

## FORMULÁŘ ŽÁDOSTI O KLINICKÁ HODNOCENÍ HUMÁNNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH ADENO-ASOCIOVANÉ VIROVÉ VEKTORY

Tento formulář lze použít podle odst. 1 přílohy č. 2 vyhlášky č. 209/2004 Sb., o bližších podmínkách nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty, ve znění pozdějších předpisů, pro žádosti o klinická hodnocení humánních léčivých přípravků sestávajících z adeno-asociovaných virových vektorů (dále jen „klinické vektory“) nebo takové vektory obsahujících.

V případě, že má být prováděno klinické hodnocení již registrovaného léčivého přípravku, ale pro jinou indikaci, jinou lékovou formu nebo jinou cestu podání, než jaká je uvedena v souhrnu údajů o přípravku, lze použít zvláštní formulář pro registrované léčivé přípravky.

**Pokud v rámci klinického hodnocení bude s geneticky modifikovanými organismy nakládat v České republice i další právnická osoba nebo fyzická osoba oprávněná k podnikání kromě žadatele, musí tato osoba také podat žádost o uvádění geneticky modifikovaného organismu do životního prostředí, popřípadě podat oznámení o uzavřeném nakládání.**

Zadavatel klinického hodnocení může případně podat všechny potřebné žádosti a oznámení na základě plné moci od všech právnických osob nebo fyzických osob oprávněných k podnikání, které se budou podílet na nakládání s geneticky modifikovanými organismy v rámci předmětného klinického hodnocení.

Datum podání: 27.7.2026

**Název projektu:** Fáze 2, multicentrické, otevřené, randomizované, kontrolované klinické hodnocení genové terapie LX2006 u účastníků s kardiomyopatií při Friedreichově ataxii (SUNRISE-FA 2)

**Jednoznačný identifikátor klinického hodnocení, je-li v době podání žádosti znám**

**EU Clinical Trial Number: 2025-524970-40-00**

### SEKCE 1 – ADMINISTRATIVNÍ INFORMACE

#### 1.1. Žadatel

1.1.1. Jméno nebo název anebo obchodní firma, je-li žadatelem fyzická osoba oprávněná k podnikání, název nebo obchodní firma a právní forma, je-li žadatelem právnická osoba

**Syneos Health CZ s.r.o.**

1.1.2. Adresa sídla a adresa bydliště (u fyzických osob)

**Lomnického 1705/9, Nusle, Praha 4, 140 00**

1.1.3. IČO (pokud je přiděleno)

**261 86 152**

#### 1.2. Zadavatel, pokud je odlišný od žadatele

1.2.1. Jméno nebo název anebo obchodní firma, je-li žadatelem fyzická osoba oprávněná k

podnikání, název nebo obchodní firma a právní forma, je-li žadatelem právnická osoba  
**Lexeo Therapeutics, Inc.**

1.2.2. Adresa sídla a adresa bydliště (u fyzických osob)

**345 Park Ave South, 6th Floor  
New York, NY 10010USA**

1.2.3. IČO (pokud je přiděleno): NA

### 1.3. Údaje o výrobci klinického vektoru

|                                                                    |                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Název nebo obchodní firma a právní forma, IČO (pokud je přiděleno) | <b>Fujifilm Diosynth Biotechnologies Texas</b>                         |
| Adresa pracoviště, kde je vektor vyráběn                           | <b>100 Discovery Drive, Suite 200 College Station, Texas 77845 USA</b> |

## SEKCE 2 – INFORMACE O HODNOCENÉM LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

### 2.1. Popis produkčního systému

*Měly by být uvedeny přehledné mapy vektorů použitých pro výrobu rekombinantního adeno-asociovaného viru (např. plazmidy, bakuloviry), znázorňující všechny součásti AAV klinického vektoru (tj. měl by být popsán nejenom „transgenní vektor“, ale i ostatní, např. pomocné (helper) a sbalovací (packaging) vektory a vektory pro pseudotypizaci).*

*Měly by být popsány charakteristiky všech použitých buněčných linií a výsledná modifikace buněčného genomu. Popište příslušný typ (typy) buněk a jejich původ (např. epitelové buňky lidské ledviny, hmyzí buňky).*

*Mělo by být diskutováno, zda je možné, aby genetický materiál pocházející z buněk nebo z buněčných linií určitým způsobem interagoval s klinickým vektorem, například formou komplementace nebo rekombinace. Měly by být podrobně popsány testy pro identifikaci možné kontaminace buněčné linie přirozeně se vyskytujícími adeno-asociovanými viry anebo jakýmkoliv virem identifikovaným jako pomocný (helper) virus pro adeno-asociovaný virus.*

