

Praha dne 11. ledna 2023
Č. j.: MZP/2023/750/143
Sp. zn.: ZN/MZP/2022/750/415

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/2022/750/3332 dvou žadatelů: Fakultní nemocnice Hradec Králové, se sídlem Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, IČO 00179906 a Fakultní nemocnice Ostrava, se sídlem 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava, IČO 00843989, oba zastoupeni na základě plné moci společností ICON Clinical Research s.r.o., se sídlem V Parku 2335/20, 148 00 Praha 4 - Chodov, IČO: 28171586, o udělení povolení pro uvádění geneticky modifikovaného organismu (dále jen „GMO“) do životního prostředí, a to za účelem klinického hodnocení s názvem „Pivotní, randomizovaná, multicentrická, otevřená studie fáze II k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku MB CART2019.1 ve srovnání se standardní léčbou u účastníků s relabovaným/refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (RR DLBCL), kteří nejsou způsobilí k vysokodávkové chemoterapii a autologní transplantaci kmenových buněk“, označení EudraCT 2020-003908-14, takto:

Fakultní nemocnici Hradec Králové, se sídlem Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, IČO 00179906, a

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

se u d ě l u j e p o v o l e n í

k u v á d ě n í G M O d o ž i v o t n ě h o p r o s t ř e d í,

pro klinické hodnocení s označením EudraCT 2020-003908-14, s hodnoceným léčivým přípravkem MB CART2019.1.

Náležitosti povolení podle § 18 odst. 6 zákona:

Oprávněné osoby

Fakultní nemocnice Hradec Králové, se sídlem Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, IČO 00179906 a

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

Specifikace geneticky modifikovaného organismu

Léčivý přípravek MB-CART2019.1 sestává z autologních T-lymfocytů *ex vivo* geneticky modifikovaných lentivirovým vektorem tak, aby exprimovaly chimérické antigenní receptory namířené proti CD20 a CD19. Po infuzním vrácení do těla pacienta modifikované T-lymfocyty poznají a zlikvidují buňky exprimující antigen CD20 a/nebo CD19.

Specifikace genetické modifikace

Genetickou modifikací je vnesení dědičného materiálu pomocí lentivirového vektoru, neschopného replikace. Léčivý přípravek z T-lymfocytů pacienta je vyráběn mimo území ČR.

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-lymfocytů je použit 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 MB CART2019.1 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/2022/750/3332 doručené na MŽP dne 7. října 2022 a doplněné podáním ze dne 25. listopadu 2022, při dodržování všech podmínek, uvedených v těchto podáních, zejména:

- manipulaci s léčivým přípravkem MB CART2019.1 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;
- přeprava hodnoceného léčivého přípravku z místa produkce (Německo) do místa nakládání s GMO (Fakultní nemocnice Hradec Králové nebo Fakultní nemocnice Ostrava) bude zajištěna přepravní společností World Courier, která má oprávnění převozu GMO;
- při interní přepravě bude léčivý přípravek MB CART2019.1 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 MB CART2019.1 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 MB CART2019.1 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 budou před leukaferézou (odběrem lymfocytů) testováni na přítomnost protilátek proti žloutence typu B, žloutence typu C, HIV a onemocnění COVID-19. Podmínkou odběru jsou negativní testy;
- pacienti, kteří dostanou infuzi MB CART2019.1, budou vyloučeni z programů darování tkáně, krve, buněk nebo orgánů.

Další podmínky nakládání stanovené podle § 5 odst. 10 zákona

Fakultní nemocnice Hradec Králové 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 Hradec Králové 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:

„Pivotní, randomizovaná, multicentrická, otevřená studie fáze II k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku MB CART2019.1 ve srovnání se standardní léčbou u účastníků s relabovaným/refrakterním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (RR DLBCL), kteří nejsou způsobilí k vysokodávkové chemoterapii a autologní transplantaci kmenových buněk“

EudraCT označení: 2020-003908-14

Zadavatel: Miltenyi Biomedicine GmbH, Friedrich Ebert Str. 68, 51429 Bergisch Gladbach, Německo

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 Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
Interní hematologická klinika

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

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 2025.

O d ů v o d n ě n í

Ministerstvo životního obdrželo (dále jen „MŽP“) dne 7. října 2022 společnou žádost Fakultní nemocnice Hradec Králové, se sídlem Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, IČO 00179906, 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 EudraCT označením 2020-003908-14 s hodnoceným léčivým přípravkem MB CART2019.1. Tyto nemocnice zplnomocnily k podání žádosti a dalšímu jednání v uvedené věci společnost ICON Clinical Research s.r.o., se sídlem V Parku 2335/20, 148 00 Praha 4 - Chodov, IČO: 28171586. Žádost byla na MŽP zaevidována pod č.j. MZP/2022/750/3332.

Společná žádost se týká téhož předmětu řízení - klinického hodnocení s názvem „Pivotní, randomizovaná, multicentrická, otevřená studie fáze II k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku MB CART2019.1 ve srovnání se standardní léčbou u účastníků s relabovaným /refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (RR DLBCL), kteří nejsou způsobilí k vysokodávkové chemoterapii a autologní transplantaci kmenových buněk“, 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 Královéhradeckého 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 zemědělství, dotčené krajské úřady ani veřejnost neuplatnily žádné připomínky.

MŽP a ČK GMO vnesly k žádosti připomínky, především požadovaly opravit údaj o osobě žadatele, dále doplnit aplikaci přípravků pacientovi do výčtu činností na pracovišti a upřesnit nakládání s odpady. Dne 23. listopadu 2022 zaslalo MŽP společnosti ICON Clinical Research s.r.o. výzvu k odstranění nedostatků žádosti a usnesení o přerušení řízení.

Společnost ICON Clinical Research s.r.o. uvedené nedostatky žádosti odstranila podáním ze dne 25. listopadu 2022.

Dne 11. 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, 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 MB CART2019.1, 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 a zástupce
náměstka pro řízení sekce ochrany
životního prostředí
podepsáno elektronicky

Toto rozhodnutí obdrží:

A. Účastník řízení do vlastních rukou:

ICON Clinical Research s.r.o., se sídlem V Parku 2335/20, 148 00 Praha 4 - Chodov, IČO: 28171586

na vědomí:

Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, IČO 00179906

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 Královéhradeckého kraje
4. krajský úřad Moravskoslezského kraje