

Praha dne 8. února 2023
Č. j.: MZP/2023/750/515
Sp. zn.: ZN/MZP/2022/750/482

R O Z H O D N U T Í

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. 8 zákona ve věci žádosti č.j. MZP/2022/750/3945 Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, IČO 00064165 a Ústavu hematologie a krevní transfuze, U Nemocnice 2094/1, 128 00 Praha 2, IČO 00023736, zastoupených na základě plných mocí společností Janssen-Cilag s. r.o., se sídlem Walterovo nám. 329/1, 158 00 Praha 5, IČO 27146928, o udělení povolení pro uvádění geneticky modifikovaného organismu (dále jen „GMO“) do životního prostředí, a to za účelem klinického hodnocení s číslem protokolu 68284528MMY3004 s hodnoceným léčivým přípravkem JNJ-68284528 (ciltacabtagene autoleucel), takto:

Všeobecné fakultní nemocnici v Praze,

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, IČO 00064165

a

Ústavu hematologie a krevní transfuze,

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 68284528MMY3004 s hodnoceným léčivým přípravkem JNJ-68284528 (ciltacabtagene autoleucel).

Náležitosti povolení podle § 18 odst. 6 zákona:

Oprávněné osoby

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

Specifikace geneticky modifikovaného organismu

Léčivý přípravek JNJ-68284528 (ciltacabtagene autoleucel, též zkrácený název cilta-cel, CARVYKTI) sestává z autologních T-lymfocytů *ex vivo* geneticky modifikovaných tak, aby exprimovaly chimérický antigenní receptor (CAR), cílený na antigen maturace B-lymfocytů (BCMA). Po infuzním vrácení do těla T-lymfocyty pacienta poznají a zlikvidují zhoubné plazmatické buňky exprimující BCMA (mnohočetný myelom).

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 v USA.

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

Celkové riziko léčivého přípravku JNJ-68284528 (ciltacabtagene 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/2022/750/3945 a při dodržování všech podmínek uvedených v žádosti, zejména:

- manipulaci s léčivým přípravkem cilta-cel budou provádět výhradně proškolení pracovníci;

- klinická studie bude probíhat ve Všeobecné fakultní nemocnici (VFN) v Praze; léčivý přípravek bude před podáním pacientovi skladován na detašovaném pracovišti Ústavu hematologie a krevní transfúze (ÚHKT) sídlící v areálu Fakultní nemocnice Motol;
- přepravu léčivého přípravku do České republiky na detašované pracoviště ÚHKT (oddělení buněčné terapie – OBT, budova 23, Fakultní nemocnice Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5) bude zajišťovat společnost WorldCourier. Přepravu léčivého přípravku z OBT ÚHKT do VFN v Praze, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, je zajištěn smluvní společností Rudolf Bureš, IČO 13099264, v doprovodu proškolené osoby – pracovníka OBT ÚHKT;
- 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 cilta-cel 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 cilta-cel 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 cilta-cel 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 cilta-celu, budou vyloučeni z programů darování tkáně, krve, buněk nebo orgánů.

Další podmínky nakládání stanovené podle § 5 odst. 10 zákona

VFN v Praze a ÚHKT 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.

VFN v Praze a ÚHKT 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:

„Randomizované klinické hodnocení fáze 3 porovnávající léčbu bortezomibem, lenalidomidem a dexametazonem (VRd), po nichž následuje infuze ciltacabtagen autoleucelu, T-lymfocytů (CAR-T) s chimérickým antigenním receptorem, cíleným na BCMA, oproti léčbě bortezomibem, lenalidomidem a dexametazonem (VRd), po nichž následuje léčba lenalidomidem a dexametazonem (Rd) u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých není první volbou léčby transplantace kmenových buněk krvetvorby“

„A Phase 3 Randomized Study Comparing Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd) followed by Ciltacabtagene Autoleucel, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA versus Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) followed by Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Therapy in Participants with Newly Diagnosed Multiple Myeloma for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy“

EudraCT no.: 2021-001242-35

Protocol no.: 68284528MMY3004

Zadavatel: Janssen Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

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, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2

Ústav hematologie a krevní transfuze, detašované pracoviště – OBT, budova 23, Fakultní nemocnice Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

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 konce roku 2034. Tato doba zahrnuje i dlouhodobé sledování pacientů po podání léčivého přípravku JNJ-68284528.

