

Praha dne 10. prosince 2024
Č. j.: MZP/2024/750/4666
Sp. zn.: ZN/MZP/2024/750/268

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/2024/750/3797 dvou žadatelů, tj. Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, se sídlem U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, IČO 00064165 a Ústavu hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 2094/1, 128 00 Praha 2, IČO 00023736, zastoupených na základě udělených plných mocí společností Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Česká republika, o udělení povolení pro uvádění geneticky modifikovaného organismu (dále jen „GMO“) do životního prostředí, a to za účelem klinického hodnocení léčivého přípravku BMS-986393, číslo protokolu CA0881007, takto:

Všeobecné fakultní nemocnici v Praze, se sídlem U Nemocnice 499/2,
128 08 Praha 2, IČO 00064165

A

Ústavu hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 2094/1,
128 00 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 s číslem protokolu CA0881007 s léčivým přípravkem BMS-986393.

Náležitosti povolení podle § 18 odst. 6 zákona:

Oprávněné osoby

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, se sídlem U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2,
IČO 00064165,
Ústav hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 2094/1, 128 00 Praha 2,
IČO 00023736

Specifikace geneticky modifikovaného organismu

Léčivý přípravek BMS-986393 sestává z autologních T-buněk izolovaných z mononukleárních buněk periferní krve, aktivovaných *ex vivo* a transdukovaných lentivirovým vektorem kódujícím chimérický antigenní receptor (CAR) specifický pro receptor spážený s G proteinem třídy C, skupina 5, člen D (GPCR5D).

Specifikace genetické modifikace

Genetickou modifikací je v tomto případě vnesení dědičného materiálu pomocí lentivirového 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 uvolnit do životního prostředí, v konečném produktu.

Při genetické modifikaci autologních T-buněk je použit samoinaktivující, replikačně nekompetentní lentivirový vektor. Vektor kóduje chimerický antigenní receptor (CAR) specifický pro receptor spážený s G proteinem třídy C, skupina 5, člen D (GPCR5D). Přestože vytvoření replikace schopného lentiviru je vysoce nepravděpodobné, je během výrobního procesu zjišťována jeho přítomnost, včetně testování konečného produktu.

Celkové riziko léčivého přípravku BMS-986393 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/2024/750/3797, vč. provozních řádů a havarijních plánů obou pracovišť, doručené na MŽP dne 9. října 2024, a to zejména:

- manipulaci s léčivým přípravkem přípravku BMS-986393 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 BMS-986393 v uzavřeném, nerozbitném a nepropustném obalu;
- při odběrech a dalších rozbořech 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 prostředky a metodami podle předpisů příslušného zdravotnického zařízení;
- nepoužitý / zbylý léčivý přípravek BMS-986393 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 BMS-986393 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 léčivého přípravku BMS-986393, budou vyloučeni z programů darování tkáně, krve, buněk nebo orgánů.

Další podmínky nakládání stanovené podle § 5 odst. 10 zákona

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze 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.

Dále Všeobecná fakultní nemocnice v Praze 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:

„Randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze III porovnávající účinnost a bezpečnost terapie BMS-986393, CAR-T buněčné terapie cílené na GPRC5D, oproti standardním režimům u dospělých účastníků s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem refrakterním na lenalidomid.“

EudraCT: 2024-515279-37

Číslo protokolu: CA0881007

Zadavatel: Celgene Corporation, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ, USA 08543

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

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

Ústav hematologie a krevní transfuze, OBT, U Nemocnice 2094/1, 128 00 Praha 2 - Nové Město

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. 7. 2032

O d ů v o d n ě n í

Ministerstvo životního prostředí (dále jen „MŽP“) obdrželo dne 9. října 2024 společnou žádost Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, se sídlem U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, IČO 00064165 a Ústavu hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 2094/1, 128 00 Praha 2, IČO 00023736, o udělení povolení pro uvádění GMO do životního prostředí za účelem klinického hodnocení s číslem protokolu CA0881007 s hodnoceným léčivým přípravkem BMS-986393. Tyto nemocnice zplnomocnily k podání žádosti a dalšímu jednání v uvedené věci společnost Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., se sídlem Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, IČO 43004351. Žádost byla na MŽP zaregistrována pod č.j. MZP/2024/750/3797.

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 pod evidenčním číslem B/CZ/24/03. Příslušné orgány členských států k žádosti nevznesly žádné připomínky (§ 18 odst. 5 zákona).

Následně MŽP podle § 5 odst. 5 a násl. zákona žádost zaslalo Ministerstvu zemědělství (MZe), Ministerstvu zdravotnictví (MZ ČR) a Magistrátu hlavního města Prahy (MHMP) k vyjádření. Informace o zahájení řízení a shrnutí obsahu žádosti byly zveřejněny podle § 10 zákona.

MŽP, MZe, MZ ČR, MHMP ani veřejnost neuplatnily k žádosti žádné připomínky.

Dne 6. prosince 2024 společnost Bristol-Myers Squibb spol. s r.o. předložila MŽP „Oznámení o odchodní platbě z účtu B-MS“ za 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, 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 BMS-986393, 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 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:

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., se sídlem Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4
na vědomí:

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, se sídlem U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2,
Ústav hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 2094/1, 128 00 Praha 2

B. Stejnopis obdrží na vědomí po nabytí právní moci:

1. Ministerstvo zdravotnictví

2. Ministerstvo zemědělství
3. Magistrát hlavního města Prahy