

PRŮBĚŽNÁ ZPRÁVA K PROPLACENÍ NÁKLADŮ I. ETAPY PROJEKTU SPOLEČNÉHO VÝVOJE VAKCÍNY SZÚ/ÚHKT/IKEM (EMCOVAX)

Sestavil: MUDr. Petr Lesný, Ph.D. – výkonný vedoucí projektu

POPIS PROJEKTU

Projekt společného vývoje emergentní vakcíny proti SARS-CoV-2 přímo řízenými organizacemi resortu zdravotnictví (EMCOVAX) byl na základě vyhodnocení kapacit organizací v resortu Ministerstva zdravotnictví (MZ ČR) provedeného týmem koordinovaným prof. MUDr. Věrou Adámkovou, CSc., předsedkyní Výboru pro zdravotnictví Poslanecké sněmovny ČR, uložen následujícím třem organizacím:

1. Státní zdravotní ústav (SZÚ) je instituce, která je odpovědná za reakci na příchod patogenu; zřizuje kontrolní laboratoře (národní referenční laboratoře) a je jednou z prvních organizací, která má k dispozici vzorek nového viru.
2. Ústav hematologie a krevní transfúze (ÚHKT) disponuje nejrozsáhlejšími výrobními povoleními v resortu MZ ČR (krevní deriváty, lidské tkáně a buňky, léčivé přípravky moderní a genové terapie, dovoz léčivých přípravků moderní terapie ze zemí mimo EU) a zkušeným týmem vyvíjejícím nové léčivé přípravky.
3. Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM) je špičkové klinické pracoviště, na kterém jsou podmínky pro provádění klinického hodnocení emergentní vakcíny proti respiračnímu onemocnění a současně rozsáhlé výzkumné zázemí pro práci s laboratorními zvířaty vhodným pro preklinické testování neživé emergentní vakcíny

Výše zmíněným organizacím byl úkol uložen dopisem ministra ze dne 16. 4. 2020 (příloha 1); tyto organizace následně nastavily pravidla spolupráce na projektu memorandem, uzavřeným dne 7.5.2020 (příloha 2).

CÍLE 1. ETAPY PROJEKTU

Cílem první etapy projektu byl výzkum a vývoj vakcíny. Etapa měla ověřit následující teze:

- a. Vybrané přímo řízené organizace resortu MZ ČR jsou schopny připravit v laboratorních podmínkách z vybraných izolátů viru na území ČR, uložených v SZÚ, prototyp inaktivované vakcíny a ověřit, zda tento prototyp imunizuje ve zvířecím modelu.
- b. Vyhodnotit stav připravenosti vybraných přímo řízených organizací resortu MZ ČR z hlediska možnosti rychlé reakce na objevení se nového nebezpečného patogenu.

Cílovým produktem, který byl úkolem explicitně zadán (s odkazem na dokument WHO), je emergentní vakcína – tedy imunizační látka, která je připravena dostatečně rychle a jejímž účelem je případná ochrana klíčových státních složek (např. policie, zdravotníci, armáda) i za cenu zvýšeného rizika postvakcinační reakce. Na základě emergentní vakcíny může být pak – soustředěním se na eliminaci nežádoucích účinků – připravena vakcína finální, použitelná pro širokou populaci.

V takovéto situaci je implicitní, že v okamžiku registrace (objevení se na trhu ČR) bezpečnější a účinnější vakcíny, dodané například mezinárodní farmaceutickou společností, může být projekt vývoje emergentní

vakcíny zadavatelem již v první etapě ukončen jako nepotřebný nebo pokračovat jen pro ustavení metodologie. K tomuto nedošlo, první etapa proběhla do konce.

STRUČNÉ SHRNUÍ DOSAŽENÉHO STAVU

První etapa projektu proběhla úspěšně. Pověřené organizace (SZÚ, ÚHKT, IKEM) pod přímým vedením svých ředitelů společně zorganizovaly mezioborovou pracovní skupinu a upravily laboratoře SZÚ pro vývoj vakcíny pod vedením vědeckého vedoucího projektu. Tým projektu během 2 měsíců (06-07/2020) vybral kandidátský kmen, navrhnul škálovatelný postup výroby a připravil v laboratorních podmínkách prototyp vakcíny pro experiment *in vivo*.

Na základě výsledků první etapy se domníváme, že vybraný kmen viru má potenciál pro výrobu finální vakcíny. Prototyp vakcíny (výsledek etapy I) však nemůže být bez převedení výroby do plnohodnotných farmaceutických podmínek a rozsáhlého klinického testování (etapy II a III) použit v humánní medicíně.

ZPRÁVA O PRŮBĚHU ŘEŠENÍ

MANAGEMENT PROJEKTU

Od podpisu společného memoranda, které nastavilo systém řízení projektu, byl každý týden organizován pod vedením garanta projektu kontrolní den, na kterém byly řešeny praktické otázky řízení projektu. Zápisy z kontrolních dní jsou uloženy v centrálním úložišti (SZÚ).