*Na tomto místě žadatel uvede informace, které lze zveřejnit. Pokud některé údaje považuje za obchodní tajemství, uvede zde souhrn bez těchto údajů. Údaje označené za obchodní tajemství budou obsaženy v příloze žádosti spolu s odůvodněním, proč jsou považovány za obchodní tajemství. V příloze bude jasné vyznačeno, ke které části žádosti se příslušné údaje vztahují.*

LX2006 se vyrábí pomocí bakulovirového expresního systému s buněčnou linií *Spodoptera frugiperda* rhabdovirus-free insect suspension (Sf-RVN), která obsahuje geny nezbytné pro sestavení rekombinantního AAV a sestavení vektoru. Cílem infekce buněčné linie je získat rekombinantní vektor AAV bez virových genů, aby vektor nebyl schopen replikace a sloužil pouze k zavedení transgenu a zahrnutí sekvence lidského genu frataxinu (*FXN*) pro léčbu kardiomyopatie Friedreichovy ataxie (FA-CM). Očekává se, že LX2006 dodá funkční kopii *FXN* do kardiomyocytů, aby obnovil expresi *FXN* u pacientů s cílem zlepšit srdeční strukturu a funkci, a tím omezit progresi onemocnění u pacientů s FA-CM.

Detailní popis je považován za důvěrný. Další podrobnosti naleznete v příloze tohoto dokumentu.

## 2.2. Prokázání skutečnosti, že nevzniká virus schopný replikace

*Mělo by být minimalizováno riziko, že v důsledku rekombinace složek virového vektorového systému vznikne adeno-asociovaný virus schopný replikace. Měly by být popsány metody použité pro detekci viru schopného replikace, včetně jejich specifity a citlivosti.*

*Měly by být uvedeny údaje z testování na přítomnost viru schopného replikace v různých fázích výroby vektoru (např. ve virové bance, v konečném produktu). Měla by být specifikována kritéria výsledků testování na přítomnost viru schopného replikace pro propuštění produktu.*

*Na tomto místě žadatel uvede informace, které lze zveřejnit. Pokud některé údaje považuje za obchodní tajemství, uvede zde souhrn bez těchto údajů.*

*Údaje označené za obchodní tajemství budou obsaženy v příloze žádosti spolu s odůvodněním, proč jsou považovány za obchodní tajemství. V příloze bude jasně vyznačeno, ke které části žádosti se příslušné údaje vztahují.*

LX2006 je nepatogenní rekombinantní vektor AAV, který postrádá všechny virové geny AAV a nemůže se replikovat bez specifických pomocných funkcí AAV a aktivit pomocného viru. Replikace LX2006 by mohla nastat pouze v extrémně nepravděpodobném případě, že by hostitelská buňka byla infikována divokým typem AAV a pomocným virem, jako je lidský adenovirus nebo virus herpes simplex. Pokud by k replikaci došlo, jedinými očekávanými produkty by byly LX2006 a divoký typ AAV, oba přirozeně nepatogenní viry.

Každá šarže LX2006 je testována na přítomnost replikačně kompetentního AAV jako součást uvolňování léčivé látky pomocí sériového pasážování a polymerázové řetězové reakce (PCR). Bylo potvrzeno, že tato metoda je specifická s mezí detekce 10 replikačně kompetentních AAV na  $1 \times 10^{10}$  virových genomů (vg). Kritéria pro uvolnění léčivé látky tímto testem jsou „Není detekováno;  $<10$  replikačně kompetentních AAV/ $1 \times 10^{10}$  vg“. Dosud všechny šarže léčivé látky LX2006 splnily kritéria „Není detekováno“ pro uvolnění.

## 2.3. Schéma (mapa) klinického vektoru

*Na tomto místě žadatel uvede informace, které lze zveřejnit. Pokud některé údaje považuje za obchodní tajemství, uvede zde souhrn bez těchto údajů.*

*Údaje označené za obchodní tajemství budou obsaženy v příloze žádosti spolu s odůvodněním, proč jsou považovány za obchodní tajemství. V příloze bude jasně vyznačeno, ke které části žádosti se příslušné údaje vztahují.*

Diagram je považován za důvěrný. Další podrobnosti naleznete v příloze tohoto dokumentu.

