



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levél cím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Iktatószám: OGYI/7795-10/2015

Ügyintéző: dr. Kovács Dóra

Tárgy: engedélyező határozat

Transgene SA
Boulevard Gonthier d’Andernach
Parc d’Innovation CS80166
67405 Illkirch Graffenstaden cedex – Franciaország
Képviselő:
Quintiles Magyarország Kft.
1117 Budapest
Budafoki út 91-93.
Magyarország

HATÁROZAT

A géntechnológiai tevékenységről szóló **1998. évi XXVII. törvény** (a továbbiakban: Gtv.) **4. § (1) bekezdés a)** pontjában, valamint a **14/2008. (IV. 17.) EüM rendelet 1. § (1) bekezdésében** foglalt felhatalmazás az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (a továbbiakban: OGYÉI) előtt a **2015. február 26. napján, OGYI/7795/2015** ügyszámon, a **Transgene SA** képviselőjében eljárva a **Quintiles Magyarország Kft.** (a továbbiakban: Kérelmező) kérelmére géntechnológiával módosított szervezetek nem forgalomba hozatali célú kibocsátására vonatkozó engedély megadása iránt kérelemre indult eljárásban eljárva az alábbi

h a t á r o z a t o t

hozom.

A kérelemnek és a mellékletként benyújtott dokumentációnak a Gtv., a géntechnológiai tevékenység engedélyezési eljárási rendjéről, valamint az eljárás során az Európai Bizottsággal való kapcsolattartásról szóló 132/2004. (IV. 29.) Korm. rendelet, a mezőgazdaság és az ipar területén folytatott géntechnológiai tevékenység egyes szabályairól szóló 142/2004. (IX. 30.) FVM-GKM együttes rendelet és a géntechnológiai tevékenységre vonatkozó nyilvántartás és adatszolgáltatás rendjéről, valamint a géntechnológiai tevékenységhez szükséges engedély iránti kérelemhez csatolandó dokumentációról szóló 82/2003. (VII. 16.) FVM rendelet szerinti vizsgálatát követően, figyelemmel a Géntechnológiai Eljárásokat Véleményező Bizottság véleményére, továbbá a Földművelésügyi Miniszter szakhatósági állásfoglalására, a géntechnológiával módosított szervezetek nem forgalomba hozatali célú kibocsátásának folytatását az alábbiak szerint

e n g e d é l y e z e m.

1.) A hasznosító adatai:

Transgene SA
Boulevard Gonthier d’Andernach Parc d’Innovation CS80166
67405 Illkirch Graffenstaden cedex – Franciaország

Adminisztratív képviselő: Quintiles Magyarország Kft.
Budafoki út 91-93 H-1117 Budapest

A kérelem címe: „Fázis IIb/III, randomizált, kettős vak, placebo kontrollos vizsgálat a TG4010 immunterápiás készítménnyel, illetve anélkül végzett első vonalbeli kezelés összehasonlítására IV. stádiumú nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő betegeknél”

2.) A géntechnológiával módosított szervezetre vonatkozó információk:

A **TG4010** vakcina egy több lépéses koreográfiával genetikailag módosított humán vaccinia vírus, amely két humán gént („transzgén”) hordoz:

- (i) *MUC1* gén, amely a *MUC1* fehérjét (mucin) kódolja,
- (ii) *IL-2* gén, amely *IL-2* fehérjét (interleukin 2) kódolja.

Donor:

A donor szervezet: az ember, amelynek két génjét, a *MUC1* és *IL-2* génjeit, építették be az MVA attenuált vírustörzs genomjába, létrehozva ezzel a TG4010 transzgenikus GMO vírustörzset.

Recipiens, befogadó:

MVA attenuált vírustörzs

Az MVA (Modified Vaccinia virus Ankara) egy módosult vaccinia vírustörzs, amelynek fertőző képessége, virulenciája legyengült (attenuált).

Az MVA gazdakörébe az ember, ill. az embert körülvevő élővilág (állatok, növények) nem tartozik bele, az MVA-t mesterséges laboratóriumi körülmények között, meghatározott laboratóriumi sejtvonalakban lehet szaporítani. Állatkísérletekben az MVA-ból fejlesztett különböző vírustörzsek több betegség ellen jó vakcinának bizonyultak, ami azt bizonyítja, hogy az MVA genomba épített gének expresszázódtak, a transzláció megtörtént, s a szintetizált fehérjék megfelelő antigéneknek bizonyultak.

Hordozó:

A donor szervezetből származó gének elsődleges klónozása a pTG9931 plazmidba.

