

Praha dne 23. září 2024
Č. j.: MZP/2024/750/3458
Sp. zn.: ZN/MZP/2024/750/201

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 žádosti č.j. MZP/2024/750/2728 Fakultní nemocnice Olomouc, se sídlem Zdravotníků 248/7, 77900 Olomouc, IČO 00098892 a Ústavu hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2, IČO 00023736, zastoupenými na základě plných mocí společností Novartis s. r.o., se sídlem Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, IČO: 64575977, o udělení povolení pro uvádění geneticky modifikovaného organismu (dále jen „GMO“) do životního prostředí, a to za účelem klinických hodnocení CYTB323L12201, CYTB323K12201 a CYTB323J12201 s léčivým přípravkem Rapcabtagene autoleucel (YTB323), takto:

Fakultní nemocnici Olomouc, se sídlem Zdravotníků 248/7, 77900 Olomouc,
IČO 00098892 a

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

se uděluje povolení

k uvádění GMO do životního prostředí,

pro klinická hodnocení CYTB323L12201 s označením EudraCt 2024-51437-38, CYTB323K12201 s označením EudraCt 2023-510380-34 a CYTB323J12201 s označením EudraCt 2023-510150-17-00 s léčivým přípravkem Rapcabtagene autoleucel (YTB323).

Náležitosti povolení podle § 18 odst. 6 zákona:

Oprávněné osoby

Fakultní nemocnice Olomouc, se sídlem Zdravotníků 248/7, 77900 Olomouc, IČO 00098892
Ústav hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2,
IČO 00023736

Specifikace geneticky modifikovaného organismu

Přípravek YTB323 (rapcabtagene autoleucel), nová adoptivní imunocelulární terapie, při které jsou autologní T buňky geneticky upraveny pomocí chimérického antigenního receptoru (CAR) namířeného proti CD19, který je exprimován na povrchu maligních a normálních B-buněk.

Specifikace genetické modifikace

Chimérický antigenní receptor je vnesen do T-buněk pomocí lentivirového vektoru. Po vnesení SIN vektoru jsou autologní modifikované T-buňky stabilně integrovány do genomu hostitele.

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*. Modifikované T buňky přípravku YTB323 postrádají jakékoli sekvence související s patogenitou nebo virulencí, které by mohly být přeneseny na jiné mikroorganismy, a tím propůjčit patogenní potenciál jinak nepatogennímu mikroorganismu. Modifikované T buňky také nedávají žádnou selektivní výhodu mikroorganismům, které jsou nebo nejsou patogenní.

Dle popsaných vlastností vektoru (především jeho sebe-inaktivačním vlastnostem) použitým v přípravku YTB323, nemůže dojít k vylučování viru do vnějšího prostředí.

Přestože vytvoření replikace schopného lentiviru je vysoce nepravděpodobné, je během výrobního procesu několikrát zjišťována jeho přítomnost, včetně testování konečného produktu.

Celkové riziko léčivého přípravku YTB323 pro člověka a životní prostředí lze považovat za zanedbatelné.

Podmínky nakládání

Nakládat s výše uvedeným GMO lze jen způsobem popsaným v žádosti č.j. MZP/2024/750/2728 doručené na MŽP dne 19. července 2024, zejména:

- manipulaci s léčivým přípravkem YTB323 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 YTB323 v uzavřeném a neprodyšném obalu;
- při nakládání s GMO je pracovníkům zakázáno jíst, pít a kouřit a odkládat pracovní oděv a ochranné pomůcky;
- během aplikace GMO je do pokoje pacienta zakázán vstup nepovolaným osobám a osobám mladším 18 let;
- dekontaminace a dezinfekce bude prováděna vhodnými schválenými dezinfekčními prostředky a metodami podle předpisů příslušného zdravotnického zařízení;
- v případě havárie nebo požáru se postupuje podle platných havarijních a požárních řádů;
- nepoužitý / zbylý léčivý přípravek YTB323 bude odstraněn podle platných předpisů a postupů zdravotnického zařízení jako infekční zdravotnický odpad s označením biologické riziko (biohazard);
- všechny jednorázový materiál, který přijde během přípravy a podání s léčivým přípravkem YTB323 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 dle katalogového čísla 180103 s označením biologické riziko (biohazard). Materiály k opakovanému použití budou dezinfikovány vhodnými dezinfekčními prostředky nebo dekontaminovány v autoklávu;
- přepravu léčivého přípravku na území České republiky zajišťuje společnost World Courier, Switzerland s oprávněním k nakládání s GMO. Přeprava bude probíhat v uzavřeném, nerozbitném a nepropustném obalu, který zabrání rozmražení. Přepravní kontejner bude označen štítkem s informacemi o produktu (množství a charakter), skladovacích podmínkách a informací o výrobci;
- přesun léčivého přípravku v rámci oddělení probíhá v předchlazené přepravní nádobě a provádí ho pověřený pracovník na pokyn lékaře.
- pacienti, kteří dostanou infuzi léčivého přípravku YTB323, budou vyloučeni z programů darování tkáně, krve, buněk, spermatu nebo orgánů.

