

Praha dne 27. února 2025
Č. j.: MZP/2025/750/958
Sp. zn.: ZN/MZP/2024/750/348

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 společné žádosti č.j. MZP/2024/750/4432 dvou žadatelů: Fakultní nemocnice Brno, se sídlem Jihlavská 340/20, 625 00 Brno, IČO 65269705 a Fakultní nemocnice Ostrava, se sídlem 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava, IČO 00843989, oba zastoupeni na základě plných mocí společností PPD Czech Republic s.r.o., se sídlem Budějovická Alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Praha 4, IČO: 63671077, o udělení povolení pro uvádění geneticky modifikovaného organismu (dále jen „GMO“) do životního prostředí, a to za účelem klinického hodnocení léčivého přípravku Anitocabtagene-autoleucel (anito-cel) dle protokolu č. KT-US-679-0788, takto:

Fakultní nemocnici Brno, se sídlem Jihlavská 340/20, 625 00 Brno, IČO 65269705

a

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

se uděluje povolení

k uvádění GMO do životního prostředí,

pro klinické hodnocení s číslem protokolu KT-US-679-0788 s léčivým přípravkem
Anitocabtagene autoleucel (anito-cel).

Náležitosti povolení podle § 18 odst. 6 zákona:

Oprávněné osoby

Fakultní nemocnice Brno, se sídlem Jihlavská 340/20, 625 00 Brno, IČO 65269705 a

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

Specifikace geneticky modifikovaného organismu

Hodnocený léčivý přípravek Anitocabtagene Autoleucel obsahuje autologní lidské T-lymfocyty, izolované z periferní krve pacientů, které byly geneticky modifikovány *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru třetí generace (SIN), aby exprimovaly chimérický antigenní receptor (CAR). Přípravek je vyvíjený pro léčbu pacientů s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem.

Specifikace genetické modifikace

Genetickou modifikací je v tomto případě vnesení dědičného materiálu pomocí lentivirového vektoru, neschopného replikace. Vektor obsahuje modifikované genové oblasti LTR, mezi kterými se nachází samotná funkční část konstruktů kódující anti-CAR scFv protilátky. Zbývající části lentivirového genomu jsou deletovány a jsou dodávány pro přípravu v samostatných vektorech, což významně snižuje pravděpodobnost rekombinace nebo vzniku RCL formy. Léčivý přípravek z T-lymfocytů pacienta 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 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 samodeaktivní, replikace neschopný lentivirový vektor. Přestože vytvoření replikace schopného lentiviru je vysoce nepravděpodobné, je každá šarže přípravku testována na přítomnost viru schopného replikace. Pro uvolnění přípravku je podmínkou negativní výsledek testu v konečném přípravku pro každou šarži. Používaná produkční buněčná linie neobsahuje žádný obdobný retrovirus nebo lentivirus, jehož přítomnost by mohla vést ke komplementaci anebo rekombinaci lentivirového vektoru. Také použitý inzert neobsahuje sekvence, které by mohly komplementovat sekvence lentivirového vektoru. Detekce možného výskytu RCL je monitorována kvantitativním PCR testem.

Autologní T lymfocyty budou podávány jen pacientům, od kterých byly odebrány. Při teoretické inokulaci nezamýšlených osob by T lymfocyty v přípravku Anitocabtagene autoleucel byly rychle

eliminovány imunitním systémem příjemce v důsledku nekompatibility MHC antigenů. Vzhledem k popsaným vlastnostem vektoru (především jeho sebe-inaktivačním vlastnostem) použitým v přípravku Anitocabtagene autoleucel, nemůže ani dojít k vylučování viru do vnějšího prostředí. Riziko plynoucí z persistence geneticky modifikovaných lidských buněk v populaci je možné považovat za zanedbatelné.

Integrovaný genom vektoru přípravku Anitocabtagene autoleucel není replikačně kompetentní, a proto se v organismu příjemce nemůže replikovat a dále šířit. Teoretické riziko by mohlo nastat při infekci transplantovaného pacienta lentiviry člověka nebo primátů, které by mohly komplementovat defektní části genomu vektoru. Transplantovaní pacienti jsou před započítáním klinické studie vyšetřováni na infekci jinými lentiviry, aby podobné riziko bylo eliminováno.

Teoreticky možným rizikem je dále možnost mobilizace vložené lentivirovým sekvence díky interakci s endogenními retroviry v genomu každého člověka. Podobná mobilizace lentivirového genomu po interakci s endogenními retroviry by vedla k tvorbě RCL, která však v minulých studiích se stejným konstruktem nebyla pozorována. Podobné riziko tedy není příliš pravděpodobné, všichni pacienti zahrnutí do studie budou navíc v pravidelných intervalech monitorováni. Riziko spojené s rekombinací virového vektoru nebo s mobilizací vložených sekvencí lze považovat za zanedbatelné.

