

//

Praha dne 1. prosince 2023
Č. j.: MZP/2023/750/4478
Sp. zn.: ZN/MZP/2023/750/364

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 Ústavu hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2, IČ: 00023736 (dále jen „ÚHKT“), týkající se uvádění geneticky modifikovaného organismu (dále jen „GMO“) do životního prostředí pro účely klinického hodnocení léčivého přípravku s označením „Lidské autologní CAR123 T lymfocyty kryoprezervované 50 mil v ml“ (projekt „Ověření bezpečnosti CAR123 buněk vyrobených pomocí transpozonu piggyBac pro terapii myeloidních malignit) takto:

Ústavu hematologie a krevní transfuze,

se sídlem U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2

se uděluje povolení

k uvádění GMO do životního prostředí pro účely klinického hodnocení léčivého přípravku s označením „Lidské autologní CAR123 T lymfocyty kryoprezervované 50 mil v ml“

Náležitosti povolení podle § 18 odst. 6 zákona:

Oprávněná osoba

Ústav hematologie a krevní transfuze, U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2, IČ: 00023736

Specifikace geneticky modifikovaného organismu

Léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované T lymfocyty – CART123, které produkují chimerický antigenní receptor specifický pro antigen CD123 a povrchový antigen CD20, který může být cíleně rozpoznán terapeutickou protilátkou rituximab v případě potřeby eliminace CART123 buněk v těle pacienta. CART123 se připraví *ex-vivo* z lymfocytů izolovaných z periferní krve vnesením genu CAR123 prostřednictvím transposonového vektoru piggyBac.

Lymfocyty CART123 budou před aplikací pacientům připravovány v laboratoři ÚHKT v rámci uzavřeného nakládání.

Specifikace genetické modifikace

Typem genetické modifikace je vnesení cizorodého dědičného materiálu.

Výsledky hodnocení rizika

K expresi vloženého dědičného materiálu dochází pouze v *ex-vivo* modifikovaných patientských lymfocytech. Lidské buňky se v životním prostředí nemohou množit, neboť jsou schopny přežívat pouze v lidském těle nebo za specifických podmínek kultivace *in vitro*. CART123 se tedy nemohou šířit do životního prostředí.

Vložená sekvence DNA nemá schopnost přenosu na jiné druhy. GMO neinteraguje s organismy v životním prostředí, možnost prudkého nárůstu populace GMO v životním prostředí je velmi nízká, pravděpodobnost přenosu po vertikální linii je velmi nízká. Riziko ovlivnění biologické diverzity je velmi nízké. Pravděpodobnost přenosu dědičného materiálu z přirozeně se vyskytujícího organismu do GMO po uvedení do životního prostředí je velmi nízká.

Pravděpodobnost, že dojde k selekci po uvedení do životního prostředí, je velmi nízká, možnost přenosu dědičného materiálu z GMO do jiného organismu po uvedení do životního prostředí je velmi nízká.

Stejný GMO nebyl dosud použit v klinickém hodnocení, protože se jedná o zcela nový a originální léčivý přípravek vyvinutý v ÚHKT. V současnosti probíhá v ÚHKT klinická studie s CD19-specifickými CAR-T (Rozhodnutí MZP/2017/750/1213), které se vyrábí analogickým postupem za použití jiných transpozonových vektorů. Popsaný postup genové modifikace využívá nevirový postup – jedná se o elektroporaci synteticky připravené lineární DNA, která nemá schopnost replikace. Druhá klíčová reagencie – mRNA kódující transpozázu nepatří do kategorie GMO, protože mRNA nemá schopnost integrace do genomu.

Podobné GMO byly aplikovány pacientům v mnoha klinických studiích probíhajících v zahraničí. CART19 připravené pomocí genové manipulace lentiviry byly v roce 2017 schváleny FDA pro terapii B-ALL v USA a do současnosti byly aplikovány řádově stovkám pacientů. V současnosti probíhá několik klinických studií s CART19 připravenými pomocí

transpozonu SleepingBeauty, jehož charakteristiky a mechanismus účinku jsou velmi podobné transposonu piggyBac (studie NCT00968760; NCT01497184; NCT01492036). Transpozon piggyBac je v současnosti testován v klinickém hodnocení (studie NCT03288493) v kterém se ověřuje účinnost CAR T lymfocytů specifických na antigen BCMA u pacientů s mnohočetným myelomem. Pro zvýšení bezpečnosti použitý konstrukt obsahuje bezpečnostní pojistku – antigen CD20 k umožnění cílené eliminace CART123 buněk terapeutickou protilátkou rituximab v případě nežádoucího jevu.

