

ODESÍLATEL:

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

ADRESÁT:

Vážený pan
MUDr. Pavel Budinský, Ph.D., MBA
pověřený jednáním za ředitele FN Motol
Fakultní nemocnice Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5

V Praze dne	12. května 2017
Č.j.:	11948/ENV/17
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 Fakultní nemocnice Motol, se sídlem V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 - Motol, o povolení pro uvádění geneticky modifikovaného organismu (ONCOS-102, dříve CGTG-102) do životního prostředí takto:

Fakultní nemocnici Motol, se sídlem V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 - Motol

se uděluje povolení

k uvádění

**léčivého přípravku obsahujícího geneticky modifikovaný organismus
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 kastrálně resistantní rakovinou
prostaty.**

Náležitosti povolení podle § 18 odst. 6 zákona:

Oprávněná osoba

Název: Fakultní nemocnice Motol,
Sídlo: V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 - Motol
IČ: 000 64 203

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 hlavice vláknitého proteinu za typ Ad3, který se vyskytuje více v rakovinných buňkách.

Genetická stabilita byla zjištěna restrikcí 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 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 jsou velmi mladí nebo staří, a u těch, 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 FN Motol č.j. 11948/ENV/17 doručené na MŽP dne 15. února 2017 a upravené podáním na MŽP dne 9. března 2017 a v souběžné žádosti Nemocnice na Homolce č.j. 33074/ENV/16 (příprava preparátu před aplikací pacientům), při dodržování všech uvedených podmínek, zejména:
- Zadavatelem projektu je společnost SOTIO s.r.o., která plánuje uvádění vakcíny ONCOS-102 do životního prostředí prostřednictvím Fakultní nemocnice Motol a Nemocnice na Homolce.
- Fakultní nemocnice Motol 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 5x10¹¹ 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" se 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 zadavatel 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 viry. 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. Vzorky budou transportovány do lékárny Nemocnice na Homolce, kde proběhne nařazení přípravku.

- Vedoucí lékárny nebo jeho zástupce uskladní vialky s GMO do určeného mrazáku při teplotě $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ v místnosti 145d a provede záznam o uskladnění. K transportu nařazeného 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 lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivem 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. Nařazený virus je stabilní při teplotě do 25°C po dobu 5 hodin.
- Po nařazení bude léčivý přípravek předán proškolenému pracovníku FN Motol, který ho v transportním boxu převezde do FN Motol k aplikaci.
- V případě nehody a úniku viru na podlahu, musí být prostor izolován a eventuálně vzniklý aerosol je nutno nechat usadit. Buničina bude opatrně umístěna na rozlitý roztok a poté je místo ošetřeno dezinfekčním roztokem Desam Solid v koncentraci 0,15% s expoziční dobou 15 minut. Závěrečná dezinfekce pokoje po provedení úklidu – 1% Persteril.
- Vakcína ONCOS-102 bude předána hlavnímu zkoušejícímu. Aplikace bude provedena pod dohledem hlavního zkoušejícího proškoleným zdravotníkem – radiologem (intratumorálně) dle platného aplikačního manuálu v ambulanci Urologické kliniky 2. LF UK a FN v Motole v budově pro dospělé, 1. patro, uzel D,

místnost 100 41. Po aplikaci bude pacient převezen na standardní lůžkové oddělení Urologické kliniky, 2. patro, uzel C. Hospitalizace pacienta dle platného protokolu bude probíhat v jednolůžkovém pokoji se samostatným hygienickým zázemím, v izolačním režimu. Izolační pokoj či box ponese označení dveří nápisem „izolace“.

- 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. 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.
- Ambulance bude po odchodu pacienta dezinfikována roztokem Desam Solid o koncentraci 0,15% a s expoziční dobou 15 minut dle Dezinfekčního řádu FN Motol. Pacient bude hospitalizován v izolačním pokoji a po skončení izolace bude proveden úklid 1% Persterilem. K dezinfekci rukou bude použit Sterilium Med nebo Promanum Pure – cca 3 – 5 ml vtírat do pokožky rukou do zaschnutí. Dezinfekční prostředky jsou umístěny na označených místech jak v ambulanci, tak v lůžkovém pokoji. K dezinfekce kůže pacienta před aplikací ONCOS-102 bude použit Softasept N (do zaschnutí).
- Pokud lze pomůcku sterilizovat, provádí se dekontaminace Stabimed Fresh (1% koncentrace a 5 minut expozice nebo 0,5% koncentrace a 15 minut expozice) a následuje sterilizace.
- Použité jednorázové stříkačky, lůžkoviny, oděv pro pacienta a nádobí pro pacienta jsou jednorázové a po ukončení hospitalizace budou likvidovány v označeném kontejneru jako biologický odpad a budou likvidovány podle platných standardních postupů nemocnice.
- Po ukončení klinického hodnocení budou nespotřebované vialky s ONCOS-102 vráceny zpět do Finska.
- Během studie bude odebírána krev, moč a sliny dle platného protokolu. Některé vzorky krve a biopsie budou převezeny World Courier Czech Republic s.r.o., do jiných laboratoří v Německu, Finsku a České republice dle Laboratorního manuálu.

