

Havarijní plán pro uvádění GMO do životního prostředí

Klinické hodnocení: ABLE-22 a ABLE-32

Hodnocený přípravek: Nadofaragene firadenovec

1. Uživatel

- 1.1. Název: Androgeos, spol. s r.o.
- 1.2. Adresa sídla: Na Valech 4/289, 160 00 Praha 6 - Hradčany
- 1.3. IČO: 27089045

5. Pracoviště a pozemky

Androgeos, spol. s r.o., Na Valech 4/289, 160 00 Praha 6 – Hradčany

7. Popis havárie

Nelze předem vyčerpávajícím způsobem uvést všechny možnosti typů havárií. V případech typů, odlišných od zde popsanych je nutno postupovat podle pokynů odborného poradce.

Riziko havárie: Únik GMO přípravku mimo primární obal

Analýza rizika a postup při havárii: GMO přípravek Nadofaragene firadenovec je distribuován v primárním obalu, 30 ml lahvičce z borosilikátového skla uzavřené pryžovou zátkou a hliníkovým krimpovacím odtrhávacím uzávěrem. Tyto lahvičky jsou spolu s absorpčním materiálem umístěny v sekundárním obalu, biohazard sáčku. Únik přípravku mimo primární obal přichází do úvahy v tom případě, kdy by došlo k výraznému mechanickému namáhání lahviček (např. pád z výšky). Při rozmrazování dochází k vyjmutí určeného počtu lahviček ze sekundárního obalu a tyto jsou opět umístěny do dalšího sáčku a lahvičky jsou přemístěny do chladničkové/pokojové teploty. Z toho důvodu veškerá manipulace při převzetí přípravku od dopravce a při rozmrazování přípravku probíhá těsně nad plochou manipulačního stolku.

V případě prokázaného poškození primárního obalu s vysokou pravděpodobností úniku GMO přípravku během či po rozmražení mimo primární obal (prasklina lahvičky) je postup zastaven, primární obal je ponechán v uzavřeném sekundárním obalu, který se vloží do dalšího neprodyšně uzavíratelného plastového vaku a v tom je přemístěn do kontejneru označeného infekční odpad dle Pokynů pro nakládání s odpady zdravotnického zařízení Androgeos, spol s r.o. (dodatek spolu s Provozním řádem zdravotnického zařízení je přílohou Provozního řádu pracoviště, které nakládá s GMO). Odpad je odstraňován jako odpad, na jejichž sběr a odstraňování jsou kladeny zvláštní požadavky s ohledem na prevenci infekce (katalog odpadů 180103) podle zákona o odpadech 541/2020 Sb., prováděcích vyhlášek 273/2021 Sb. a 8/2021 Sb. a je odstraňován smluvní firmou GREEN Solution s r.o. (IČO: 284 71 091).

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

Riziko havárie: Únik GMO přípravku při podání pacientovi intravezikální instilací

Analýza rizika a postup při havárii: Při podání rozmraženého GMO přípravku pacientovi je ze 4 lahviček odebrán objem 75 mL, který je použit pro podání intravezikální instilací pomocí tenkého

