



## NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT

### Törzskönyvezési Főosztály

Iktatószám: NNGYK/GYSZ/17814-8/2024

Ügyintéző: Bátainé dr. Jäger Krisztina

Tárgy: engedélyező határozat

**Miltenyi Biomedicine GmbH**  
**Friedrich Ebert Str. 68.**  
**51429 Bergisch Gladbach**  
**Németország**

**Képviseli:**

PPD Magyarország Kft.

1113 Budapest,

Bocskai út 134-146.

Magyarország

**Adószám: 11798600**

### HATÁROZAT

A géntechnológiai tevékenységről szóló **1998. évi XXVII. törvény** (a továbbiakban: Gtv.) **4. § (1) bekezdés a)** pontjában, valamint a humán-egészségügy, humán gyógyszergyártás területén, és az emberi testtel közvetlenül érintkező vegyi anyagok esetében géntechnológiai tevékenység végzését engedélyező géntechnológiai hatóság, valamint a mezőgazdaság és az élelmiszeripar területén, illetve egyéb ipari célú felhasználás esetében géntechnológiai tevékenység végzését engedélyező eljárásban közreműködő géntechnológiai szakhatóság kijelöléséről szóló **14/2008. (IV. 17.) EüM rendelet 1. § (1) bekezdésében** foglalt felhatalmazás alapján a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK) előtt a **2024. március 27.** napján, **NNGYK/GYSZ/17814/2024** ügyszámon a **Miltenyi Biomedicine GmbH** (a továbbiakban: Kérelmező) kérelmére géntechnológiával módosított szervezetek nem forgalomba hozatali célú kibocsátása iránt indult eljárásban 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** (Továbbiakban: 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

Cím: 1135 Budapest, Szabolcs u. 33. Tel: +36 1 886 9300

e-mail: ogyei@nngyk.gov.hu

Hivatali kapu KRID azonosító: 346558928

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 az Agrárminisztérium szakhatósági állásfoglalására, a géntechnológiával módosított szervezetek nem forgalomba hozatali célú kibocsátását – **a kérelemben foglaltak betartása mellett** – az alábbiak szerint

**engedélyezem:**

**1.) A hasznosító adatai:**

Kérelmező:

Miltenyi Biomedicine GmbH  
Friedrich Ebert Str. 68. 51429 Bergisch Gladbach  
Németország

Kapcsolattartó:

PPD Magyarország Kft.  
1113 Budapest, Bocskai út 134-146.  
Magyarország

**Tervezett tevékenység:**

Klinikai vizsgálat

**DALY II (USA)**

Egy többközpontú, egykarú, II. fázisú vizsgálat az anti-CD20 és anti-CD19 specifikus kiméra antigén receptort expresszáló, genetikailag módosított autológ sejtek biztonságosságának és hatásosságának értékelésére relapszusban lévő és/vagy refrakter diffúz nagy B-sejtes limfómában szenvedő betegeknél.

Protocol szám: M-2018-344

EudraCT-szám: 2023-508508-39-00

**2.) A géntechnológiával módosított szervezetre vonatkozó információk:**

A T sejtek transzdukciója 3. generációs CD20-CD19 tandem CAR lentivirális vektorral történt. A csomagoló plazmidok és a burok plazmid szerkezetét leírták, az antiCD19-CD20 gént hordozó Lentivirus transzfer vektor szerkezetét ismertették. A transzfer vektor plazmid egy HIV-1 alapú öninaktiváló vektor, amelyben töröltek hat, a HIV-1 produktív replikációjához és *in vivo* patogenitásához elengedhetetlen HIV-1 kiegészítő gént, ami replikáció-defektív részecskéket eredményez.

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

#### **a) A klinikai vizsgálat tervezett színhelye:**

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Transzplantációs részleg  
4032 Debrecen, Nagyerdei körút 98. Magyarország

Vizsgálatért felelős személy: Professzor Dr. Illés Árpád

#### **A kibocsátandó GMO mennyisége (tervezett dózis):**

Egyszeri intravénás infúzió,  $2,5 \times 10^6$  MB-CART2019.1 sejt testtömegkilogrammonként

#### **b) Bevonni tervezett betegek száma:**

Világszerte körülbelül 110 alkalmas vizsgálati alany bevonását tervezik annak érdekében, hogy 100 értékelhető alanyt kapjanak.

Ezenkívül a központi idegrendszeri kohort mintanagysága körülbelül 30 értékelhető alany, köztük 15 Primary central nervous system lymphoma-s (PCNSL-s) alany.

