

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: 22. září 2025

Název projektu

Randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze III porovnávající účinnost a bezpečnost terapie arlocabtagene autoleucelu (BMS-986393), CAR-T buněčné terapie cílené na GPRC5D, oproti standardním režimům u dospělých účastníků s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří již byli dříve léčeni lenalidomidem (QUINTESENTIAL-2)

Jednoznačný identifikátor klinického hodnocení, je-li v době podání žádosti znám

EU Trial no.: 2024-515279-37

Protocol no.: CA0881007

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

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

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

Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4-Michle

- 1.1.3. IČO (pokud je přiděleno)

43004351

- 1.1.4. Jméno kontaktní osoby

1.1.4.1. Telefon: *tento údaj je uveden v příloze s ostatními důvěrnými informacemi*

1.1.4.2. E-mail: *tento údaj je uveden v příloze s ostatními důvěrnými informacemi*

- 1.1.5. Jméno odborného poradce: *tento údaj je uveden v příloze s ostatními důvěrnými informacemi*

(+) Doklady o dosaženém vzdělání a délce odborné praxe

1.1.5.1. Kontaktní adresa: *tento údaj je uveden v příloze s ostatními důvěrnými informacemi*

1.1.5.2. Telefon: *tento údaj je uveden v příloze s ostatními důvěrnými informacemi*

1.1.5.3. E-mail: *tento údaj je uveden v příloze s ostatními důvěrnými informacemi*

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

Celgene Corporation

- 1.2.2. Adresa sídla a adresa bydliště (u fyzických osob)

Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ, USA 08543

- 1.2.3. IČO (pokud je přiděleno)

- 1.2.4. Jméno kontaktní osoby *tento údaj je uveden v příloze s ostatními důvěrnými informacemi*

1.2.4.1. Telefon *tento údaj je uveden v příloze s ostatními důvěrnými informacemi*

1.2.4.2. E-mail *tento údaj je uveden v příloze s ostatními důvěrnými informacemi*

1.3. Informace o klinickém hodnocení

a) Obecné informace o klinickém hodnocení

EudraCT označení (pokud je k dispozici)	2024-515279-37
Celý název klinického hodnocení	Randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze III porovnávající účinnost a bezpečnost terapie arlocabtagene autoleucelu (BMS-986393), CAR-T

	buněčné terapie cílené na GPRC5D, oproti standardním režimům u dospělých účastníků s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří již byli dříve léčeni lenalidomidem (QUINTESENTIAL-2)
Jméno hlavního zkoušejícího	Tyto informace jsou uvedeny v příloze s dalšími důvěrnými informacemi
Cíl klinického hodnocení	• Porovnat účinnost arlocabtagene autoleucelu s režimy standardní léčby (SOC) (daratumumab-pomalidomid-dexamethason nebo carfilzomib plus dexamethason) u účastníků s RRMM refrakterním na lenalidomid (LEN), kteří podstoupili 1–3 předchozí linie terapie (LT). • Porovnat minimální reziduální nemoc (MRD) negativní kompletní léčebnou odpověď (KLO) v 9 měsících mezi arlocabtagene autoleucelem a SOC u účastníků s RRMM refrakterním na LEN, kteří dostali předchozí 1–3 LT.
Předpokládané datum zahájení a datum ukončení klinického hodnocení	Zahájení: První návštěva prvního pacienta (PNPP) se očekává v květnu 2025. Konec: Poslední návštěva posledního pacienta (PNPP) se očekává v červenci 2032.
Plánovaný počet subjektů klinického hodnocení	Celkově bude zahrnuto přibližně 440 účastníků, kteří budou randomizováni v poměru 1:1 k podávání arlocabtagene autoleucelu (GMO) nebo SOC. 9 celkem v Česku.
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.	Žádost je plánována k podání nebo byla podána v následujících členských státech EHP: Rakousko, Belgie, Česká republika, Dánsko, Finsko, Francie, Německo, Řecko, Maďarsko, Itálie, Nizozemsko, Norsko, Polsko, Portugalsko, Rumunsko, Španělsko, Švédsko