Vzhledem k použití synteticky připravené lineární DNA a RNA je riziko spojené s nakládáním s CART123 buňkami v rámci klinické studie velmi nízké. Celkové riziko léčivého přípravku s CART123 pro člověka a životní prostředí lze považovat za zanedbatelné.

Podmínky nakládání

Nakládat s výše uvedenými geneticky modifikovanými organismy lze jen způsobem popsáním v žádosti č.j. MZP/2023/750/3583 doručené na MŽP dne 27. září 2023, při dodržování všech uvedených podmínek, zejména:

- veškerá manipulace s geneticky modifikovaným materiálem bude probíhat za kontrolovaných podmínek;
- před uváděním do životního prostředí bude uvedený GMO, tj. CART123, připraven v laboratoři ÚHKT, GMO nebude dovážen ani vyvážen. Připravené CART123 budou uskladněny v kryoskladu v uzavřených obalech a řádně označeny;
- organizační zajištění pracoviště je dáno strukturou ústavu. Uzavřené nakládání v první fázi klinické studie bude probíhat v uzavřené místnosti J05, budova B 2.NP. Místnost je uzavřená s oddělenou vzduchotechnikou. Při transportu GMO uvnitř ÚHKT musí být materiál neustále pod dozorem odpovědného pracovníka. Musí být neprodyšně uzavřen v plastových nebo plechových obalech s víkem se značkou Biohazard;
- prostory Jednotky intenzivní péče a místnosti J05 jsou uzavřené, oddělené od okolního prostředí vzduchovými filtry;
- přeprava léčivého přípravku CART123 z výrobních prostor do skladovacích prostor a ze skladovacích prostor do aplikačních prostor se provádí v uzavřeném kontejneru označeném „GMO BIOHAZARD“. Všechny prostory, kde se nachází GMO, jsou v ÚHKT v budově B. CART123 se nebudou přepravovat mimo budovu B, ÚHKT;
- první vyhodnocení klinické studie bude za 1 rok po jejím zahájení, dále každý rok po dobu života pacientů léčených CART123;
- všichni zúčastnění zaměstnanci a pracovníci jednotky intenzivní péče budou proškoleni bezprostředně před zahájením klinické studie. Školení probíhá jednou ročně. Záznam o tomto proškolení je zakládán;
- na pracoviště je zakázán vstup osobám mladším 18 let;