## 2.4. Molekulární charakterizace klinického vektoru

*Uveďte anotovanou sekvenci genomu (tj. označte umístění sekvencí kódujících expresní kazetu transgenů, popřípadě kazety transgenů, a jejich regulační úseky).*

*Popište, jak se klinický vektor liší od rodičovského viru na úrovni molekulární charakterizace.*

*Měly by být uvedeny dostupné údaje, které dokládají genetickou stabilitu klinického vektoru.*

*Případné odchylky by měly být diskutovány, a to zejména z hlediska jejich biologického významu.*

*Na tomto místě žadatel uvede informace, které lze zveřejnit. Pokud některé údaje považuje za obchodní tajemství, uvede zde souhrn bez těchto údajů.*

*Údaje označené za obchodní tajemství budou obsaženy v příloze žádosti spolu s odůvodněním, proč jsou považovány za obchodní tajemství. V příloze bude jasně vyznačeno, ke které části žádosti se příslušné údaje vztahují.*

Vektorový genom obsahuje syntetický promotor, transgen kódující lidský gen *FXN* a regulační prvky obklopené ITR AAV.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Účel každého funkčního prvku je uveden níže:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syntetický promotor: Určený k řízení specifické genové exprese.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Základní funkční domény lidského <i>FXN</i>: Přenos genů může být účinný při léčbě pacientů s FA-CM. LX2006 dodává funkční kopii <i>FXN</i> systémově pacientům s FA-CM, u nichž je exprese frataxinového proteinu (<i>FXN</i>) snížena v důsledku variant <i>FXN</i>.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulační prvek.</li> <li>• AAV ITR: Jednovláknová DNA v pseudotypovém proteinovém kapsidu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Genetická stabilita LX2006 je potvrzena u každé šarže pomocí sekvenování nové generace (NGS), při kterém je potvrzena každá pozice nukleotidu v genu <i>FXN</i>. U všech dosud vyrobených šarží pro vývoj a správnou výrobní praxi (GMP) byla sekvenováním potvrzena genetická stabilita. Na základě známé genetické stability divokého typu AAV a absence vnitřního mechanismu genetické variability nebo nestability se očekává, že genetické vlastnosti LX2006 budou stabilní.</p> <p>Detailní charakterizace je považována za důvěrnou. Další podrobnosti naleznete v příloze tohoto dokumentu.</p> |

## 2.5. Popis inzertu

*Měla by být popsána expresní kazeta, tj. transgen, včetně regulačních a kódujících sekvencí. Mélo by být především podrobně vysvětleno, zda je exprimovaný produkt toxický nebo jinak škodlivý pro člověka (odlišného od subjektu klinického hodnocení) nebo pro jiné hostitele. Pokud žadatel dojde k závěru, že transgen může poskytovat klinickému vektoru nějakou výhodu pro replikaci nebo přežití v porovnání s rodičovským vektorem, mělo by to být vysvětleno.*

*Na tomto místě žadatel uvede informace, které lze zveřejnit. Pokud některé údaje považuje za obchodní tajemství, uvede zde souhrn bez těchto údajů. Údaje označené za obchodní tajemství budou obsaženy v příloze žádosti spolu s odůvodněním, proč jsou považovány za obchodní tajemství. V příloze bude jasně vyznačeno, ke které části žádosti se příslušné údaje vztahují.*

Detailní popis inzertu je považován za důvěrný. Další podrobnosti naleznete v příloze tohoto dokumentu, sekci 2.4.

Expres *FXN* pomocí LX2006 by neměla být toxická ani škodlivá pro člověka nebo jiné hostitele, jako jsou primáti. Byly provedeny neklinické toxikologické studie na zdravých (divokých) primátech (NHP) a nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky.

## 2.6 Biologická distribuce a vylučování/uvolňování

*Měly by být uvedeny podrobné údaje o vylučování/uvolňování klinického vektoru z organismu pacienta (shedding), získané v předchozích hodnoceních klinického vektoru (včetně informací o podané dávce, cestě podání a stavu imunity testovaných subjektů, pokud je tento údaj známý). Uveďte též údaje o biodistribuci, pokud jsou známy a pokud mají vztah k rizikům pro životní prostředí.*

*Pokud s předmětným klinickým vektorem nejsou žádné předchozí klinické zkušenosti, měla by být diskutována schopnost vylučování/uvolňování na základě neklinických údajů anebo klinických zkušeností s příbuznými klinickými vektory. Jestliže žadatel vychází z údajů pro příbuzné klinické vektory, měla by být vysvětlena relevance těchto údajů pro léčivý přípravek, který je předmětem žádosti, přičemž bude brána v úvahu zejména aplikovaná dávka a cesta podání.*

*Pokud dochází k vylučování/uvolňování, měla by být specifikována odhadovaná doba jeho trvání.*

*Měly by být uvedeny metody použité pro detekci vylučování/uvolňování viru, včetně informací o*

jejich specifitě a citlivosti.

**Předchozí fáze testování:**

LX2006 byl podáván myším a nehumánním primátům (NHP), stejně jako lidským účastníkům. Klinický vývojový program pro LX2006 zahrnuje probíhající studii bezpečnosti, snášenlivosti a počáteční účinnosti (LX2006-01) sponzorovanou společností Lexeo. V této studii bylo LX2006 podáno osmi účastníkům. Další studie zkoumající AAVrh.10hFXN je v současné době prováděna ve Spojených státech společností Weill Cornell Medicine v rámci jiné žádosti o registraci nového léčiva.