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	Fakultní nemocnice Hradec Králové
Adresa pracoviště	Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
Jméno kontaktní osoby, pokud je odlišná od odborného poradce	Tyto informace jsou uvedeny v příloze s dalšími důvěrnými informacemi
Telefon kontaktní osoby	Viz výše
E-mail kontaktní osoby	Viz výše
Plánované činnosti	• Příjem léčivého přípravku • Uchovávání léčivého přípravku • Podání léčivého přípravku pacientovi • Odstraňování materiálu pro jednorázové použití, který přichází nebo by mohl přijít do styku s léčivým přípravkem
Kategorie rizika uzavřeného nakládání	Úroveň biologické bezpečnosti 1 pro činnosti po výrobě (tj. <i>po transdukcii</i>) podle pokynů* Správné praxe pro posouzení GMO souvisejících aspektů klinických hodnocení léčivých přípravků s lidskými buňkami geneticky modifikovanými retro/lentivirovým vektorem. *Zadavatel zmínil riziko tvorby replikačně kompetentního lentiviru (RCL) prostřednictvím záměrného návrhu vlastností lentivirového vektoru (chybějící sekvenční homologie mezi provirem a WT-HIV 1/2 a HTLV 1/2 minimalizující homologní rekombinaci jako mechanismus pro tvorbu RCL), podmínek výrobního procesu (separace virových genů napříč více plasmidy během virové produkce) a prostřednictvím analytické kontroly (prokázaná nepřítomnost RCL z virových vektorů). Kromě toho bylo prvních 40 klinických šarží arlocabtagene autoleucelu, z celkového počtu 142 šarží vyrobených do července 2024, testováno na RCL, a všechny výsledky byly negativní. V důsledku toho je splněno hodnocení zanedbatelného rizika výskytu RCL definovaného v pokynech. V kontextu podmínek uvedených v tabulce 1 pod „absence replikačně kompetentního viru v GM buňkách“ potvrzujeme, že buňky od HIV pozitivních pacientů/dárců jsou vyloučeny na základě vylučovacích kritérií protokolu klinické studie. Ačkoli zadavatel KH povoluje přípravu léčivého přípravku od HTLV pozitivních pacientů/dárců, vnitřní pravidla centra, kde bude KH probíhat, zařazení takového pacienta neumožňují. Podle tohoto zdůvodnění je nakládání s arlocabtagene autoleucelem v rámci podmínek BSL-1 pro činnosti navazující na výrobu produktu oprávněné podle obecného rozsahu platnosti pokynů.

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.

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.

Všechna klinická pracoviště účastníci se studie budou mít zavedeny postupy a bezpečnostní opatření vhodná pro práci s geneticky modifikovanými mikroorganismy. Postupy klinických studií pro přepravu, manipulaci a likvidaci hodnoceného léčivého přípravku (HLP) budou v souladu s požadavky zadavatele, platnými místními zákony, předpisy a institucionálními zásadami. Pracovníci na pracovištích manipulující s HLP budou vyškoleni v příslušných postupech a přijmou požadovaná bezpečnostní opatření, včetně používání vhodných osobních ochranných prostředků.

Kryokonzervovaný HLP je přepravován ve schválených přepravních kontejnerech s tekutým dusíkem (LN₂) se suchou parou, které udržují požadovanou teplotu ≤ -130 °C. Po příjezdu na klinické pracoviště je kryokonzervovaný HLP uchováván v oblasti s omezeným přístupem buď v přepravním kontejneru LN₂ se suchou parou, nebo v zadavatelem schváleném úložišti LN₂ na pracovišti Tkáňové ústředny FNHK. Přeprava bude realizována dopravcem s oprávněním k nakládání s GMO I. kategorie rizika (RGW Express, č.j. MZP/2025/750/280), uděleným Ministerstvem životního prostředí ČR.

Mezi pracovišti (Tkáňová ústředna FNHK a IV. hematologická klinika FNHK) se kryokonzervovaný HLP přepravuje buď v přepravních kontejnerech LN₂ se suchou parou nebo ve schválených přepravitelných nádobách LN₂ se suchou parou. Transportní nádoba je patřičně označena a zajištěna proti pohybu či převržení. V den podání bude HLP rozmražen ve vodní lázni při 37°C a podán pacientovi.

Po podání musí být veškerý nepoužitý HLP a materiály, které přišly do kontaktu s HLP, zlikvidovány v souladu se zásadami příslušného zařízení pro likvidaci nebezpečného klinického materiálu s biologickým rizikem.

