



COMISSÃO TÉCNICA NACIONAL DE BIOSSEGURANÇA
PARECER TÉCNICO Nº 1493/2022/SEI-CTNBio - Membros
PARECER TÉCNICO
Setoriais Saúde Humana/Animal
Dr. Fernando Gallego Dias

Há informação Confidencial no corpo deste Parecer?	
	SIM
X	NÃO

Processo: 01245.007745/2020-41

Requerente: Takeda Pharma Ltda.

CQB: 497/20

Assunto: Solicitação de Parecer para Liberação Comercial

Endereço: Rodovia SP 340 KM 133,5 s/n – Ed. Administrativo João Aldo Nassif. Jaguariúna - SP.

Reunião: 257ª Reunião ordinária da CTNBio, realizada em 8 de dezembro de 2022.

Decisão: DEFERIDO

1. FUNDAMENTAÇÃO TÉCNICA (de acordo com informações do demandante)

As representantes da Takeda Pharma Ltda., Sra. Karin Bardin Oliveira e Sra. Renata Aracelli Pires, solicitaram parecer técnico da CTNBio referente a Liberação Comercial para a vacina contra a Dengue da Takeda (TDV) – vacina de vírus vivo atenuado, tetravalente e recombinante contra a dengue.

Requerimento de liberação comercial datado e assinado pelo representante legal: Foi apresentado o requerimento na forma da Resolução Normativa 21 na página 02 da solicitação. Com destaque para o trecho:

"A vacina supracitada ainda não possui um nome, portanto, o nome usado na documentação apresentada é "Vacina tetravalente contra a dengue da Takeda (TDV)". Propõe-se que a TDV seja indicada para a prevenção da

doença da dengue causada por qualquer sorotipo do vírus da dengue onde a faixa etária da população-alvo para a aplicação inicial é de 4 a 60 anos. A TDV será importada como produto acabado e será fornecida como pó e diluente para solução injetável."

Parecer técnico da CIBio sobre a proposta: foi apresentado o parecer técnico da CIBio na página 04 da solicitação. A cópia do Parecer Técnico devidamente assinado foi anexada nessa seção.

Espécie: Vírus da Dengue

Classificação taxonômica: O organismo parental "vírus da dengue" é um vírus de RNA sensorial positivo de cadeia simples, da família Flaviviridae
Cepa parental: Vírus da dengue, sorotipo 2 (cepa 16681), cepa DEN-2 PDK-53

OGM (s): A vacina TDV é composta por quatro cepas de vírus da dengue vivo atenuado, três das quais são recombinantes:

- uma cepa de TDV-2 clonada e caracterizada molecularmente, ou seja, a cepa do vírus DEN-2 PDK-53 vivo atenuado que adquiriu pequenas alterações na sequência durante a recuperação do vírus *in vitro* a partir de RNA transcrito e transfectado *in vitro*, e
- três cepas de OGM recombinantes derivadas da cepa de TDV-2 por modificação genética e recuperação de vírus *in vitro* a partir de RNA transcrito e transfectado *in vitro*:
 - uma quimera DENV-2/1 (cepa de TDV-1),
 - uma quimera DENV-2/3 (cepa de TDV-3) e
 - uma quimera DENV-2/4 (cepa de TDV-4).

Vetor (es): Clones infecciosos (plasmídeos) foram criados para codificar o genoma do vRNA. Foram utilizados apenas uma vez e não são encontrados no produto final.

PARECER PARA DILIGÊNCIA: Após a análise minuciosa da resposta à diligência datada de 5 de maio de 2021, inclusive com consulta Ad-hoc, a CTNBio considera que o documento não apresenta as respostas aos questionamentos feitos na diligência.

A CTNBIO lista abaixo as questões que deverão ser respondidas para que a liberação comercial da vacina possa ser aprovada.

