

A Pharmacoidea Kft.-re vonatkozó határozat-tervezet, a géntechnológiával módosított szervezettel kapcsolatos adatok, valamint a tevékenység kockázatértékelésének összefoglalása:

A Pharmacoidea Kft. (6726 Szeged, Derkovits fasor 7-11., adószám: 13660271-2-06, cégjegyzékszám: 06-09-010412, a továbbiakban: Kérelmező) ügyében, géntechnológiával módosított szervezetek 2. biztonsági elszigetelési osztályba sorolt zárt rendszerben történő felhasználását – a Géntechnológiai Eljárásokat Véleményező Bizottság (a továbbiakban: Bizottság) GA-2023-25. számú véleményének, valamint a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, Gyógyszer-engedélyezési Igazgatóság (a továbbiakban: egészségügyi szakhatóság) OGYÉI/62755-2/2023. számú szakhatósági állásfoglalásának figyelembevételével – a vonatkozó jogszabályokban, valamint a kérelemben foglaltak betartása mellett

e n g e d é l y e z e m .

Jelen engedély 2033. november 2. napjáig érvényes.

A géntechnológiával módosított szervezetek zárt rendszerű felhasználása a BGMF/863-10/2023. ügyiratszámú határozattal engedélyezett 2. biztonsági elszigetelési szintű géntechnológiai módosítást végző létesítményben engedélyezett.

Zárt rendszerben az alábbi géntechnológiai tevékenységek engedélyezettek:

- **Gyógyszerhatóanyagok és terápiás eljárások fejlesztése agyi betegségek ellen. A genetikai módosítás során használt módszerek: AAV9 [Adeno-asszociált vírus 9-es szerotípus] kapszidmódosítás inszerciós mutagenézissel, plazmid termelés *Escherichia coliban*, HEK293 sejt transzfektálása, AAV9 vírus vektor bejuttatása egérbe.**

Az egészségügyi szakhatóság 2023. október 26. napján kelt, OGYÉI/62755-2/2023. iktatószámú szakhatósági állásfoglalásának rendelkező része szerint:

„A kérelemben megjelölt 2. fokozatú elszigetelési szintű géntechnológiai tevékenységek engedélyezéséhez hozzájárulok.”

Az egészségügyi szakhatóság szakhatósági állásfoglalása ellen önálló jogorvoslatnak nincs helye, az a jelen döntés elleni jogorvoslat keretében támadható meg.

A döntés ellen fellebbezésnek helye nincs, az a közléssel véglegessé válik. A döntéssel szemben – jogsérelemre hivatkozással – a közléstől számított 30 napon belül a Szegedi Törvényszék előtt közigazgatási per kezdeményezhető. A keresetlevelet a Szegedi Törvényszéknek kell címezni, azonban az Agrárminisztériumhoz kell benyújtani. A jogi képviselő nélkül eljáró felperes a keresetlevelet jogszabályban meghatározott nyomtatványon is előterjesztheti. A jogi képviselővel eljáró fél, valamint a belföldi székhellyel rendelkező gazdálkodó szervezet az űrlapbenyújtás támogatási szolgáltatás igénybevételével köteles benyújtani a keresetlevelet az elektronikus ügyintézés és a bizalmi szolgáltatások általános szabályairól szóló 2015. évi CCXXII. törvény alapján. *A keresetlevél benyújtására szolgáló űrlap elérhető az Agrárminisztérium központi e-ügyintézési portálon megtalálható*

https://magyarorszag.hu/szuf/fooldal#kereses_talalatok,amper címen.

Ha egyik fél sem kéri tárgyalás tartását, és azt a bíróság sem tartja szükségesnek, a bíróság az ügy érdemében tárgyaláson kívül határoz. Tárgyalás tartása a keresetlevélben kérhető, ennek elmulasztása miatt igazolásnak nincs helye. Az illetékekről szóló 1990. évi XCIII. törvény (a továbbiakban: Itv.) 45/A. §-ának (1) bekezdése alapján a közigazgatási határozat bírósági felülvizsgálata iránti eljárás illetéke 30.000 Ft, azaz harmincezer forint. Az Itv. 62. §-a (1) bekezdésének h) pontja alapján a felet illetékfeljegyzési jog illeti meg.