**Vylučování:**

Je známo, že genové terapie založené na AAV se vylučují tělesnými tekutinami. Vektory se vylučují po krátkou dobu a poté se v tělesných tekutinách stávají nezjistitelnými. Vzhledem k nízké infekčnosti rekombinantních AAV by pro účinnou transdukcí buněk byl vyžadován vysoký titr. Je proto velmi nepravděpodobné, že by vylučované částice měly schopnost způsobit významné infekce u lidí. Navíc není známo, že by AAV způsobovaly onemocnění u lidí. Vzhledem k tomu, že LX2006 není schopen replikace, nelze očekávat, že by přežil, množil se nebo se šířil, pokud by byl z léčeného pacienta vyloučen v neporušeném stavu.

Minimální expozice, jako je expozice prostředí, u osob jiných než účastníků studie (tj. u osob v úzkém kontaktu s účastníkem) by nebyla dostatečná k tomu, aby u těchto osob způsobila významnou genovou expresi. Jelikož nebyly zjištěny žádné toxické/škodlivé vlastnosti související s expresí transgenu, riziko spojené s latentní infekcí v případě expozice klinickým vektorovým částicím vylučovaným účastníkem studie je považováno za zanedbatelné. I kdyby měly blízké kontakty kontaminované klinickým vektorem AAV vylučovaným účastníkem klinické studie oslabený imunitní systém, riziko by mělo být zanedbatelné vzhledem k nepatogenní povaze AAV a omezené kvantitativní expozici.

Kromě potenciálních lidských hostitelů se neočekává, že by expozice LX2006 měla přímý nebo nepřímý vliv na jakékoli jiné než cílové organismy. Riziko pro člověka a životní prostředí spojené s uvolňováním viru LX2006 je tedy zanedbatelné.

Údaje o uvolňování jsou shromažďovány v probíhající studii LX2006-01, ale nebudou shromažďovány ve studii LX2006-03.

**Biodistribuce:**

Biodistribuce v studiích LX2006 na zvířatech prokázala dávkově závislé zvýšení distribuce vektoru ve všech tkáních bez zjevného rozdílu v biodistribuci mezi pohlavími. Nejvyšší počet kopií vektoru byl pozorován v játrech, nadledvinách a slezině.

### SEKCE 3 – INFORMACE KE KLINICKÉMU HODNOCENÍ

#### 3. 1. Základní informace o klinickém hodnocení

|                                                                                 |                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EudraCT označení (pokud je k dispozici)                                         | <b>EU CT: 2025-524970-40-00</b>                                                                                                                                                    |
| Číslo jednacích žádosti o uvádění do životního prostředí (pokud je k dispozici) | <b>NA</b>                                                                                                                                                                          |
| Název klinického hodnocení                                                      | <b>Fáze 2, multicentrické, otevřené, randomizované, kontrolované klinické hodnocení genové terapie LX2006 u účastníků s kardiomyopatií při Friedreichově ataxii (SUNRISE-FA 2)</b> |

|                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cíl klinického hodnocení                                                                                                                                                                            | <b>Cílem studie je vyhodnotit vliv LX2006 na expresi FXN v srdci a na index hmotnosti levé komory (LVMi).</b>                    |
| Předpokládané datum zahájení a datum ukončení klinického hodnocení                                                                                                                                  | <b>Zahájení: 02/2027<br/>Ukončení: 05/2032</b>                                                                                   |
| Plánovaný počet subjektů klinického hodnocení                                                                                                                                                       | <b>Plánováno zapojení 36 subjektů ve všech zdravotnických zařízeních, z toho v ČR: 3</b>                                         |
| Byla podána žádost o klinické hodnocení stejného léčivého přípravku v jiném státě Evropského hospodářského prostoru (EHP) nebo je podání takové žádosti plánováno? Pokud ano, uveďte v jakém státě. | <b>Ano, žádost byla podána či v nejbližší době je plánována pro podání v těchto zemích: Francie, Německo, Itálie a Španělsko</b> |

### 3.2. Informace o místě, případně o místech, kde bude klinické hodnocení probíhat

Žadatel uvede údaje o pracovištích v tom státě, kde je žádost podávána. Kromě údajů o pracovišti, případně pracovištích, kde budou prováděny klinické činnosti, uvede též údaje o laboratořích, kde bude probíhat nakládání s geneticky modifikovanými organismy v rámci předmětného klinického hodnocení (např. prostory, kde budou uchovávány a testovány vzorky od subjektů klinického hodnocení, které obsahují geneticky modifikované organismy).

