



NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT

Törzskönyvezési Főosztály

Iktatószám: NNGYK/ETGY/7543-8/2025

Ügyintéző: Bátainé dr. Jäger Krisztina

Tárgy: engedélyező határozat

Parexel Magyarország Kft.

1146 Budapest

Hermína u. 17.

Magyarország

Adószám: 11762140

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 **2025. március 17. napján NNGYK/ETGY/7543/2025** ügyszámon a **Parexel Magyarország 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 nem forgalomba hozatali célú kibocsátását – **a kérelemben foglaltak betartása mellett** – az alábbiak szerint

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

e-mail: ogyei@nngyk.gov.hu

Hivatali kapu KRID azonosító: 346558928

engedélyezem:

1.) A hasznosító adatai:

Kérelmező:

Parexel Magyarország Kft.
1146 Budapest, Hermina út 17. Magyarország

Szponzor:

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35, 4056 Bazel, Svájc

Tervezett tevékenység:

Klinikai vizsgálat

Címe:

II. fázisú, randomizált, nyílt, kontrollos vizsgálat a rapkabtagen autoleucel hatásosságának és biztonságosságának összehasonlító kezeléséhez viszonyított értékelésére súlyos, refrakter idiopátiás gyulladásos miopátiákban (IIM) szenvedő betegeknél

A vizsgálat célja:

Elsődleges:

Az egyszeri infúzióval, $12,5 \times 10^6$ CAR-pozitív életképes T-sejt céldózisban adott rapkabtagen autoleucel szuperioritásának igazolása összehasonlító kezeléshez képest (a Protokoll 6.1.2.2. szakaszában meghatározott, vizsgáló által választott kezelés) az 52. héten a teljes javulási pontszám (TIS) legalább közepes mértékű javulásának elérése alapján, a miozitisz-specifikus antitestekre (MSA) pozitív résztvevőknél

Másodlagos:

A rapkabtagen autoleucel szuperioritásának igazolása összehasonlító kezeléshez képest a következők alapján:

- az 52. héten legalább közepes mértékű javulás ($TIS \geq 40$) elérése a résztvevőknél, MSA-státusztól függetlenül
- a glükokortikoidok (GK) kumulatív használatának csökkenése a kiindulástól az 52. hétig az MSA-pozitív résztvevőknél
- a légzésfunkció javulása az 52. héten az MSA-pozitív, szekunder ILD-ben szenvedő résztvevőknél
- az 52. héten jelentős javulás ($TIS \geq 60$) elérése az MSA-pozitív résztvevőknél
- a fáradtság csökkenése az 52. héten az MSA-pozitív résztvevőknél
- a glükokortikoidok kumulatív használatának csökkenése a kiindulástól az 52. hétig az MSA-státusztól függetlenül
- a légzésfunkció javulása az 52. héten a szekunder ILD-ben szenvedő résztvevőknél, MSA-státusztól függetlenül
- az 52. héten jelentős javulás ($TIS \geq 60$) elérése a résztvevőknél, MSA-státusztól függetlenül
- a fáradtság csökkenése az 52. héten a résztvevőknél, MSA-státusztól függetlenül

A rapkabtagen autoleucel általános biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelése.

Protokollszám: CYTB323L12201
EU-CT szám: 2024-514137-38
Eudra-CT szám: 2024-514137-38-00

2.) A géntechnológiával módosított szervezetre vonatkozó információk:

A sejttérapiás készítmény (YTB323) leírása:

Az YTB323 egy új, kísérleti jellegű, adaptív rák elleni immunterápia, amely során az autológ T-sejtek genetikailag módosulnak, hogy transzmembrán kiméra antigénreceptort (CAR) expresszáljanak a CD19 célbavételére a (malignus) B-sejtek sejtfelszínén. Az YTB323-at patogén B-sejteket is érintő autoimmun betegségekben is vizsgálják, mint például a súlyos refrakter szisztémás lupusz eritematózus (srSLE).

A YTB323 létrehozásához használt vektor a CTL019, amely egy lentivirális vektor egy replikáció-defektív, rekombináns 3. generációs öninaktiváló (SIN) lentivirális vektor, amely a humán immundeficiencia-1 vírus (HIV-1) lentivirális genomjából származik.

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

a) A klinikai vizsgálat tervezett helyszínei:

A betegszűrés helyszíne:

Semmelweis Egyetem, Reumatológiai és Immunológiai Klinika
1023 Budapest, Frankel Leó út 25-29.

vizsgálatért felelős személy: Prof. Dr. Nagy György,

A CAR-T sejt kezelés (kibocsátás) helyszíne:

Dél-pesti Centrum Kórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Hematológiai és
Össejt-transzplantációs Osztály
1097 Budapest, Albert Flórián út 5-7.

vizsgálatért felelős személy: Dr. Lakatos Gergely

A kibocsátandó GMO mennyisége (tervezett dózis):

A készítmény mennyisége a beteg testsúlyától, életkorától vagy betegségétől függően változhat. A teljes tartomány legalább 1×10^6 és 40×10^6 sejt között van. Összesen 2 beteg kap készítményt, egyszeri vénába adott infúzió formájában. Egy készítménydózis egy vagy több zsákba van töltve, és mindegyik zsák legfeljebb 30 ml sejtdiszperziót tartalmaz.

b) Bevonni tervezett betegek száma:

A vizsgálatba körülbelül 117, szekunder ILD-vel járó vagy enélkül fennálló srIIM-ben, ezen belül DM-ben, ASyS-ben vagy IMNM-ben szenvedő résztvevőt vonnak be, és az MSA-negatív résztvevők száma legfeljebb 15 fő lehet.

