

Praha dne 27. září 2023
Č. j.: MZP/2023/750/3573
Sp. zn.: ZN/MZP/2023/750/253

ROZHODNUTÍ

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. 9 zákona ve věci společné žádosti č.j. MZP/2022/750/2402 tří žadatelů: Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, I. interní klinika, se sídlem U Nemocnice 499/2, Nové Město, 128 08 Praha 2, IČO 00064165, Fakultní nemocnice Brno, Interní hematologická a onkologická klinika a Transfuzní a tkáňové oddělení, se sídlem Jihlavská 20, 625 00 Brno, IČO 65269705 a Ústav hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2, IČO 00023736, všichni zastoupeni na základě plných mocí společností Kooperativní lymfomová skupina (KLS), z.s., se sídlem I. interní klinika VFN, U Nemocnice 499/2, Nové Město, 128 08 Praha 2, IČO 26624664, o udělení povolení pro uvádění geneticky modifikovaného organismu (dále jen „GMO“) do životního prostředí, a to za účelem klinického hodnocení s názvem „CARMAN, časná intenzifikace léčby u pacientů s vysoce rizikovým lymfomem z plášťových buněk pomocí léčby CAR-T buňkami po zkrácené indukční léčbě rituximabem a ibrutinibem a 6 měsíční udržovací léčbě ibrutinibem (rameno A) ve srovnání se standardní indukční a udržovací léčbou (rameno B)“, takto:

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, I. interní klinika, se sídlem U Nemocnice 499/2, Nové Město, 128 08 Praha 2, IČO 00064165,

Fakultní nemocnice Brno, Interní hematologická a onkologická klinika a Transfuzní a tkáňové oddělení, se sídlem Jihlavská 20, 625 00 Brno, IČO 65269705 a

Ústav hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2, IČO 00023736

se u d ě l u j e p o v o l e n í

k uvádění GMO do životního prostředí,

pro klinické hodnocení EudraCT 2022-502405-15-01, s hodnoceným léčivým přípravkem Tecartus, INN-Brexucabtagene autoleucel.

Náležitosti povolení podle § 18 odst. 6 zákona:

Oprávněné osoby

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, I. interní klinika, se sídlem U Nemocnice 499/2, Nové Město, 128 08 Praha 2, IČO 00064165,

Fakultní nemocnice Brno, Interní hematologická a onkologická klinika a Transfuzní a tkáňové oddělení, se sídlem Jihlavská 20, 625 00 Brno, IČO 65269705 a

Ústav hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2, IČO 00023736

Specifikace geneticky modifikovaného organismu

Léčivý přípravek Tecartus, INN-Brexucabtagene autoleucel obsahuje *ex vivo* geneticky modifikované vlastní T-lymfocyty pacientů obsahující integrovanou sekvenci CAR vnesenou retrovirovým vektorem. Jedná se o léčbu CAR-T-buňkami u neléčeného lymfomu z velkých buněk MANTle.

Specifikace genetické modifikace

Genetickou modifikací je vnesení dědičného materiálu pomocí retrovirového vektoru, neschopného replikace. Léčivý přípravek z T-lymfocytů pacienta je vyráběn mimo území České republiky.

Výsledky hodnocení rizika

Lidské buňky se v životním prostředí nemohou množit, neboť jsou schopny přežívat pouze v lidském těle nebo za specifických podmínek kultivace *in vitro*. Rizika pro životní prostředí a lidské zdraví jsou spojena především s možností vytvoření viru schopného replikace a s přítomností zbytkových infekčních částic virového vektoru, které by se mohly v konečném produktu uvolnit do životního prostředí.

Při genetické modifikaci autologních T-lymfocytů je použit replikace neschopný retrovirový vektor. Přestože vytvoření replikace schopného retroviru je vysoce nepravděpodobné, je během výrobního procesu několikrát zjišťována jeho přítomnost, včetně testování konečného produktu.

Celkové riziko léčivého přípravku Tecartus, INN-Brexucabtagene autoleucel pro člověka a životní prostředí lze považovat za zanedbatelné.