Žadatel vyplní tolik tabulek, kolik je potřeba.

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Název organizace                      | <b>Fakultní nemocnice Motol a Homolka (FNMH)</b><br>➤ <b>Nemocniční lékárna FNMH</b><br>➤ <b>Neurologická klinika 2. LF a FNMH</b><br>➤ <b>Ústav imunologie 2. LF a FNMH</b>                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Adresa pracoviště                     | V Úvalu 84/1, 150 06, Praha 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Plánované činnosti                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Příjem GMO</li><li>• Uchování GMO</li><li>• Příprava GMO pro podání pacientovi</li><li>• Aplikace léčivého GMO přípravku LX2006 pacientovi</li><li>• Odběr, zpracování a analýza vzorků po aplikaci GMO</li><li>• Skladování vzorků a zbylého léčiva připraveného pro inaktivaci</li><li>• Inaktivace GMO a odstranění odpadů (jednorázových materiálů), které s přípravkem mohly přijít do kontaktu.</li></ul> |
| Kategorie rizika uzavřeného nakládání | První kategorie rizika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

### 3. 3. Uchovávání klinického vektoru na klinickém pracovišti

Žadatel uvede údaje o místě, kde bude klinický vektor uchováván, podmínkách uchovávání (včetně opatření k omezení přístupu nepovolaných osob) a maximální době uchovávání. Žadatel též uvede, zda bude aplikační dávka připravována v lékárně příslušného klinického pracoviště.

GMO přípravek LX2006 bude připravován k aplikaci v Nemocniční Lékárně FNMH farmaceuty případně jinou odpovídajícím způsobem kvalifikovanou odpovědnou osobou v biohazard kabinetu. Před přípravou dávky pro pacienta je přípravek LX2006 skladován zamražený v zabezpečeném mrazicím boxu s monitorovanou kontrolou teploty. Mrazicí box je označen jako místo uschování GMO (štítek „GMO“ a „Biohazard“), nachází se v uzamykatelné místnosti a přístup do ní mají pouze odpovědní pracovníci. S GMO přípravkem LX2006 manipulují pouze osoby, které jsou proškoleny pro práci s GMO na daném pracovišti. Nespotřebovaný přípravek (např. po uplynutí doby použitelnosti), přípravek natažený do stříkačky, který nebude podán pacientovi, či přípravek, u kterého uplynula doba 5 hodin po rozmražení, bude inaktivován a odstraněn jako infekční odpad dle platných směrnic daného pracoviště. Nepoužitý nespotřebovaný přípravek může být po dohodě se sponzorem zaslán zpět sponzorovi, v takovém případě bude transport GMO přípravku LX2006 probíhat v souladu s podmínkami transportu GMO přípravků a tento transport bude proveden transportní společností mající oprávnění pro přepravu geneticky modifikovaných organismů I. kategorie vydané MŽP (RGW Express, č.j. MZP/2025/750/280).

### 3.4. Přeprava klinického vektoru v areálu, kde probíhá klinické hodnocení

Žadatel uvede informace o přepravě v rámci areálu, kde bude probíhat klinické hodnocení (jedná se o přepravu klinického vektoru z místa, kde je uchováván, na pracoviště, kde je aplikován, případně na pracoviště, kde je připravována aplikační dávka). Žadatel popíše používané přepravní kontejnery nebo nádoby, včetně jejich označování a používaných desinfekčních postupů.

Přepravu klinického vektoru z místa skladování do místa přípravy aplikační dávky či z místa přípravy aplikační dávky do místa podání GMO léčiva pacientovi bude zajišťovat vnitřní služba Nemocniční lékárny za patřičných bezpečnostních pravidel. Připravená aplikační dávka bude zabalena do sekundárního obalu (nepropustný plastový sáček) a umístěna do transportní nádoby (uzavřený nerozbitný obal). Transportní nádoba bude označena „Obsahuje GMO“ a „Biohazard“ a zajištěna proti převržení. Potřebné dezinfekční prostředky pro nouzové čištění jsou k dispozici jak v místě skladování, tak při přípravě aplikační dávky a v průběhu jejího transportu.