Další podmínky nakládání stanovené podle § 5 odst. 10 zákona

Fakultní nemocnice Olomouc 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.

Fakultní nemocnice Olomouc a Ústav hematologie a krevní transfuze musí v souladu s § 19 písm. h) zákona poskytnout správním orgánům (Ministerstvo životního prostředí, Česká inspekce životního prostředí) 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 jsou klinická hodnocení s názvem:

CYTB323L12201 – Randomizované, otevřené, kontrolované, multicentrické klinické hodnocení fáze II ke stanovení účinnosti a bezpečnosti léčby přípravkem rapcabtagen autoleucel v porovnání s komparátorem u pacientů s těžkou refrakterní idiopatickou zánětlivou myopatií

EudraCT: 2024-51437-38

CYTB323K12201 – Randomizované, otevřené, pro hodnotitele zaslepené, aktivně kontrolované, multicentrické klinické hodnocení fáze II uspořádané do několika částí po dobu 3 let ke stanovení účinnosti a bezpečnosti léčby přípravkem rapcabtagen autoleucel v porovnání s rituximabem u pacientů se závažnou refrakterní difúzní systémovou sklerodermií

EudraCT: 2023-510380-34

CYTB323J12201 – Randomizované, adaptivní, otevřené, pro hodnotitele zaslepené, aktivně kontrolované, multicentrické klinické hodnocení fáze II ke stanovení účinnosti a bezpečnosti léčby přípravkem rapcabtagen autoleucel v porovnání se standardní léčbou u pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) a aktivní, refrakterní lupus nefritidou (LN)

EudraCT: 2023-510150-17-00

Zadavatel: Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, Basel, 4056, Switzerland

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.

Místo nakládání

Fakultní nemocnice Olomouc,

Hemato-onkologická klinika, Zdravotníků 248/7, 77900 Olomouc

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. července 2030.

O d ů v o d n ě n í

Ministerstvo životního obdrželo (dále jen „MŽP“) dne 19. července 2024 žádost Fakultní nemocnice Ostrava, se sídlem 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava, IČO 00843989 a Ústavu hematologie a krevní transfuze, U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2, IČO 00023736, o udělení povolení pro uvádění GMO do životního prostředí, a to za účelem klinického hodnocení léčivého přípravku YTB323 (Rapcabtagene autoleucel) v rámci studií s názvem „Randomizované, otevřené, kontrolované, multicentrické klinické hodnocení fáze II ke stanovení účinnosti a bezpečnosti léčby přípravkem rapcabtagen autoleucel v porovnání s komparátorem u pacientů s těžkou refrakterní idiopatickou zánětlivou myopatií“, „Randomizované, otevřené, pro hodnotitele zaslepené, aktivně kontrolované, multicentrické klinické hodnocení fáze II uspořádané do několika částí po dobu 3 let ke stanovení účinnosti a bezpečnosti léčby přípravkem rapcabtagen autoleucel v porovnání s rituximabem u pacientů se závažnou refrakterní difúzní systémovou sklerodermií“ a „Randomizované, adaptivní, otevřené, pro hodnotitele zaslepené, aktivně kontrolované, multicentrické klinické hodnocení fáze II ke stanovení účinnosti a bezpečnosti léčby přípravkem rapcabtagen autoleucel v porovnání se standardní léčbou u pacientů se systémovým lupus erythematos (SLE) a aktivní, refrakterní lupus nefritidou (LN)“.

Tyto nemocnice zplnomocnily k podání žádosti a dalšímu jednání v uvedené věci společnost Novartis s. r. o., se sídlem Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, IČO: 64575977. Žádost byla na MŽP zaregistrována pod č.j. MZP/2024/750/2728. 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, Magistrátu hlavního města Prahy a krajskému úřadu Olomouckého kraje 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, Ministerstvo zdravotnictví, Magistrát hlavního města Prahy, dotčený krajský úřad ani veřejnost neuplatnily žádné připomínky. ČK GMO vznesla požadavek na objasnění přepravy léčivého přípravku uvnitř i mimo budovy a areál nemocnice. Další připomínky se týkaly stylistické úpravy textu a opravy překlepů v dokumentaci. Oprava byla na MŽP doručena 30. srpna 2024.

Dne 12. září 2023 společnost Novartis s. r.o. zaplatila správní poplatek 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 a 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 YTB323, jsou vyloučeni z programů darování tkáně, krve, buněk, spermatu 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 č e 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. Alexandra Skopcová
ředitelka odboru environmentálních
rizik a ekologických škod
podepsáno elektronicky

Toto rozhodnutí obdrží:

A. Účastník řízení do vlastních rukou:

Novartis s. r.o., se sídlem Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

na vědomí:

Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava

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 Olomouckého kraje
4. Magistrát hlavního města Prahy