ČASOVÁ OSA ŘEŠENÍ

Klíčové časové údaje pro projekt jsou v následující tabulce:

16.4.2020	Zadání projektu přímo řízeným organizacím, zahájeno jednání o uspořádání projektu
28.4.2020	První kroky zřízení buněčné banky VERO E6 ve farmaceutické kvalitě (ÚHKT)
5.5.2020	Vytvořeno specializované úložiště pro digitální data v datacentru SZÚ
7.5.2020	Podepsáno memorandum o projektu, nastavující kompetence a mezioborové řízení
11.5.2020	Zahájena experimentální virologická práce (využívající buňky z ÚHKT, viry ze SZÚ)
15.5.2020	Schválen projekt pokusů na zvířatech pro etapu I a II (příloha 3)
18.6.2020	Rekonstrukce BSL3 laboratoří SZÚ pro potřeby projektu
25.6.2020	Zahájení expanze viru pro přípravu vakcíny v BSL3 laboratořích SZÚ
29.6.2020	Konzultace SÚKL, zápis v příloze 6
27.7.2020	Purifikace viru (SZÚ, ÚHKT)
4.8.2020	Imunizace první skupiny laboratorních myší v IKEM
30.8.2020	Plánovaný konec etapy I
18.9.2020	Report pro MZ ČR

TÝM PROJEKTU

Pro řešení byl sestaven tým složený z pracovníků jednotlivých institucí; celkem se na řešení etapy 1 projektu podílelo 26 pracovníků přímo řízených organizací.

Organizace	SZÚ	ÚHKT	IKEM
Počet pracovníků	8	12	6
Klíčoví a pověření pracovníci	Dr. Macková – Vedoucí Centra epidemiologie a mikrobiologie Dr. Jírová – vedoucí Centra toxikologie a zdravotní bezpečnosti	Dr. Lesný – management projektu, technologický transfer výroby Mgr. Mašínová – virologie, řízení prací v BSL3 Ing. Babulíková – buněčná banka Dr. Musil – imunomonitoring	Prof. Adámková – garant projektu Dr. Petráš – vakcinolog, vědecký vedoucí projektu Dr. Pátíková – veterinář

DÍLČÍ CÍLE ŘEŠENÍ

V rámci projektu byly dosaženy následující výstupy:

- Byl identifikován kmen nízkopatogenního viru s dobrým růstem na buňkách VERO E6
- Rekonstrukce a dovybavení laboratoří BSL3 v SZÚ pro umožnění expanze a inaktivace virů
- Výrobní postup pro 3-úrovňovou buněčnou banku VERO E6 buněk ve farmaceutické kvalitě (Správná výrobní praxe) pod výrobním povolením ÚHKT
- Buněčná banka (master cell bank) VERO E6 buněk
- 5 šarží směsné konvalescentní plazmy SARS-CoV-2 pro testování
- Návrh protokolu klinického hodnocení emergentní vakcíny
- Protokol laboratorní přípravy a testování inaktivované vakcíny s anotacemi pro případný technologický transfer do výroby a možnosti škálování
- Prototyp vakcíny pro i.m. a i.d. podání
- Propouštěcí zpráva prototypu emergentní inaktivované vakcíny
- Schválený projekt pokusů na zvířatech
- Závěrečná zpráva o výsledku imunizačního pokusu *in vivo*

Plánované výstupy etapy I, které budou dosaženy po 08/2020:

- Recenzovaná publikace v mezinárodním impaktovaném časopise

ROZPOČET PROJEKTU

ALOKOVANÁ ČÁSTKA

Maximální náklady na první etapu projektu byly stanoveny dopisem ministra (příloha 1) takto:

SZÚ	ÚHKT	IKEM	Celkem
6 mil. Kč	4 mil. Kč	4 mil. Kč	14 mil. Kč

PŘEHLEDNÝ ROZPOČET – AKTUÁLNÍ STAV

Položka	Skutečná spotřeba			
	SZÚ	ÚHKT	IKEM	Celkem
Investiční náklady	1 007 300,00 Kč	789 029,64 Kč	- Kč	1 796 329,64 Kč
Spotřební materiál	532 895,90 Kč	499 754,88 Kč	420 846,79 Kč	1 453 497,57 Kč
Služby, opravy	191 205,03 Kč	- Kč	- Kč	191 205,03 Kč
Personální náklady	67 103,42 Kč	405 264,63 Kč	83 837,00 Kč	556 205,05 Kč
Režie	81 420,00 Kč	181 003,90 Kč	82 404,00 Kč	344 827,90 Kč
Celkem	1 879 924,35 Kč	1 875 053,05 Kč	587 087,79 Kč	4 342 065,19 Kč

INVESTIČNÍ NÁKLADY

Při zahájení projektu byly identifikovány přístroje, jejichž pořízení by na jednotlivých pracovištích vedlo k výraznému zvýšení efektivity práce a eliminaci zbytečného zpomalení projektu.