A Kérelmező a 135.000,- Ft, azaz százharmincötezer forint összegű igazgatási szolgáltatási díjat megfizette, az ügyben egyéb eljárási költség nem merült fel.

A jelen határozattal engedélyezett tevékenység ellenőrzése érdekében, véglegessé vált határozatom másolati példányaikat tájékoztatásul megküldöm a földművelésügyi hatósági és igazgatási feladatokat ellátó szervek kijelöléséről szóló 383/2016. (XII. 2.) Korm. rendelet 28. § (2) bekezdésében meghatározott hatóságoknak.

I n d o k o l á s

A Kérelmező 2023. október 10. napján, elektronikus formában 2. biztonsági elszigetelési osztályba sorolt zárt rendszerben történő felhasználása tárgyában kérelmet (a továbbiakban: kérelem) nyújtott be Hatóságomhoz.

Az engedély iránti kérelmet a géntechnológiai tevékenységről szóló 1998. évi XXVII. törvény (a továbbiakban: Gtv.) 8. §-a, valamint a géntechnológiai tevékenység engedélyezési eljárási rendjéről, valamint az eljárás során az Európai Bizottsággal való kapcsolattartásról szóló 132/2004. (IV. 29.) Korm. rendelet (a továbbiakban: Rendelet) 2. §-a alapján megvizsgáltam, és megállapítottam, hogy a Kérelmező által benyújtott dokumentáció megfelel a jogszabályi előírásoknak.

Az engedélyezés iránti dokumentációt szakhatósági állásfoglalás céljából az egészségügyi szakhatóság részére BGMF/864-1/2023. ügyiratszámom 2023. október 16. napján, hivatali kapun, valamint bizottsági véleményezés céljából a Bizottság részére BGMF/864-2/2023. ügyiratszámom 2023. október 16. napján megküldtem.

Tárgyi ügyben az egészségügyi szakhatóság OGYÉI/62755-2/2023. ügyiratszámú 2023. október 26. napján érkezett szakhatósági állásfoglalásában a kérelemben jelölt 2. biztonsági elszigetelési szintű géntechnológiai tevékenység engedélyezéséhez előírások nélkül hozzájárult. A szakhatósági állásfoglalás a tevékenység leírását követően indokolásában az alábbiakat állapította meg: „Az új laborban (425-ös labor) tervezett tevékenység során egereket kezelnek majd rekombináns adeno associated virussal (rAAV), hogy a rekombináns vírus szöveti disztibúcióját tanulmányozzák. A tevékenység célja tudományos kutatás, mely során lehetséges génterápiás céllal fejlesztett rAAV vektorok receptor specificitását, valamint szöveti eloszlását tanulmányozzák. Valamint az rAAV előállításához szükséges plazmidok előállítását *E. coli* K12 törzsben és a plazmidok genetikai módosítását is a 425-s laborban fogják végezni. A használt sejtvonalak, az *E. coli* törzs, a plazmidok és azok tervezett

genetikailag módosított változatai nem patogének, nem allergének, a donor (AAV) és az akceptor sejtek nem toxikusak, egészségügyi kockázatuk jelentéktelen. A módosított AAV (rAAV) vektor toxicitása, allergén hatása és patogenitása nem tér el a természetesen előforduló változattól, azonban nem képes replikálódni. A kezelt egerek genomjába nem épül be, az egerek emberre viszonyított patogenitását, toxicitását vagy allergén hatását nem változtatja meg a vad típusúhoz képest. A tevékenységre az engedély humán-egészségügyi szempontokat figyelembe véve kiadható.”

A Bizottság 2023. október 20. napján arról tájékoztatta Hatóságomat, hogy a kérelem bizottsági véleményezése folyamatban van, azonban véleményének kialakítása érdekében tényállás tisztázása szükséges.