katetru zavedeného do močové trubice pacienta. Pro omezení pravděpodobnosti úniku GMO přípravku je stříkačka zakončena závitěm (tzv. Luer lock) a je nasazena na ventilovaný adaptér na lahvičky (vented vial adapter), který tvoří uzavřený systém mezi lahvičkou, stříkačkou a uretrálním katetrem výrazně snižující tvorbu aerosolu při manipulaci s GMO. Zárok se provádí za aseptických podmínek a pracovník, který výkon provádí, je vybaven jednorázovými ochrannými pracovními pomůckami (sterilní plášť, dva páry rukavic, respirátor, čepce, ochranné brýle). Pokud by došlo k drobným netěsnostem, které by měly za následek únik malého množství přípravku mimo katetr, pak by byl uniklý GMO přípravek inaktivován překrytím a odsátím do buničiny navlhčené dezinfekčním prostředkem (dle platného Dezinfekčního programu zdravotnického zařízení Androgeos, spol. s r.o. (dokument je přílohou Provozního řádu pracoviště, které nakládá s GMO). Po uplynutí expoziční doby by byla buničina s absorbovaným přípravkem přemístěna do kontejneru na infekční odpad dle Pokynů pro nakládání s odpady zdravotnického zařízení Androgeos, spol. s r.o. a exponované místo by bylo opětovně ošetřeno dezinfekcí. Následovalo by standardní podání přípravku pacientovi. Při podání pacientovi není virový přípravek kompletně spotřebován, zbytkový objem v lahvičkách je inaktivován chemicky (např. SAVO) a odstraněn do kontejneru na infekční odpad dle Pokynů pro nakládání s odpady zdravotnického zařízení Androgeos, spol. s r.o.

Riziko havárie: Vstříknutí GMO do očí nebo úst, poranění kůže jehlou

Při manipulaci s GMO přípravkem je expozice personálu (vstříknutí, poranění kůže jehlou) eliminována použitím uzavřeného systému adaptérů na lahvičky v kombinaci se stříkačkami a katetry se závitovými uzávěry (tzv. Luer lock). Při použití adaptéru na lahvičky se nepoužívá ostrá jehla (adaptér má již jehlu integrovanou) a tudíž je při dodržení všech bezpečnostních postupů minimalizované riziko tohoto druhu poranění.

Personál, který manipuluje s GMO přípravkem Nadofaragene firadenovec, používá při práci jednorázové ochranné pracovní pomůcky (plášť, dva páry rukavic, rouška, čepce a ochranné brýle). Personál je plně kvalifikován pro podávání nebezpečných látek ve formě cytostatik intravezikální instilací a manipulace s virovým přípravkem bude probíhat za zvýšené bezpečnosti. Personál bude dodržovat obecná pravidla bezpečnosti a zavedené pracovní postupy a jsou povinni si po ukončení práce přímo v prostorách aplikace důkladně umýt ruce s použitím mýdla. Všechny porušené materiály (zejména primární obal přípravku – lahvičky) s podezřením na kontaminaci přípravkem musí být ihned dekontaminovány. Při samotném podání pacientovi je použit katetr. Jakákoli neočekávaná expozice personálu GMO přípravkem bude nahlášena vedoucímu lékaři studie a ten rozhodne, jaká preventivní opatření budou přijata.

Obecná pravidla a dodatek k analýze rizik:

Přípravek bude podán pomocí katetru intravezikální instilací. GMO přípravek je konstruován jako nereplikativní a nepatogenní vzhledem k delecím části adenovirového genomu.

Je velmi nepravděpodobné, že by v pacientech exponovaných vysokými dávkami došlo k aktivní adenovirové infekci. Při nakládání a aplikaci GMO přípravku bude omezen přístup osobám, které jsou imunosuprimovány či imunodeficientní. Pro zamezení rizika rozšíření adenoviru po aplikaci budou pacienti před začátkem studie podepisovat Informovaný souhlas, ve kterém budou poučeni, aby zmírnili riziko expozice GMO přípravkem Nadofaragene firadenovec. Budou požádáni, aby dodržovali následující postup dekontaminace moči: před močením přidat do záchodové mísy jeden litr přípravku SAVO a počkat 15 minut před spláchnutím toalety. Muži

budou požádání, aby močili v sedě pro omezení vzniku aerosolu. Toto se bude provádět při každém močení subjektu po dobu prvních 7 dní po každém podání GMO přípravku.