SEKCE 2 – INFORMACE O HODNOCENÉM LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

2.1 Charakteristika hodnoceného léčivého přípravku

a) Obecné informace

Označení hodnoceného léčivého přípravku	arlocabtagene autoleucel (arlo-cel, CC-95266/BMS-986393)
Popis výsledného léčivého přípravku	Autologní ☒ Allogenní ☐
	Specifikujte typ buněk (např. hematopoietické kmenové buňky): Autologní T lymfocyty izolované z mononukleárních buněk periferní krve (PBMC); aktivované ex vivo a transdukovány lentivirovým vektorem (LVV) kódujícím chimerický antigenní receptor (CAR) specifický pro receptor spřažený s G proteinem třídy C, skupina 5, člen D (GPC5D).
	Použitý virový vektor: Retrovirus ☐ Lentivirus ☒

	Adeno-asociovaný virus („AAV“) ☐ Pokud je použitý virový vektor AAV, obsahuje AAV produkční systém pomocný virus (helper virus) schopný replikace? Ano ☐ Ne ☐
Léková forma	Disperze pro infuzi
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.

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.

Popis nevyžadující důvěrné informace:

Hotový produkt arlo-cel je produkt CAR T-lymfocytů cílený na GPRC5D. Arlo-cel se vyrábí v souladu se současnou Správnou výrobní praxí z autologní leukaferézy, která je přepravena do výrobního zařízení a poté promyta a kryokonzervována až do dalšího zpracování. Promytý produkt leukaferézy po rozmrazení prochází selekcí na CD8+ a CD4+ T-lymfocyty, které jsou následně aktivovány aktivačním činidlem T-lymfocytů a transdukovány lentivirovým vektorem kódujícím GPRC5D-specifický CAR (Anti-GPRC5D CAR lentivirový vektor v20054). Geneticky modifikované autologní T-lymfocyty se expandují v kultuře, aby se získal potřebný počet CD3+CAR+ buněk potřebných pro terapeutickou dávku, a následně dojde k jejich sběru. Sebrané T-lymfocyty jsou připraveny v kryokonzervačním médiu, plněny do kryokonzervačních sáčků a označeny. Konečný hodnocený přípravek arlo-cel je kryokonzervován a skladován v plynné fázi kapalného dusíku.

Absence tvorby replikačně kompetentního lentiviru (RCL) na úrovni virového produkčního systému a konečného přípravku je prokázána následovně:

1) Návrh vektoru pro minimalizaci přítomnosti sekvencí potřebných pro tvorbu RCL

Moderní systémy pro produkci lentivirových vektorů jsou navrženy tak, aby byly samoinaktivující, replikačně nekompetentní, a byly vylepšeny, aby se snížilo riziko tvorby RCL, které může vzniknout rekombinací složek virového vektoru rozděleného genomu (Dull, 1998). Je prakticky nepravděpodobné, že by RCL mohl být generován díky rekombinaci homologních oblastí mezi všemi plazmidy, protože i) existuje minimální homologie a ii) vyžadovalo by to mnohonásobné rekombinační akce.

Anti-GPRC5D CAR LVV (v20054) je samoinaktivující se (SIN) a replikačně nekompetentní LVV třetí generace. Vyrábí se přechodnou transfekcí buněčné linie HEK293T přenosovým plazmidem, který obsahuje virový vektorový genom, který zahrnuje anti-GPRC5D CAR transgen a tři pomocné plazmidy, které obsahují geny pro strukturní proteiny virového vektoru a enzymy, a doplňkový plazmid pro zvýšení titru lentivirového vektoru. Většina prvků sekvence HIV-1 je odstraněna, přičemž sekvence odvozené od lentiviru jsou odděleny přes pět plazmidů s minimální sekvenci homologií, aby se minimalizovalo riziko rekombinace potřebné pro možnou generaci samoreplikujícího se viru. Ačkoli homologie mezi složkami rozděleného genomu byla významně snížena, určitá homologie je nevyhnutelná kvůli současnému designu lentivirových vektorů. Všechny pět plazmidů použitých pro produkci lentivirového vektoru v20054 sdílí homologní bakteriální základní plazmidové sekvence nezbytné pro produkci plazmidu. Jedná se o: ColE1 ori (reverzní komplement v transgenním plazmidu) a promotor spolu s genem rezistence na kanamycin. Přenosové a pomocné plazmidy využívají lidský CMV promotor, který je přibližně 671 - 750 bp dlouhý v pomocných plazmidech a 565 bp dlouhý v přenosovém plazmidu. Pokud jde o složky virového vektoru rozděleného genomu, všechny doplňkové geny HIV-1 (tat, vif, vpr, nef, env) byly odstraněny kromě genu rev, který je přítomen na plazmidu Rev. Přenosový plazmid a plazmid GagPol sdílejí homologii s částečnou gag sekvencí (631 bp). Po reverzní transkripci a integraci do cílových T-lymfocytů neobsahuje částečná sekvence gag aktivní promotor LTR, který by řídil její transkripci v důsledku samoinaktivačního (SIN) designu virového vektoru.