Podmínky nakládání

Nakládat s výše uvedeným GMO lze jen způsobem popsáním v žádosti č.j. MZP/2022/750/2402 doručené na MŽP dne 21. června 2023, zejména:

- manipulaci s léčivým přípravkem Tecartus budou provádět výhradně proškolení pracovníci;
- přístup k místu přípravy/podání bude omezen a označen štítky pro biologické riziko (biohazard);
- pracovníci budou používat osobní ochranné pracovní prostředky: jednorázové rukavice, ochranný oblek a ochranu zraku;
- při interní přepravě bude léčivý přípravek Tecartus v uzavřeném, nerozbitném a nepropustném obalu;
- při odběrech a dalších rozbořích budou uplatňovány standardní hygienické postupy zdravotnického zařízení;
- vzorky budou skladovány při regulovaných teplotách na bezpečném místě a přístup k nim bude omezen;
- dojde-li při manipulaci s hodnoceným léčivým přípravkem k neúmyslnému přenosu, např. ke kontaktu s pokožkou, očima nebo ke kontaktnímu přenosu, je třeba poskytnout první pomoc dle běžné praxe příslušného zařízení, např. omýt zasaženou pokožku a odstranit kontaminované oděvy, dále bude poskytnuta lékařská pomoc a událost bude nahlášena odpovědné osobě;
- dekontaminace a dezinfekce bude prováděna vhodnými schválenými dezinfekčními a virucidními prostředky a metodami podle předpisů příslušného zdravotnického zařízení;
- nepoužitý / zbylý léčivý přípravek Tecartus bude odstraněn podle platných předpisů a postupů zdravotnického zařízení jako infekční zdravotnický odpad;
- všechny jednorázový materiál, který přijde během přípravy a podání s léčivým přípravkem Tecartus do styku, stejně jako odpad z odběrů a zpracování vzorků, bude odstraněn dle místně platných pokynů k nakládání s biologickým odpadem jako infekční zdravotnický odpad s označením biologické riziko (biohazard). Materiály k opakovanému použití budou dezinfikovány vhodnými dezinfekčními prostředky nebo dekontaminovány v autoklávu;
- pacienti, kteří dostanou infuzi Tecartus, budou vyloučeni z programů darování tkáně, krve, buněk nebo orgánů.

Další podmínky nakládání stanovené podle § 5 odst. 10 zákona

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Fakultní nemocnice Brno a Ústav hematologie a krevní transfuze musí v souladu s § 19 písm. c) zákona každoročně předat ministerstvu v listinné anebo elektronické podobě vždy k 15. únoru kalendářního roku přehled GMO, údaje o jejich množství, o způsobu nakládání s nimi a vyjádření k přezkoumání hodnocení rizika za uplynulý kalendářní rok a v souladu s § 19 písm. d) zákona zaslat do 60 dnů od ukončení nakládání s GMO závěrečnou zprávu o průběhu, důsledcích této činnosti, zejména s ohledem na rizika ohrožení zdraví a životního prostředí.

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Fakultní nemocnice Brno a Ústav hematologie a krevní transfuze 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 GMO.

Účel nakládání s GMO

Účelem nakládání s GMO je klinické hodnocení s názvem:

„CARMAN: Časná intenzifikace léčby u pacientů s vysoce rizikovým lymfomem z plášťových buněk pomocí léčby CAR-T buňkami po zkrácené indukční léčbě rituximabem a ibrutinibem a 6měsíční udržovací léčbě ibrutinibem (rameno A) ve srovnání se standardní indukční a udržovací léčbou (rameno B).“

EudraCT: 2022-502405-15-01

Zadavatel: Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III, 81377 Mnichov, Německo

Další požadavky na označení

Pro nakládání s GMO platí obecné podmínky označování, které jsou dány zákonem. Další označování se v tomto případě řídí předpisy o léčivých přípravcích.

Místa nakládání

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze,

I. interní klinika, U Nemocnice 499/2, Nové Město, 128 08 Praha 2;

Fakultní nemocnice Brno,

Interní hematologická a onkologická klinika, Transfuzní a tkáňové oddělení, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Ústav hematologie a krevní transfuze,

U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2

Požadavky na monitoring a podávání zpráv o jeho výsledcích

V důsledku povahy produktu a jeho zamýšleného použití pouze u specifických pacientů ve zdravotnickém zařízení, nejsou nutná speciální opatření pro monitorování ekosystému. Balení léčivého přípravku brání kontaminaci pracovního prostředí i pracovníků. V případě potřeby může být ekosystém monitorován prostřednictvím analýz vložených genů metodou PCR. Monitorování pacientů bude zajištěno podle protokolu klinického hodnocení.

Doba platnosti povolení

Doba platnosti povolení k uvádění GMO do životního prostředí je do 31. 12. 2030.

