



COMISSÃO TÉCNICA NACIONAL DE BIOSSEGURANÇA
PARECER TÉCNICO Nº 71/2022/SEI-CTNBio - Membros
PARECER TÉCNICO
Setoriais Vegetal/Ambiental
Dra. Maria José Vilaça de Vasconcelos

O Relator declara ter incluído Informação Confidencial no corpo deste Parecer?	
X	SIM
	NÃO

Processo SEI nº: 01245.009850/2021-04

Requerente: Boehringer Animal Health do Brasil Ltda.

CQB: 048/98

Assunto: Solicitação de Parecer para Liberação Comercial de OGM presente na vacina Oncept - Vacina de DNA contra melanoma canino

Extrato Prévio: 7773/2021, publicado no Diário Oficial da União em 24/08/2021

Reunião: 253ª Reunião Ordinária da CTNBio, realizada em 04 de agosto de 2022.

Decisão: (X) DEFERIDO

() INDEFERIDO

() DILIGÊNCIA

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

A requerente, por meio de seu Representante Legal, Sr. Steffen Zeng, solicitou parecer técnico da CTNBio referente à liberação comercial da Vacina Oncept - Vacina de DNA contra melanoma canino.

A CTNBio informa que de acordo com o parágrafo 5º do artigo 38 do Regimento interno da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança e instruído pela NOTA TÉCNICA Nº 93/2021/SEI-CTNBio - Membros, o Presidente da CTNBio manteve o sigilo concedido para as informações contidas no volume confidencial.

Esta vacina é um DNA de plasmídeo altamente purificado, indicada para a imunização terapêutica de cães diagnosticados com melanoma. Esses animais, em geral, representam indivíduos mais velhos na população canina. Portanto, cães neonatais e jovens não são a classe alvo para essa vacina.

Oncept é uma vacina utilizada como um produto bioterapêutico em animais que já exibem a doença alvo; não há desafio. O benefício terapêutico fornecido pela vacina será confirmado nos estudos clínicos com animais diagnosticados com melanoma com base na estabilização ou remissão da doença caracterizada pelo prolongamento de tempo de sobrevivência após a vacinação.

O produto será fabricado na Boehringer Ingelheim Animal Health USA Inc. nos Estados Unidos e será importado em sua apresentação final.

A vacina deve ser administrada por via transdérmica, no músculo da coxa.

De acordo com a Resolução Normativa n.º 2, de 27 de novembro de 2006 os organismos recombinantes encontram-se na Classe de Risco 1 (baixo risco individual e baixo risco para a coletividade).

Início das Informações Confidenciais

O parecer de aprovação da CIBio encontra-se no processo e apresenta a seguinte conclusão (**Anexo 1**, do volume confidencial do processo):

"A CIBio declara que o produto é seguro e eficaz para seu destino (administração transdérmica) e sem riscos para saúde humana, o meio ambiente e para os animais."

RESUMO EXECUTIVO (de acordo com informações do demandante)

Introdução

A proposta de liberação comercial compreende a vacina denominada comercialmente como Oncept. Esta vacina é um DNA de plasmídeo altamente purificado consistindo de vetor de plasmídeo pING com a sequência do gene tirosinase humano inserido (pING/huTyr). A vacina é indicada para a imunização terapêutica de cães diagnosticados com melanoma.

O produto será fabricado na Boehringer Ingelheim Animal Health USA Inc. nos Estados Unidos e será importado em sua apresentação final. Todas as etapas de fabricação ocorrerão nos Estados Unidos. O produto não será manipulado no Brasil.

Fórmula: O antígeno da fórmula é o DNA de plasmídeo altamente purificado consistindo de vetor de plasmídeo pING com a sequência do gene tirosinase humano inserido (pING/huTyr).

Programa de Vacinação: A vacina deve ser administrada na dose de 0,4mL por via transdérmica, no músculo da coxa, região medial – caudal em relação ao fêmur, independentemente do tamanho do animal.

Primovacinação:

- O tratamento inicial exige a administração de 4 doses da vacina em intervalos de 2 semanas entre as aplicações.

Revacinação:

- Deve ser administrada uma dose única da vacina, 6 meses após a primovacinação.

Caracterização do OGM

Identificação do evento de transformação genética

Caracterização da célula hospedeira bacteriana (replicação).