2) Nepřítomnost tvorby RCL ve virovém produkčním systému

Testování RCL se provádí jako součást uvolňování na buněčné linii (koncové produkční buňky (EOPC)) a konečném vektorovém produktu (VP), aby se zajistila absence tvorby RCL během procesu výroby vektoru. Testy byly validovány a jsou prováděny následovně v souladu s Evropským lékopisem (European Pharmacopoeia) a pokyny FDA:

- Na EOPC je RCL testován kokultivačním testem (RCLCC test), který se opírá o prodloužené období pro virovou amplifikaci v detekčních buňkách C8166 (počínaje krokem společné kultivace), následovanou detekcí reverzní transkriptázy ve filtru pročištěném supernatantu z kultury pomocí qPCR PERT testu (product enhanced reverse transcriptase; PERT)
- Na VP je kvůli odlišné povaze testovaných vzorků protokol testu RCL mírně odlišný, počínaje přímou inokulací vektoru na buňky detektoru C8166, po které následuje amplifikace. Poslední kroky (tj. odebrání a detekce) jsou podobné RCLCC.

Množství testovaného produktu VP je dostatečné k zajištění 95% pravděpodobnosti detekce RCL, pokud je přítomen v koncentraci 1 RCL/dávkový ekvivalent, protože se testuje alespoň 3násobné množství vektoru na dávku pacienta.

Výsledky testování EOPC a VP byly potvrzeny jako negativní na RCL před uvolněním šarže lentivirového vektoru.

Kromě toho je obalová buněčná linie HEK293T potvrzena jako negativní na HIV-1; HIV-2; HTLV-1; HTLV-2; SIV nebo jiné relevantní retro/lentiviry, které by mohly vést ke komplementaci/rekombinaci retro/lentivirového vektoru před použitím.

3) Nepřítomnost RCL v léčivém přípravku tj. geneticky modifikovaných buňkách

Prvních 40 klinických šarží arlo-cel, z celkového počtu 142 šarží vyrobených do července 2024, bylo testováno na RCL a všechny výsledky byly negativní. Následné šarže léčivého přípravku arlo-cel nejsou testovány na RCL z důvodu návrhu vektoru třetí generace, citlivého testování prováděnému

na konečných vektorových produktech pro RCL a rozsáhlých klinických zkušeností s vektorem v20054 samotným i s jinými LVV třetí generace. V žádné šarži vektoru během výroby vektoru nebyl detekován žádný RCL. Kromě toho nebyl dosud zjištěn žádný RCL v žádném léčivém přípravku CAR-T vyrobeném zadavatelem ani ve vzorcích od pacientů z jakékoli klinické studie. Na základě těchto zjištění neexistuje žádný důkaz o tom, že by další testování léčivého přípravku poskytovalo nějakou přidanou hodnotu pro screening RCL.

Kromě toho budou vyloučeny buňky pacientů s HIV, HBV a HCV.

4) Nepřítomnost RCL během monitorování pacienta po infuzi buněk

Po infuzi pacientům bude v různých časových bodech provedeno testování RCL na genomovou DNA získanou odběrem periferní krve, a v případě, že bude pozitivní, bude potvrzeno na mononukleárních buňkách periferní krve (PBMC). Testování na RCL bude provedeno pomocí schváleného testu qPCR založeného na detekci obalových genových sekvencí (glykoprotein viru vezikulární stomatitidy G [VSV-G]) pro RCL. Vzorky periferní krve pro testování RCL budou také odebírány pro testování v časových bodech podle protokolu dlouhodobého sledování (LTFU), a to po dobu až 15 let po dávce léku. Studie bude pozastavena v případě vývoje detekovatelného RCL v jejím průběhu.

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“.

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.