### 3.5. Informace o rekonstituci, výsledném léčivém přípravku a podání pacientovi

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Označení hodnoceného léčivého přípravku                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>LX2006</b>                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Rekonstituce (kde je to vhodné, popište stručně jednotlivé kroky)                                                                                                                                                                                                                                 | <b>NA, rekonstituce GMO přípravku není potřeba, léčivý přípravek se aplikuje tak, jak je dodán výrobcem.</b>                                                                                                                                                         |
| Léková forma a síla                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Suspenze obsahuje nereplikativní adenoasociovaný virový vektor v objemu 4 ml v každé lahvičce. Nominální koncentrace je <math>1.0 \times 10^{13}</math> genomových kopií (gc)/mL, konkrétní koncentrace bude specifická pro každou dávku (dle váhy pacienta).</b> |
| Cesta podání                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Intravenózní infuze</b>                                                                                                                                                                                                                                           |
| Informace o dávkování a dávkovacím schématu (v případě opakovaného dávkování)                                                                                                                                                                                                                     | <b>Pacientovi bude aplikována dávka dle jeho aktuální hmotnosti o koncentraci <math>1,2 \times 10^{12}</math> gc/kg jednorázově.</b>                                                                                                                                 |
| Informace o jiné současně probíhající léčbě, která by mohla ovlivnit vylučování klinického vektoru nebo rizika pro životní prostředí (např. podávání laxativ, podání léčivého přípravku, který by mohl zvýšit replikační aktivitu klinického vektoru, podání léčivého přípravku na bázi plazmidu) | <b>Současně s léčbou GMO přípravkem jsou podávány pacientovi kortikosteroidy, které ovšem dle dostupných informací neovlivňují vylučování klinického vektoru do životního prostředí ani nezvyšují replikační aktivitu klinického vektoru.</b>                        |

### 3.6. Preventivní opatření proti šíření klinického vektoru do životního prostředí

a) Opatření aplikovaná při rekonstituci (pokud se provádí), při dalším zacházení s



## **léčivým přípravkem a při jeho podání**

Rekonstituce léčivého přípravku LX2006 není potřeba, suspenze se používá tak, jak je dodána výrobcem. Příslušná aplikační dávka se připravuje natažením virové suspenze do stříkačky, která je následně napojena na infuzní set. Při manipulaci s léčivým přípravkem LX2006 je množství vzniklého aerosolu výrazně minimalizováno použitím univerzálního hrotu s kličkem a konektoru, který spolu se stříkačkou tvoří uzavřený systém. Zbytkový objem GMO přípravku bude inaktivován chemicky (např. 0,5% chlornan sodný po dobu 10 minut) či termálně autoklávováním (121 °C po dobu 20 minut) a lahvičky budou odstraněny do odpadního kontejneru na infekční odpad dle Organizační směrnice Nakládání s odpady ve FN Motol.

Příprava infuzního setu pro podání GMO léčivého přípravku pacientovi probíhá v biohazard boxu proškoleným personálem vybaveným patřičnými ochrannými pomůckami a dezinfekcí na pracovišti Nemocniční lékárny FNMH. Pro transport LX2006 z Nemocniční lékárny na pracoviště Neurologické kliniky, kde bude přípravek podán pacientovi, je předplněný infuzní set umístěn do biohazard sáčku (sekundární obal) a přepravován v patřičně označené transportní nádobě za dodržení bezpečnostních opatření.

Při nakládání s GMO přípravkem budou dodržována všechna nezbytná bezpečnostní opatření k zamezení vzniku aerosolu, riziku expozice zdravotnického personálu a dalších osob a šíření GMO do životního prostředí. Nakládání s GMO budou provádět pouze osoby, které v posledním roce absolvovaly GMO školení a jsou povinny dodržovat standardní operační postupy (zejména Protokol klinického hodnocení a Farmaceutický manuál).

### **b) Osobní ochranné prostředky**

Při jakékoli manipulaci s GMO (přesun, natažení do stříkačky, příprava infuzního setu, podání pacientovi či inaktivace klinického přípravku) budou použity jednorázové ochranné pomůcky – plášť, respirátory, rukavice a ochranné brýle. V případě havárie (rozlití přípravku, rozbití vialky) bude postupováno s největší opatrností pro zamezení vzniku dalšího aerosolu (omezení pohybu lidí), expozice osob či šíření do životního prostředí. Všechny jednorázové ochranné pomůcky jsou po dokončení práce umístěny do plastových pytlů a odstraňovány jako odpady, 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.

c) Opatření k dekontaminaci a čištění po podání léčivého přípravku nebo v případě náhodného rozlití nebo úniku virového vektoru (tj. postupy dekontaminace a čištění materiálů, povrchů a prostor, které mohly být kontaminovány). U dezinfekčních postupů, které budou použity, by též mělo být doloženo, že dostatečně účinně působí na předmětný klinický vektor.

Pracovní prostory musí být udržovány v čistotě a hygienickém stavu. Po kontaktu s GMO přípravkem LX2006 musí být veškeré vybavení a okolní a pracovní povrchy vyčištěny a dekontaminovány schváleným dezinfekčním prostředkem. Dezinfekční prostředek musí splňovat požadavky na účinnost vůči krví přenosným patogenům a adenoasociovaným virům a je schválen v rámci Dezinfekčního programu FN Motol. Dezinfekční prostředky musí být používány v souladu s doporučeními výrobce, zejména co se týče použité koncentrace a doby expozice. U GMO přípravku LX2006 se jedná především o dezinfekční prostředky, které jsou plně virucidní, zejména vůči neobaleným virům (označení spektra účinnosti: B). Lze tedy použít přípravky na bázi chlóru (např. 0,5% chlornan sodný po dobu 10 minut) či peroctové kyseliny (Persteril 0,5 % roztok po dobu 5 min).

