



NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT

Törzskönyvezési Főosztály

Iktatószám NNGYK/ETGY/05914-1/2025

Előzmény: NNGYK/GYSZ/55787/2024

Ügyintéző: Bátainé dr. Jäger Krisztina

Tárgy: engedélyező határozat

Bayer Hungária Kft.
1117 Budapest
Dombóvári út 26.
Adószám: 10263002

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. október 28. napján, NNGYK/GYSZ/55787/2024** ügyszámon a **Bayer Hungária Kft.** (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 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

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

e-mail: ogyei@nngyk.gov.hu

Hivatali kapu KRID azonosító: 346558928

nem forgalomba hozatali célú kibocsátását – a kérelemben foglaltak betartása mellett – az alábbiak szerint

engedélyezem,

azzal a feltétellel, hogy a Kérelmező igazolja, hogy a kérelemben szereplő valamennyi klinikai vizsgálóhelyen a hulladékkezelés, különösképpen a géntechnológiával módosított szervezetekre vonatkozó hulladékkezelés a vizsgálóhelyek hulladékkezelési szabályzatainak megfelelően történik.

A Kérelmező köteles az előírt feltétel megvalósulását a Hatóság által ellenőrizhető módon dokumentálni.

1.) A hasznosító adatai:

Kérelmező:

Bayer Hungária Kft.
1117 Budapest
Dombóvári út 26.
Magyarország

Szponzor:

Asklepios BioPharmaceutical, Inc.
20 T.W Alexander Drive Suite 110
Research Triangle Park North Carolina, 27709, Amerikai Egyesült Államok

Tervezett tevékenység:

Klinikai vizsgálat

II. fázisú, adaptív, kettős vak, placebo kontrollált, randomizált, multicentrikus vizsgálat az AB-1002 intracoronáriás infúzió hatékonyságának, biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére felnőtt betegeknél, akik New York-i Szívbetegséggel Foglalkozó Társaság szerinti (New York Heart Association, NYHA) III. stádiumú szívelégtelenségben és nem-iszkémiás kardiomiopátiában szenvednek.

Protokollszám: ASK-CHF2-CS201
EudraCT-szám: 2024-510581-17-00

2.) A géntechnológiával módosított szervezetre vonatkozó információk:

Az AB-1002 génterápiás készítmény hatóanyaga egy adenoasszociált vírus (AAV) vektor. A genomja két szekvenciával közrezárt transzgénből áll, kapszidja pedig különböző szerotípusok kimérájának felel meg. A transzgén a humán protein-foszfataz-1-et gátló inhibitor-1 (I-1c) rövidített, konstitutívan aktív formáját kódoló génszekvencia. A kapszid fehérjét kódoló géneket a készítmény nem tartalmazza. A gyártás során ezek a gének transz formában vannak jelen (egy másik plazmidon vannak elhelyezve), melyekről expresszálandó kapszid fehérjék csomagolják be a transzgént hordozó genomot. A GMV előállítása egy humán sejtvonal sejtjeinek három plazmiddal való tranziens transzfekciójával történik:

- transzgént kódoló vektor plazmid: tartalmazza a terápiás gén expressziós kazettáját
- AAV csomagoló (kapszid) plazmid, amely tartalmazza a kapszid (*cap*) és a gyártáshoz szükséges replikációs (*rep*) géneket, és

- adenovírus segédplazmid, amely biztosítja a rekombináns AAV replikációjához szükséges alapvető adenovírus-segédgéneket

A gyártás során a vírusvektort kitisztítják, a segédplazmid és a *rep* és *cap* géneket hordozó kapszid fehérjék termeléséhez szükséges plazmid nem kerül a végső AB-1002 készítménybe.

