vnesení cizorodého dědičného materiálu: Vložení transgenu kódujícího lidský GM-CSF do oblasti E3 (nahrazující deleci 6.7K a gp19K).
- Vynětí části dědičného materiálu: ONCOS-102 obsahuje delece 24 bp v konstantní oblasti E1A- CR2. Tato delece vede k poškození proteinu E1A, který poté není schopen vazby na retinoblastomový (Rb) protein. To způsobí, že nedojde k uvolnění transkripčního faktoru E2F nutného pro zahájení transkripce AdV. V rakovinných buňkách se ale E2F vyskytuje volně, nezávisle na Rb proteinu. AdV s delecí v oblasti E1A se proto může replikovat pouze v rakovinných buňkách.
- Delece 965 bp v oblasti E3, která kóduje proteiny 6.7K a gp19K. Tyto proteiny zajišťují únik AdV před imunitním systémem hostitele. Delece genu pro gp19K může navíc zvyšovat selektivitu viru k nádorovým buňkám. Tento protein totiž snižuje hladinu HLA-1, čímž brání detekci viru T lymfocyty. Mnoho tumorů je HLA-1 negativních, takže v nich k interakci gp19K a HLA-1 nedochází. Normální buňky napadené ONCOS-102 jsou ale díky delecí genu pro gp19K rozeznány T lymfocyty a odstraněny.
- Nahrazení globulární hlavičky vláknitého proteinu (knob domain) hlavicí AdV typu 3 zvyšuje selektivitu modifikovaného AdV pro nádorové buňky, ve kterých je zvýšeně exprimován desmoglein 2, receptor pro AdV typu 3.
- Velikost genomu ONCOS-102 je 35428 bp.

Výsledky hodnocení rizika

Lidský adenovirus (AdV) není infekční pro rostliny ani zvířata a neovlivňuje životní prostředí, je ale v přírodě vysoce stabilní. Samotný virion nevykazuje žádnou metabolickou aktivitu. ONCOS-102 vzhledem ke svým vlastnostem je méně stabilní i méně patogenní než přirozeně se vyskytující lidské (AdV). Vložený transgen pro lidský GM-CSF je růstovým faktorem a není spojen s žádným možným škodlivým účinkem.

Genetické modifikace v ONCOS-102 snižují životnost viru. Pokud by došlo k rozšíření do prostředí, tak ONCOS-102 je schopen se množit pouze v lidských rakovinných buňkách.

Únik ONCOS-102 do prostředí je možný pouze vylitím ONCOS-102 během ředění, během přenosu na místo aplikace a při aplikaci. Další možností rozšíření je vylučování ONCOS-102 pacienty, kterým byl podán v rámci klinické studie. Zdravotní personál, který bude provádět ředění ONCOS-102 nebo jeho aplikaci může být nakažen při nesprávném zacházení s virem. Další možné nakažení je u rodinných příslušníků, kteří přijdou do blízkého kontaktu s pacientem.

Hlavní riziko pro zdravotnický personál je poranění injekční jehlou při aplikaci viru. Množství viru, které se dostane do těla, je v tomto případě velmi malé (1 kapka) a pravděpodobně nezpůsobí žádné příznaky. Ve studii SP015 bude zavedeno preventivní opatření, kdy ředění bude provedeno pouze zkušeným, proškoleným lékárníkem v podtlakových bezpečnostních boxech s vertikálním laminárním prouděním třídy čistoty vzduchu A a s odtahem mimo prostor, které jsou umístěny v prostoru třídy čistoty vzduchu B a jsou vyhrazeny pro tento účel.