Magyarországon 3 személy

#### **c) A kibocsátás tervezett időszaka:**

2024 második negyedétől 2026 harmadik negyedévéig

### **4.) Az engedély érvényessége:**

**2024. július 15. – 2027. december 31.**

A Gtv 6. §-a az alábbiakról rendelkezik:

*„6. § (2) A géntechnológiai hatóság a 3. § (1) bekezdése szerinti engedélyeket - amennyiben az e törvény felhatalmazása alapján kiadott jogszabály vagy az Európai Unió általános hatályú, közvetlenül alkalmazandó jogi aktusa másként nem rendelkezik - a géntechnológiai tevékenység jellegére és céljára tekintettel az engedélyben meghatározott jogosultsági időre, de legfeljebb 10 évre adja ki az adott tevékenységen belül azonos szempontok alapján.”*

A Gtv. 7. § (1) bekezdése alapján a jogosult kérelmezheti az engedély érvényességének meghosszabbítását:

*„7. § (1) Amennyiben a hasznosító az engedélyben meghatározott jogosultsági idő lejártá után is folytatni kívánja a géntechnológiai tevékenységet,*

*a) nem forgalomba hozatali célú kibocsátásra vonatkozó engedély esetében az engedélyben meghatározott jogosultsági idő lejártá előtt legkésőbb 120 nappal,*

...

*kérelmet köteles benyújtani a géntechnológiai hatósághoz az engedély megújítása iránt.”*

## **5.) Éves jelentés benyújtásának időpontja:**

A géntechnológiával módosított szervezetek kibocsátásának kezdetét követően minden év január 31-éig.

Abban az esetben, ha a tárgyév során nem történik géntechnológiával módosított szervezetek nem forgalomba hozatali célú kibocsátása, úgy arról a Kérelmezőnek elegendő a tárgyévre vonatkozó nyilatkozatot beadnia. Éves jelentés beküldése az engedélyező határozatban rögzített tartalommal és formában csak a kibocsátás megkezdését követően szükséges.

## **6.) Az éves jelentés tartalmi követelménye:**

Jelentés a kezelések helyszínéről, a betegek számáról, akik kezelés alatt állnak (patients enrolled) valamint frissített (up to date) adatokat és azok kockázati értékelését a környezetbe kerülésről (shedding) valamint a váratlan eseményekről, balesetekről (véletlen kiömlés, készítmény beadása/bejutása a páciensen kívüli személybe) és azok következményeiről ill. kezelt személyből vett minták GMO tartalmáról.

Jelen határozat ellen az általános közigazgatási rendtartásról szóló **2016. évi CL. törvény** (továbbiakban: **Ákr.**) **116. § (4)** bekezdésének **d)** pontja szerint közigazgatási eljárás keretében fellebbezésnek helye nincs, azonban a vitatott közigazgatási cselekmény közlésétől számított 30 napon belül, jogsérelemre hivatkozással, az **Ákr. 114. § (1)** bekezdése alapján a véglegessé vált döntés ellen közigazgatási per indítható a közigazgatási perrendtartásról szóló **2017. évi I. törvény 13. § (1)** bekezdésében meghatározott bíróság előtt. A keresetlevelet az illetékes bíróságnak címezve, az NNGYK-hoz kell benyújtani.

Megállapítom, hogy az igazgatási szolgáltatási díj megtérítésre került. Az igazgatási szolgáltatási díj az Ügyfelet terheli. Jelen eljárás során egyéb eljárási költség nem merült fel.

## **I n d o k o l á s**

A Kérelmező 2024. március 27. napján, NNGYK/GYSZ/17814/2024 ügyszámon kérelmezte a géntechnológiával módosított szervezetek nem forgalomba hozatali célú kibocsátásának engedélyezését az NNGYK-tól.

A benyújtott dokumentáció áttanulmányozását követően az NNGYK a kérelmet 2024. május 02. napján megküldte a Géntechnológiai Eljárásokat Véleményező Bizottságnak (a továbbiakban: Géntechnológiai Bizottság), aki a kérelmet megvizsgálta és NNGYK/GYSZ/17814-7/2024 számon iktatott válaszlevelében kifejtette, hogy értelmezése alapján a kérelem tárgya nem tartozik a **Gtv.** hatálya alá, ezért a kérelmet nem véleményezi.

Az NNGYK szakhatósági állásfoglalás kialakítása céljából 2024. május 02. napján megkereste az Agrárminisztériumot, tekintettel a géntechnológiai tevékenységről szóló **1998. évi XXVII. törvény 4. § (1)-(3)** bekezdésében valamint a földművelésügyi hatósági és igazgatási feladatokat ellátó szervek kijelöléséről szóló **383/2016. (XII. 2.) Korm. rendelet 28. § (1) bekezdés a)** pontjában foglaltakra.

Az Agrárminisztérium 2024. június 03. napján kelt, BGMF/389-1/2024 ügyiratszámú szakhatósági állásfoglalásában hozzájárulását adta a géntechnológiával módosított szervezetek és az azokból előállított termékek nem forgalomba hozatali célú kibocsátásához, valamint

megállapította, hogy az MB-CART2019.1 nem képes vertikálisan vagy horizontálisan terjedni az ökoszisztémában. Az ember keringési rendszerére korlátozódik, és nem tud túlélteni azon betegeken kívül, akiktől a T-sejtek származnak, ennek eredményeképpen nem jelent kockázatot a környezetre. A módosított sejtek eredendő labilitása és az emberi testen kívüli túlélés képtelensége miatt a környezetben való terjedés nem lehetséges. A gazdaszervezeten kívül az MB-CART2019.1 érzékeny a fizikai inaktivációra, valamint a fertőtlenítőszerre és gyorsan elpusztul. A genetikai módosítás nem befolyásolja a túlélést a gazdaszervezeten kívüli, eltérő környezetben. Továbbá megállapította, hogy a géntechnológiával módosított szervezet nem forgalomba hozatali célú kibocsátása a környezetre elhanyagolható kockázatot jelent, mivel a készítményt ellenőrzött kórházi környezetben adják be. Az MB-CART2019.1 biztonságos kezelése, beleértve az egészségügyi szakemberek személyes védelmét, a dekontaminációs intézkedéseket és a biztonságos ártalmatlanítást, megakadályozza, hogy a kezelt betegeken kívül más személy is érintkezzen a készítménnyel, valamint, hogy a környezetbe kerüljön.