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

a) A klinikai vizsgálat tervezett helyszínei:

1. Észak-Pesti Centrumkórház - Honvédkórház, Róbert Károly Krt. 44., 1134 Budapest, Magyarország
vizsgálatért felelős személy: Prof. dr. Duray Gábor Zoltán
2. Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Ifjúság út 13., 7624 Pécs, Magyarország
vizsgálatért felelős személy: Prof. Dr. Horváth Iván Gábor
3. Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Városmajor utca 68., 1122 Budapest, Magyarország
vizsgálatért felelős személy: Prof. Dr. Merkely Béla Péter
4. Budapesti Uzsoki Utcai Kórház, Uzsoki utca 29–41., 1145 Budapest, Magyarország
vizsgálatért felelős személy: Dr. Sármán Balázs
5. Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Semmelweis utca 8., 6725 Szeged, Magyarország
vizsgálatért felelős személy: Prof. Dr. Szili-Török Tamás
6. Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Tallián Gyula utca 20–32., 7400 Kaposvár, Magyarország
vizsgálatért felelős személy: Prof. Dr. Vorobcsuk András

A kibocsátandó GMO mennyisége (tervezett dózis):

Egyszeri anterográd intrakoronáriás infúzió, két eltérő dózisú kar.

Első kar: $7,15 \times 10^{13}$ vg résztvevőnként

Második kar: $1,43 \times 10^{14}$ vg.

b) Bevonni tervezett betegek száma:

Világszerte körülbelül 90-150 vizsgálati alany bevonását tervezik.

Magyarországon 6 vizsgálati centrumban az összes tervezett betegszám 33 szűrt és 25 randomizált beteg.

c) A kibocsátás tervezett időszaka:

2024. január - 2025. december

4.) Az engedély érvényessége:

2025. március 04. – 2026. 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 lejárta után is folytatni kívánja a géntechnológiai tevékenységet,

a) nem forgalomba hozatali célú kibocsátásra vonatkozó engedély esetében az engedélyben meghatározott jogosultsági idő lejárta 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. október 28. napján, NNGYK/GYSZ/55787/2024 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. november 20. napján megküldte a Géntechnológiai Eljárásokat Véleményező Bizottságnak (a továbbiakban: Géntechnológiai Bizottság), aki a kérelmet megvizsgálta és megállapította, hogy az elbírálásához további információra van szüksége. Kérdéseket fogalmazott meg a Kérelmező részére, melyeket az eljáró hatóságon keresztül küldött meg a Kérelmezőnek, illetve meghallgatás keretében tett fel. A válaszokat a Géntechnológiai Bizottság megvitatta 2024. november 28-án és GA-2024-28 számú jegyzőkönyvében kiegészítő feltételekkel (a Géntechnológiai Bizottság által kért pontosításokat, javításokat és kiegészítéseket a Kérelmező végrehajtja és a hatóságnak benyújtja) javasolta az engedély megadását.

Az NNGYK szakhatósági állásfoglalás kialakítása céljából 2024. november 20. 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. december 05. napján kelt, BGMF/959-1/2024 ügyiratszámú szakhatósági állásfoglalásában hozzájárulását adta a géntechnológiával módosított szervezetek és az azokból előállított termékek nem forgalomba hozatali célú kibocsátásához, azzal a feltétellel, hogy a Kérelmező igazolja, hogy a kérelemben szereplő valamennyi klinikai vizsgálóhelyen a hulladékkezelés, különösképpen a géntechnológiával módosított szervezetekre vonatkozó hulladékkezelés a vizsgálóhelyek hulladékkezelési szabályzatainak megfelelően történik.

Valamint megállapította, hogy a géntechnológiával módosított szervezet nem forgalomba hozatali célú kibocsátása a környezetre elhanyagolható kockázatot jelent, mivel a készítményt ellenőrzött kórházi környezetben adják be. A résztvevők mintáit a kórházban veszik le és egy minősített laboratóriumban elemzik. A készítmény beadása és a mintavételezés során az egészségügy szakemberek a biológiailag veszélyes anyagok kezelésére kialakított rutinyakorlatokat követik, mely magába foglalja a védőfelszerelések használatát is. A készítménnyel érintkezésbe kerülő, egyszer használatos anyagok ártalmatlanítását biológiailag veszélyes hulladékként kezelik a hely előírások szerint. Az AAV-k replikációra képtelenek, ezért biológiailag kontrolláltak és nem fognak tovább terjedni a környezetben. A kérelemben található hulladékkezelési utasítások többsége nem tartalmaz információt a géntechnológiával módosított szervezetekre vonatkozó hulladékok kezeléséről. Ezáltal feltétlenül szükséges, hogy a Kérelmező igazolja, hogy a kérelemben szereplő valamennyi klinikai vizsgálóhelyen a hulladékkezelés, különösképpen a géntechnológiával módosított szervezetekre vonatkozóan egyes vizsgálóhelyek hulladékkezelési szabályzatainak megfelelően történjen.