Popis nevyžadující důvěrné informace:

Zbytkové infekční částice lentivirového vektoru v konečném léčivém přípravku arlo-cel byly sníženy na zanedbatelné koncentrace na základě studie zaměřené na stanovení zbytkové infekčnosti LVV ve třech šaržích léčivého přípravku, jak je popsáno níže.

Očekávaná clearance reziduálních infekčních lentivirových částic

Clearance reziduálních částic infekčního lentivirového vektoru je výsledkem jak redukce během mycích kroků, tak degradace vektoru během výrobního procesu.

Sponzor provedl studii zaměřenou na měření zbytkové infekčnosti lentivirového vektoru (LVV) v20054 pomocí testu infekčnosti ve vzorcích léčivého přípravku arlo-cel. Výsledky studie prokázaly, že ve

vzorcích ze tří šarží přípravku arlo-cel vyrobených z leukafézy zdravých dárců nebylo možné detekovat žádný infekční LVV v20054. To potvrzuje, že výrobní proces přípravku arlo-cel je schopen robustně a konzistentně snižovat hladiny infekčního LVV pod dolní mez detekce testu infekčního virového titru.

(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.

Neuplatňuje se.

2.2. Molekulární charakterizace použitých vektorů

a) Mapa konstruktů – upravené části nukleové kyseliny

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.

Nedůvěrný popis:

Přenosový plazmid použitý k vytvoření virového vektoru obsahuje GPRC5D-specifický CAR fragment. Do virového vektoru jsou zabaleny pouze sekvence od 5'LTR do 3' LTR.

Otevřený čtecí rámec kóduje:

- N-koncový vedoucí peptid k přímé povrchové expresi CAR
- GPRC5D-specifický plně lidský jednořetězcový variabilní fragment (scFv)
- Lidskou „hinge“ (pantovou) oblast IgG4
- Transmembránovou oblast lidského CD28
- 4-1BB kostimulační oblast

- Cytoplazmatický konec lidského CD3zeta

Vektor je replikačně defektní a samoinaktivující se. Žádné nové virové částice nemohou být sestaveny a vyloučeny z konečné hostitelské buňky kvůli absenci všech doplňkových proteinů v proviru, které udělují lentiviru infekčnost a replikační potenciál.

Namísto obalu HIV-1 byl lentivirový vektor arlo-cel pseudotypizován obalem glykoproteinu VSV, čímž se mění rozsah hostitelů na rozsah VSV (virus vezikulární stomatitidy).

b) Popis všech částí vektoru

Žadatel poskytne podrobný popis každé části použitého vektoru.

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.

Popis vektorových prvků, včetně původu a funkce každé složky, je uveden v **tabulce 1**.

Tabulka 1: Komponenty vektoru, zdroje a funkce

Název	Zdroj	Funkce
5' dlouhé koncové opakování (LTR)	HIV-1	Nutné pro reverzní transkripci
Ψ (psi) balící sekvence	HIV-1	Vyžaduje se pro balení virového vektorového genomu do vektorových částic
HIV-1 částečný gag	HIV-1	Sekundární struktury potřebné pro vektorové balení
HIV-1 env region Rev Response Element (RRE)	HIV-1	Vazebné místo pro Rev, pro účinné balení vektorové RNA
HIV-1 klapka	HIV-1	Nutné pro reverzní transkripci
EF1α (alpha)/HTLV-1R promotér	Člověk a HTLV-1	Řídí expresi transgenu
Kozakova sekvence	Humánní	Motiv nukleové kyseliny, který funguje jako místo iniciace translace proteinu
N-koncová vedoucí signální sekvence CD33	Humánní	Řídí povrchovou expresi CAR
Anti-GPRC5D scFv	Humánní a syntetický	GPRC5D-specifický antigenní receptor

IgG4 pant	Humánní	Poskytuje dostatečný odstup scFv od buněčné membrány
Transmembránová oblast CD28	Humánní	Transmembránová doména pro ukotvení v buněčné membráně
4-1BB kostimulační prvek	Humánní	Kostimulace T-lymfocytů
Cytoplazmatický konec CD3zeta	Humánní	Aktivace T-lymfocytů
WPRE	Virus svišťové hepatitidy	Post-transkripční regulační prvek viru svišťové hepatitidy (WPRE) odvozený z mutantního regulačního prvku pro zvýšení stability virové RNA
3'LTR SIN (samo-inaktivační)	HIV-1	Vyžaduje se pro reverzní transkripci a zabraňuje samoreplikaci

Všechny sekvence z HIV-1 se běžně používají ve třetí generaci lentivirových vektorů a nepřinášejí žádné další environmentální riziko k aspektům životního prostředí uvedeným v tomto dokumentu.