Při náhodném rozlití či úniku přípravku bude tento únik překryt buničinou napuštěnou dezinfekčním prostředkem v odpovídající koncentraci a po doporučenou expoziční dobu. Buničina bude následně odstraněna do pytle na infekční odpad (180103).

Pokud je některá z lahvíček GMO přípravku LX2006 poškozena nebo považována za nepoužitelnou, měl by být GMO přípravek inaktivován a odstraněn jako odpad, na jehož 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.

d) Odstranění nebo inaktivace zbytků léčivého přípravku po skončení klinického hodnocení

Adenoasociované viry lze inaktivovat chlorem či peroctovou kyselinou, ale jsou odolné dezinfekčním prostředkům na bázi alkoholu. Adeno-asociované viry lze tudíž inaktivovat kontaktem s chlornanem sodným (SAVO) v poměru 1:10 po dobu 10 minut či peroctovou kyselinou (Persteril 0,5 % roztok po dobu 5 min). Adenoasociované viry lze inaktivovat teplem. Inaktivace GMO přípravku (zbytkový objem po podání GMO přípravku pacientovi) bude provedena chemicky (např. SAVO, ředění 1:10 s vodou, doba expozice 10 minut) či tepelně autoklávováním (121°C, 20 minut) a následně bude odpad odstraněn jako odpad, na jehož 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. Nespotřebovaný GMO přípravek je možné vrátit sponzorovi (přeprava z místa klinického hodnocení bude provedena přepravní společností mající oprávnění pro přepravu geneticky modifikovaných organismů I. kategorie rizika (RGW Express, č.j. MZP/2025/750/280) vydané Ministerstvem životního prostředí).

e) Nakládání s odpady (včetně dekontaminace a odstranění potenciálně kontaminovaného odpadu, který vzniká mimo pracoviště klinického hodnocení, pokud ke vzniku takového odpadu dochází). Uveďte též subjekt zodpovědný za odstranění odpadu.

Materiály kontaminované GMO přípravkem LX2006 jsou odpad, na jehož sběr a odstraňování jsou kladeny zvláštní požadavky s ohledem na prevenci infekce (katalog odpadů 180103). Jednorázové předměty budou umístěny do pytlů na nebezpečný odpad (nebo jiných vhodných určených nádob) a spáleny (AAV jsou citlivé na teplo; k inaktivaci viru dochází při 60 °C po dobu 20 minut nebo autoklávování při 121 °C po dobu minimálně 15 minut). Předměty, které nejsou určeny k jednorázovému použití, budou dekontaminovány buď autoklávováním, nebo vhodným virucidním prostředkem (např. roztokem přípravku SAVO ředěného 1:10 po dobu nejméně 10 minut).

Autokláv je umístěn v prostorách Nemocniční lékárny FN Motol a Homolka. Odstranění odpadu bude provedeno ve spalovně FN Motol a Homolka.

f) Doporučení daná subjektům klinického hodnocení, aby předešli šíření klinického vektoru do životního prostředí

Subjekty budou poučeny o možných rizicích vylučování viru. Subjektům se doporučuje dodržovat preventivní opatření, aby omezili vystavení rodinných příslušníků, pečovatelů a návštěvníků v prvním měsíci po podání LX2006. Toto doporučení bude zdokumentováno informovaně souhlasu pro pacienta

g) Doporučení, která se týkají případného darování krve, buněk, tkání nebo orgánů subjektem klinického hodnocení

**Jako preventivní opatření by účastníci neměli po podání genové terapie darovat krev, orgány, tkáň nebo buňky.**

**h) Další opatření (pokud mají být přijata)**

NA

**3. 7. Odběry a následná analýza vzorků odebraných subjektům klinického hodnocení**

*Tato část se vyplňuje tehdy, když budou v souvislosti s klinickým hodnocením odebírány vzorky, které mohou obsahovat geneticky modifikovaný organismus*

**a) Popište zacházení s odebranými vzorky, jejich uchovávání a přepravu.**

*Pokud budou pro zacházení s odebranými vzorky, pro jejich uchovávání a přepravu použity stejné postupy jako u klinického vektoru, je možné se odkázat na příslušné výše uvedené části žádosti.*

Vzorky pacientů pro laboratorní vyšetření budou odebrány a analyzovány podle standardních nemocničních postupů.