Organizace	Přístroj	Umístění a použití
SZÚ	Mikroskop inverzní AE2000T včetně kamery	Laboratoř BSL3 v SZÚ
	Stůl přídatný manipulační pod mikroskop	Laboratoř BSL3
	Hlubokomrazicí box -80° C	Laboratoř BSL3
	Dovybavení laboratoře – drobné přístroje	Laboratoř BSL3
ÚHKT	Luminometr pro enzymatickou analýzu mykoplazmat	Laboratoř BSL3, později čisté prostory
	PTS Nextgen - přístroj pro detekci endotoxinu	Čisté prostory
	Svářečka hadiček pro výrobu v uzavřeném systému	Čisté prostory
	PC pro vyhodnocení dat z průtokového cytometru	Laboratoř průtokové cytometrie

NÁKLADY NA MATERIÁL A SLUŽBY

Náklady na materiál a služby byly využity na pořízení následujícího materiálu, spotřebovaného při řešení projektu:

SZÚ	Rekonstrukce laboratoře BSL3 – doplnění kapacity inkubátorů, bezpečnostní systém Materiály pro expanzi a testování viru
ÚHKT	Suroviny v SVP kvalitě pro expanzi buněk v buněčné bance (médiu, plastik) Protilátky pro průtokovou cytometrii
IKEM	ELISA kity pro analýzu protilátek a S-proteinu Experimentální zvířata (myši) a materiál pro péči o ně

PERSONÁLNÍ NÁKLADY

U některých pracovníků bylo třeba proplatit práci nad rámec stávajících pracovních povinností s cílem zajištění efektivního průběhu projektu.

REŽIE

Režie ve výši 20 % byla využita organizacemi podílejícími se na projektu ke hrazení energií a dalších nepřímých nákladů spotřebovaných v přímé návaznosti na řešení projektu.

PŘIPRAVENOST ORGANIZACÍ RESORTU MZ ČR NA VÝVOJ VAKCÍNY

Řešení projektu uloženého přímo řízeným organizacím MZ ČR umožnilo na modelu koronaviru SARS-CoV-2 analyzovat stav připravenosti těchto organizací na případnou rychlou reakci na příchod nebezpečného patogenu na území ČR, plněných v realizaci projektu.

Plnění etapy I prokázalo, že tyto pověřené organizace resortu MZ ČR jsou schopny navázat efektivní spolupráci a (minimálně) navrhnout prototyp inaktivované emergentní vakcíny (viz vyhodnocení postupu).

ETAPA I – VYHODNOCENÍ POSTUPU

Činnost pověřených organizací byla v rámci projektu podrobně analyzována z hlediska jejich případné efektivity pro případ jakékoliv budoucí pandemie. Tato metaanalýza je v případě potřeby k dispozici a mohla by se stát podkladem pro přípravu a následné rozhodování státním orgánům.

Níže uvádíme souhrn našich nálezů a podnětů:

Po příchodu patogenu na území ČR (den 0) je úkolem SZÚ zavést metodiku diagnostiky, zřídit kontrolní laboratoř a izolovat (a registrovat v mezinárodních databázích) vzorky virů, které se vyskytují na území ČR. Tento úkol SZÚ v případě koronaviru splnil; identifikované vzorky virů byly při zahájení plnění první etapy projektu uloženy v jeho laboratořích.

Nebude-li se jednat o pandemii, která bude mít počátek v ČR, budou vysoce pravděpodobně již v den 0 publikována dostatečná data o růstových vlastnostech viru. Pokud tato data budou taková, že umožní realizaci inaktivované vakcíny (zejména pokud budou identifikovány buněčné linie, na kterých lze virus množit, a druhy laboratorních zvířat, která jsou k viru citlivá), je logickým prvním krokem pokusit se o vytvoření a testování prototypu inaktivované vakcíny v rozsahu odpovídajícím etapě I projektu. Pro tyto kroky má SZÚ vyhovující přístrojové a materiální vybavení.

Pokud by SZÚ tyto kroky chtěl realizovat vlastními silami a bez pomoci, narazí však na následující očekávatelné komplikace:

- SZÚ je výrazně podfinancován a nemá dostatek zaměstnanců potřebných k navýšení činnosti (to bylo v rámci etapy I projektu řešeno týmem ÚHKT, který byl i za cenu pozdějšího zahájení projektu dodatečně zaškolen pro práci v laboratořích BSL3 a zajišťoval klíčové činnosti při vývoji a testování prototypu).
- Příprava prototypu vakcíny i její výroba vyžadují specifické suroviny, které nejsou běžně SZÚ ani ostatními organizacemi podílejícími se na projektu nakupovány. Projekt ověřil, že některé z těchto surovin, využívané k výzkumu a vývoji vakcín, nejsou v potřebné kvalitě a kvantitě v ČR dostupné a jejich nákup v zahraničí přes společnosti obchodující s laboratorním materiálem je v době pandemie zatížen extrémně dlouhými dodacími lhůtami.
- V České republice zcela chybí (u státních, soukromých i akademických subjektů) laboratorní kapacita pro provedení klíčových testů efektivity vakcíny (tzv. „challenge test“), při kterých je imunizované zvíře vystaveno viru. Tyto testy musejí být provedeny v kontrolovaném prostředí, které zabrání úniku viru do okolí. Řešením je modernizace stávajícího zvěřince SZÚ.
- Všechny kroky výzkumu a vývoje vakcíny musejí být prováděny se zřetelem na možnosti pozdější výroby a kontroly kvality v podmínkách Správné výrobní praxe (farmaceutického systému jakosti). Proto musí existovat rozsáhlý mezioborový tým se zkušenostmi s praktickým vývojem nových imunoterapeutických léčivých přípravků (včetně přípravků genové terapie) a schopností komunikovat s virology zajišťujícími laboratorní činnosti. Tento tým v současnosti existuje v ČR výhradně na ÚHKT, který v rámci svých možností školí další pracoviště.
- Musí být zavedena efektivní spolupráce se Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL), který se bude podílet mimo jiné i na propouštění šarží vakcíny vyrobené státní institucí.