Pro zdravé lidi je ONCOS-102 méně patogenní i infekční, a to z důvodu specifity ONCOS-102 pro nádorové buňky. V případě, že by byla zdravá osoba vystavena viru, je tudíž nepravděpodobné, že by došlo k infekci. Nicméně i kdyby k ní došlo, příznaky by byly mírné, hlavně typu chřipky nebo mírných gastrointestinálních poruch. Infekce způsobená adenovirem může mít horší průběh u lidí, kteří mají poškozený imunitní systém. U lidí, kteří jsou velmi mladí nebo staří a ti, kteří užívají imunosupresivní léčbu nebo mají poškozený imunitní systém léky nebo onemocněním (kortikoidy, AIDS, podvýživa atd.).

Adenoviry jsou schopny rekombinovat s chromozomální DNA a mohou si potencionálně vyměnit genetickou informaci v hostitelských buňkách. Nicméně, obvykle DNA vektor zůstává epizomální a je eliminován, když se buňka množí nebo umírá. Také integrace je velmi vzácný jev a většina integrací adenovirové DNA nemá biologické následky.

S nízkou pravděpodobností může dojít k přenosu dědičného materiálu mezi ONCOS-102 a jiným lidským AdV. Jakákoliv rekombinace povede k snížení schopnosti viru se množit ve zdravých buňkách nebo ke tvorbě lidského AdV3/5, který se vyskytuje globálně a u lidí je vyvinuta vysoká úroveň adaptivní imunity vůči němu. Nákaza lidským AdV3/5 by mohla mít horší průběh pouze u osob se sníženou imunitou (imunosupresivní léčba) a u kojenců.

Rizika spojená s rozšířením ONCOS-102 do prostředí budou minimalizována školením zdravotnického personálu, hospitalizací pacientů po aplikaci viru a také

monitorováním infekčního AdV do propuštění pacienta z nemocnice. Pacienti budou poučeni zkoušejícím lékařem o snížení riziku šíření ONCOS-102 do okolí.

ONCOS-102 byl použit ve studii ONCOS-C1 (studie ve Finsku), kde byl podán 12 pacientům a v programu ATAP Advanced Therapy Access Program, kde byl podán 115 pacientům. Dále byl použit v *in vivo* modelech nádorových onemocnění u zlatých křečků a myší. Žádost o uvádění ONCOS-102 do životního prostředí byla podána 7. prosince 2015 (B/FI/15/1MA) ve Finsku, kde je preparát dlouhodobě v klinickém hodnocení. Studie SP015 ve stejném znění, jako je předkládána v České republice, byla diskutována také s regulační autoritou DEFRA (Department for Environment Food & Rural Affairs) ve Velké Británii. Tato regulační autorita soudí, že ONCOS-102, na základě svých vlastností popsaných výše, představuje (v lidském organismu) biologicky uzavřený systém, který není schopen přenášet se na zvířata, ani se množit u zdravých jedinců, tudíž riziko spojené s uvolněním ONCOS-102 do životního prostředí je tak velmi malé.

Závěr: Celkové riziko pro člověka je velmi nízké. Riziko pro životní prostředí spojené s použitím ONCOS-102 v klinické studii je vyhodnoceno jako zanedbatelné. Posouzení možných zdravotních účinků podání ONCOS-102 na pacienty v rámci studie není předmětem hodnocení podle zákona č. 78/2004 Sb.

Podmínky nakládání

Nakládat s ONCOS-102 lze jen způsobem popsaným v žádosti č.j. 33074/ENV/16 doručené na MŽP dne 11. května 2016 a doplněné podáním na MŽP dne 28. července 2016, při dodržování všech uvedených podmínek, zejména:

- Zadavatelem projektu je společnost SOTIO s.r.o., která plánuje uvádění vakcíny ONCOS-102 do životního prostředí prostřednictvím Nemocnice na Homolce.
- Nemocnice na Homolce bude zodpovídat za vlastní realizaci klinického hodnocení na základě uzavřených smluv.
- Veškerá manipulace s geneticky modifikovaným materiálem bude probíhat za kontrolovaných podmínek minimalizujících nebo vylučujících únik transgenů do okolního prostředí.
- Pro snížení pravděpodobnosti uvolňování ONCOS-102 do prostředí močí a slinami pacientů bude v klinickém hodnocení SP015 povolena pouze intratumorální (i.t.) aplikace viru.
- Léková forma ONCOS-102 je koncentrát pro injekční roztok o koncentraci 5×10^{11} virových partikulí (VP) na mililitr (ml). ONCOS-102 je čirý nebo slabě opalescentní, bezbarvý nebo světle žlutý roztok ve skleněné vialce o objemu