Laboratorní vzorky odebrané po aplikaci GMO v 1., 2., 3. a 7. dni budou testovány lokálně. Laboratorní vzorky odebrané po aplikaci GMO ve 2., 4., 8., 12., 14, 26 36. a 52. týdnu budou odeslány do centrální laboratoře a tam testovány. Laboratorní vzorky po aplikaci GMO pro testování imunogenity odebrané ve 4., 12., 26. a 52. týdnu jsou zaslány do specializované laboratoře k testování. Další laboratorní vzorky budou odebrány v měsíci 18,24, 36, 48 a 60. Manipulace: Laboratorní vzorky pro testování budou odebrány a zpracovány podle místních laboratorních postupů (místní laboratoře včetně 1., 2., 3. a 7. dne) nebo podle příručky centrální laboratoře.

Skladování: Laboratorní vzorky odebrané pro testy jsou zpracovány a skladovány podle příručky centrální laboratoře.

Vzorky jsou skladovány podle požadavků testu a) při pokojové teplotě,

**b)** při teplotě -20 °C nebo c) při teplotě -70 °C až do odeslání do centrální laboratoře. Vzorky, které vyžadují skladování při teplotě -70 °C, budou uchovávány v Likvorové laboratoři Ústavu imunologie 2. LF UK a FNMH. Všechny ostatní vzorky, které vyžadují skladování před odesláním, budou uchovávány v laboratoři Neurologické kliniky 2.LF UK a FN Motol.

Přeprava: Pokyny k přepravě jsou uvedeny v příručce centrální laboratoře. Materiál pro přepravu je dodán na místo. Laboratorní vzorky jsou přepravovány podle požadavků testu (buď při pokojové teplotě, chlazené (-20 °C) nebo zmrazené (-70 °C)). Přeprava samotná je prováděna přepravní společností mající oprávnění pro přepravu geneticky modifikovaných organismů I. kategorie rizika (RGW Express, č.j. MZP/2025/750/280) vydané Ministerstvem životního prostředí.

**b) Uveďte, zda budou subjektům klinického hodnocení odebírány vzorky, které mohou obsahovat podaný klinický vektor, a pokud ano, tak ve kterých časových bodech.**

Laboratorní hodnocení subjektů bude provedeno po ukončení aplikace GMO přípravku po 1 dni, 2 dnech, 3 dnech, 7 dnech, 2 týdnech, 4 týdnech, 8 týdnech, 12 týdnech, 26 týdnech, 36 týdnech a 52 týdnech. Biologické vzorky, jako jsou krev, moč, sřer z ústní sliznice a stolice, mohou v časných časových bodech obsahovat podaný klinický vektor, přičemž se očekává, že již po 1

měsíci dochází ke snížení vylučování pod spodní limit kvantifikace.

Všechny laboratorní vzorky budou odebrány v nemocnici. Za odběr a manipulaci s biologickými vzorky bude odpovědný pouze kvalifikovaný personál, který je seznámen s postupy minimalizujícími zbytečné vystavení sebe sama a životního prostředí. Personál provádějící postupy a manipulaci bude nosit ochranné pomůcky, jako jsou jednorázové zástěry, rukavice, ochrana očí a chirurgické roušky. Laboratoře zpracovávající klinické vzorky budou dodržovat standardní opatření pro zacházení s tělními tekutinami.

**c) Jestliže budou vzorky uchovávány na pracovišti, kde probíhá klinické hodnocení, popište místo a podmínky uchovávání vzorků.**

Vzorky jsou skladovány podle požadavků testu a) při pokojové teplotě, b) při teplotě -20 °C nebo c) při teplotě -70 °C až do odeslání do centrální laboratoře. Vzorky, které vyžadují skladování při teplotě -70 °C, budou uchovávány v Likvorové laboratoři Ústavu imunologie 2. LF UK a FNMH. Všechny ostatní vzorky, které vyžadují skladování před odesláním, budou uchovávány v laboratoři Neurologické kliniky 2.LF UK a FNMH.

## **SEKCE 5 - HODNOCENÍ RIZIKA PRO ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ**

### **Specifické hodnocení rizik pro životní prostředí**

Na základě posouzení specifických vlastností hodnoceného léčivého přípravku (jak jsou popsány v Sekci 2), má žadatel za to, že lze použít specifického hodnocení rizika pro životní prostředí podle dokumentu „Správná praxe pro posouzení GMO aspektů klinických hodnocení léčivých přípravků, ve kterých jsou klinickými vektory adeno-asociované viry (AAV)“:

Ano ☒x

Ne ☐

Pokud je odpověď „ne“, je nutné přiložit písemné hodnocení rizika pro životní prostředí podle § 5 vyhlášky č. 209/2004 Sb.