1. Experimentos que comprovem a ausência de competência vetorial e de reversão em populações de *Aedes aegypti* e de *Aedes albopictus* originários de diferentes biomas do Brasil empregando colônia de baixa geração ($\leq F3$) com TDV-1, TDV-2, TDV-3, TDV-4 e em conjunto como aplicado na vacina, apresentando réplicas de ensaios, utilizando-se um número de vetores representativo por ensaio, que permitirão proceder às análises estatísticas

devidas. Os resultados devem incluir combinações de diferentes títulos virais de TDVs no repasto sanguíneo em pelo menos duas diferentes temperaturas por 14 e 21 dias. Como marcador de disseminação deverá ser utilizado o triturado de cabeça, cujo tecido nervoso predominante se infecta ricamente com os flavivírus.

2. Experimentos que comprovem o baixo risco de escape ambiental fazendo pelo menos 10 passagens sucessivas, por via intra-torácica e oral em populações de *Aedes aegypti* e de *Aedes albopictus* originários de diferentes biomas do Brasil empregando colônia de baixa geração (\leq F3) com TDV-1, TDV-2, TDV-3, TDV-4 e em conjunto como aplicado na vacina. Os resultados devem avaliar a presença de vRNA em triturado de cabeça e em órgãos sexuais nas passagens sucessivas e se ocorre a reversão dos TDVs em alguma das passagens.

3. Experimentos que comprovem a inexistência da possibilidade de fuga ambiental por hospedeiros imuno-deprimidos que deverá ser feito em modelos como em camundongos AG 129. Deverão ser apresentados resultados que comprovem a inexistência do potencial transmissão a partir destes mamíferos para *Aedes aegypti* e de *Aedes albopictus* originários de diferentes biomas do Brasil empregando colônia de baixa geração (\leq F3) com TDV-1, TDV-2, TDV-3, TDV-4 e em conjunto como aplicado na vacina.

4. Experimentos que comprovem a inexistência da possibilidade de fuga ambiental por transmissão vertical sexual ou transovariana em *Aedes aegypti* e de *Aedes albopictus* originários de diferentes biomas do Brasil empregando colônia de baixa geração (\leq F3) em pelo menos 10 gerações infectados pela via intra-torácica com TDV-1, TDV-2, TDV-3, TDV-4 e em conjunto como aplicado na vacina. Os resultados devem avaliar a presença de vRNA em triturado de cabeça e em órgãos sexuais em cada geração.

5. Experimentos que comprovem a inexistência do potencial de recombinação de TDVs entre si e com amostras selvagens de DENV locais de baixa passagem em células

6. No plano de monitoramento especificar uma área representativa determinada pela empresa onde a disseminação em mosquitos na natureza em área de interseção urbana/silvestre será acompanhada coletando amostras de ovos e de mosquitos das duas espécies e avaliar presença de vírus. Informar número de vacinados na região e o período a ser avaliado.

Ante ao exposto, encaminho o processo para diligência para que sejam respondidas as questões apontadas.

RESPOSTA**À DILIGÊNCIA:**

Em resposta a diligência exarada no parecer a CIBio da empresa Takeda Pharma Ltda. enviou em 22/11/2022 mensagem ([10618707](#)) o documento SEI [10618714](#) com o relatório de resposta aos questionamentos da relatora.

PARECER:

A requerente, atendendo o pedido da CTNBIO, confirmou em diligência a estabilidade de todos os três sítios de mutação atenuantes virais em estudos realizados em parceria com a FioCruz Recife / Instituto Aggeu Magalhães, também informando acerca da do registro pela União Europeia (EMA) já finalizado em Dezembro/2022 após 54 meses de acompanhamento de estudo clínico, resultando em prevenção de 84,1% de cases de dengue hospitalizados e 61,2% de casos de dengue sintomáticos. Em complemento, segundo dados aqui anteriormente relatados e publicados no periódico New England Journal of Medicine, a vacina demonstrou eficácia de 80,2% contra a dengue confirmada virologicamente de qualquer sorotipo em um estudo de eficácia clínica de Fase 3 em áreas endêmicas da doença. Pela análise das informações contidas nos documentos que instruem esta solicitação, concluímos que este pedido de liberação comercial da Vacina TDV contra o vírus da dengue não é potencialmente causadora de significativo prejuízo à saúde humana/animal e atende ao disposto na Resolução Normativa 21 da CTNBio. Portanto somos favoráveis ao deferimento da solicitação aqui apresentada.

Dr. Fernando Gallego Dias
Membro CTNBio