2 ml. Tato vialka je uzavřena gumovou zátkou a hliníkovým víčkem. Primární obal je přiložen ke každé vialce. Produkt je uchováván při teplotě -60°C nebo nižší.

- Pacienti budou před zahájením testace informováni lékařem o tom, jak se projevuje adenovirová nákaza a jak ji léčit, o podmínkách dodržování bezpečnosti v průběhu pokusu, a obdrží písemné pokyny k omezení šíření viru do okolí.
- Studie bude rozdělena do dvou částí, kde první část bude zahrnovat tzv. "bezpečnostní fázi" s 2 pacienty a druhá část vlastní studii fáze I/II.
- V bezpečnostní fázi studie budou zařazeni 2 pacienti, kteří budou hospitalizováni po dobu 96 hodin po prvním podání ONCOS-102 a 48 hodin po druhém podání léčivého přípravku, další podání budou s hospitalizací 24 hodin po podání. Vzorky krve, slin a moči se budou odebírat v časových bodech 0, 24 hodin, 48, 72 a 96 hodin po podání ONCOS-102. Vzorky budou analyzovány qPCR na počet genových kopií ONCOS-102 (selektivní metoda pro ONCOS-102) a kultivační metodou na přítomnost infekčního adenoviru (nespecifická pro ONCOS-102). Korelované výsledky z obou testů budou prezentovány Ministerstvu životního prostředí po ukončení čtvrté dávky ONCOS-102, tedy 5. týden po první aplikaci ONCOS-102. Na základě těchto dat MŽP rozhodne o pokračování studie druhou fází (vlastní studie fáze I/II). V ní by další pacienti byli pravidelně monitorováni dle platného protokolu s hospitalizací 24 hodin po podání ONCOS-102 od první dávky. V průběžné zprávě (1x za rok) by žadatel studie předkládal pravidelně analýzu přítomnosti viru v moči a slinách kultivační technikou.
- Hospitalizace 96 hodin je navrhována na základě dat z preklinické studie ONCOS-10-01, kde bylo ukázáno, že k maximální replikaci viru dochází za 72 hodin po i.t. podání ONCOS-102. Zároveň výsledky z klinické fáze I (ONCOS-C1) ukazují, že infekční virus byl nalezen pouze 4. den po první aplikaci viru, která byla z 20% intravenózně (i.v.) a z 80% i.t.. V jiných časových bodech (pouze po i.t. aplikaci) nebyl infekční virus prokázán v žádném z odebraných vzorků.
- Před započítím práce s tímto GMO je povinností pracovníků projít preventivní lékařskou prohlídkou zaměřenou na posouzení zdravotní způsobilosti pro práci s virem. Pracovníci, kteří zdravotní limitace nesplňují, nesmí s ONCOS-102 ani se vzorky pacientů nakládat bez souhlasu lékaře. V případě, že u pracovníka během studie některá ze zdravotních okolností zvyšujících riziko vznikne, je povinen neprodleně informovat nadřízeného a bude z práce odvolán do té doby, než se jeho zdravotní stav upraví.
- Vialky s vakcínou ONCOS-102 budou převezeny z Helsinek letecky do Prahy. Transport autem na území České republiky bude zajišťován společností World

Courier Czech Republic s.r.o., která má oprávnění k tomuto nakládání s GMO v ČR.

