

Praha dne 10. ledna 2022
Č. j.: MZP/2022/750/137
Sp. zn.: ZN/MZP/2021/750/452

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. 8 zákona ve věci společné žádosti č.j. MZP/2021/750/3550 dvou žadatelů: Fakultní nemocnice Ostrava, se sídlem 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava, IČO 00843989, a Fakultní nemocnice Brno, se sídlem Jihlavská 20, 625 00 Brno, IČO 65269705, oba zastoupeni na základě plné moci 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:

Fakultní nemocnici Ostrava, se sídlem 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava,
IČO 00843989, a

Fakultní nemocnici Brno, se sídlem Jihlavská 20, 625 00 Brno, IČO 65269705

se uděluje povolení

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

Fakultní nemocnice Ostrava, se sídlem 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava, IČO 00843989, a
Fakultní nemocnice Brno, se sídlem Jihlavská 20, 625 00 Brno, IČO 65269705

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/2021/750/3550 doručené na MŽP dne 10. října 2021 a doplněné podáním ze dne 15. prosince 2021, při dodržování všech podmínek, uvedených v těchto podáních, zejména:

- manipulaci s léčivým přípravkem cilta-cel 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 cilta-cel 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 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

Fakultní nemocnice Ostrava a Fakultní nemocnice Brno 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.

Fakultní nemocnice Ostrava a Fakultní nemocnice Brno 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

Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava

Klinika hemat-onkologie, Jednotka intenzivní péče, 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava;

Kryobanka Laboratoře krvetvorných buněk, budova Centra buněčné terapie a diagnostiky, Dr. Slabihoudka 6232/11, Ostrava-Poruba

Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Transfúzní a tkáňové oddělení, pracoviště Nemocnice Bohunice a Porodnice, a

Interní hematologická a onkologická klinika, Bohunice, Jihlavská 20, Brno

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 obdrželo (dále jen „MŽP“) dne 11. října 2021 společnou žádost Fakultní nemocnice Ostrava, se sídlem 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava, IČO 00843989 a Fakultní nemocnice Brno, se sídlem Jihlavská 20, 625 00 Brno, IČO 65269705 o udělení povolení pro uvádění GMO do životního prostředí za účelem klinického hodnocení s číslem protokolu 68284528MMY3004 s hodnoceným léčivým přípravkem JNJ-68284528 (ciltacabtagene autoleucel). Tyto nemocnice zplnomocnily k podání žádosti a dalšímu jednání v uvedené věci společnost Janssen-Cilag s. r. o., se sídlem Walterovo nám. 329/1, 158 00 Praha 5, IČO 27146928. Žádost byla na MŽP zaregistrována pod č.j. MZP/2021/750/3550.

Společná žádost se týká téhož předmětu řízení - klinického hodnocení léčivého přípravku JNJ-68284528, proto je vedeno společné řízení pro obě nemocnice (§ 140 odst. 2 správního řádu).

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 krajským úřadům Jihomoravského a Moravskoslezského kraje 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).

Shrnutí obsahu žádosti bylo podle § 18 odst. 4 zákona poskytnuto Evropské komisi a bylo zveřejněno v příslušné databázi EU pod označením B/CZ/21/02. Ostatní členské státy neuplatnily k žádosti žádné připomínky.

Ministerstvo zemědělství, dotčené krajské úřady ani veřejnost neuplatnily žádné připomínky.

MŽP, Ministerstvo zdravotnictví a ČK GMO vznesly k žádosti připomínky, především požadovaly doplnění informací o způsobu dopravy léčivého přípravku v České republice a údaje o druhém pracovišti ve FN Brno. Dále bylo požadováno doplnění některých bodů havarijního plánu a provozního řádu FN Brno.

Společnost Janssen-Cilag na tyto požadavky odpověděla podáním ze dne 15. prosince 2021, které obsahovalo doplnění údajů o oprávněném dopravci na území ČR, o transportu v rámci nemocnic, o druhém pracovišti ve FN Brno a kompletní havarijní plány a provozní řády pracovišť.

MŽP následně zaslalo dokumentaci s doplněnými údaji Ministerstvu zdravotnictví a ČK GMO k vyjádření, zda jejich připomínky byly dostatečně vypořádány.

Podle sdělení ČK GMO byly nedostatky žádosti ze dne 11. října 2021 napraveny a požadované údaje doplněny. ČK GMO doporučila vydat kladné rozhodnutí.

Ministerstvo zdravotnictví se vyjádřilo dopisem ze dne 7. ledna 2022. Na základě doplněné žádosti doporučilo Ministerstvo zdravotnictví vydat souhlasné rozhodnutí.

Dne 7. ledna 2022 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, 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 JNJ-68284528, 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 MZe, MZ 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:

Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava

Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

B. Stejnopis obdrží na vědomí po nabytí právní moci:

1. Ministerstvo zdravotnictví
2. Ministerstvo zemědělství
3. Jihomoravský kraj
4. Moravskoslezský kraj