A TG4010 az MVA attenuált vaccinia vírus genom és a pTG9931 plazmidból két homológ crossing over révén összeépült pTG9931 DNS szekvencia maradékot hordozza, **szakmai nevén MVATG9931**

A végeredmény a TG4010 vakcináló vírustörzs, GMO, amely ha a humán sejteket fertőzi, a sejtekben a két vaccinia vírus promoterral működtetett transzgén (*MUC1* és *IL-2*) expresszázódik, transzlálódik és az általuk termelt fehérjék kiváltják a tumoros sejtekkel szembeni célzott immunválaszt.

Az emberben érett vírus részecskék nem képződnek. Az emberi sejtekben az MVA genom replikálódik, a vírus génekről történik transzkripció és transzláció, de a virion struktúr/köpeny fehérjéi nem épülnek össze, ezáltal a vírus DNS nem pakolódik vírus „fejekbe”, fertőzőképes vírus nem keletkezik.

Az OGYÉI a Bizottság javaslatát figyelembe véve, hiánypótlásra szólította fel a Kérelmezőt, mivel a részeredmények kifejtő összegzésére (különösen a vírus szóródás tekintetében) valamint az ellenőrzési jegyzőkönyvek beküldésére feltétlenül szükség van a megalapozott döntés meghozatalához.

A Kérelmező 2015. június 2. napján beküldött válaszdokumentációját megvizsgálva az OGYÉI az alábbiakat állapította meg:

A Quintiles Magyarország Kft. által végzett klinikai vizsgálat 2014-ben elindult Magyarországon és a tervezettek szerint haladt.

A TG4010 szóródása a környezetben rendkívül kis eséllyel történhet meg. A TG4010-ből a recipiens vírus restaurálása back mutációval nem lehetséges, mert deléció/inszerciós mutánsnak tekintendő. Rekombinációval is csak akkor lenne elképzelhető, ha egy másik poxvírus kompatibilis genomjával találkozhatna egyazon fertőzött sejtben és ott a ritka dupla crossing overekkel a megfelelő genom darabok „becserélődnének” a TG4010 genom deléció/inszerciói helyére. Ezen esemény előfordulási esélye elképzelhetetlenül kicsi.

Az előző évi jelentések tartalmazták a GMO terjedésének monitorozására vonatkozó eddigi intézkedéseket és cselekedeteket, amely szerint 2012. során elkészült a kenetvételi eljárási útmutató (Protocol No: TG4010.14), amelyet 2013. februárjában véglegesítettek és kiválasztották a kenetminták tesztelését végző laboratóriumokat. 2014-ben elindult a TG4010 vakcinálás és a klinikai vizsgálat, amely során 98 adag TG4010 vakcinát (98×10^8 GMO partikula) használtak fel és 41 beteg vett részt a klinikai tesztelésen.

A TG4010 készítménnyel kapcsolatos vírusszóródást 13 I. fázisú és 81 II. fázisú klinikai vizsgálatban részesülő beteggel végezték el. A vizsgálatokhoz (vírus genomok kópiaszáma meghatározásához) a jelenleg elérhető legkorszerűbb eljárást, valós idejű kvantitatív PCR reakción alapuló standardizált mérést alkalmaztak.

Egyik esetben sem mutatták ki a TG4010 rekombináns MVA vírus genom DNS jelenlétét. Azaz a TG4010 szóródása a környezetben, átterjedése más személyekre rendkívül kis valószínűséggel történhet csak meg.

A Quintiles Magyarország Kft. által klinikai próbák céljára kibocsátandó TG4010 GMO vírus és vakcina humán egészségügyi szempontból nem veszélyes, a környezetre is veszélytelen, szóródását, átterjedését más személyre a vizsgálati jegyzőkönyvek szerint nem tapasztalták ezidáig.

A beadvány részletesen dokumentálta a kérelem téziseit, minden esetben elérhető és ellenőrizhető referenciákat adott. A beadvány minden szempontból megfelel és követi a GMO beadványokkal szemben támasztott követelményeket.

A Földművelésügyi Miniszter 2015. május 18. napján kelt, TMF/480-3/2015 ügyiratszámú szakhatósági állásfoglalásában feltételek előírása nélkül hozzájárult a kibocsátás engedélyének megújításához.

A kérelem feltöltésre került a vonatkozó jogszabályoknak megfelelően az Európai Bizottság által fenntartott elektronikus felületre (SNIF) más Európai Unió tagállamainak illetékes hatóságai számára, amelyre észrevétel nem érkezett.