- Vědeckým vedoucím projektu musí být pracovník s praktickou znalostí výrobní technologie humánních vakcín (tedy pracovník, který již navrhnul alespoň jednu vakcínu, která vstoupila do klinického hodnocení), tak jak bylo nastaveno v týmu tohoto projektu, v současnosti je těchto pracovníků v ČR nedostatek.

Příprava a testování prototypu inaktivované vakcíny pak může mít dva výstupy. Je-li tato vakcína dostatečně kvalitně imunizující a jsou-li růstové schopnosti viru takové, že je možné vyrobit řádově desetitisíce dávek, pak je logickým postupem vyrobit inaktivovanou vakcínu jako hodnocený přípravek a v případě nouzové situace ji podat v rámci schváleného klinického hodnocení.

Pokud virus neroste dostatečně nebo pokud nedojde k dostatečně efektivní imunizaci, poskytnou testy provedené s inaktivovanou vakcínou potřebné nasměrování pro vývoj alternativního typu vakcíny, založené například na genové manipulaci. V tomto případě je další postup natolik variantní, že je vhodné přizvat příslušné doménové experty například z akademického prostředí.

VÝHLEDY PRO ETAPU II

Na etapu I může navázat etapa II, ve které by bylo možné transferovat postup výroby a kontroly kvality do vhodného výrobního místa. Možnosti transferu výroby byly konzultovány se SÚKL, který však upozornil na to, že k datu konzultace se v ČR již nejedná o emergentní stav a že je proto povinné případnou výrobu pro klinické hodnocení zajistit ve kvalitě vhodné pro centralizovanou registraci v EU (tedy nejvyšší možné bezpečnosti a účinnosti) i za cenu podstatného zpomalení a prodražení vývoje.

V případě požadavku na zahájení etapy II byla v rámci dosavadního průběhu projektu shromážděna dostatečná data pro navržení nového rozpočtu a harmonogramu této etapy s tím, že výroba by probíhala v rámci stávajícího výrobního povolení ÚHKT rozšířeného o vhodné (případně nově zřízené) výrobní místo. Vedoucí tým projektu je připraven k diskusi o těchto možnostech.

PŘÍLOHY

ČÍSLO	NÁZEV
1	Dopis ministra 16.4.2020, č.j. MZDR 16392/2020-1/OPR
2	Memorandum SZÚ, ÚHKT a IKEM o projektu vývoje inaktivované vakcíny
3	Autorizovaná tabulka nákladů SZÚ
4	Autorizovaná tabulka nákladů ÚHKT
5	Autorizovaná tabulka nákladů IKEM
6	Zápis z konzultace SÚKL

ZÁVĚR

První etapa projektu vývoje inaktivované vakcíny přímo řízenými organizacemi v resortu MZ ČR proběhla dle plánu a dle předběžných výsledků projektu dosáhla cíle – *in vivo* imunizujícího prototypu inaktivované vakcíny proti SARS-CoV-2. Na základě výzkumu a vývoje v etapě I se stále domníváme, že pro účely emergentních vakcín je forma inaktivované imunizační látky nejvýhodnější.

Jsme připraveni k případnému pokračování prací na následující etapě projektu a žádáme MZ ČR o další instrukce.

SZÚ (datum, jméno, podpis)

17.9.2020

MUDr. Pavel Brezovský, MBA

ÚHKT (datum, jméno, podpis)

17/9/20

Prof. MUDr. Petr CETVICKÝ, Ph.D., MBA

IKEM (datum, jméno, podpis)

17/9/2020

Ing. Michal Stiborek, MBA

Garant projektu (datum, jméno, podpis)

17/9/2020

Vědecký vedoucí projektu (datum, jméno, podpis)

17.9.2020

Výkonný vedoucí projektu (datum, jméno, podpis)

16.9.2020

MUDr. Petr Lesný



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

Adam VOJTĚCH
ministr

Ústav hematologie a krevní transfuze
Podatelna



U E 0 7 9 7 0 / 2 0

Listy/příl.: 0/0

Došlo: 21.04.2020

Číslo jednací:

Praha 16. dubna 2020

Č. j.: MZDR 16392/2020-1/OPR



MZDRX019XWWB

Vážená paní profesorko, vážení páni ředitelé,

dovolte mi, abych Vás požádal o sestavení pracovní skupiny složené z odborníků z vhodných přímo řízených organizací Ministerstva zdravotnictví za účelem zahájení činnosti směřující k výzkumu a vývoji vakcíny proti virovému kmenu SARS-CoV-2 přítomnému na území České republiky. Vlastnosti vakcíny by měly odpovídat požadavkům publikovaným v dokumentu „WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines“ ze dne 9. 4. 2020 (dále jen „WHO TPP“).

Státní zdravotní ústav, Ústav hematologie a krevní transfuze a Institut klinické a experimentální medicíny žádám o vytvoření příslušných pracovních týmů a zahájení spolupráce na projektu výzkumu, vývoje a klinického hodnocení vhodné vakcíny splňující kritéria „Critical or Minimal“ WHO TPP (dále jen projekt).