Hatóságom a tényállás tisztázása érdekében – rövid úton, 2023. október 20. napján elektronikusan küldött – a Bizottság kérése szerinti tartalommal BGMF/864-5/2023. iktatószámú levelében az alábbiakra szólította fel a Kérelmezőt:

- részletezze, hogy milyen gazdaszervezetben, plazmidon vagy *in vitro* történik a vad adeno-asszociált vírus kapszid fehérjét kódoló gén inszerciós mutagenézises módosítása,
- pótolja a géntechnológiával módosított mikroorganizmusokra vonatkozó kockázatértékelési formanyomtatványt,
- ismertesse a vírus partikulumok jellemzőit, illetve tisztázza, hogy a vírus partikulumok hogyan kerülnek a telephelyre,
- részletezze, hogy miként izolálják a HEK293 sejtéből a víruspartikulákat, ezeket hogyan juttatják be az állatokba, ott mennyi az inkubációs idő és ezen idő alatt hogyan biztosítják, hogy az állatokkal nem kerüljön géntechnológiával módosított szervezet a környezetbe,
- ismertesse, hogy a beadást követően hol tartják az állatokat, van-e állatház a telephelyen, amennyiben van, milyen típusú engedélyekkel rendelkeznek, továbbá hol helyezkedik el és milyen útvonalon jutnak el a 425-ös laborból az állatházba az egyedek,
- fejtse ki, hogy a két laboratórium között a géntechnológiával módosított vírusok és más géntechnológiával módosított szervezetek szállítását milyen protokoll szerint végzik,
- tisztázza, hogy a humán DNS szakaszok honnan származnak, és milyen formában kerülnek be a kísérleti rendszerbe, továbbá mi a pontos felhasználása ezeknek a szakaszoknak. Milyen gazda-vektor viszonylatban jelenik meg a felhasználásuk, illetve a szignál molekulák génjeit hogyan kívánják a kapszid fehérje módosításához felhasználni,
- részletezze a vírus stabilitását, a fertőzőképesség csökkentésének mechanizmusát, és a vírus stabilitását, mind a szülő vírusvektorban, mind a rekombináns/újjonnan létrehozott vektorban,
- ismertesse az *in vitro* termelésből származó partikulumok közvetlen felhasználásából eredő veszélyt,
- fejtse ki, hogy nem jelent-e extra kockázatot egy nem teljesen ismert hatású vírus kapszid fehérje módosított adeno-asszociált vírus létrehozása és kezelése a velük dolgozók és az épületben dolgozók, esetleg a környezet számára,

- ismertesse, hogy a géntechnológiával módosított vírust tartalmazó egerek vonatkozásában a hulladék elszállítása, megsemmisítése hogyan történik,
- továbbá ismertesse, hogyan biztosítja azt, hogy a géntechnológiával módosított veszélyes hulladékot csakis az a cég szállítja el, amelyiknek erre működési/tevékenységi engedélye van.

A Kérelmező 2023. október 24. napján érkezett, fentiekre vonatkozó – BGMF/864-6/2023. számon iktatott – válaszát Hatóságom rövid úton továbbította a Bizottság felé.

A Bizottság az eredeti kérelmet és a Kérelmező megküldött válaszát 2023. október 26. napján online formában megtartott ülésén megtárgyalta, és az alábbiakat állapította meg GA-2023-25. számú véleményében: *„A kérelmet a GEVB [Bizottság] áttekintette, aminek az elbírálásához további információra volt szüksége. Kérdéseket fogalmazott meg a kérelmező részére, melyeket az eljáró hatóságon keresztül küldött meg, valamint online meghallgatás keretében tett fel a kérelmezőnek. A válaszokat a GEVB megvitatta, és a fenti kiegészítő feltétellel az [a kérelmező az eljáró hatóság részére nyújtson be tételes válaszlistát, amely részletesen tartalmazza a GEVB által feltett kérdésekre adott válaszait, különös tekintettel a szóbeli meghallgatáson elhangozott további információkra] engedély megadását javasolja.”*

Hatóságom 2023. október 27. napján BGMF/864-9/2023. iktatószámú levelében kérte a Kérelmezőt, hogy tegyen eleget a Bizottság kérésének.

