

FORMULÁŘ ŽÁDOSTI O KLINICKÉ HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ S LIDSKÝMI BUŇKAMI GENETICKY MODIFIKOVANÝMI VIROVÝMI VEKTORY

Tento formulář lze použít podle odst. 1 přílohy č. 2 vyhlášky č. 209/2004 Sb., o bližších podmínkách nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty, ve znění pozdějších předpisů, pouze pro

- klinická hodnocení léčivých přípravků s lidskými buňkami geneticky modifikovanými retrovirovými nebo lentivirovými vektory v případech, kdy žadatel prokáže, že:
 - 1) nehrozí riziko vzniku viru schopného replikace a
 - 2) koncentrace zbytkových infekčních retrovirových nebo lentivirových částic v konečném produktu byla snížena na zanedbatelnou hodnotu, nebo riziko spojené s přítomností zbytkových infekčních virových částic v konečném produktu je zanedbatelné.
- klinická hodnocení léčivých přípravků s lidskými buňkami geneticky modifikovanými adeno-asociovanými virovými vektory v případech, kdy žadatel prokáže, že nehrozí riziko vzniku viru schopného replikace.

V případě, že má být prováděno klinické hodnocení již registrovaného léčivého přípravku, ale pro jinou indikaci, jinou lékovou formu nebo jinou cestu podání, než jaká je uvedena v souhrnu údajů o přípravku, lze použít zvláštní formulář pro registrované léčivé přípravky.

Pokud v rámci klinického hodnocení bude s geneticky modifikovanými organismy nakládat na území České republiky i další právnická osoba nebo fyzická osoba oprávněná k podnikání kromě žadatele, musí tato osoba také podat žádost o uvádění geneticky modifikovaného organismu do životního prostředí, popřípadě podat oznámení o uzavřeném nakládání.

Zadavatel klinického hodnocení může případně podat všechny potřebné žádosti a oznámení na základě plné moci od všech právnických osob nebo fyzických osob oprávněných k podnikání, které se budou podílet na nakládání s geneticky modifikovanými organismy v rámci předmětného klinického hodnocení.

Datum podání 28. 7. 2026

1. Název projektu CYTB323I12201

Klinické hodnocení fáze II uspořádané do několika částí k posouzení účinnosti a bezpečnosti rapkabtagen autoleucelu u účastníků s těžkou aktivní granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA)

Jednoznačný identifikátor klinického hodnocení, je-li v době podání žádosti znám
EU CT No: 2024-515854-26

SEKCE 1 – ADMINISTRATIVNÍ INFORMACE

1.1. Žadatel

1.1.1. Jméno nebo název anebo obchodní firma, je-li žadatelem fyzická osoba oprávněná k podnikání, název nebo obchodní firma a právní forma, je-li žadatelem právnická osoba

Novartis Pharma AG

1.1.2. Adresa sídla a adresa bydliště (u fyzických osob)

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

1.1.3. IČO (pokud je přiděleno) 64575977

1.2. Zadavatel, pokud je odlišný od žadatele

1.2.1. Jméno nebo název anebo obchodní firma, je-li žadatelem fyzická osoba oprávněná k podnikání, název nebo obchodní firma a právní forma, je-li žadatelem právnická osoba

Novartis Pharma AG

1.2.2. Adresa sídla a adresa bydliště (u fyzických osob): Lichtstrasse 35, Basel, 4056, Switzerland

1.2.3. IČO (pokud je přiděleno) NA

1.3. Informace o klinickém hodnocení

a) Obecné informace o klinickém hodnocení

EU CT označení (pokud je k dispozici)	2024-515854-26
Celý název klinického hodnocení	CYTB323I12201 - Klinické hodnocení fáze II uspořádané do několika částí k posouzení účinnosti a bezpečnosti rapkabtagen autoleucelu u účastníků s těžkou aktivní granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA)
Cíl klinického hodnocení	Účelem této studie je vyhodnotit účinnost, bezpečnost a snášenlivost intravenózního (i.v.) rapkabtagen autoleucelu (podaného jednorázově po lymfodepleci) u účastníků s těžkou aktivní granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA).
Předpokládané datum zahájení a datum ukončení klinického hodnocení	Leden 2027 – červen 2033
Plánovaný počet subjektů klinického hodnocení	165 pacientů celosvětově. V ČR jsou plánováni přibližně 1-2 pacienti.
Byla podána žádost o klinické hodnocení stejného léčivého přípravku v jiném státě EHP (Evropského hospodářského prostoru) nebo je podání takové žádosti plánováno? Pokud ano, uveďte, v jakém státu.	Belgie, Dánsko, Francie, Itálie, Maďarsko, Německo, Nizozemsko, Polsko, Rakousko, Španělsko

b) Informace o místě, kde bude klinické hodnocení probíhat, a o kontaktní osobě na uvedeném pracovišti

