

Praha dne 17. prosince 2024
Č. j.: MZP/2024/750/4774
Sp. zn.: ZN/MZP/2024/750/260

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/2024/750/3718 Ústavu hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 2094/1, 128 00 Praha 2, IČO 00023736, zastoupeného na základě plné moci společnosti 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-986515 dle protokolu č. IM060-0001, takto:

Ústavu hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 2094/1,
128 00 Praha 2, IČO 00023736

se uděluje povolení k uvádění GMO do životního prostředí,

pro klinické hodnocení s číslem protokolu IM060-0001 s léčivým přípravkem BMS-986515.

Náležitosti povolení podle § 18 odst. 6 zákona:

Oprávněné osoby

Ústav hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 2094/1, 128 00 Praha 2,
IČO 00023736

Specifikace geneticky modifikovaného organismu

Léčivý přípravek BMS-986515 je přípravek obsahující T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem (CAR) namířeným proti CD-19. Přípravek BMS-986515 se vyrábí v souladu se současnou správnou výrobní praxí z produktu leukaferézy krve zdravých dárců. T-lymfocyty jsou purifikovány a poté jsou podrobeny *ex vivo* genové editaci (vyřazení) dvou genů pomocí CRISPR Cas ribonukleoproteinových komplexů a transdukci, při níž jsou pomocí dvou rekombinantních adeno-asociovaných virů sérotypu 6 (rAAV6) jako vektorů dodány DNA kazety pro integraci do daného místa za účelem vložení genů pro chimérický antigenní receptor (CAR) specifický pro CD19 a upravený histokompatibilní antigen, HLA.

Specifikace genetické modifikace

Genetickou modifikací je v tomto případě editace produktu pomocí technologie CRISPR-Cas (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) tak, aby vyřazení lokusů vedlo ke snížení reakce štěpu proti hostiteli a hostitele proti štěpu a zlepšení funkce T-lymfocytů. Do lokusů bude vložen chimérický antigenní receptor (CAR) namířený proti CD19 a upravený histokompatibilní antigen (HLA). Geny pro molekuly CAR i HLA jsou dodávány pomocí homologicky řízené rekombinace zprostředkované rekombinantním adeno-asociovaným virovým vektorem sérotypu 6 (vektorem rAAV6).

Léčivý přípravek z T-lymfocytů zdravých dárců 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.

Riziko vzniku viru schopného replikace:

AAV vektor použitý k transformaci T lymfocytů dárce je replikačně defektní, self-inaktivační vektor. Obsahuje ITR genové oblasti AAV6, mezi kterými se nachází samotná funkční část konstruktů kódující anti-CAR scFv protilátky nebo MHC. Zbývající části AAV genomu je deletována a geny potřebné pro vznik rekombinantní virové partikule jsou dodávány *in trans* v samostatných plazmidech, což významně snižuje pravděpodobnost rekombinace nebo vzniku RC formy.

Koncentrace zbytkových infekčních AAV částic:

Přítomnost infekčních virových částic je ve výrobním procesu snižována dvěma mechanismy: pasivní degradací a clearance během mytí. U jedinců náhodně vystavených BMS-986515, transdukce potenciálním reziduálním AAV6 vektorem a/nebo imunitní reakce na reziduální vektorové částice může teoreticky nastat. Nicméně vzhledem k nízké míře infekčnosti rekombinantních AAV, by pro účinnou transdukci AAV byl vyžadován vysoký počet částic viru na buňku. Vzhledem k tomu, že není známa žádná patologie spojená s AAV a že ve vektorech AAV6 nejsou přítomny žádné neznámé sekvence, riziko spojené s potenciální perzistencí klinického vektoru v transdukovaných buňkách je velmi nízké.

Nebezpečí pro zdraví zvířat nebo pro životní prostředí:

Přípravek BMS-986515 obsahuje T lymfocyty obsahující integrovanou sekvenci anti-CD19 vnesenou AAV vektorem. Neexistuje žádný možný mechanismus, jak by mohlo dojít ke kontaktu takto upravených lymfocytů s organismem zvířat jinak než záměrnou inokulací nebo infekcí prostředí kontaminovaným náhodně uniklým přípravkem. V případě záměrné inokulace zvířete by došlo k rychlé destrukci aplikovaných lymfocytů imunitním systémem zvířete v důsledku nekompatibility MHC antigenů. Při kontaminaci prostředí by došlo k rychlé inaktivaci lymfocytů i případných virových částic. V obou případech je jejich biologický poločas udáván na přibližně 24 hodin /20°C.

Horizontální přenos genů je přirozeně se vyskytující proces a je zásadní pro mikrobiální rozmanitost v životním prostředí. Jakýkoli typ nukleové kyseliny, včetně genomické DNA BMS-986515, by mohl být při náhodném úniku do životního prostředí ve vzácných případech integrován do mikrobiálního genomu. BMS-986515 však neobsahuje žádné bakteriální regulační sekvence, které by umožnily expresi podobného transgenu v půdních organismech. Přípravek tím ani nemůže zvýhodňovat žádný půdní mikroorganismus.

Modifikované T buňky přípravkem BMS-986515 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 neudělují žádnou selektivní výhodu mikroorganismům, které nejsou patogenní nebo jsou již patogenní.