- Vedoucí lékárny nebo jeho zástupce uskladní vialky s GMO do určeného mrazáku v místnosti 145d a provede záznam o uskladnění. K transportu naředěného GMO v rámci nemocnice se použije vždy označený transportní box spolu s dezinfekčním roztokem Barridinu nebo Virkonu. Za bezpečný přenos GMO v rámci nemocnice je zodpovědný proškolený pracovník lékárny.
- Ředění ONCOS-102 fyziologickým roztokem bude probíhat v lékárně určené pro práci s geneticky modifikovanými organismy v čistých prostorech v laminárním boxu dle požadavku na ředění léčivých přípravků genové terapie daného vyhláškou č. 84/2008 Sb., o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky.
- Místnost č. 145 (a-d) bude odloučeným pracovištěm lékárny pro přípravu genové terapie. Jedná se o laboratoř čistoty třídy A, v místnosti o čistotě třídy B (145 b,c), která je vybavena podtlakovým laminárním boxem typu biohazard, který má samostatnou vzduchotechniku napojenou na centrální odtah osazený vysoce účinnou filtrací. Před vstupem do čistého prostoru je místnost č. 145d, kde je umístěn mrazicí box k uskladnění léčivého přípravku genové terapie a kde také budou uskladněny ampule s fyziologickým roztokem.
- Vialka s ONCOS-102 bude rozmrazena. Celkem 2,5 ml fyziologického roztoku bude smícháno s alikvotem ONCOS-102 pomocí systému PhaSeal. Naředěný virus je stabilní při teplotě do 25 °C po dobu 5 hodin.
- Uzavřená injekční stříkačka s naředěným ONCOS-102 bude umístěna do transportního boxu s buničitou vatou. Tento box bude transportován na místo, kde dojde k aplikaci ONCOS-102. Veškerý ostatní materiál, který byl v kontaktu s ONCOS-102, bude zlikvidován jako infekční odpad. Přenos naředěného viru na místo aplikace musí být v transportní označené krabici a vždy spolu s dezinfekčním roztokem připraveným k okamžité dezinfekci v případě nehody. V případě nehody a úniku viru na podlahu, musí být prostor izolován a ev vzniklý aerosol nechat usadit. Buničina je opatrně umístěna na rozlitý roztok a poté je místo otřeno dezinfekčním roztokem (Barrydin nebo Virkon) a následně otřeno 70% etanolem.
- Aplikace vakcíny ONCOS-102 bude provedena proškoleným zdravotníkem intratumorálně dle platného aplikačního manuálu v budově Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie v místnosti č. K133. Jedná se o jinou budovu, takže přenos naředěného viru bude proveden za účasti vedoucí lékárny

nebo jeho zástupce v označeném speciálním boxu. Vzdálenost jednotlivých budov je 150m.