A kérelem GMOB-2024-32190 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 a következőket állapította meg:

Az AB-1002 egy adenoasszociált vírus (AAV)-alapú készítmény. A transzgén a humán I-1c, protein foszfatáz-1 inhibitor konstitutívan aktív formáját kódoló gén. A virális kapszid kiméra fehérjeburokból áll.

A természetben elterjedt AAV nem patogén, betegséget nem okoz, és a genetikailag módosított AB-1002 sem patogén. A szívizomsejtekbe kerülve az AB-1002 által hordozott transzgén nem épül be a sejt genomjába, hanem epizomális állapotban marad.

Az AB-1002 replikációra nem képes, nem hordozza az AAV vírusokra jellemző *rep* és *cap* géneket, sem a kapszid fehérjék génjeit. Replikáció csak abban az esetben valósulhatna meg, ha egyazon sejtet megfertőznének három különálló vírus: AB-1002 vírus vektor, egy megfelelő szerotípusú és egy segédvírus (például adenovírus vagy herpes vírus). Ennek a valószínűsége minimális. Mindazonáltal, gyártás során az esetlegesen létrejövő replikációra hajlamos vírus vektor (rcAAV) jelenlétét tesztelik, a módszert ismertették. Amennyiben rcAAV-t találnak a módszer detektálási limitjével egyenlő, vagy annál nagyobb mennyiségben, akkor az adott gyártási tételt nem szabadítják fel a klinikai vizsgálatra. Nincs következménye, ha esetleg rekombináció menne végbe a sejtben esetlegesen jelenlevő AAV-vel, mert a keletkező vírusok ugyanolyan jellemzőkkel bírnának, mint a GMV vagy a vad típusú AAV.

A kezelést követően a betegek AB-1002 ürítését vizsgálni fogják. A vizsgálati tervet ismertették. Eddigi AAV terápiás készítmények ürítésének vizsgálati eredmények alapján, - melyek eredményét a kérelemben ismertették az ürítés mértéke elhanyagolható. Környezetbe kerülve a környezetre gyakorolt ártalma az AB-1002 készítménynek gyakorlatilag nulla (nem replikálódik, az inzertált gén nem hordoz rekombinációs kockázatot, az AAV vírusból csak az ITR szekvenciát tartalmazza).

Az AB-1002 adminisztrációját kontrollált kórházi körülmények között végzik majd, intrakoronáriás infúzióval, ezért a nem célzott, betegen kívüli véletlen beadásra az esély igen alacsony. A szükséges védőfelszerelést leírták, véletlen kiömlés esetére vonatkozó eljárást ismertették. A kezelő (kibocsátó) helyek helyszínrajzát beadták, a hulladékkezelési eljárásokat ismertették. Az AB-1002 készítmény nem patogén, nem allergén, nem toxikus, az 1. kockázati csoportba tartozik. Az ismertetett havária terv és hulladékkezelési eljárások ennek a kategóriának megfelelnek.

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, 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, a digitális államról és a digitális szolgáltatások nyújtásának egyes szabályairól szóló **2023. évi CIII. törvény 28. §-ában** 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

A határozatot kapják:

1. Kérelmező
2. Agrárminisztérium, Biodiverzitás- és Génmegőrzési Főosztály
3. Géntechnológiai Eljárásokat Véleményező Bizottság Titkársága, Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal Állategészségügyi Diagnosztikai Igazgatóság
4. Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal
5. Pest Vármegyei Kormányhivatal, Élelmiszerlánc-biztonsági, Állategészségügyi, Növény- és Talajvédelmi Főosztály
6. Baranya Vármegyei Kormányhivatal, Élelmiszerlánc-biztonsági és Állategészségügyi Főosztály, Élelmiszerlánc-biztonsági és Állategészségügyi Osztály
7. Csongrád-Csanád Vármegyei Kormányhivatal, Élelmiszerlánc-biztonsági és Állategészségügyi Főosztály
8. Somogy Vármegyei Kormányhivatal, Agrárügyi Főosztály, Élelmiszerlánc-biztonsági és Állategészségügyi Osztály