

//

Praha dne 6. ledna 2025
Č. j.: MZP/2025/750/55
Sp. zn.: ZN/MZP/2024/750/323

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“), o rozšíření povolení k 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 rozšíření 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 reagentie – 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 transpozonu 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

Uvádění léčivého přípravku CART123 bylo již povoleno rozhodnutím Ministerstva životního prostředí č.j. MZP/2023/750/4478, vydaného dne 1. prosince 2023 na základě žádosti Ústavu hematologie a krevní transfuze č.j. MZP/2023/750/3583 ze dne 27. září 2023. Je proto nutné dodržovat podmínky nakládání popsané i ve výše uvedené žádosti, s výjimkou těch, které jsou upraveny na základě aktuální žádosti č.j. MZP/2024/750/4235, doručené na MŽP dne 8. listopadu 2024.

S léčivým přípravkem CART12 lze tedy nakládat pouze způsoby popsány v žádosti č.j. MZP/2023/750/3583 a č.j. MZP/2024/750/4235, v níž bylo požádáno o povolení ke změně v pozici pracovníka zodpovědného za studii, k navýšení předpokládaného počtu pacientů a k navýšení počtu místností pro nakládání s GMO a změnu jejich číslování, v nichž je s GMO nakládáno, a to zejména:

- uzavřené nakládání v první fázi klinické studie bude probíhat v uzavřených místnostech ve 2. patře budovy B, specifikovaných v žádosti a provozním řádu;
- během léčby CART123 budou pacienti hospitalizováni v ÚHKT, v budově B ve 2.NP na jednotce intenzivní péče v místnostech specifikovaných v provozním řádu. Po ukončení aplikace CART123 pacientovi bude všechen vzniklý odpad uložen do sáčku, který převezme pracovník oddělení imunoterapie proškolený pro práci s GMO, jenž zajišťoval dodávku CART123. Biologický odpad a použité lékařské prostředky budou umístěny do kontejnerů pro infekční odpad označených BIOHAZARD a autoklávovány po dobu 20 minut při 121 °C. Odstranění odpadu provede specializovaná firma jako nebezpečný odpad 180103. V místnosti se proveden sanitace v souladu s Provozním řádem JIHeP a TJ;
- v klinickém hodnocení je předpokládána léčba 18 pacientů.

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, Jednotka intenzivní péče, v místnostech specifikovaných v Provozním řádu pracoviště.

Požadavky na monitoring a podávání zpráv o jeho výsledcích

Požadavky jsou stejné jako v rozhodnutí MŽP č.j. MZP/2023/750/4478, a to:

- 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 8. listopadu 2024 žádost od Ústavu hematologie a krevní transfuze, se sídlem U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2, IČ 00023736, o udělení povolení pro rozšíření 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/2024/750/4235.

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 12. listopadu 2024.

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.

Dotčená ministerstva, Magistrát hl. města Prahy ani veřejnost neuplatnily žádné připomínky.

MŽP dne 13. prosince 2024 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 20. prosince 2024 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.

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 skutečností, 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

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