- Některé vzorky krve, odebraná moč a sliny budou zpracovány dle Laboratorního manuálu v laboratoři Ústavu imunologie 2. LF UK a FN Motol a budou transportovány do zahraničí firmou World Courier s.r.o.. Vzorky biopsií odebrané dle Laboratorního manuálu se rozdělí na dvě poloviny. První polovina se ihned zamrazí v suchém ledu a uskladní se v označeném mrazicím boxu při -20°C a druhá polovina se vloží do formalínu. Transport všech biopsií musí proběhnout do 24 hodin na místo dle platné verze Laboratorního manuálu.
- Do klinického hodnocení SP015 bude zařazeno pouze 15 pacientů. Každý pacient dostane ideálně 6 dávek ONCOS – 102. Celkem bude maximálně použito 90 dávek ONCOS – 102.
- Před zahájením studie budou zaměstnanci proškoleni a seznámeni s dokumenty: Klinický protokol, Havarijní plán, Provozní řád, Administrační manuál, Laboratorní manuál.
- Dokumentace bude uložena během klinického hodnocení ve Fakultní nemocnici Motol a poté archivována v archivu společnosti SOTIO a.s.
- Pro zdravotnické prostředky, které jsou určeny pro opakované použití a které nelze sterilizovat, je určena (mimo jiné) dvoustupňová dezinfekce, s použitím dezinfekčních přípravků se širším spektrem dezinfekční účinnosti (alespoň baktericidní, virucidní a na mikroskopické vláknité houby) a s následným oplachem buď pitnou vodou. Dezinfekce tohoto typu je prováděna ve dvou krocích:

1.krok: zdravotnický prostředek se ponoří do dezinfekčního roztoku, po uplynutí doby expozice se vyčistí pod hladinou roztoku, následně je opláchnut pitnou vodou a osušen. Pro tento krok je Sekusept Aktiv použit ve 2% koncentraci a expozici 5 minut

2.krok: zdravotnický prostředek se ponoří do nového roztoku dezinfekčního prostředku 2% koncentrace Sekusept Aktiv po dobu 10 minut. Po 2.kroku následuje opět důkladný oplach pitnou nebo čištěnou vodou .
- Metody a postupy použitelné k likvidaci geneticky modifikovaných organismů a k dekontaminaci zasaženého prostoru: v případě úniku geneticky modifikovaných mikroorganismů bude zasažený prostor nejprve setřen papírovým ručníkem nebo podobným savým materiálem, který se vhodí do určeného odpadního kontejneru/barelu pro biologický odpad určeného k likvidaci GMO odpadu (spálení). K dezinfekci podlah a ploch bude použit Desam Solid v koncentraci 0,15% a s expoziční dobou 15 minut. Závěrečná dezinfekce pokoje po provedení úklidu – 1% Persteril.

- Metody izolace prostor a zařízení zasažených havárií, včetně metod kontroly účinnosti izolace: vstup do místností, ve kterých se nakládá s GMO, je dovolen jen proškoleným pracovníkům, kteří se v případě havarie budou řídit postupy popsány v Havarijním plánu a Provozním řádu. Tato pravidla zajišťují dostatečnou izolaci prostor a zařízení před dalším ev. šířením GMO i ev. expozicí dalších osob.
- Nepřítomnost GMO po dezinfekční proceduře bude testována odebráním vzorků (stěry) původně zasaženého místa, jejich buněčnou kultivací a průkazem (např. pomocí PCR) nepřítomnosti GMO.
- Kontaminace očí: oči musí být vymyty čistou vodou nebo fyziologickým roztokem
- Znečištění kůže: místo bude ošetřeno buničinou napuštěnou dezinfekčním roztokem (Softasept N nebo Braunol)
- Zranění: poranění ostrým předmětem – ošetření Braunolem (= PVP-jód - čištění ran: koncentrovaný nebo ředěný vodou 1:3; expozice 1 minutu) nebo Softaseptem N při alergii na jód. Obvázání sterilním obvazem.
- Pracovníci jsou dále povinni dbát obecných pravidel bezpečnosti práce a dbát na bezpečnou manipulaci s elektrickými přístroji.
- 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.