Lentivirový vektor v20054 využívá split-genomový systém třetí generace, ve kterém jsou plazmidy kódující segmenty a geny potřebné k vytvoření virového vektoru segregovány na tři samostatné pomocné plazmidy: obalový glykoprotein (neodvozený z lentiviru) je na jednom plazmidu, geny gag a pol (odvozené z HIV-1) na jiném plazmidu a gen rev (odvozený z HIV-1) na třetím plazmidu. Transgen je kódován na přenosovém plazmidu (odvozeném z HIV-1, ale samoinaktivující se díky deleci v 3'LTR). Navíc je přidán doplňkový plazmid, který kóduje modifikovanou U1 pre-snRNA, která může zvýšit titr lentivirového vektoru. Všechny sekvence jsou poskytovány *in trans* transfekcí plazmidů do buněčné linie HEK293T, která umožňuje pouze přechodnou expresi těchto konstruktů během fáze produkce virového vektoru.

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).

Produkt arlo-cel bude rozmražen na pracovišti a podáván pacientovi intravenózní infuzí v léčebném centru s potřebnou kvalifikací vybaveném pro bezpečné podání biologických nebo buněčných produktů (klinické prostředí s omezeným přístupem) a zkušenými zdravotnickými pracovníky, náležitě vyškolenými v hygienických postupech a standardech týkajících se bezpečnosti a manipulace s infekčními materiály. Zaměstnanci klinického pracoviště budou také vyškoleni v manipulaci a podání, rozmrazování a postupech evidence produktů podle Návodu pro podání

přípravku a místních postupů pro potenciálně biologicky nebezpečné, buněčné léčivé a GMO přípravky. Ochrana personálu klinického pracoviště bude zajištěna pomocí osobních ochranných prostředků (např. rukavic, roušek, jednorázových plášťů, ochrany vlasů). Před a během podání je GMO uchováván v dezinfikovatelných, vhodně označených, nepropustných a nerozbitných nádobách; nebudou probíhat žádné činnosti, při kterých by třetí osoby včetně zdravotnického personálu mohly přijít do přímého kontaktu. Produkt arlo-cel obsahuje pacientovy autologní lidské T-lymfocyty, a proto zdravotničtí pracovníci musí dodržovat univerzální opatření pro prevenci přenosu infekcí přenášených krví. V případě náhodného rozlití léčivého přípravku arlo-cel se dekontaminace a čištění klinického pracoviště provádějí v souladu s místními postupy, jako je nošení osobních ochranných prostředků, zakrytí úniku absorbentem, aplikace dezinfekčního prostředku schváleného pracovištěm pro odpovídající dobu kontaktu a odstraňování odpadu jako biologicky nebezpečného. Jakýkoli částečně použitý nebo nepoužitý arlo-cel (materiál zbylý ve vaku), vaky, absorpční bariérové vložky, veškeré spotřební materiály použité při přípravě a procesu podání, včetně sady pro i.v. podání, musí být zlikvidovány v souladu s požadavky na likvidaci biologického odpadu daného zařízení pro tkáně s krví přenosnými patogeny nebo potenciálně infekčním materiálem pacienta. Použité transfuzní vaky a ochranné prostředky budou sebrány do uzavíratelného vaku a umístěny do vyhrazeného a řádně označeného kontejneru, který bude následně odvezen do skladu odpadů zdravotnického zařízení před spálením ve spalovně.