A Kérelmező 2024. január 11. napján érkezett, fentiekre vonatkozó – BGMF/60/2024. számon iktatott – pótolta a hiányosságokat.

Tekintettel arra, hogy a Kérelmező a jelen kérelemben szereplő géntechnológiával módosított szervezetek zárt rendszerű felhasználását a BGMF/863-10/2023. ügyiratszámú határozattal engedélyezett 2. biztonsági elszigetelési szintű géntechnológiai módosítást végző létesítményben tervezi végezni, ennek megfelelően jelen engedélyben meghatározott ideig, azaz 2033. november 2. napjáig érvényes.

Mindezek alapján a rendelkező részben foglaltak szerint döntöttem.

A Kérelmező a géntechnológiai tevékenység engedélyezéséért fizetendő igazgatási szolgáltatási díjakról szóló 138/2004. (IX. 23.) FVM rendelet 1. számú melléklet 3. pontjában meghatározott összeget megfizette.

Határozatomat a Gtv. 3. § (1) bekezdése, 6. §-a, 8-9. §-ai, a Rendelet 1. § (1) bekezdése b) pontja, 2. §-a, 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 1. § (1) bekezdésének c) pontja és 2. §-a, 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) bekezdése, továbbá az általános közigazgatási rendtartásról szóló 2016. évi CL. törvény (a továbbiakban: Ákr.) 80. § (1) bekezdése és 81. § (1) bekezdése alapján hoztam meg.

A jogorvoslatról szóló tájékoztatás az Ákr. 55. § (4) bekezdésén, 82. § (1) bekezdésén, 112. § (1) bekezdésén, 113. § (1) bekezdésén, 114. § (1) bekezdésén, valamint 116. § (1) bekezdésén és (4) bekezdésének a) pontján, továbbá a közigazgatási perrendtartásról szóló 2017. évi I. törvény 12. § (1) bekezdésén, 13. § (1) bekezdésének b) pontján, 39. § (1)-(2) és (6) bekezdésén, 50. § (1) bekezdésén, 77. § (1)-(2) bekezdésén, 124. § (3) bekezdésén, valamint a bíróságok elnevezéséről, székhelyéről és illetékességi területének meghatározásáról szóló 2010. évi CLXXXIV. törvény 3/A. §-án és 4. mellékletén alapul.

Hatáskörömet és illetékességemet a Gtv. 4. § (1) bekezdés b) pontja, a Rendelet 1. § (3) bekezdése, valamint a Kormány tagjainak feladat- és hatásköréről szóló 182/2022 (V. 24.) Korm. rendelet 54. §-ának 9. pontja alapozza meg.

Kiadmányozási jogom a központi államigazgatási szervekről, valamint a Kormány tagjai és az államtitkárok jogállásáról szóló 2010. évi XLIII. törvény 5. § (3) bekezdésének b) pontján, valamint az Agrárminisztérium Szervezeti és Működési Szabályzatáról szóló 1/2023 (VI. 30.) AM utasítás 1. mellékletének 73. § (1) bekezdésén és 2. függelékének 4.1.3. pont 3. alpont a) pontján alapul.

A génállomány forrásai, a használt recipiens, donor, illetve szülő mikroorganizmusok, a használt gazda-vektor rendszer, a munka célja, a kockázatértékelés összefoglalása, valamint a hulladékkezelés módja:

Befogadó, donor szervezetek és vektorok:

Használt recipiens vagy szülő szervezet (ek):

Escherichia coli (HB101 törzs), AAV9 [*Adeno-asszociált vírus 9-es szerotípus*]

Donor szervezet(ek) és ahol értelmezhető, a használt gazda-vektor rendszer(ek):

Kereskedelmi forgalomban kapható, főleg *Escherichia coli* eredetű plazmidok és ezek módosított formái.