Další podmínky nakládání stanovené podle § 5 odst. 10 zákona

- Fakultní nemocnice Motol 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 a důsledcích této činnosti, zejména s ohledem na rizika ohrožení zdraví a životního prostředí.
- Fakultní nemocnice Motol 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 odebírání 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 resistantní 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 (lékárna – ředění přípravku) a ve Fakultní nemocnici Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol (aplikace a hospitalizace pacientů).

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.

Zajištění následného monitoringu prostor po ukončení asanace: po ukončení ředění GMO a po jeho aplikaci bude k dezinfekci podlah a ploch použit Desam Solid v koncentraci 0,15% a s expoziční dobou 15 minut. Závěrečná dezinfekce pokoje po provedení úklidu bude provedena 1% Persterilem. Po ukončení asanace budou odebrány stěry na identifikaci GMO v místech, kde se zacházelo s GMO.

Řádné plánované kontroly jsou prováděny lékařem hygienikem nejméně 1x měsíčně a zahrnují základní celkovou kontrolu prostoru a zařízení a dále kontrolu dodržování provozního řádu a havarijního plánu. Mimořádné kontroly jsou prováděny též lékařem hygienikem.

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 2027.

O d ů v o d n ě n í

Dne 15. února 2017 byla doručena na MŽP žádost Fakultní nemocnice Motol, se sídlem V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (dále jen „žadatel“), o udělení povolení pro 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 kastrocně resistantní rakovinou prostaty. Tato žádost byla evidována pod č.j. MŽP 11948/ENV/17.

Ministerstvo životního prostředí posoudilo úplnost žádosti a dne 21. února 2017 zaslalo žadateli výzvu k odstranění nedostatků žádosti, neboť tato trpěla vadami, resp. neměla předepsané náležitosti uvedené v zákoně a ve vyhlášce č. 209/2004 Sb., o bližších podmínkách nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška“). Uvedené předpisy byly s účinností ke dni 1. ledna 2017 novelizovány zákonem č. 371/2016 Sb., resp. vyhláškou č. 372/2016 Sb., které se podstatným způsobem dotkly obsahových náležitostí a struktury žádosti o povolení pro uvádění geneticky modifikovaného organismu do životního prostředí. Podaná žádost byla zpracována podle zákona a vyhlášky ve znění účinném do 31. prosince 2016, nevyhovovala tedy požadavkům stanoveným zákonem a v jeho rozsahu také vyhlášky v platném a účinném znění, správní orgán o ní tedy nemohl rozhodnout. Řízení o žádosti bylo podle § 64 odst. 2 správního řádu přerušeno do doby odstranění vad podané žádosti. Žádost přepracovaná podle připomínek byla doručena na MŽP dne 9. března 2017.

Ministerstvo životního prostředí posoudilo úplnost přepracované žádosti a dne 14. března 2017 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 odbornému posouzení České komisi pro nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty (ČK GMO).

Dne 21. března 2017 bylo žadateli zasláno sdělení o obnovení správního řízení.

Dne 5. dubna 2017 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 3. dubna 2017 uvedlo, že k uvedené žádosti nemá žádné připomínky.

Dne 14. března 2017 vydala své stanovisko k žádosti ČK GMO. Ve svém stanovisku komise uvedla, že na základě posouzení potenciálních rizik geneticky modifikovaného viru ONCOS-102 pro zdraví člověka, zvířat, životní prostředí a biodiverzity, doporučuje zacházet s tímto preparátem a léčenými pacienty v režimu uzavřeného nakládání od počátku aplikace do doby, kdy nejméně dva po sobě jdoucí odběry slin a moči budou negativní. Při jakémkoli podezření na respirační onemocnění u ošetřujícího personálu, nebo u osob žijících s pacientem, je nutno provést vyšetření na infekci adenoviry, aby se vyloučilo přenesení této infekce na pacienta a možné rekombinace divokého viru s virem ONCOS-102.

MŽP dne 13. dubna 2017 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 26. dubna 2017 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, v souvislosti se související žádostí Nemocnice na Homolce č.j. MŽP 33074ENV16.

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 Fakultní nemocnici Motol, se sídlem V Úvalu 84, 150 06 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

otisk úředního razítka

Toto rozhodnutí obdrží:

- A. Účastník řízení do vlastních rukou:
Fakultní nemocnice Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol
- B. Na vědomí:
 - 1. Ministerstvo zdravotnictví
 - 2. Ministerstvo zemědělství
 - 3. Magistrát hlavního města Prahy
 - 4. SOTIO a.s.