- ONCOS-102 může být aplikován pomocí jehly nasazené buď přímo na injekční stříkačku, nebo na prodlužovací hadičku spojenou s injekční stříkačkou. V případě použití prodlužovací hadičky bude zohledněn objem hadičky tak, aby byla do tumoru aplikována celá dávka ONCOS-102.
- Následná hospitalizace 24 hodin po aplikaci viru pacientů bude probíhat v téže budově. Pokoj je jednolůžkový, s vlastním WC. Před aplikací GMO se pokoj dezinfikuje virucidním přípravkem (Sekusept Aktiv).
- Všechny použité ochranné osobní prostředky a buničina budou likvidovány v označeném kontejneru. Přístroje a nástroje se po ukončení aplikace dezinfikují roztokem Barridinu nebo Virkonu.
- Použité lůžkoviny, oděv pro pacienta a nádobí pro pacienta jsou jednorázové a po ukončení hospitalizace budou likvidovány v označeném kontejneru.
- Během studie bude odebírána krev, moč a sliny dle platného protokolu. Mikrobiologické stanovení adenovirů bude provedeno ze vzorků moči a slin v Oddělení Klinické mikrobiologie a antibiotické stanice. V oddělení Klinické biochemii, hematologie a imunologie bude zpracována krev dle požadavků protokolu.
- Do klinického hodnocení SP015 bude zařazeno pouze 15 pacientů.
- Před zahájením studie budou zaměstnanci proškoleni a seznámeni s dokumenty: Klinický protokol, Havarijný plán, Provozní řád, Administrační manuál, Laboratorní manuál.
- Dokumentace bude uložena během klinického hodnocení v Nemocnici na Homolce a poté archivována v archivu společnosti SOTIO a.s.,.
- V případě úniku GMO bude zasažený prostor nejprve setřen papírovým ručníkem nebo podobným savým materiálem, který se vhodí do pytle pro autoklávování se značkou biohazardu. Poté bude prostor ošetřen 0,9% roztokem Virkon®S, který je určen pro dekontaminační procesy pro adenoviry typu 5 s dobou působení delší než 5 minut nebo 2 % roztok Barrydinu po dobu 60 minut nebo 4% roztok Barrydinu po dobu 30 minut a dále setřen 70% etanolem. Jednotlivé drobné předměty, které byly unikem zasaženy, budou autoklávovány.
- Místnosti, ve kterých se nakládá s GMO, jsou na vnější straně dveří opatřeny nápisem „Vstup povolen jen proškoleným pracovníkům“ a piktogramem. Dveře místností nejsou z vnější strany vybaveny klikou, lze je otevřít pouze pomocí klíče. Kopie klíčů jsou vydávány proti podpisu pouze proškoleným pracovníkům,

kteří jsou povinni dbát na řádné uzavření prostor, nesmějí pořizovat další kopie klíčů, při ztrátě nebo zcizení klíče jsou povinni tuto událost bezodkladně oznámit vedoucímu a odpovědné osobě a jsou dále povinni odevzdat svoji kopii klíče v případě ukončení pracovně-právního vztahu odpovědné osobě. Ostatním osobám je vstup povolen jen se souhlasem osoby odpovědné za provoz, a to na dohodnutou omezenou dobu za jiným účelem než nakládání s GMO. Další klíč je uložen v uzamčené požární skříňce.

- Chodby a pokoje budou ošetřeny virucidní dezinfekcí (Sekuspt Aktiv nebo Incidin Rapid) dle nemocničních standardních postupů daného pracoviště (Dezinfekční program) splňující vyhlášku ČSN EN 1447.
- S odpadem určeným k likvidaci bude zacházeno jako s infekčním odpadem katalogového čísla 18 01 03 (vyhláška č. 93/2016 Sb., o Katalogu odpadů). Tento odpad bude zahrnovat označené kontejnery na použité jehly a buničinu, použité prostředky osobní ochrany na jedno použití a další textilie na jedno použití. Jednotlivé použité komponenty budou umístěny do kontejneru, označeného místem původu a typem odpadu, který bude předán externí firmě a zlikvidován dle platné směrnice ORG 4/8.
- Popis opatření po skončení pokusu: čisté prostory, kde dochází k ředění ONCOS-102 budou ošetřeny virucidním roztokem Baridinu a Virkonu dle postupů a dále 70% etanolem. V laminárním boxu lze také použít UV- světlo. Nástroje nutné k aplikaci viru intratumorálně lze před i po použití dezinfikovat Barridinem nebo Virkonem. Podlahy pokoje a chodeb v nemocnici budou ošetřeny virucidní dezinfekcí (Sekusept Aktiv nebo Incidin Rapid) dle dezinfekčního programu daného oddělení.