- CART123 se aplikují pacientům s CD123-pozitivní akutní myeloidní, nebo lymfoidní leukemií, kteří budou splňovat vstupní kritéria pro klinické hodnocení;
- po aplikaci CART123 budou pacienti sledováni na jednotce intenzivní péče (JIP) a bude monitorováno uvolňování GMO do životního prostředí a přítomnosti CART123 prostřednictvím analýzy v periferní krvi;
- během léčby nedochází k uvolňování CART123 do okolního prostředí, což je kontrolováno prostřednictvím ddPCR detekce specifických sekvencí,
- osoby, které budou v bezprostředním kontaktu s pacientem během hospitalizace v ÚHKT, budou používat jednorázové ochranné prostředky (plášť, ústenka, rukavice). Pacient bude trvale vyloučen z dárčovství krve a tkání;
- pacienti budou trvale sledováni v ÚHKT. Pacienti nebudou vyřazeni z klinického hodnocení, budou sledováni po celou dobu jejich života a bude se opakovaně provádět stanovení přítomnosti CART123 v jejich organismu;
- metody detekce a identifikace jsou založené na průkazu specifických DNA sekvencí pro CART123 pomocí digitální PCR (ddPCR). Limit detekce je na úrovni 200 kopií/ml vzorku se spolehlivostí 95%, specifita detekce je 100%;
- V případě úniku GMO bude prováděna dekontaminace desinfekčními prostředky dle platného havarijního plánu, který byl předložen v rámci dokumentace žádosti;
- v klinickém hodnocení se plánuje léčba nejvýše 12 pacientů / 2 roky.
- pracovníci mají povinnost používat v prostorách pro práci s GMO jednorázové ochranné prostředky, oděvy a prádlo pacientů se musí po použití autoklávovat;
- při práci s GMO jsou pracovníci povinni dodržovat postupy uvedené v provozním řádu, pracovníci musí být také poučeni, kde se nachází hlavní uzávěr vody, plynů a hlavní elektrický jistič;
- pracovníci údržby jsou povinni při údržbářských pracích v prostorách pro práci s GMO používat pláště pro práci s rekombinovanou DNA, které není možno používat mimo pracoviště pro GMO. Jsou povinni dbát pokynů vedoucího pracoviště, v jehož prostorách údržbu provádějí,
- veškerý odpad bude umístěn do kontejnerů pro infekční odpad označených BIOHAZARD a autoklávován (121°C/20 min.) v prostorách budovy B v ÚHKT, následně odstraněn jako nebezpečný odpad kat. č. 18 01 03 (Odpady, na jejichž sběr a odstraňování jsou kladeny zvláštní požadavky s ohledem na prevenci infekce) dle vyhlášky č. 381/2001 Sb. zákona 185/2001 Sb. o odpadech, specializovanou firmou EKOM CZ a.s., Průmyslová 1472/11, Praha 10, IČ: 26462061. Inaktivované odpady jsou netoxické. Použité diagnostické přístroje, zařízení a nástroje budou po použití dekontaminovány dle platného SOP, budou desinfikovány 2% roztokem Sekusept po dobu 30 min;
- během výroby CART123 pro jednoho pacienta vznikne cca 1 l tekutých odpadů, které se inaktivují autoklávováním 121°C/20min. Ostatní biologický odpad

(stolice, moč) nelze přesně odhadnout, nicméně všechn bude inaktivován autoklávováním 121°C/20min;

- po každém skončení práce s GMO se provede sanitace prostoru. Kontrolu prostoru provádí pravidelně pracovník zodpovědný za nakládání s GMO. Do zvláštního sešitu se zapisují záznamy o prováděné sanitaci. Zodpovědní pracovníci vedou protokoly o skladování a manipulaci s preparáty obsahujícími GMO a též o haváriích a jejich likvidaci;
- sanační prostředky použitelné k inaktivaci GMO a dekontaminaci zasaženého prostoru jsou roztok chlornanu sodného (2-10% Savo), 2% roztok Sekusept, 1% Incidur nebo 2% chloramin B. Jsou umístěny v označených skříních v prostorách pro práci s GMO - místnost J05, budova B;
- zařízení a nástroje budou desinfikovány 2% roztokem Sekusept, 1% Incidur, 2-10% Savo nebo 2% chloramin T;
- o všech manipulacích s GMO se provádí záznam do pracovního protokolu. Podrobné protokoly o práci s GMO povedou jednotliví proškolení pracovníci na oddělení imunoterapie, budova B, ÚHKT;
- v prostorech určených pro práci s GMO a vybavených okny je zakázáno větrat (aby došlo k vyloučení přenašečů GMO, např. hmyzu a hlodavců) a cirkulace vzduchu je zajišťována výhradně pomocí vzduchotechniky. Veškerý kontaminovaný materiál je desinfikován a odstraňován jako infekční materiál (chemická desinfekce, autokláv).

Další podmínky nakládání stanovené podle § 5 odst. 10 zákona

Ústav hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2, musí v souladu s § 19 písm. c) zákona každoročně předat ministerstvu v listinné a 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.

Ústav hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2, musí v souladu s § 19 písm. h) zákona poskytnout správním orgánům (Ministerstvo životního prostředí, ČIŽP) podle § 28 a § 31 až 33 součinnost při kontrole prostor a zařízení určených k nakládání s GMO.

Účel nakládání

Účelem nakládání s GMO je klinické hodnocení 2022-503165-30-00 s názvem: „Ověření bezpečnosti CAR123 buněk vyrobených pomocí transpozonu piggyBac pro terapii myeloidních malignit“.

Další požadavky na označení

Pro nakládání s GMO platí obecné podmínky označování geneticky modifikovaného organismu, které je dáno zákonem. Další označování se v tomto případě řídí předpisy o léčivých přípravcích.