Žadatel uvede údaje o místě, kde bude prováděno klinické hodnocení¹, dále též údaje o laboratořích² a prostorách, kde bude probíhat související nakládání s geneticky modifikovanými organismy (např. uchovávání léčivého přípravku, uchovávání vzorků od subjektů klinického hodnocení, které mohou obsahovat geneticky modifikované organismy).

Žadatel vyplní tolik tabulek, kolik je potřeba.

Název organizace	Ústav hematologie a krevní transfuze
Adresa pracoviště	U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2
Plánované činnosti	Příjem GMO, jeho skladování, podání přípravku pacientům, odstraňování odpadů
Kategorie rizika uzavřeného nakládání	n/a

c) Přeprava geneticky modifikovaného organismu a hodnoceného léčivého přípravku

Žadatel poskytne informace o přepravě, včetně transportu uvnitř budov nebo areálu, kde bude nakládání s geneticky modifikovaným organismem probíhat.

Přípravek bude dodán a bude s ním manipulováno ve vhodném obalu, který zaručí zachování jeho vlastností.

Přeprava bude probíhat v uzavřeném, nerozbitném a nepropustném obalu, který zabrání rozmražení (jedná se o přepravní kontejner s fází kapalného dusíku a páry). Přepravní kontejner bude dále označen štítkem s informacemi o produktu (množství a charakter), skladovacích podmínkách a informací o výrobci.
Transport zajišťuje společnost s oprávněním nakládat s GMO - World Courier, Switzerland.
Transport k aplikaci v rámci areálu ÚHKZ z OBT na klinické pracoviště JIP ÚHKZ provádí zaškolený pracovník OBT ÚHKZ (uvedeno v dokumentu 19).

SEKCE 2 – INFORMACE O HODNOCENÉM LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

2.1 Charakteristika hodnoceného léčivého přípravku

a) Obecné informace

Označení hodnoceného léčivého přípravku	Rapcabtagene autoleucel, (YTB323)
Popis výsledného léčivého přípravku	Autologní X Allogenní ☐
	Specifikujte typ buněk (např. hematopoietické kmenové buňky): Geneticky modifikované lidské autologní T lymfocyty

¹ Není třeba uvádět pracoviště, na kterém bude probíhat odběr, uchovávání a testování dárcovských buněk.

² Laboratoře, které provádějí rutinní laboratorní diagnostiku, není třeba uvádět.

	Použitý virový vektor: Retrovirus ☐ Lentivirus X Adeno-asociovaný virus („AAV“) ☐ Pokud je použitý virový vektor AAV, obsahuje AAV produkční systém pomocný virus (helper virus) schopný replikace? Ano ☐ Ne ☐
Léková forma	Infuze
Cesta podání	Intravenózní

b) Nepřítomnost částic viru schopného replikace ve výsledném léčivém přípravku

Žadatel doloží, že na úrovni virového produkčního systému nemůže dojít ke vzniku viru schopného replikace, nebo doloží nepřítomnost viru schopného replikace v konečném produktu, a to v souladu s metodikou popsanou v dokumentu „Správná praxe pro posouzení GMO aspektů klinických hodnocení léčivých přípravků s lidskými buňkami geneticky modifikovanými virovými vektory“.

Pokud je v produkčním systému použit pomocný virus (helper virus), žadatel doloží, že konečný produkt neobsahuje zbytkové pomocné viry. To může být prokázáno na úrovni virového vektoru.