O d ů v o d n ě n í

Ministerstvo životního prostředí (dále jen „MŽP“) dne 18. listopadu 2022 obdrželo žádost společnosti Janssen-Cilag s. r.o. Walterovo nám. 329/1, 158 00 Praha 5, IČO 27146928, o udělení povolení pro uvádění geneticky modifikovaného organismu do životního prostředí, a to pro klinické hodnocení s číslem protokolu 68284528MMY3004 s hodnoceným léčivým přípravkem JNJ-68284528 (ciltacabtagene autoleucel) ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2. Léčivý přípravek bude před podáním pacientovi skladován na detašovaném pracovišti Ústavu hematologie a krevní transfúze v areálu Fakultní nemocnice Motol. Žádost byla na MŽP zaregistrována pod č.j. MZP/2022/750/3945.

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.

Následně MŽP podle § 5 odst. 4 a násl. zákona žádost zaslalo Ministerstvu zemědělství, Ministerstvu zdravotnictví a Magistrátu hlavního města Prahy. 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, dotčený magistrát ani veřejnost neuplatnily žádné připomínky.

MŽP a ČK GMO vznesly k žádosti připomínku ke zvýšení čitelnosti plánek prostor. Ministerstvo zdravotnictví požadovalo opravit formulace v Provozním řádu týkající se odstraňování odpadů, dle zákona o odpadech č. 541/2020 Sb., v platném znění, prováděcí vyhlášky č. 273/2021 Sb., o podrobnostech nakládání s odpady, v platném znění a prováděcí vyhlášky č. 8/2021 Sb., o Katalogu odpadů a posuzování vlastností odpadů (Katalog odpadů), v platném znění. Ministerstvo zdravotnictví dále požadovalo vyjasnit uvedení rozdílných kategorií rizika v sekci 5.1. žádosti a 1.3b uzavřeného nakládání. Dne 12. ledna 2023 zaslalo MŽP společnosti Janssen-Cilag s. r.o. výzvu k odstranění nedostatků žádosti.

Společnost Janssen-Cilag s.r.o. uvedené nedostatky žádosti odstranila podáním ze dne 20. ledna 2023.

Podkladem pro souhlasná stanoviska k žádosti byla mimo jiné skutečnost, že povolení k nakládání s uvedeným GMO v rámci stejného klinického hodnocení bylo již vydáno pro Fakultní nemocnici Hradec Králové ze dne 8. února 2022 pod č.j. MZP/2022/750/501 a dále pro Fakultní nemocnici Brno a Fakultní nemocnici Ostrava ze dne 10. ledna 2022 pod č.j. MZP/2022/750/137.

Dne 31. ledna 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 a obsahuje všechny požadované údaje. V žádosti VFN v Praze a ÚHKT byly zohledněny připomínky MŽP a Ministerstva zdravotnictví k předchozí žádosti FN Brno a FN Ostrava pro stejné klinické hodnocení. 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 JNJ-68284528, jsou vyloučeni z programů darování tkáně, krve, buněk nebo orgánů.

Vzhledem k tomu, že výše uvedená žádost vyhovuje ustanovením zákona a 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 MZe, MZdr 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. Karel Bláha, CSc.
ředitel odboru environmentálních rizik
a ekologických škod, pověřený řízením
sekce ochrany životního prostředí
podepsáno elektronicky

Toto rozhodnutí obdrží:

A. Účastník řízení do vlastních rukou:

Janssen-Cilag s. r.o., Walterovo nám. 329/1, 158 00 Praha 5

na vědomí:

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2

Ústav hematologie a krevní transfuze, 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