Projekt bude členěn na tři na sebe navazující etapy. Výsledky každé z etap budou prezentovány Ministerstvu zdravotnictví a Výboru pro zdravotnictví Poslanecké sněmovny Parlamentu České republiky, kteří vyhodnotí dosažené výsledky a doporučí případné pokračování projektu.

Etapy jsou definovány následovně:

- I. Výzkum a vývoj vakcíny; v této etapě je klíčová role Státního zdravotního ústavu, který pro projekt poskytne izoláty SARS-CoV-2; IKEM a ÚHKT zajistí podpůrné činnosti. Maximální náklady první etapy jsou v jednotlivých institucích následující: SZÚ 6 mil. Kč, ÚHKT 4 mil. Kč a IKEM 4 mil. Kč.
- II. Příprava klinického hodnocení; v této etapě je klíčová role ÚHKT, který zajistí přípravu, výroby v podmínkách správné výrobní praxe a podá žádost o povolení klinického hodnocení. Maximální náklady druhé etapy jsou 20 mil. Kč.
- III. Klinické hodnocení vakcíny; v této etapě je klíčová role IKEM, kde bude probíhat klinické hodnocení vyvinuté vakcíny.





Pověřené organizace žádám o zajištění vhodného personální obsazení a vedení projektu a zajištění informovanosti Ministerstva zdravotnictví a Výboru pro zdravotnictví Poslanecké sněmovny Parlamentu České republiky.

Pověřené organizace žádám též o průběžnou komunikaci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv tak, aby byl projekt realizován v souladu s příslušnými právními předpisy a bez průtahů.

S pozdravem

Vážená paní
prof. MUDr. Věra Adámková, CSc.
přednostka
Pracoviště preventivní kardiologie
Institut klinické a experimentální medicíny
P r a h a

Vážený pan
MUDr. Pavel Březovský
ředitel
Státní zdravotní ústav

Vážený pan
prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA
ředitel
Ústav hematologie a krevní transfuze
Na vědomí:

Vážený pan
Ing. Michal Stiborek
ředitel
Institut klinické a experimentální medicíny

Ústav hematologie a krevní transfúze, se sídlem U Nemocnice 2094/1, 128 00 Praha 2, zastoupený Prof. MUDr. Petrem Cetkovským, Ph.D., MBA, ředitelem (dále jen „ÚHKT“) a

Státní zdravotní ústav, se sídlem 100 00 Praha 10, Šrobárova 48/49, zastoupený ředitelem MUDr. Pavlem Březovským, MBA (dále jen „SZÚ“) a

Institut klinické a experimentální medicíny, se sídlem Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4 - Krč, zastoupený Ing. Michalem Stiborkem, MBA, ředitelem (dále jen „IKEM“)

společně uzavírají toto memorandum o

Projektu vývoje inaktivované vakcíny proti SARS-CoV-2

Garant projektu: Prof. MUDr. Věra Adámková, CSc.

Vědecký vedoucí projektu: RNDr. Marek Petráš, Ph.D.

Výkonný vedoucí projektu: MUDr. Petr Lesný, Ph.D.

Klíčové kompetence

Garant projektu reprezentuje projekt navenek a rozhoduje o pokračování či zastavení projektu v závislosti na dosažených výsledcích.

Vědecký vedoucí projektu rozhoduje o realizaci předmětu projektu ve všech fázích vývoje, tj. výzkum, výroba, kontrola, včetně experimentálního, preklinického a klinického zkoušení.

Výkonný vedoucí projektu zajišťuje organizaci spolupráce jednotlivých výzkumných a vývojových skupin a odpovídá za technologický transfer.

Spolupráce v rámci projektu

Organizace podílející se na projektu (SZÚ, ÚHKT, IKEM) vytvoří jednotlivé řešitelské týmy, které budou spolupracovat v rámci projektu.

Každý řešitelský tým musí mít výkonného vedoucího, který se osobně bude podílet na činnostech v rámci projektu.

Výkonný vedoucí projektu eviduje zapojení řešitelských týmů a komunikuje s výkonnými vedoucími těchto týmů.

Vědecký vedoucí projektu schvaluje všechny operační postupy, včetně zkoušení prováděné jednotlivými řešitelskými týmy účastnících se organizací.

Rozpočet projektu

Rozpočet na projekt přiděluje MZ ČR na jednotlivé etapy projektu odděleně jednotlivým participujícím institucím. Podkladem pro přidělení rozpočtu na další etapu je plán schválený garantem projektu.

Organizace podílející se na projektu zřídí oddělenou účetní evidenci pro projekt.

Za čerpání z rozpočtu na materiál a služby odpovídají vedoucí pracovních skupin; investiční náklady schvaluje garant projektu; personální náklady navrhuje výkonní vedoucí řešitelských týmů a schvaluje výkonný vedoucí projektu.

Organizace podílející se na projektu mají nárok na 20% z neinvestičních nákladů na režii řešitelských týmů.

Závěrečné ustanovení

Toto memorandum nabývá účinnosti dnem podpisu a může být změněno pouze se souhlasem garanta projektu.