Pro genetickou modifikaci autologních T buněk je použit lentivirový self-inaktivující (SIN) vektor 3. generace. Výsledný transferový je vektor, kterým jsou transdukovány T lymfocyty pacientů obsahuje modifikované nebo částečně deletované genové oblasti LTR. Také všechny postradatelné ORF HIV- 1 (Tat, Vif, Vpr, Vpu, Env a Nef) byly deletovány. Transferový plazmid kóduje vektorový genom, který je inkorporován do virových částic ve formě jednořetězcové RNA. Nezbytné strukturální a funkční virové proteiny potřebné pro sbalení vektoru, reverzní transkripci a integraci jsou exprimovány z dalších tří samostatných sbalovacích plazmidů; sbalovací plazmid Gag/Pol (pRKHSYNGP), sbalovací plazmid obalu (pRKHG) a sbalovací plazmid Rev (pRKHREV). Transferový plazmid (pRKHVmuEC19) kóduje vektorový genom, který je začleněn do virových částic ve formě jednovláknové RNA. Vektorový genom obsahuje expresní kazetu transgenu a také virové LTR s cis-působícími sekvencemi, které jsou nutné pro sbalení vektoru, reverzní transkripci a integraci do genomu hostitelské buňky. Transkripce genomu je řízena promotorem lidského cytomegaloviru (CMV) fúzaným s 5'RU5.

Protože je ze systému vyřazen základní regulační faktor viru HIV (Tat), a LTR oblasti jsou zásadním způsobem modifikované, vznik replikace kompetentních lentivirů (RCL) je tak krajně nepravděpodobný. Komplementaci těchto modifikací pak brání jednak kultivační systém prostý retrovirů, dále optimalizace kodonu, která brání případné homologní rekombinaci a konečně i rozdělení jednotlivých potřebných komponent pro sbalení, reverzní transkripci a integraci do čtyř samostatných plazmidů.

Ačkoli je generování replikačně kompetentního lentiviru (RCL) vysoce nepravděpodobné, přesto výrobce provádí testování na přítomnost RCL, a to ve více krocích výrobního procesu, včetně testování všech šarží vektoru a konečného produktu, tedy modifikovaných T lymfocytů. Pouze šarže s negativním výsledkem detekce RCL může být uvolněna k aplikaci. To je v souladu s "Good Practice on the assessment of GMO-related aspects in the context of clinical trials with human cells genetically modified by means of viral vectors " (verze 4, prosinec 2020). Kromě přítomnosti samotné RCL je každý přípravek dále testován na přítomnost reziduální VSV-G DNA a reziduální plazmidovou DNA.

Další informace (metodické postupy testování) ve věci prokázání nepřítomnosti RCL v konečném přípravku jsou uvedeny v dokumentu „Environmental risk assessment“.

c) Přítomnost zbytkových infekčních částic virového vektoru v konečném produktu

Žadatel doloží příslušné informace v souladu s body (i) nebo (ii).

Tuto část není třeba vyplňovat v případě lidských buněk geneticky modifikovaných pomocí AAV.

(i) Zanedbatelné množství zbytkových infekčních virových částic v konečném produktu:

Žadatel doloží, že koncentrace zbytkových infekčních retrovirových nebo lentivirových částic byla snížena na zanedbatelnou hodnotu, a to v souladu s metodikou popsanou v dokumentu „Správná praxe pro posouzení GMO aspektů klinických hodnocení léčivých přípravků s lidskými buňkami geneticky modifikovanými virovými vektory“.

Přítomnost částic lentivirového vektoru je v průběhu výroby eliminována opakovanými promývacími kroky (redukce 100x), následná inkubace při 37°C dále redukuje zbytkové částice o 70 % během každých 48 hodin.

Stanovení množství fyzických a infekčních virových partikulí prostřednictvím stanovení reziduálního p24 proteinu, VSV-G, RNA i měřením zbytkové virové infekciozity prokázala, že množství virových částic je velmi nízké.

Na základě tohoto výpočtu se lze domnívat, že reziduální infekční částice lentivirového vektoru se v hotovém přípravku vyskytují jen v zanedbatelných koncentracích.

Další informace (metodické postupy testování) ve věci prokázání nepřítomnosti RCL v konečném přípravku jsou uvedeny v dokumentu „Environmental risk assessment“.

(ii) Přítomnost zbytkových infekčních částic virového vektoru v konečném produktu Pokud koncentrace zbytkových infekčních retrovirových nebo lentivirových částic nebyla snížena na zanedbatelnou hodnotu, žadatel uvede odhad počtu zbytkových infekčních retrovirových nebo lentivirových částic v konečném produktu podle dokumentu „Správná praxe pro posouzení GMO aspektů klinických hodnocení léčivých přípravků s lidskými buňkami geneticky modifikovanými virovými vektory“.