8. Přehled možných následků havárie, včetně způsobů zjišťování těchto následků a účinné ochrany před nimi

Ve studiích ABLE-22 a ABLE-32 hodnotících adenovirový přípravek Nadofaragene firadenovec bude docházet k podání GMO přípravku pacientům v prostředí nemocnice v izolovaném prostředí za aseptických podmínek. Nepředpokládá se kontakt GMO přípravku s jinými organismy, kromě organismu pacienta. Během podání GMO přípravku Nadofaragene firadenovec nedochází k žádnému uvolnění do prostředí, které by mohlo vést ke kontaktu s citlivými osobami nebo populacemi jiných organismů ve velkém měřítku. GMO přípravek je z těla pacienta odstraňován močí a proto jsou pacienti před podáním o tomto faktu poučeni a podepisují v rámci informovaného souhlasu, že se zavazují k dekontaminaci své moči následovně: po podání GMO přípravku, po dobu sedmi dní přidají před močením do záchodové mísy jeden litr SAVA a vyčkají 15 minut před spláchnutím toalety pro zamezení rizika rozšíření adenoviru do prostředí. Muži budou instruováni, aby při močení na toaletě seděli pro snížení vzniku aerosolu.

Vzhledem ke genetickým úpravám parenterálního viru, především delecí oblasti E1 a E3, dochází ke vzniku viru, který je nereplikativní a nepatogenní, čímž dochází ke snížení jeho schopnosti perzistence. U takto upraveného adenoviru je velmi nepravděpodobné vznik aktivní infekce dokonce u objektů exponovaných vysokými dávkami tohoto viru a je nepravděpodobný přenos mezi jedinci, či v prostředí, ani integrace viru do genomu hostitelských buněk.

Za podmínek bezpečného podávání v nemocničním prostředí může k expozici zdravotnického personálu dojít pouze náhodně. Aby nedošlo k úniku do okolního prostředí mimo místo podání či uvolňování do životního prostředí, jsou kromě pravidelné dezinfekce, dekontaminace a odstranění odpadu také zavedeny postupy nouzového čištění. Vzhledem k zavedeným opatřením a faktu, že potenciální úniky by byly velmi malé, je šíření GMO přípravku velmi nepravděpodobné.

9. Metody detekce přítomnosti geneticky modifikovaných organismů

U pacientů bude v případě potřeby adenovirový vektor detekován ve vzorcích pacienta pomocí metody PCR. Tyto analýzy budou provedeny v centrální laboratořích sponzora (zahraničí), kam budou vzorky pacienta transportovány neprodleně po odběru. Vzorky s podezřením či jistotou na obsah GMO budou transportovány přepravní společností, která má oprávnění k nakládání s GMO II. kategorie rizika (RGW Express, č.j. MZP/2025/750/280), udělené Ministerstvem životního prostředí ČR. Ostatní odebrané vzorky, u kterých nebude podezření na obsah GMO, budou transportovány standardně.

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.

10. Postup v případě havárie

10.2. Metody a postupy použitelné k likvidaci GMO a k dekontaminaci zasažených prostor

Není použitelné pro toto klinické hodnocení

10.3. Postupy na ochranu zdraví lidí, zvířat, životního prostředí a biologické rozmanitosti

Manipulace s GMO přípravkem Nadofaragene firadenovec bude prováděna pouze v izolovaném prostoru nemocnice a za použití specifických postupů. Personál je plně kvalifikován a dodržuje schválené pracovní postupy. Pro manipulaci s GMO přípravkem bude použito ochranných pomůcek (plášť, dva páry rukavic, rouška, čepce a ochranné brýle). Navrhované dekontaminační postupy snižují následky havárie na minimální mez. Adenovirový přípravek je konstruován jako nereplikativní a v tomto smyslu je šíření do prostředí velmi nepravděpodobné a nejsou implementovány žádné plány pro mimořádné situace.

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

- **Městská část Praha 6**, Odbor dopravy a životního prostředí, Československé armády 23, 160 52, Praha 6
- **Hasičský záchranný sbor Hasičský záchranný sbor hl. m. Prahy**, Sokolská 62, 121 24 Praha 2
- **Magistrát hl. města Prahy**, odbor ochrany prostředí, Škodův palác, Jungmannova 35, 11000 Praha 1, Nové Město