SZÚ (datum, jméno, podpis)

- 7 - 05 - 2020 UDr. Pavel Březovský, MBA

ÚHKT (datum, jméno, podpis)

prof. MUDr. Petr CETKOVSKÝ, Ph.D., MBA

IKEM (datum, jméno, podpis)

Ing. Michal Stiborek, MBA

Garant projektu (datum, jméno, podpis)

5.5.2020

Vědecký vedoucí projektu (datum, jméno, podpis)

7.5.2020

Výkonný vedoucí projektu (datum, jméno, podpis)

30.4.2020

MUDr. Petr Lesný

Projekt vývoje inaktivované vakcíny proti SARS-CoV-2

Ekonomické indikátory první fáze projektu

(vývoj prototypu vakcíny z izolátu do prvního in vivo testu)

Poskytovatel: MZ ČR, uloženo dopisem z 16.4.2020, č.j. MZDR 16392/2020-1/OPR

Spolupříjemce:

Státní zdravotní ústav

Adresa: Šrobárova 49/48, Praha 10, 10000

IČ/DIČ: 75010330, CZ 75010330

v Kč na dvě desetinná místa

Položka	PLÁN	SPOTŘEBA	AVÍZO	CELKEM použito prostředků
		06/2020 - 07/2020	08/2020	
Investiční náklady	6 000 000,00 Kč	157 300,00 Kč	850 000,00 Kč	1 007 300,00 Kč
Spotřební materiál		372 895,90 Kč	160 000,00 Kč	532 895,90 Kč
Služby + Opravy+DDHM		141 205,03 Kč	50 000,00 Kč	191 205,03 Kč
Personální náklady		50 103,42 Kč	17 000,00 Kč	67 103,42 Kč
Režie		56 420,00 Kč	25 000,00 Kč	81 420,00 Kč
Celkem		777 924,35 Kč	1 102 000,00 Kč	1 879 924,35 Kč

Sestavil: Ing. Jiří Pohořalý

Kontroloval: Ing. Tomáš Adamják

Datum a podpis:

- 5 -08- 2020

STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV
Šrobárova 48
100 42 Praha 10
3

Datum a podpis:

- 5 -08- 2020

Ing. Tomáš Adamják
náměstek pro ekonomickou činnost
a zástupce ředitele

Bankovní spojení

Číslo účtu: 1730101/0710

Ing. Tomáš Adamják
Digitálně podepsal
Ing. Tomáš Adamják
Datum: 2020.08.05
09:00:53 +02'00'

Projekt vývoje inaktivované vakcíny proti SARS-CoV-2

Ekonomické indikátory první fáze projektu

(vývoj prototypu vakcíny z izolátu do prvního in vivo testu)

Poskytovatel: MZ ČR, uloženo dopisem z 16.4.2020, č.j.. MZDR 16392/2020-1/OPR

Spolupříjemce:

Ústav hematologie a krevní transfuze

Adresa: U Nemocnice 2094/1, 128 00 Praha 2

IČ/DIČ: IČ 00023736 / CZ00023736

v Kč na dvě desetinná místa

Položka	PLÁN	SPOTŘEBA	AVÍZO	CELKEM použito prostředků
		06/2020 - 07/2020	08/2020	
Investiční náklady		- Kč	789 029,64 Kč	789 029,64 Kč
Spotřební materiál		72 754,88 Kč	427 000,00 Kč	499 754,88 Kč
Služby		- Kč	- Kč	- Kč
Personální náklady		236 514,63 Kč	168 750,00 Kč	405 264,63 Kč
Režie		61 853,90 Kč	119 150,00 Kč	181 003,90 Kč
Celkem		4 000 000,00 Kč	1 503 929,64 Kč	1 875 053,05 Kč

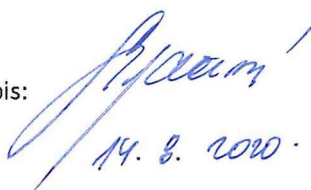
Sestavil:

Ing. Janka Sigačevová


Kontroloval:

MUDr. Petr Lesný

Datum a podpis:


14. 8. 2020

Datum a podpis:

19. 8. 2020


Bankovní spojení

Číslo účtu:

31438021/0710

Projekt vývoje inaktivované vakcíny proti SARS-CoV-2

Ekonomické indikátory první fáze projektu

(vývoj prototypu vakcíny z izolátu do prvního in vivo testu)

Poskytovatel: MZ ČR, uloženo dopisem z 16. dubna 2020, č.j. MZDR 16392/2020-1/OPR

Spolupříjemce: **Institut klinické a experimentální medicíny**

Adresa: Vídeňská 1958/9, Praha 4, 140 21

IČ/DIČ: 00023001/CZ00023001

v Kč na dvě desetinná místa

Položka	PLÁN	SPOTŘEBA	AVÍZO	CELKEM použito prostředků
		06/2020 - 07/2020	08/2020	
Investiční náklady	4 000 000,00 Kč	- Kč	- Kč	- Kč
Spotřební materiál		225 846,79 Kč	195 000,00 Kč	420 846,79 Kč
Služby		- Kč	- Kč	- Kč
Personální náklady		48 837,00 Kč	35 000,00 Kč	83 837,00 Kč
Režie		54 936,00 Kč	27 468,00 Kč	82 404,00 Kč
Celkem		329 619,79 Kč	257 468,00 Kč	587 087,79 Kč