Riziko pro zdravotnický personál je při použití univerzálních opatření na klinickém pracovišti zanedbatelné. Nejsou známy žádné ani předpokládané okamžité a/nebo opožděné účinky na lidské zdraví vyplývající z potenciálních přímých nebo nepřímých interakcí arlo-cel s osobami, které pracují s uvolněným GMO, přicházejí s ním do styku nebo jsou v jeho blízkosti. Jakýkoli přenos geneticky modifikovaných buněk získaných při poranění jehlou, náhodného kontaktu s kůží nebo očima bude pravděpodobně velmi nízký ve srovnání s úmyslnou infuzí a bude se řešit v souladu s místními pokyny. Je vysoce nepravděpodobné, že by zdravotníci a zdravotničtí pracovníci obecně měli oslabenou imunitu, a proto je nepravděpodobné, že by případné infundované buňky přežily, protože se očekává, že imunitní systém alogenní T-lymfocyty okamžitě odmítne. *In vivo* transdukce pomocí CAR LVV je vysoce nepravděpodobná, protože v HLP zůstává zanedbatelné množství reziduálních infekčních virových částic (viz část 2.1.c.i). Bez ohledu na to by byla expozice člověka v uzavřeném prostředí minimalizována, tj. v malém kontrolovaném prostoru na klinickém pracovišti. Kontakt produktu arlo-cel s kůží nebo jinými smyslovými orgány po úniku nebo při likvidaci odpadu nepředstavuje žádné zjevné riziko pro životní prostředí, protože přípravek by rychle ztratil životaschopnost. I kdyby byly transdukované buňky životaschopné po několik hodin, k tomu, aby se vyskytly jakékoli nežádoucí příhody související s genetickou modifikací, by musely být podány přímou infuzí do krevního oběhu. Jinak by se rizika nelišila od expozice geneticky nemodifikované buňce.

Kromě standardního čištění a sanitace nemocničního pokoje a odstraňování odpadu z přípravků a kontaminovaných materiálů není nutné žádné zvláštní ošetření na daném pracovišti. Lidské T-lymfocyty vyžadují komplexní řešení, environmentální a fyzické kontroly, aby přežily mimo lidské tělo. Bez těchto kontrol v normálním prostředí T-lymfocyty nepřežijí.

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.

GMO, sestávající z geneticky modifikovaných autologních T-lymfocytů, není zamýšlen k tomu, aby u subjektu způsobil jakékoli onemocnění; naopak, je podáván se záměrem léčit subjekty s RRMM. Do

klinické studie budou zařazeni pouze pacienti, kteří splňují kritéria pro zařazení a vyloučení. Všichni pacienti, kteří dostali přípravek arlo-cel, již nesplňují kritéria způsobilosti darovat (1) plnou krev a krevní složky, (2) tkáně a buňky a (3) orgány podle současných předpisů EU.

3.3. Opatření proti úniku geneticky modifikovaného organismu do životního prostředí

Čištění a dekontaminace po podání léčivého přípravku	Pro čištění a dezinfekci klinického prostředí po použití není třeba provádět žádná další opatření, protože neexistuje žádné další riziko ve srovnání s jakýmkoli jiným patientským pokojem. K pravidelné dezinfekci použitých povrchů bude použit 70% ethanol. V případě rozlití bude povrch ošetřen 1000 ppm chlóru. Lidské T-lymfocyty vyžadují komplexní roztoky, environmentální a fyzické kontroly, aby přežily mimo lidské tělo. Bez těchto kontrol v normálním prostředí T-lymfocyty nepřežijí.
Odstranění anebo inaktivace zbytků léčivého přípravku po skončení klinického hodnocení	Léčivý přípravek se neuvolňuje do životního prostředí. Podává se intravenózně pacientům na klinickém pracovišti. Jakýkoli částečně použitý nebo nepoužitý HLP (materiál zbývající ve vracích používaných pro podání v místech infuze), nádoby, absorpční bariérové vložky, jakékoli spotřební materiály použité při přípravě a procesu podání, včetně sady pro i.v. podání, které obsahují GMO nebo byly v kontaktu s GMO, musí být zlikvidovány v souladu s předpisy pro GMO a podle postupu klinického pracoviště pro likvidaci biologického odpadu. Vzhledem k tomu, že odpad z odběru vzorků pacientů nebude obsahovat žádná další rizika, nebudou přijata žádná dodatečná opatření ve srovnání se vzorky od jakéhokoli jiného pacienta, a tento odpad bude likvidován jako specifický odpad daného klinického pracoviště.
Nakládání s odpady	Odpad vznikající po léčbě pacientů léčivým přípravkem je minimální a sestává hlavně ze zbytkových buněk ulpívajících v nádobách, absorpčních bariérových polštářků a veškerých spotřebních materiálů používaných při přípravě a procesu podání, včetně sady pro i.v. podání. Veškerý odpad bude po odpovídající dezinfekci zlikvidován v souladu s postupy odstraňování biologického nebezpečí na klinickém pracovišti.

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 nejnížší možnou míru.