Místo uzavřeného nakládání

Ústav hematologie a krevní transfuze, U nemocnice 1, 128 20 Praha 2 plánuje uvádění GMO do životního prostředí (infúze CART123) v budově B, ve 2. NP, v místnosti J05 na Jednotce intenzivní péče. Příprava CART123 bude v rámci uzavřeného nakládání realizována na stejném pracovišti v laboratoři ÚHKT, v izolátoru v místnosti B376.

Požadavky na monitoring a podávání zpráv o jeho výsledcích

Během klinického hodnocení se bude z krve od pacientů pravidelně monitorovat přítomnost DNA sekvencí specifických pro CAR123. Získaná data budou zaznamenávána.

Řádné plánované kontroly jsou prováděny odpovědnou osobou (či osobou jí pověřenou) a zahrnují celkovou kontrolu prostoru (výrobní prostory a transplantační oddělení ÚHKT) a kontrolu dodržování provozního řádu a havarijního plánu.

Monitoring bude prováděn 1x měsíčně po celou dobu výroby CART123 a během hospitalizace pacientů léčených CART123.

Všechny projevy jakýchkoliv nežádoucích účinků a nestandardních situací vyplývajících z uvádění GMO do životního prostředí budou okamžitě nahlášeny ministerstvu a příslušným úřadům.

Doba platnosti povolení

Doba platnosti povolení k uvádění GMO do životního prostředí je do konce roku 2028.

O d ů v o d n ě n í

Ministerstvo životního prostředí (dále jen „MŽP“) obdrželo dne 27. září 2023 žádost od Ústavu hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2, IČ 00023736, o udělení povolení pro uvádění GMO do životního prostředí, a to pro klinické hodnocení léčivého přípravku s označením „Lidské autologní CAR123 T lymfocyty kryoprezervované 50 mil v ml“. Projekt klinického hodnocení nese název „Ověření bezpečnosti CAR123 buněk vyrobených pomocí transpozonu piggyBac pro terapii myeloidních malignit“.

Tato žádost byla na MŽP zaevidována pod čj. MZP/2023/750/3583.

MŽP po obdržení žádost zkontrolovalo po formální stránce a konstatovalo, že dokumenty jsou zpracovány podle požadavků právních předpisů a žádost obsahuje všechny požadované přílohy. Ústavu hematologie a krevní transfuze bylo zasláno potvrzení o přijetí této žádosti dne 27. září 2023.

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. 5 a násl. zákona žádost zaslalo Ministerstvu zemědělství, Ministerstvu zdravotnictví a Magistrátu hlavního města Prahy 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 hl. města Prahy ani veřejnost neuplatnily žádné připomínky. MŽP a ČK GMO ve svých připomínkách požádaly o doplnění informací o možných vedlejších účincích léčivého přípravku po aplikaci, na základě rozsáhlých zkušeností pracoviště s aplikací jiných systémů CART. Dále byly vzneseny požadavky na doplnění Havarijního plánu o podrobnější popis odstraňování odpadů a na opravu chybně uvedeného katalogového čísla odpadu v Provozním řádu, v souladu s vyhláškou č. 8/2021 Sb., katalog odpadů a posuzování vlastností odpadů, ve znění pozdějších předpisů. Ústav hematologie a krevní transfuze uvedené nedostatky žádosti odstranil podáním ze dne 7. listopadu 2023.

MŽP dne 16. listopadu 2023 zaslalo v souladu se zákonem č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, žadateli výzvu k zaplacení správního poplatku za vydání povolení k uvádění GMO do životního prostředí. Dne 23. listopadu 2023 žadatel požadovanou částku uhradil.

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 CART123, jsou vyloučeni z programů darování tkáně, krve, buněk nebo orgánů.

Vzhledem k tomu, že výše uvedená žádost po doplnění 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 Ministerstva zdravotnictví 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

Toto rozhodnutí obdrží:

- A. Účastník řízení do vlastních rukou:
Ústav hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2
- B. Na vědomí po nabytí právní moci:
 - 1. Ministerstvo zdravotnictví
 - 2. Ministerstvo zemědělství
 - 3. Magistrát hl. města Prahy