Žadatel zároveň poskytne odůvodnění (tj. data, včetně údajů z literatury a/nebo průkazné vědecké argumenty) k prokázání, že zbytkové částice vektoru přítomné v konečném produktu nepředstavují pro životní prostředí riziko vyšší než zanedbatelné. Tyto důkazy mohou být založeny na očekávané inaktivaci / odstranění zbytkových infekčních částic po podání konečného produktu anebo na specifických vlastnostech vektoru použitého pro transdukcii, včetně vlastností insertu. Pokud rizika pro životní prostředí nelze vyloučit, musí být zavedena další opatření, aby rizika pro životní prostředí byla snížena na zanedbatelnou úroveň. Přijatá opatření musí být popsána v Sekci 3.

Údaje označené za důvěrné budou obsaženy v příloze spolu s odůvodněním, proč jsou považovány za důvěrné. V příloze bude jasně vyznačeno, ke které části žádosti se příslušné údaje vztahují. Pokud je požadováno důvěrné zacházení s některými údaji z této části žádosti, bude zde uvedena souhrnná informace, kterou lze zveřejnit.

2.2. Molekulární charakterizace použitých vektorů

a) Mapa konstruktů – upravené části nukleové kyseliny

Mapa konstruktů je uvedena v příloze s důvěrnými informacemi.

b) Popis všech částí vektoru

Viz příloha s důvěrnými informacemi.

SEKCE 3 - OCHRANNÁ OPATŘENÍ

3.1. Preventivní opatření proti neúmyslnému kontaktu zdravotnického personálu s léčivým přípravkem během jeho podávání subjektům hodnocení a opatření proti neúmyslnému kontaktu ostatního personálu s léčivým přípravkem během přepravy a dalšího zacházení s ním

Žadatel poskytne přehled příslušných opatření, která budou přijata (nemocniční hygiena), včetně uvedení osobních ochranných prostředků pro personál a popisu opatření v případě, že se hodnocený léčivý přípravek dostane do organismu jiného člověka, než je subjekt hodnocení (např. při poranění o injekční jehlu).

Vzhledem k tomu, že přípravek „Rapcabbage autoleucel“ obsahuje živé lidské buňky, je považován za potenciálně infekční, stejně jako veškerý materiál pocházející z člověka, jako je krev, tkáň a tekutiny. Proto budou pro likvidaci nepoužitého léčivého přípravku nebo veškerého materiálu, který s ním byl v kontaktu (pevný a kapalný odpad), dodržována standardní opatření pro kontrolu infekce, pokyny pro nakládání s odpadem z lidského materiálu a nemocniční postupy vypracované v souladu s dalšími pravidly a právními předpisy, aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění. Zdravotničtí pracovníci manipulující s „Rapcabbage autoleucel“ musí dodržovat odpovídající opatření (nošení ochranného oděvu, rukavic a ochrany očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění. Přeprava „Rapcabbage autoleucel“ bude probíhat v uzavřeném, odolném a utěsněném obalu. Při odběru vzorků a jeho analýzách budou dodržována standardní hygienická opatření. Vzorky budou skladovány při požadované teplotě na zabezpečeném místě s omezeným přístupem. Do prostoru pro přípravu přípravku (viditelně označeném) bude omezený přístup. Do uzavřeného prostoru bude smět vstoupit a s léčivým přípravkem bude manipulovat nebo jej podávat pacientům pouze oprávněný a vyškolený personál. V případě náhodného přenosu léčivého přípravku během manipulace, jako je styk s kůží, nebo spojivkou, budou dodržována opatření první pomoci, zahrnující například mytí kontaminované kůže nebo sliznice a odstranění kontaminovaného oblečení. Pro tyto případy bude dostupná lékařská pomoc a jednotlivé případy budou okamžitě nahlášeny odpovědné osobě.

Při podávání přípravku pacientům jsou využívány IV vaky umožňující aplikaci specifickým portem bez nutnosti použití injekční jehly.

3.2. Strategie k minimalizaci rizika pocházejícího od pacientů

Žadatel objasní, zda připadá v úvahu přijmout opatření, aby se pacienti poté, co jim byly aplikovány geneticky modifikované lidské buňky, nesměli stát dárce krve, buněk, tkání nebo orgánů.

Pacienti, kterým byl aplikován přípravek „Rapcabbage autoleucel“ (YTB323) budou vyloučeni z dárcovství tkání, krve, buněk, spermatu nebo orgánů.