Další podmínky nakládání stanovené podle § 5 odst. 10 zákona

- Nemocnice na Homolce musí v souladu s § 19 písm. c) zákona každoročně předat ministerstvu v listinné a elektronické podobě vždy k 15. únoru kalendářního roku údaje o množství geneticky modifikovaných organismů, se kterými bylo nakládáno, a o způsobu nakládání za uplynulý kalendářní rok a v souladu s § 19 písm. d) zákona zaslat do 60 dnů od ukončení nakládání s GMO závěrečnou zprávu o průběhu, důsledcích této činnosti, zejména s ohledem na rizika ohrožení zdraví a životního prostředí.
- Nemocnice na Homolce musí v souladu s § 19 písm. h) zákona poskytnout správním orgánům (Ministerstvo životního prostředí, ČIŽP) podle § 28 a § 31 až 33 součinnost při kontrole prostorů a zařízení určených k nakládání s geneticky modifikovanými organismy nebo prostorů a zařízení, v nichž k tomuto

nakládání dochází nebo může docházet, včetně poskytnutí písemností a kdykoliv v průběhu nakládání strpění bezúplatného odebrání vzorků pro kontrolní účely.

Účel nakládání

ONCOS-102 (Ad5/3- D24-GMCSF) bude uváděn do životního prostředí v rámci uvádění jednoramenného klinického hodnocení SP015 fáze I pro určení bezpečnosti a míry aktivace imunitního systému při léčbě aktivní buněčnou imunoterapií DCVAC/PCa v kombinaci s imunostimulačním adenovirem ONCOS-102 u pacientů s pokročilou metastatickou kastročně rezistentní rakovinou prostaty („A phase I, single-arm study to evaluate safety and immune activation of a combination of DCVAC/PCa, an active cellular immunotherapy, and ONCOS-102, an immune-priming adenovirus, in men with advanced metastatic castration-resistant prostate cancer“, číslo protokolu SP015.).

Během klinického hodnocení SP015 bude sledována imunitní odpověď v krvi (antigeny specifické pro rakovinu prostaty, počet cirkulujících nádorových buněk a nádorově specifické CD8 T lymfocyty a jejich funkčnost). Imunitní odpověď bude dále vyhodnocena z biopsií. Cílem klinického hodnocení je také najít potenciální biomarkery.

Dalšími cíli jsou zhodnocení celkového přežití a času do progresu onemocnění pomocí měření hodnot prostatického specifického antigenu a radiografie, vyhodnocení bezpečnosti a aktivaci imunitního systému po aplikaci kombinace ONCOS-102, cyklofosfamidů (CPO) a aktivní buněčné terapie DCVAC/Pca u pacientů s metastatickou kastročně rezistentní rakovinou prostaty.

Další požadavky na označení

Pro nakládání s GMO platí obecné podmínky označování geneticky modifikovaného organismu, které je dáno zákonem.

Jednoznačný identifikační kód (podle nařízení Komise č. 65/2004) pro testovanou GM vakcínu nebyl dosud stanoven.

Označení bude na krabicích s ampulkami, v příbalovém letáku, dále budou označeny místnosti, kde se nakládá s GMO, a nádoby na odpad.

Jednotlivé vialky jsou označeny primárním štítkem dle požadavku EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 13: Investigational Medicinal Products. February 2010.

Místo uvádění do životního prostředí

Klinická studie s ONCOS-102 bude probíhat v České republice v Nemocnici na Homolce, Roentgenova 37/2, 150 00 Praha 5 - Motol (urologická ambulance urologického oddělení a lékárna).

Požadavky na monitoring a podávání zpráv o jeho výsledcích

Monitorování přímých i nepřímých škodlivých účinků GMO u pacientů bude zajištěno klinickým hodnocením, kdy budou zaznamenávány nežádoucí škodlivé účinky a budou se sledovat laboratorní hodnoty v průběhu celého klinického hodnocení dle schváleného protokolu Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Doba trvání monitoringu je definována klinickým protokolem. Pacient dostává poslední dávku ONCOS-102 23. týden.

Četnost monitoringu - viz výše uvedené podmínky nakládání.

Nepřítomnost GMO v případě likvidace úniku bude dokumentována odebráním vzorků (stěry) původně zasaženého místa, jejich buněčnou kultivací a průkazem (např. pomocí PCR) nepřítomnosti některého z transgenů.