Sestavil: Ing. Alžběta Váňová

Kontroloval: Mgr. Libuše Puchingerová

Datum a podpis:

10. 8. 2020
Alžběta Váňová

Datum a podpis:

10. 8. 2020
Mgr. Libuše Puchingerová
INSTITUT
KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY
NÁMĚSTEK PRO EKONOMIKU A PROVOZ
140 21 Praha 4-Krč, Vídeňská 1958/9

Bankovní spojení

Číslo účtu: Česká národní banka
42334041/0710

Konzultované téma: Úvodní konzultace představující projekt vývoje emergentní inaktivované vakcíny

Účastníci: SÚKL Mgr. Irena Storová, MHA
MUDr. Tomáš Boráň (TB)
MUDr. Alice Němcová (AN)
MUDr. Jitka Vokrouhlická
Mgr. Barbora Ladinová (BL)
Ing. Eva Niklíčková (EN)
Ing. Kateřina Pospíšilová
PharmDr. Mária Kováčová (MK)

ÚHKT MUDr. Petr Lesný, Ph.D. (PL)
SZÚ MUDr. Barbora Macková
IKEM Prof. MUDr. Věra Adámková, CSc. (VA)
RNDr. Marek Petráš, Ph.D. (MP)

1. Konzultace byla zahájena představením jednotlivých účastníků a dále probíhala po jednotlivých klíčových tématech

Uspořádání projektu vývoje vakcíny

1. VA představila základní organizační principy projektu (spolupráce SZÚ, ÚHKT a IKEM) a roli koordinátora projektu, upozornila na to, že projekt je zadán písemným dopisem ministra ředitelům jednotlivých přímo řízených organizací. Dále požádala SÚKL o „přísnou vstřícnost“ a informovala o možném požadavku na resort zdravotnictví ve smyslu zajištění samostatnosti ČR v potenciálních pandemiích. Zdůraznila, že projekt je přípravou na potenciální následující pandemii.
2. MP představil odborné aspekty projektu (celovirionová beta-propionolaktonem inaktivovaná vakcína pouze pro dospělé pacienty založená na kmenu izolovaném od pacientů z ČR s mírným průběhem onemocnění, podání buď i.m. s hlinitou solí nebo i.d. nejspíše v podobě rekonstituovaného lyofilizátu. Předpoklad je podání 2 dávek), upozornil na současná publikovaná stanoviska WHO a požádal o vstřícnost. Zdůraznil, že cílem projektu je vyvinutí postupu pro přípravu emergentní vakcíny, určené primárně pro efektivní zvládnutí prvních fází pandemie. Žadatelé uvedli, že za tímto účelem by rádi aktivovali protokoly ÚSOL (Ústav sér a očkovacích látek) z 90. let a dále uvedli, že s vývojem této vakcíny nesměřují k její registraci. K tomu TB sdělil, že je při vývoji vakcíny je nutno vzít v potaz aktuální legislativu a guidelines platné pro vývoj vakcín. MP informoval o průběhu projektu a současném zpoždění způsobeném nedostatkem surovin. SÚKL upozornil na povinnost centralizované registrace u Evropské lékové agentury pro tento typ vakcíny. Kromě samotného vývoje vakcíny je rovněž nutno vzít v potaz skutečnost, že vakcíny ze zákona podléhají povinnému propouštění šarží. V případě české vakcíny by za

propouštění všech šarží na trh byl zodpovědný SÚKL a s tím souvisí nutnost úzké spolupráce při vývoji metod zařazených do specifikace přípravku platné pro propouštění (zejména testu účinnosti).

3. TB upozornil, že pro rozhodování SÚKL jsou rozhodující materiály publikované orgány EU (pokyny EMA a Evropské komise); oficiální a publikovaná stanoviska WHO nemají na rozhodování SÚKL vliv (požadavky WHO jsou zpravidla nižší než požadavky EU, jelikož jsou určeny zejména pro třetí země). Upozornil na to, že se jedná o první vakcínu vyvíjenou konsorciem a SÚKL může při vývoji spolupracovat pouze ve smyslu udělování odborných rad / konzultací (scientific advice), aby se konsorcium ve svém vývoji ubíralo směrem vpřed a neprovádělo např. některé studie zbytečně a jiné studie naopak z důvodu nesprávného rozvržení nemuselo opakovat.

Preklinické testy

1. TB upozornil, že esenciální pro povolení jsou testy bezpečnosti přípravku.
2. MP představil koncept testů *in vivo* – pilotní testy budou provedeny v IKEM a poté doplněny vybranými smluvními testy bezpečnosti v SLP.
3. PL se dotázal na možnost, že by v této fázi vývoje (před klinickým hodnocením fáze I) byl SLP experiment z důvodů nedostatku testovacích kapacit proveden ve zvěřinci SZÚ, který je pouze držitelem certifikátu pro *in-vitro* studie bezpečnosti kosmetiky s tím, že bude SÚKL ke schválení předložen kompletní protokol doplňující pracovní postupy SZÚ tak, aby byla studie provedena v souladu s principy SLP.
4. EN namítla, že tento postup je v rozporu s požadavky § 23 odst. 6 zákona o léčivech a byl by diskvalifikací pro případnou registraci. Proběhla diskuze o tom, zda v případě emergentní vakcíny, která pouze pokrývá časové období do registrace komerční vakcíny některou z „velikých“ farmaceutických společností a je určena pouze pro limitovanou populaci (např. bezpečnostní složky) nedojde k zastavení vývoje vakcíny ve fázi hodnoceného přípravku.
5. MK připomněla, že je nutno definovat účinnost a bezpečnost léčivého přípravku, tj. včetně použitého adjuvans, excipientů a nečistot, zatím chybí informace o farmaceutickém vývoji. Požadavky na preklinické testování vyplývají z technologie vakcíny. Vypuštění vybraných preklinických *in vivo* testů, resp. jejich nahrazení testy *in vitro* je v souladu s obecnými zásadami 3Rs.
6. TB upozorňuje, že klíčová je bezpečnost.
7. MP definuje, že účinnost je možné hodnotit ze dvou hledisek: jednak dynamika imunitní odpovědi, jednak challenge test. Dotaz je, zda je možné pro fázi I klinického hodnocení odpustit