3.3. Opatření proti úniku geneticky modifikovaného organismu do životního prostředí

Čištění a dekontaminace po podání léčivého přípravku	Pro dekontaminaci a dezinfekci budou použity vhodné validované dezinfekční prostředky a metody v souladu s předpisy nemocničního zařízení.
--	--

Odstranění anebo inaktivace zbytků léčivého přípravku po skončení klinického hodnocení	Nepoužitý přípravek bude zlikvidován v souladu s místními předpisy jako specifický nemocniční odpad, a to ve vhodně označeném kontejneru na biologický nebezpečný odpad.
Nakládání s odpady	Aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění, bude veškerý odpad, který vznikne během přípravy a podávání GMO přípravku, nebo odběru a zpracování vzorků, zlikvidován jako potenciálně infekční ve vhodně označené nádobě na nebezpečný odpad biologického původu (biohazard) v souladu s místními pravidly. Materiály, které jsou k opakovanému použití, se vydezinfikují vhodnými schválenými dezinfekčními prostředky nebo v autoklávu.

3.4. Další opatření k minimalizaci rizik

Tato část se vyplní pouze tehdy, jestliže žadatel usoudí, že by měla být přijata další opatření ke snížení rizik na nejnižší možnou míru.

Zjištěné riziko	Opatření k minimalizaci rizika

SEKCE 4 - HODNOCENÍ RIZIKA PRO ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ

Specifické hodnocení rizik pro životní prostředí

S ohledem na specifické vlastnosti hodnoceného léčivého přípravku (jak jsou popsány v Sekci 2) a vzhledem k ochranným opatřením, tam, kde jsou uplatněna (jak jsou popsána v Sekci 3), má žadatel za to, že lze použít zvláštního hodnocení rizika pro životní prostředí podle dokumentu „Správná praxe pro posouzení GMO aspektů klinických hodnocení léčivých přípravků s lidskými buňkami geneticky modifikovanými virovými vektory“:

Ano ☒ X

Ne ☐

Pokud hodnocený léčivý přípravek sestává z lidských buněk geneticky modifikovaných retrovirovými nebo lentivirovými vektory a koncentrace zbytkových infekčních retrovirových nebo lentivirových částic v konečném produktu nebyla snížena na zanedbatelnou hodnotu, žadatel má za to, že na základě informací uvedených v Sekci 2.1 c) (ii) a s ohledem na opatření k minimalizaci rizika – pokud jsou uplatněna – uvedená v Sekci 3 přítomnost zbytkových virových částic v konečném produktu nepředstavuje pro životní prostředí riziko vyšší než zanedbatelné.

Ano ☒ X

Ne ☐

Pokud je odpověď na kteroukoli z výše uvedených otázek „ne“, je nutné přiložit písemné hodnocení rizika pro životní prostředí podle § 5 vyhlášky č. 209/2004 Sb.

SEKCE 5 – VÝROBA HODNOCENÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

5.1. Pracoviště, kde se hodnocený léčivý přípravek vyrábí, pokud žadatel není výrobcem hodnoceného léčivého přípravku

Název organizace	Novartis Pharmaceutical Corporation
Adresa sídla	220 East Hanover Avenue Morris Plains, NJ 07950, USA
Číslo licence / č.j. oprávnění k nakládání s geneticky modifikovanými organismy za účelem výroby hodnoceného léčivého přípravku (pokud pracoviště není v České republice, uveďte stát výroby léčivého přípravku)	USA GMP certificate issued from Germany: DE_BY_05_GMP_2026_0028
Kategorie rizika uzavřeného nakládání s příslušným geneticky modifikovaným organismem	n/a

Název organizace	Novartis East Hanover
Adresa sídla	1 Health Plaza Building 435 and 436 East Hanover, NJ 07936, USA
Číslo licence / č.j. oprávnění k nakládání s geneticky modifikovanými organismy za účelem výroby hodnoceného léčivého přípravku (pokud pracoviště není v České republice, uveďte stát výroby léčivého přípravku)	USA
Kategorie rizika uzavřeného nakládání s příslušným geneticky modifikovaným organismem	n/a

Název organizace	Novartis Pharma Stein AG Novartis Technical Operations Schweiz
Adresa sídla	Schaffhauserstrasse 101 4332 Stein, Switzerland
Číslo licence / č.j. oprávnění k nakládání s geneticky modifikovanými organismy za účelem výroby hodnoceného léčivého přípravku (pokud pracoviště není v České republice, uveďte stát výroby léčivého přípravku)	Switzerland SwissMedic Authorisation No. 511620-102719967
Kategorie rizika uzavřeného nakládání s příslušným geneticky modifikovaným organismem	n/a