Účinnost zneškodnění GMO je kontrolována vedoucím lékárny nebo jeho zástupcem čtvrtletně namátkově pomocí PCR. Pokud je výsledek pozitivní, je provedena technická kontrola funkčnosti autoklávy, resp. desinfekčních prostředků. Současně je zastavena likvidace GMO do nápravy funkčnosti systému zneškodnění GMO.

Při podezření na možné rozšíření GMO je povinné provedení mimořádné celkové sanitace pověřeným pracovníkem daných prostor a provedení kontrolních stěrů na identifikaci GMO.

Po ukončení klinického hodnocení se nepředpokládají žádná mimořádná opatření, neboť veškerý odpad, který vznikne v souvislosti s nakládáním s GMO, bude průběžně likvidován. Místo nakládání s GMO bude rovněž průběžně sanováno a dezinfikováno.

Vzhledem k povaze vakcíny s imunostimulačním adenovirem ONCOS-102 se neplánuje vyhodnocení vlivu na životní prostředí. Po ukončení klinického hodnocení bude zpracována závěrečná zpráva o jeho průběhu.

Doba platnosti povolení

Doba platnosti povolení je do konce prosince 2018.

O d ů v o d n ě n í

Dne 11. května 2016 byla doručena na MŽP žádost Nemocnice na Homolce, se sídlem Roentgenova 37/2, 15030 Praha 5 – Motol, (dále jen „žadatel“), o udělení povolení k uvádění GMO léčivého přípravku do životního prostředí v České republice, a to pro jednoramenné klinické hodnocení SPO15 fáze I pro určení bezpečnosti a míry aktivace imunitního systému při léčbě aktivní buněčnou imunoterapií DCVAC/PCa v kombinaci s imunostimulačním adenovirem ONCOS-102 u pacientů s pokročilou metastatickou kastročně resistentní rakovinou prostaty. Tato žádost byla evidována pod č.j. MŽP 33074/ENV/16.

Ministerstvo životního prostředí posoudilo úplnost žádosti a dne 19. května 2016 ji podle § 5 odst. 4 zákona zaslalo k vyjádření Ministerstvu zemědělství, Ministerstvu zdravotnictví a Magistrátu hlavního města Prahy. Současně MŽP podle § 10 zákona zveřejnilo shrnutí obsahu žádosti a informaci o zahájení řízení. MŽP neobdrželo žádné vyjádření veřejnosti ve smyslu § 5 odst. 6 zákona ani vyjádření Magistrátu hlavního města Prahy. Žádost v elektronické podobě byla též zaslána k posouzení České komisi pro nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty (ČK GMO) a určeným odborným posuzovatelům.

Shrnutí obsahu žádosti bylo podle § 18 odst. 4 zákona poskytnuto Evropské komisi. Příslušné orgány členských států k žádosti vznesly pouze jednu formální připomínku, která byla akceptována (§ 18 odst. 5 zákona).

Dne 26. května 2016 vydalo své stanovisko k žádosti Ministerstvo zemědělství. Ve svém stanovisku MZe uvedlo, že k žádosti Nemocnice na Homolce nevznáší žádné požadavky na doplnění údajů.

Ministerstvo zdravotnictví podáním doručeným MŽP dne 10. června 2016 uvedlo, že je nutné: zařadit do Provozního řádu informaci o povinnosti pracovníků před započatím práce s tímto GMO projít preventivní lékařskou prohlídkou zaměřenou na posouzení zdravotní způsobilosti pro práci s virem a o tom, že pracovníci s výše uvedenými limitacemi nesmí s ONCOS-102 ani se vzorky pacientů nakládat bez souhlasu lékaře. V případě, že u pracovníka během studie některá ze zdravotních okolností zvyšujících riziko vznikne, je povinen neprodleně informovat nadřízeného a být z práce odvolán do té doby, než se jeho zdravotní stav upraví.