Teoretická rizika pro zdraví zvířat a životní prostředí mohou být například záměrná infekce zvířat, únik přípravku do životního prostředí (půda, odpadní vody) nebo zvýšení virulence mikroorganismů v půdě nebo prostředí. Neexistuje však 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 Anitocabtagene autoleucel, by mohl být při náhodném úniku do životního prostředí ve vzácných případech integrován do mikrobiálního genomu. Anitocabtagene autoleucel 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 v přípravku Anitocabtagene autoleucel 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 Anitocabtagene autoleucel 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.

Celkové riziko léčivého přípravku Anitocabtagene-autoleucel pro člověka, zvířat a životní prostředí lze považovat za zanedbatelné.

Podmínky nakládání

Nakládat s výše uvedeným GMO lze jen způsobem popsáním v žádosti č.j. MZP/2024/750/4432 doručené na MŽP 28. listopadu 2024, zejména:

- manipulaci s léčivým přípravkem přípravku Anitocabtagene-autoleucel 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 Anitocabtagene-autoleucel 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 Anitocabtagene-autoleucel 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 Anitocabtagene-autoleucel 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 Anitocabtagene-autoleucel, budou vyloučeni z programů darování tkáně, krve, buněk nebo orgánů.

Další podmínky nakládání stanovené podle § 5 odst. 10 zákona

Fakultní nemocnice Brno a Fakultní nemocnice Ostrava 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 Brno a Fakultní nemocnice Ostrava 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 otevřené klinické hodnocení fáze 3 zaměřené na porovnání účinnosti a bezpečnosti Anitocabtagen-autoleucelu oproti standardní léčbě u pacientů s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem.“

EU CTR č.: 2024-511188-26

Číslo protokolu: KT-US-679-0788 (iMMagine-3)

Zadavatel: Kite Pharma, Inc. 2400 Broadway, Santa Monica, CA 90404, USA

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.

Místa nakládání

Fakultní nemocnice Brno,

Interní hematologická a onkologická klinika, Jihlavská 20, 625 00 Brno

a

Fakultní nemocnice Ostrava,

Klinika hematoonkologie, 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava

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. 12. 2041

O d ů v o d n ě n í

Ministerstvo životního prostředí (dále jen „MŽP“) obdrželo dne 28. listopadu 2024 společnou žádost Fakultní nemocnice Brno, se sídlem Jihlavská 20, 625 00 Brno, IČO 65269705 a Fakultní nemocnice Ostrava, se sídlem 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava, IČO 00843989, o udělení povolení pro uvádění GMO do životního prostředí za účelem klinického hodnocení s číslem protokolu KT-US-679-0788 s hodnoceným léčivým přípravkem Anitocabtagene autoleucel. Tyto nemocnice zplnomocnily k podání žádosti a dalšímu jednání v uvedené věci společnost PPD Czech Republic, s.r.o., se sídlem Budějovická Alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Praha 4, IČO 63671077. Žádost byla na MŽP zaregistrována pod č.j. MZP/2024/750/4432.

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

MŽP po obdržení žádosti 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. 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 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).

Ministerstvo zdravotnictví, Ministerstvo zemědělství krajské úřady ani veřejnost neuplatnily k žádosti žádné připomínky. ČK GMO jakožto poradní orgán MŽP vznesla požadavek na upřesnění specializované firmy odstraňující odpad ve Fakultní nemocnici Brno a po tomto doplnění doporučila ministerstvu vydat kladné rozhodnutí.

Fakultní nemocnice Brno doplnila požadovanou informaci podáním ze dne 24. ledna 2025.

Dne 27. února 2025 společnost PPD Czech Republic s.r.o. předložila potvrzení o úhradě 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 Anitocabtagene autoleucel, 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 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. Alexandra Skopcová
ředitelka odboru environmentálních
rizik a ekologických škod
podepsáno elektronicky

Toto rozhodnutí obdrží:

A. Účastník řízení do vlastních rukou:

PPD Czech Republic, s.r.o., se sídlem Budějovická Alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Praha 4

Na vědomí:

Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

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

B. Stejnopis obdrží na vědomí po nabytí právní moci:

1. Ministerstvo zdravotnictví
2. Ministerstvo zemědělství
3. krajský úřad Jihomoravského kraje
4. krajský úřad Moravskoslezského kraje