T-lymfocyty člověka nemohou přežít mimo lidský organismus tělo a pokud by pronikly do životního prostředí (např. odpadní vody) došlo by rychle k jejich úhynu. Jejich biologický poločas je odhadován na přibližně 24 hodin/20 °C. Lze tedy předpokládat, že BMS-986515 by byl během čištění odpadních vod a odpadů rychle degradován. DNA případně uvolněná do prostředí, které je bohaté na heterotrofní mikroorganismy a organické částice, bude také rychle degradována. Proto je vysoce nepravděpodobné, že by únik přípravku do životního prostředí mohl zapříčinit nějaký nepříznivý účinek.

Riziko vyplývající pro zdraví zvířat nebo životního prostředí je tak možno pokládat za zanedbatelné.

Nejsou známy ani předpokládány žádné bezprostřední a/nebo opožděné účinky na lidské zdraví vyplývající z potenciálních přímých nebo nepřímých interakcí přípravku BMS-986515 s osobami, které pracují s uvolněnými geneticky modifikovanými organismy, přicházejí s nimi do styku nebo se nacházejí v jejich blízkosti. Případný přenos geneticky modifikovaných buněk při poranění jehlou či náhodném kontaktu s kůží nebo očima bude v porovnání se záměrnou infuzí pravděpodobně velmi nízký a byl by řešen v souladu s místními postupy. Je velmi nepravděpodobné, že by zdravotníci a pracovníci ve zdravotnictví obecně měli oslabenou imunitu, nebude jim ani provedena lymfodeplece pro usnadnění expanze CAR-T, a proto je nepravděpodobné, že by jakýkoli malý objem infundovaných buněk expandoval nebo přetrvával, a je nepravděpodobné, že by u nich vedl ke klinicky významnému snížení počtu B-lymfocytů nebo snížení imunity.

Transdukce *in vivo* je velmi nepravděpodobná, protože riziko vzniku rcAAV je zanedbatelné a k rekombinaci je nutná trojitá infekce buněk vektorem AAV, aktivním AAV přirozeně se vyskytujícího typu a pomocným virem AAV. Navíc v případě rekombinace vektoru AAV v transdukovaných buňkách při infekci aktivním AAV přirozeně se vyskytujícího typu a koinfekci pomocným virem AAV nebude rekombinovaný produkt AAV patogenní ani škodlivý pro člověka.

Kontakt přípravku BMS-986515 s kůží nebo jinými smyslovými orgány po rozlití nebo při odstraňování odpadu nepředstavuje žádné zjevné riziko. I kdyby buňky hodnoceného léčivého přípravku zůstaly životaschopné po dobu několika hodin, na to, aby mohly nastat nežádoucí účinky související s genetickou modifikací, by musel být přípravek podán přímou infuzí do krevního oběhu. Jinak by se rizika nelišila od expozice geneticky nemodifikovaným buňkám.

Nebezpečí spojená s mobilizací vložených sekvencí virového vektoru:

Potenciální nebezpečí může vzniknout při: infekci transplantovaných buněk wtAAV virem a současně helper virem (např. adenovirem, herpesvirem). Vzniklý virus by v tom případě byl opět rcAAV. Vzhledem k tomu, že není známa žádná patologie spojená s AAV a že vkládaný inzert je přítomen i v aplikovaném vektoru, rizika spojená s infekcí rcAAV lze považovat za nízké.

Celkové riziko léčivého přípravku BMS-986515 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/2024/750/3718 doručené na MŽP dne 2. října 2024, vč. doručeného provozního řádu a havarijního plánu pracoviště, a to zejména:

- manipulaci s léčivým přípravkem přípravku BMS-986515 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-986515 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 prostředky a metodami podle předpisů příslušného zdravotnického zařízení;
- nepoužitý / zbylý léčivý přípravek BMS-986515 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-986515 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-986515, budou vyloučeni z programů darování tkáně, krve, buněk nebo orgánů.

Další podmínky nakládání stanovené podle § 5 odst. 10 zákona

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 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:

„Multicentrické, otevřené klinické hodnocení fáze I přípravku BMS-986515, alogenních T-lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem (CAR) namířeným proti CD-19 poskytnutých zdravým dárce, u účastníků se závažnými refrakterními autoimunitními onemocněními.“

EudraCT: 2024-517681-41

Číslo protokolu: IM060-0001

Zadavatel: Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irsko

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

Ústav hematologie a krevní transfuze, 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. 8. 2029

O d ů v o d n ě n í

Ministerstvo životního prostředí (dále jen „MŽP“) obdrželo dne 2. října 2024 žádost 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 IM060-0001 s hodnoceným léčivým přípravkem BMS-986515. Tato nemocnice zplnomocnila 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/2024/750/3718.

MŽP po obdržení žádost 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/24/04. 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. Žádost po odborné stránce posoudila Česká komise pro nakládání s GMO a genetickými produkty (ČK GMO).

MZe, MZ ČR, MHMP ani veřejnost neuplatnily k žádosti žádné připomínky. ČK GMO vznesla připomínku na doplnění provozního řádu JIHeP a TJ ÚHKT o specifikaci firmy zajišťující odstraňování odpadů. ÚHKT toto doplnění provedla podáním aktualizovaného provozního řádu ze dne 14. listopadu 2024.

Dne 5. prosince 2024 společnost Bristol-Myers Squibb spol. s r.o. společnost Bristol-Myers Squibb spol. 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, 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-986515, 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:

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