Magyarországon 2 beteget terveznek bevonni.

c) A kibocsátás tervezett időszaka:

2025. június 01 - 2030. július 31.

4.) Az engedély érvényessége:

2025. július 16. – 2031. 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 2025. március 17. napján, NNGYK/ETGY/7543/2025 ügyszámon kérelmezte a géntechnológiával módosított szervezetek nem forgalomba hozatali célú kibocsátásának engedélyezését az NNGYK-tól.

A benyújtott dokumentáció áttanulmányozását követően az NNGYK a kérelmet 2025. március 20. napján megküldte a Géntechnológiai Eljárásokat Véleményező Bizottságnak (a továbbiakban: Géntechnológiai Bizottság), aki a kérelmet megvizsgálta és NNGYK/ETGY/7543-6/2025 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 2025. március 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 2025. április 14. napján kelt, BGMF/337-1/2025 ügyiratszámú szakhatósági állásfoglalásában hozzájárulását adta a géntechnológiával módosított szervezetek és az azokból előállított termékek nem forgalomba hozatali célú kibocsátásához, valamint megállapította, hogy a géntechnológiával módosított szervezet nem forgalomba hozatali célú kibocsátása a környezetre elhanyagolható kockázatot jelent. A vizsgálatban részt vevő összes vizsgálatvezetőt és társvizsgálót oktatásuk, képzésük és tapasztalatuk alapján értékelik, hogy felelősséget vállaljanak a klinikai vizsgálat helyes és megfelelő végrehajtásáért. Az YTB323-at tartalmazó készítmény-zsákokat kezelő személyzet a fertőző anyagok kezeléséhez előírt megfelelő védelmi ruházattal kapcsolatos eljárást követi. A munkafelületet vegyi fertőtlenítőszerrel fertőtlenítik. Az injekció beadása során használt anyagok a helyi/regionális biológiai biztonsági eljárásoknak megfelelően kerülnek ártalmatlanításra a beadási eljárás végén.

A kérelem GMOB-2025-34857 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 az YTB323 egy autológ CD4+ és CD8+ T-sejteket tartalmazó készítmény, amely sejteket leukaferézist követően genetikailag módosítanak úgy, hogy célgén antigén specifikus kiméra T-sejt receptort fejazzenek ki a felületükön. A genetikai módosítást replikációra képtelen vírusvektor transzdukciója révén végzik. A genetikai módosítás során transzdukcióra használt vírusvektor genomja stabilan beépül a kezelt sejtek genomjába. A sejtek kezelését nem Magyarországon végzik, a kezelt autológ sejteket visszaszállítják Magyarországra a kezelés helyszínére és beadják a betegnek. A kezelt autológ sejtek nem patogének, nem allergének, nem toxikusak, a kezelő személyzetre, harmadik személyre vagy a környezetre nézve a kockázatuk elhanyagolható. A készítmény a farmakológiai hatását a kezelt személyben fejt ki, véletlen, nem páciens-célzott beadása a beadás módja és a kontrollált körülmények miatt valószínűtlen.

Esetleges véletlen tűszúrás következtében a készítménynek kitett immunkompetens személy immunszervezete az autológ sejteket elpusztítja. A transzdukcióra használt vírusvektort nem hozzák Magyarországra. Az YTB323 készítményben maradó esetleges vírusvektor részecskék minimális jelenléte nem zárható ki. Azonban ezek környezeti kockázata jelentéktelen az alábbi okok miatt: a vektor nem tartalmaz ártalmas géneket; a termékben (genetikailag módosított autológ T-sejtek) esetlegesen előforduló vírus vektor részecskék nem fertőzőek, elhanyagolhatóan kevés közöttük a fertőzésre képes partikulum; a vírusvektor replikációra nem képes, és öninaktiváló, ezért nem tud elterjedni; elhanyagolható annak a valószínűsége, hogy a beteg vérében, nyálában, vizeletében vagy székletében keresztül fertőzőképes lentivirális részecskék a környezetbe kerülnek; megfelelő kórházi higiéniai előírásokat alkalmaznak. Az YTB323 felhasználása a tervezett klinikai vizsgálat során nem jelent kockázatot sem humánegészségügyi, sem környezeti szempontból. A beadott dokumentáció alapján a klinikai vizsgálathoz szükséges GMO engedély a specifikus, célzott, nem forgalomba hozatali célú kibocsátásra kiadható.

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, 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, a 3. §-a szerint országos illetékességgel eljárva hozta meg.

Kelt Budapesten, az időbélyegzőben foglalt időpontban

Dr. Surján Orsolya
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
4. Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal
5. Pest Vármegyei Kormányhivatal, Élelmiszerlánc-biztonsági, Állategészségügyi, Növény- és Talajvédelmi Főosztály