A kérelem GMOB-2024-24891 bejelentési számon feltöltésre került a vonatkozó jogszabályoknak megfelelően az Európai Bizottság által fenntartott elektronikus felületre (SNIF) más, az Európai Unió tagállamainak illetékes hatóságai számára, amelyre észrevétel nem érkezett.

Az NNGYK a kérelem tartalmi vizsgálata során megállapította, hogy a nem forgalomba hozatali kibocsátás során felhasznált MB-CART2019.1 autológ CD4+ és CD8+ T sejteket tartalmazó készítmény. A sejteket aferezist követően genetikailag módosítanak úgy, hogy CD19 és CD 20 antigén specifikus kiméra receptort fejeznek ki a felületükön. A genetikai módosítást 3-as fázisú, replikációra képtelen, ön-inaktiváló lentivírus vektor transzdukciója révén végzik. A készítmény relabáló vagy refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphoma kezelésére indikált. A transzdukcióra használt lentivírus vektor stabilan beépül a kezelt sejtekbe. A készítményben maradó esetleges lentivírus vektor részecskék minimális jelenléte nem zárható ki. Azonban ezen környezeti kockázata jelentéktelen az alábbi okok miatt: 1. a vektor nem tartalmaz ártalmas géneket 2. a termékben esetlegesen előforduló vírus vektor részecske mennyisége rohamosan csökken, miután beadják a betegnek, 3. a vírus vektor replikációra nem képes, ezért nem tud elterjedni, 4. vizelettel és más testnedvekkel a környezetbe kerülő mennyiség jelentéktelen, 5. megfelelő kórházi higiéniai előírásokat alkalmaznak. Az MB-CART2019.1 felhasználása a tervezett klinikai vizsgálat során, a leírt védőruházat és kezelési eljárás betartása mellett, nem jelent kockázatot sem humán-egészségügyi, sem környezeti szempontból. Specifikus, célzott, nem forgalomba hozatali kibocsátása a GMO előírások alapján engedélyezhető.

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

Az NNGYK a Géntechnológiai Bizottság véleménye ellenére, az Agrárminisztérium jóváhagyó szakhatósági állásfoglalása, valamint a humán egészségügyi értékelés alapján megállapította, hogy a kérelem megfelel a hatályos jogszabályokban előírt rendelkezéseknek.

**Gtv. 5. § (1) szerint:**

*„A géntechnológiai hatóság az engedély iránti kérelmet a Géntechnológiai Bizottság véleményére figyelemmel bírálja el. A géntechnológiai hatóság az engedély iránti kérelmet a Géntechnológiai Bizottság véleménye ellenére is elutasíthatja vagy az engedélyt megadhatja.”*

A fentiekre tekintettel határoztam a rendelkező részben foglaltak szerint.

Tekintettel arra, hogy a hatósági ügy a sommás eljárás szabályai szerint nem kerülhetett elbírálásra, mert a kérelem nem felelt meg az **Ákr. 41. § (1)** bekezdésében foglaltaknak, a hatóság az ügy teljes eljárásban történő lefolytatásáról döntött.

A hatóság az ügy teljes eljárásban történő elbírálásáról szóló tájékoztatási kötelezettségének az ügyfél által kérelmében rendelkezésre bocsátott e-mail címre kiküldött értesítéssel tett eleget, melyre felhatalmazást az **Ákr. 43. § (2)** bekezdésében foglaltak, illetve az elektronikus ügyintézés és a bizalmi szolgáltatások általános szabályairól szóló **2015. évi CCXXII. törvény** (a továbbiakban: Eüsztv.) **15. § (5)** bekezdésében foglaltak adnak.

A fellebbezés lehetőségét az **Ákr. 116. § (4)** bekezdésének **d)** pontja zárja ki, míg a közigazgatási per indítására vonatkozó lehetőséget az **Ákr. 114 § (1)** bekezdés állapítja meg.

Az NNGYK e határozatban foglalt döntését a **14/2008. (IV. 17.) EüM rendelet 1. § (1) pontja** alapján, valamint a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központról szóló **333/2023. (VII.20.) Korm. rendelet 15. §** -ában foglalt kijelölés alapján eljárva hozta meg.

Kelt Budapesten, az időbélyegzőben foglalt időpontban

**Dr. Müller Cecília**  
országos tisztifőorvos  
nevében és megbízásából

dr. Gara Annamária  
főosztályvezető