challenge test (a případně jej provést v pozdější fázi farmaceutického vývoje). Jako modelové organizmy navrhuje myši a fretky.

8. MK obecně souhlasí s modelovými organizmy, je však nutné, aby žadatel demonstroval adekvátnost zvolených druhů (nebyly předloženy bližší informace ohledně modelových organismů ani technologie vakcíny); upozorňuje, že challenge test není v této situaci možné vypustit.

Výroba přípravku

1. TB upozornil, že výroba musí probíhat v režimu SVP, v rozsahu pro vakcíny (respektive pro hodnocené léčivé přípravky, vakcíny, jelikož v první fázi se bude jednat o výrobu hodnoceného léčivého přípravku pro klinické hodnocení).
2. EN upozornila, že povolení k výrobě je potřeba; pro podrobnější posouzení proveditelnosti neznáme výrobní postup. Povoluje se výroba jako celek - prostory, zařízení, proces apod. podle EudraLEX, Volume 4, Part I - dop. 1, 2 (sterilní, biologické). Dále současně požadavek na bezpečnost BSL3. Výroba bude vyžadovat 3 části: upstream (BSL3), inaktivace virové suspenze a purifikace (C), výroba lékové formy (A/B).
3. BL upozornila na to, že v první fázi klinického hodnocení (first in human - FIM) je nutné mít k dispozici klinickou šarži, která byla vyrobena za splnění podmínek SVP, a je nutné prokázat, že je tato šarže reprezentativní šarží použité v preklinickém testování. Vzhledem k tomu, že se při přechodu z preklinického testování často zvětšuje výrobní měřítko (scale-up), aby bylo možné vyrobit dostatečné množství přípravku pro klinické testování, je nutné prokázat komparabilitu klinické šarže s šarží preklinickou (reprezentativnost). U obtížně charakterizovatelných přípravků (jako jsou například vakcíny) je průkaz komparability velmi komplexním a často obtížně proveditelným úkolem. Proto SÚKL doporučuje použít ke klinickému testování šarži reprezentativní šarži preklinické. Z tohoto důvodu je proto také nezbytné mít už v rámci preklinických testů jasno ohledně lékové formy, kterou bude mít přípravek použitý v rámci klinického hodnocení.

Doplnění, následující informace nebyla zcela v tomto rozsahu sdělena na konzultaci, ale doplňuje diskutovanou otázku týkající se průkazu komparability šarží: Vzhledem k povaze přípravku, jedná se o biologický léčivý přípravek, který se dá velmi obtížně charakterizovat (nejedná se o protein či monoklonální protilátku, ale o celý mikroorganismus), je nutné po celou dobu jeho vývoje, mít tento problematický aspekt neustále na zřeteli. Výrobní postup při přechodu z laboratorního do výrobního měřítka by neměl zahrnovat podstatné změny (pouze ty, které souvisí se scale-upem). Výrobce by se měl zejména vyvarovat změn výrobního místa

vakcíny, v takovém případě je nutné prokázat komparabilitu vakcíny vyrobenou v místě před změnou a po změně výrobních prostor, což může představovat u obtížně charakterizovatelného přípravku neřešitelný problém.

4. BL upozornila na nutnost držet se při vývoji vakcíny požadavků Evropského lékopisu, přičemž vysvětlila, že jsou tyto požadavky pro výrobce léčivých přípravků závazné. Evropský lékopis v současnosti pro výrobce, kteří se věnují vývoji vakcín proti koronaviru SARS-CoV-2 zpřístupnil edukační materiály s odkazy na monografie, které jsou pro vakcíny závazné, a dále zpřístupnil zdarma Evropský lékopis. Materiály byly předány MP.

Klinické hodnocení

1. MP představil koncept klinického hodnocení vakcíny; položil dotaz, zda může být ve fázi I studie zahrnuto placebo.
2. AN doporučuje postupovat podle guideline pro first-in-human studie; studie I/B používají placebo nebo komparátory. Na začátku však musí být klinická studie FIH cca 15 pacientů provedena za hospitalizace.

Závěr

1. Dohodnuto, že následná komunikace bude probíhat přes Dr. Boráně.

Zapsal: Petr Lesný

Zápis doručen SÚKL: 10. 8. 2020

Revidoval: SÚKL 3. 9. 2020

Akceptoval: Petr Lesný, 16. 9. 2020