Zjištěné riziko	Opatření k minimalizaci rizika
Neuplatňuje se	Neuplatňuje se

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 ☒

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 ☒

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	Celgene Corporation
Adresa sídla	(1) Celgene Corporation, 7 Powder Horn Drive, Warren, NJ 07059, USA (2) Fraunhofer Institute for Cell Therapy and Immunology, Perlickstraße 1, 04103 Leipzig, Německo
Jméno kontaktní osoby, pokud je odlišná od odborného poradce	Tyto informace jsou uvedeny v příloze s dalšími důvěrnými informacemi
Telefon kontaktní osoby	Viz výše
E-mail kontaktní osoby	Viz výše
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)	Země výroby: Německo: Výroba léčivého přípravku arlo-cel USA: Výroba léčivého přípravku arlo-cel

Kategorie rizika uzavřeného nakládání s příslušným geneticky modifikovaným organismem	Stupeň 2 biologické bezpečnosti pro výrobu.
---	---

5.2. Uzavřené nakládání s geneticky modifikovaným organismem za účelem výroby hodnoceného léčivého přípravku, pokud je žadatel výrobcem hodnoceného léčivého přípravku

neuplatňuje se

Tento bod se vyplní pouze v případě, že žadatel je též výrobcem hodnoceného léčivého přípravku, který je předmětem této žádosti. Poskytnutí požadovaných údajů je v tomto případě ekvivalentní podání oznámení o uzavřeném nakládání s příslušným geneticky modifikovaným organismem na pracovišti, kde bude probíhat transdukce buněk a následné kroky výroby nebo přípravy hodnoceného léčivého přípravku.

a) Údaje o pracovišti, kde se léčivý přípravek vyrábí - neuplatňuje se

Adresa pracoviště	
Jméno kontaktní osoby, pokud je odlišná od odborného poradce	
Telefon kontaktní osoby	
E-mail kontaktní osoby	

b) Popis výrobních operací a opatření k minimalizaci rizika - neuplatňuje se

Informace o vektorovém produkčním systému

b.1. Obsahuje produkční buněčná linie HIV 1 nebo 2, HTLV 1 nebo 2, SIV nebo jiný relevantní retrovirus nebo lentivirus, který by mohl vést ke komplementaci nebo rekombinaci retrovirového nebo lentivirového vektoru?

Ano ☐

Ne ☐

b.2. Jsou vyloučeny buňky od HIV/HTLV pozitivních dárců?

Ano ☐

Ne ☐

b.3. Uveďte podrobný popis každé součásti vektoru a charakteristiku kritických částí pomocných (helper) a sbalovacích (packaging) vektorů.

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.

b.4. Byly na úrovni molekulární charakterizace použitých vektorů identifikovány odchylky od předpokládaných sekvencí? Pokud ano, uveďte podrobnosti.

Ano ☐

Ne ☐

Popis výrobních operací

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.

Opatření k minimalizaci rizika

c) Úroveň uzavření – kategorie rizika uzavřeného nakládání s geneticky modifikovanými organismy - neuplatňuje se

(+) Srovnávací tabulka požadavků pro uvedené pracoviště podle přílohy č. 4 vyhlášky č. 209/2004 Sb.

--

SEKCE 6 – DALŠÍ POŽADOVANÉ ÚDAJE

6.1. Plány pracovišť

a) Pracoviště, kde bude probíhat podání hodnoceného léčivého přípravku subjektům hodnocení

(+) Plán pracoviště, včetně plánu umístění pracoviště v rámci celého areálu

b) Pracoviště, kde bude probíhat výroba nebo příprava hodnoceného léčivého přípravku v režimu uzavřeného nakládání s geneticky modifikovanými organismy (pokud žádost zahrnuje tato pracoviště, viz bod 5.2)

(+) Plánek místností, pater a areálu s vyznačením míst významných pro omezení následků případné havárie (hlavní ovladače přívodu energií a pomocných médií, místa skladování geneticky modifikovaných organismů, bezpečnostní prvky uzavření prostoru, umístění prostředků pro odvrácení havárie nebo jejích následků)

6.2 Další informace

(+) Havarijní plán podle přílohy č. 5 k vyhlášce č. 209/2004 Sb.

(+) Provozní řády pracovišť podle přílohy č. 4 k zákonu č. 78/2004 Sb.

(+) Souhrn informací obsažených v žádosti (podle rozhodnutí Rady 2002/813/ES) v angličtině (SNIF)