3.) A kibocsátás körülményeivel és a befogadó környezettel kapcsolatos információk:

A) A kibocsátás várható időpontjai és a kísérlet időterve:

2019. szeptember 30-ig (a vizsgálat várható befejezésének a dátuma)

B) A kibocsátás helyei: 8 darab vizsgálóhely

Három vizsgálóhelyen vesznek kenetet a vakcina beadási hely környékéről és vizsgálni fogják a GMO esetleges kijutását és terjedését a környezetben:

4.) Az engedély érvényességi időtartama:

2011. november 25. - 2019. szeptember 30.

5.) Az éves jelentés benyújtásának időpontja:

A kibocsátás kezdetét követő minden év november 25.

Jelen határozat ellen a Gtv. 3. § (4) bekezdése szerint közigazgatási eljárás keretében fellebbezésnek helye nincs, azonban a határozat kézhezvételétől számított 30 napon belül, jogszabálysértésre hivatkozással a közigazgatási hatósági eljárás és szolgáltatás szabályairól szóló **2004. évi CXL.** törvény (a továbbiakban: Ket.) **109. § (1)** bekezdése szerint kérhető annak bírósági felülvizsgálata a Fővárosi Közigazgatási és Munkaügyi Bíróságtól. A bírósági felülvizsgálat iránt előterjesztett kérelmet három példányban, a Fővárosi Közigazgatási és Munkaügyi Bírósághoz címezve, az OGYÉI-nál kell előterjeszteni.

I n d o k o l á s

A Kérelmező 2015. január 27. napján OGYI/3219/2015 ügyszámon iktatott levelében benyújtotta az OGYI/18053-13/2011 iktatási számon engedélyezett géntechnológiával módosított szervezetek nem forgalomba hozatali célú kibocsátásának 2014. évre vonatkozó éves jelentését, és 2015. február 26. napján OGYI/7795/2015 számon a Gtv. 7. § (1) bekezdése szerinti megújítására vonatkozó kérelmét az OGYÉI-hez.

A kérelmet valamint a 2014-es évre vonatkozó éves jelentést az OGYÉI a Gtv. 8. § (1) bekezdése alapján megvizsgálta, és megállapította, hogy a kérelem eleget tesz a vonatkozó jogszabályi előírásoknak.

A kérelmet és a csatolt dokumentációt az OGYÉI 2015. március 12. napján bizottsági véleményezés céljából a Géntechnológiai Eljárásokat Véleményező Bizottság (továbbiakban: Bizottság) részére valamint szakhatósági állásfoglalás céljából a Földművelésügyi Minisztérium részére megküldte, tekintettel a géntechnológiai tevékenységről szóló 1998. évi XXVII. törvény 4. § (1)-(3) bekezdésében valamint a Korm. Rendelet 1. § (3) bekezdésében foglaltakra.

A Bizottság 2015. március 26. napján megtartott ülésén megtárgyalta a kérelmet és kiegészítő feltételek előírását javasolta.


Az OGYÉI az eljárás során lefolytatta a Géntv.-ben előírt társadalmi konzultációt. A társadalmi konzultáció 30 napos határideje alatt az OGYÉI-nál a határozat-tervezettel kapcsolatos észrevételt nem tettek, így módon az OGYÉI az engedély tervezetét jelen határozattal véglegesíti.

A Kérelmező az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 1. számú melléklete szerinti díj megfizetési kötelezettségének határidőben eleget tett.

Tekintettel arra, hogy az OGYÉI a kérelem tartalmi vizsgálata, a Géntechnológiai Bizottság véleménye és a Földművelésügyi Miniszter jóváhagyó véleménye alapján megállapította, hogy a kérelem megfelel a hatályos jogszabályokban előírt rendelkezéseknek, határoztam a rendelkező részben foglaltak szerint.

A fellebbezés lehetőségét a **Gtv. 3.§ (4)** bekezdése zárja ki, míg a bírósági felülvizsgálat lehetőségét a **Ket. 109.§** állapítja meg.

Budapest, 2015. augusztus „...”


Dr. Kőszeginé dr. Szalai Hilda
főigazgató-helyettes

A határozatot kapják:

1. Quintiles Magyarország Kft. (1117 Budapest Budafoki út 91-93.)
2. Irrattár
3. Földművelésügyi Minisztérium Természetmegőrzési Főosztály (1055 Budapest Kossuth Lajos tér 11.) (másolatban)
4. Géntechnológiai Eljárásokat Véleményező Bizottság (1024 Budapest Keleti Károly u. 24.) (másolatban)
5. Nemzeti Fogyasztóvédelmi Hatóság (1088 Budapest, József krt. 6) (másolatban)