A munka célja:

Gyógyszerhatóanyagok és terápiás eljárások fejlesztése az agyi betegségek ellen. Hatékonyabb agyi bejutást produkáló adeno-asszociált vírus (AAV) vektor variánsok létrehozása az AAV9 vektor kapszidjának módosításával. A módosított kapsziddal rendelkező AAV-k plazmidjának termeltetése *Escherichia coli*-ban.

Kockázatértékelés összefoglalása:

A Pharmacoidea által megvalósítandó géntechnológiai tevékenység kockázatmentes vagy elhanyagolható kockázattal járó tevékenységnek tekinthető, amely patogenitással nem rendelkező, és/vagy a környezetben túlélésre képtelen mikroorganizmusokat és emlős sejtvonalakat eredményez.

A kísérlethez felhasznált állatok külső partner állatházából származnak. Az egészséges állatok szállítása lezárt, steril HEPA-filterrel ellátott szállítódobozban történik a megfelelő számú laboratóriumba, ahol a 2-es szintű steril fülkébe helyezik el. Az állatházba nem visznek vissza kezelt állatot, a kísérletre felhasznált állatokat pedig a kísérlet befejeztével elaltatják. Az állatokba történő injektálás folyamata 2-es szintű steril fülkében intravénás és intranazális úton történik. Az inkubációs idő alatt az állatok a steril fülkében, ketrechen tartózkodnak, majd az idő lejáta után az egereket elaltatják.

A használt vektorok világszerte széles körben elterjedtek, sem emberre, sem a környezetre nem veszélyes konstrukciók. A vektor, a bevitt anyag és a beviteli eljárás természetéből adódóan nem ruhazza fel a géntechnológiával módosított mikroorganizmust olyan fenotípussal, amely emberi, állati vagy növényi betegséget okoz, vagy valószínűen káros hatást vált ki a környezetben. A géntechnológiával módosított mikroorganizmus a környezetben túlélésre képtelen, ezért nem okozhat emberi, állati vagy növényi betegséget és a környezetre gyakorolt kedvezőtlen hatása sem valószínű. A zárt rendszerű kezelés során a genetikailag módosított organizmusok nem jelentenek semmilyen veszélyforrást, mivel a környezetben túlélésre képtelenek. Szándékos kibocsátást az Pharmacoidea Kft. nem tervez. A genetikailag módosított, a környezetben túlélésre képtelen mikroorganizmusok nyomon követésére alkalmas technológiával és szakértelemmel az intézmény rendelkezik.

Hulladékkezelésre vonatkozó információk:

A biológiai kockázatot jelentő hulladékok, ezen belül a DNS konstrukciók, vektorok és genetikailag módosított organizmusok ártalmatlanítását a felelős munkatárs felügyeli. A megsemmisítés módszerének kidolgozásában a laboratórium felügyeletét ellátó személy,

továbbá, szükség esetén, a biológiai biztonsági felelős vesz részt. A genetikailag módosított mikroorganizmusok és vektorok esetében az ártalmatlanítás autoklávozással történik. Az autoklávozás egyes hulladéktípusok esetén (például DNS konstrukcióval transzfektált emlős sejtvonalak) kémiai hatástalanítással, kationos detergenssel vagy oxidálószerrel, például nátrium-hipoklorittal is helyettesíthető. Az ártalmatlanítás után a genetikailag módosított organizmusok és részeik, valamint az ezekkel szennyezett tárgyak, anyagi összetételüktől függően zárt tárolóban, vagy veszélyes hulladék zsákban elzárva kerül az épületben található autoklávhoz, majd a hulladékok megsemmisítését és elszállítását az érvényes hulladékkezelési szabályok betartásával, szerződéses partner végzi.

A kísérlet során felhasznált injekciós tűket, centrifugacsöveket, Eppendorf csöveket és az egér tetemet veszélyes hulladék gyűjtésére használt zsákba teszik, majd kötegelővel a zsákot lezárják. A lezárt zsákot, biológiai veszély jellel ellátott badellába helyezik szintén és lezárják. A kétszeresen lezárt biológiai hulladékot a veszélyes hulladékgyűjtő területére helyezik el, melyet szerződéses partner szállít el ártalmatlanítás céljából.