Dne 26. května 2016 vydala své stanovisko k žádosti ČK GMO. Ve svém stanovisku komise uvedla, že je nutné upřesnit monitorování pacientů a jejich hospitalizaci po aplikaci preparátu ONCOS-102, zařadit do Provozního řádu informaci o povinnosti pracovníků před započatím práce s tímto GMO projít preventivní lékařskou prohlídkou zaměřenou na posouzení zdravotní způsobilosti pro práci s virem, při jakémkoli podezření na respirační onemocnění u ošetřujícího personálu nebo u osob žijících s pacientem provést vyšetření na infekci adenovirem, aby se vyloučilo

přenesení této infekce na pacienta a možná rekombinace divokého viru s virem ONCOS-102, dále je nutné doplnit, jaká opatření budou prováděna u pacienta, který je infikovaný ze svého okolí (mimo nemocniční zařízení) nemodifikovaným adenovirem, avšak měl by obdržet další dávku ONCOS-102 v rámci uvedené studie se šesti následnými aplikacemi dávky.

Na základě výzvy MŽP ze dne 27. června 2016 Nemocnice na Homolce žádost podle těchto připomínek doplnila podáním doručeným MŽP dne 28. července 2016. ČK GMO následně konstatovala, že připomínky a doporučení odborných posuzovatelů na doplnění byly akceptovány.

MŽP dne 12. srpna 2016 zaslalo v souladu se zákonem č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, žadateli výzvu k zaplacení správního poplatku za vydání povolení pro uvádění GMO do životního prostředí v České republice. Dne 17. srpna 2016 žadatel požadovanou částku zaplatil a zaslal MŽP informaci a potvrzení o zaplacení správního poplatku.

Žadatel splnil povinnost podle § 18 odst. 2 předáním vzorku GMO smluvní laboratoři. Dne 13. června 2016 zaslal doc. Dr. Vladimír Ostrý, CSc., ze SZÚ Praha, pracoviště Centrum zdraví, výživy a potravin; Palackého 3a, 612 42 Brno, informaci o obdržení vzorku přípravku ONCOS-102 (1 ampule stejné výrobní šarže, jaká bude využita v klinickém hodnocení) dne 1. června 2016.

Vzhledem k tomu, že žádost o udělení povolení k uvádění GMO léčivého přípravku do životního prostředí v České republice v rámci klinického hodnocení SP015 (ONCOS-102) po všech úpravách a doplnění vyhovuje ustanovením zákona a nakládání v režimu uvádění GMO do životního prostředí za daných podmínek nepředstavuje zvýšené riziko pro zdraví člověka a zvířat, životní prostředí a biologickou rozmanitost, a dále s přihlédnutím ke kladným stanoviskům MZ, ČK GMO a dalším výše uvedeným skutečnostem, vydává MŽP Nemocnici na Homolce, se sídlem Roentgenova 37/2, 150 30 Praha 5 - Motol, povolení k uvádění GMO do životního prostředí v rámci klinického hodnocení SP015.

P o u ě n í

Proti tomuto rozhodnutí je možno podle § 152 odst. 1 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, podat do 15 dní od jeho oznámení rozklad, o němž rozhodne ministr životního prostředí, a to podáním adresovaným Ministerstvu životního prostředí, Vršovická 65, 100 10 Praha 10.

Ing. Karel Bláha, CSc.
ředitel odboru

elektronický podpis
úřední razítko

Toto rozhodnutí obdrží:

- A. Účastník řízení do vlastních rukou:
Nemocnice na Homolce, Roentgenova 37/2, 150 30 Praha 5 - Motol
- B. Na vědomí:
 - 1. Ministerstvo zdravotnictví
 - 2. Ministerstvo zemědělství
 - 3. Magistrát hlavního města Prahy
 - 4. SOTIO a.s.