O d ů v o d n ě n í

Ministerstvo životního obdrželo (dále jen „MŽP“) dne 21. června 2023 společnou žádost od Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, se sídlem I. interní klinika, se sídlem U Nemocnice 499/2, Nové Město, 128 08 Praha 2, IČO 00064165, Fakultní nemocnice Brno, se sídlem Jihlavská 20, 625 00 Brno, IČO 65269705 a Ústavu hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2, IČO 00023736, o udělení povolení pro uvádění GMO do životního prostředí za účelem klinického hodnocení s EudraCT označením 2022-502405-15-01 s hodnoceným léčivým přípravkem Tecartus, INN-Brexucabtagene autoleucel. Tyto nemocnice zplnomocnily k podání žádosti a dalšímu jednání v uvedené věci společnost Kooperativní lymfomovou skupinu, z.s. (KLS), se sídlem U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, IČO: 26624664.

Žádost byla na MŽP zaregistrována pod č.j. MZP/2022/750/2402.

Společná žádost se týká téhož předmětu řízení - klinického hodnocení léčivého přípravku Tecartus, INN-Brexucabtagene autoleucel, proto je vedeno společné řízení pro všechny tři nemocnice (§ 140 odst. 2 správního řádu).

MŽP po obdržení žádosti zkontrolovalo po formální stránce a konstatovalo, že dokumenty jsou zpracovány podle požadavků právních předpisů, žádost je předložena v jednotném formátu dohodnutém na úrovni Evropské unie a obsahuje všechny požadované přílohy.

Shrnutí obsahu žádosti bylo podle § 18 odst. 4 zákona poskytnuto Evropské komisi a členským státům. Příslušné orgány členských států k žádosti nevznesly žádné připomínky (§ 18 odst. 5 zákona).

Následně MŽP podle § 5 odst. 4 a násl. zákona žádost zaslalo Ministerstvu zemědělství, Ministerstvu zdravotnictví, krajskému úřadu Jihomoravského kraje a hlavnímu městu Praze k vyjádření. Informace o zahájení řízení a shrnutí obsahu žádosti byly zveřejněny podle § 10

zákona. Žádost po odborné stránce posoudila Česká komise pro nakládání s GMO a genetickými produkty (ČK GMO). Ministerstvo zemědělství, ČK GMO, krajský úřad ani veřejnost neuplatnily žádné připomínky. Ministerstvo zdravotnictví vneslo připomínku k nakládání s odpady. ČK GMO doporučila ministerstvu vydat kladné rozhodnutí. Dne 1. srpna 2023 zaslalo MŽP společnosti Kooperativní lymfomové skupině, z.s. (KLS) výzvu k odstranění nedostatků žádosti a usnesení o přerušení řízení. Společnost Kooperativní lymfomová skupina, z.s. (KLS) uvedené nedostatky žádosti odstranila podáním ze dne 31. srpna 2023. Dne 25. září 2023 obdrželo ministerstvo doklad o zaplacení správního poplatku za vydání rozhodnutí o uvádění GMO do životního prostředí.

Plánovaná klinická studie bude přínosem pro pacienty i pro další výzkum obdobných léčivých přípravků. Dokumentace je vypracovaná pečlivě, po doplnění obsahuje všechny požadované údaje. Nakládání s geneticky modifikovanými lidskými buňkami nepředstavuje riziko pro životní prostředí. Jsou navržena odpovídající opatření, aby bylo minimalizováno riziko poranění personálu při aplikaci léčivého přípravku a aby byla vyloučena chybná aplikace jiné osobě, než je subjekt klinického hodnocení. Pacienti, kteří dostanou léčivý přípravek Tecartus, jsou vyloučeni z programů darování tkáně, krve, buněk nebo orgánů.

Vzhledem k tomu, že výše uvedená žádost vyhovuje ustanovením zákona a že nakládání v režimu uvádění GMO do životního prostředí za daných podmínek nepředstavuje zvýšené riziko pro zdraví člověka a zvířat ani pro životní prostředí, a dále s přihlédnutím ke kladným stanoviskům dotčených ministerstev a ČK GMO a dalším výše uvedeným skutečnostem, vydává MŽP žadateli povolení pro uvádění GMO do životního prostředí.

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 environmentálních rizik
a ekologických škod
podepsáno elektronicky

Toto rozhodnutí obdrží:

A. Účastník řízení do vlastních rukou:

Kooperativní lymfomová skupina, z.s. (KLS), se sídlem U Nemocnice 499/2,
128 08 Praha 2, IČO: 26624664

na vědomí:

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, I. interní klinika, U Nemocnice 499/2, Nové Město,
128 08 Praha 2;

Fakultní nemocnice Brno, Interní hematologická a onkologická klinika, Transfuzní a tkáňové
oddělení, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Ústav hematologie a krevní transfuze, U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2

B. Stejnopis obdrží na vědomí po nabytí právní moci:

1. Ministerstvo zdravotnictví
2. Ministerstvo zemědělství
3. krajský úřad Jihomoravského kraje
4. krajský úřad hlavního města Prahy