A célula hospedeira de replicação da E. coli é a cepa DH5 α , adquirida comercialmente pela Althea Technologies (San Diego, CA) da Invitrogen, Estados Unidos. A Althea Technologies transformou o plasmídeo pINGhT purificado, fornecido pela Merial (atual Boehringer), na cepa hospedeira DH5 α em meio de cultura de sem ingredientes de origem animal. Essa semente foi exportada aos laboratórios de Pesquisa e Desenvolvimento da Merial França, e expandido para passagem MCB + 4 em meio de cultura definido quimicamente, sem ingredientes de origem animal e, depois, foi adaptado no mesmo meio de cultura em concentrações crescentes de canamicina (variando de 200 mg/L a 9600 mg/L de canamicina) até o nível da passagem MCB + 11. A semente foi congelada em um meio de cultura líquido usando 9600 mg/L de canamicina, conservada com glicerol de origem vegetal a 50% (v/v). A semente mãe foi produzida a partir da pré-semente mãe em meio de cultura quimicamente definido sem ingredientes de origem animal (três passagens sequenciais), colocada em alíquotas em criofrascos e congelada em 08 de outubro de 2004 a -70°C em solução de 20% de glicerol estéril (origem vegetal)/sacarose 0,15M.

Caracterização do plasmídeo precursor

A estrutura do plasmídeo (pING) foi construída no MSKCC usando os seguintes componentes: um promotor eucariótico e um aprimorador do citomegalovírus humano (hCMV), uma região poliligante para facilitar a clonagem de uma variedade de fragmentos de DNA, locais de corte do doador e aceptor e uma sequência de sinal de poliadenilação do gene do hormônio de crescimento bovino, a origem de replicação ColE1 e um gene promovendo resistência à canamicina. Com a exceção do gene de resistência à canamicina, que foi clonado como um fragmento Pst-I do plasmídeo pUC4, todos os outros segmentos gênicos foram

amplificados pela reação em cadeia da polimerase (PCR). O plasmídeo pUC4 é um plasmídeo criado por Vieira e Messing, Gene 19:259-268 (1982) e fornecido pela Pharmacia, Kalamazoo, MI.

O gene de resistência à canamicina é clonado em orientação oposta do cDNA da tirosinase e, portanto, não pode ser transcrito do promotor hCMV nas células humanas. O promotor/aprimorador de hCMV no pING é completamente funcional *in vivo*, conforme mostrado pela indução das respostas de anticorpo e células T citotóxicas após a imunização de DNA dos camundongos C57BL/6 com vetor pING expressando os genes de tirosinase, proteína 2 relacionada à tirosinase e ovalbumina.

Informações adicionais relativas ao OGM, incluindo o mapa genético utilizado no processo de transformação, os vetores utilizados, as construções para a obtenção do OGM e as técnicas de detecção gerais e específicas do OGM encontram-se no **Anexo 4 (páginas 1 a 8)**, constante do volume confidencial do processo.

Segurança

a. Classificação do risco do OGM

De acordo com a Resolução Normativa n.º 2, de 27 de novembro de 2006 os organismos recombinantes encontram-se na Classe de Risco 1 (baixo risco individual e baixo risco para a coletividade).

b. Estabilidade genética

A sequência de nucleotídeo do plasmídeo será confirmada (nas duas fitas) na semente principal de bactéria (MSB) e em um lote clínico de vacina, assim demonstrando estabilidade genética.

A Boehringer Ingelheim considera que o risco de pontos de mutação durante o processo de produção (fermentação) é remoto. Portanto, a verificação da sequência de plasmídeo para a liberação em série não será necessária na rotina.

A estabilidade fenotípica da vacina de DNA para melanoma será demonstrada pelo ensaio de liberação da potência. Como o plasmídeo pING/huTyr é o princípio ativo na vacina de DNA para melanoma, e como será um plasmídeo bem-definido e altamente purificado, a Boehringer propõe que a potência da vacina de DNA pING/huTyr possa ser avaliada com base nos parâmetros bioquímicos *in vitro*.

Os parâmetros destinados são:

Quantificação do plasmídeo na vacina (massa de plasmídeo ≥ 100 μg por dose) e

Quantificação da razão superenrolada (sc)/circular aberto (oc) (razão sc/oc $\geq 70\%$).

Expressão do gene *in vitro* por IFA.

c. Capacidade de propagação do organismo vacinal em animais e seres humanos

O plasmídeo não codifica um agente infeccioso. A probabilidade de uma molécula de DNA em integrar o cromossomo das células musculares após a injeção intramuscular é pelo menos 3000x menor do que a taxa de mutação natural em um organismo.

As avaliações de segurança dos locais de injeção foram realizadas. Foi descoberto que DNA de plasmídeo persiste no músculo no local da injeção. No entanto, nenhuma patologia aberrante do músculo, toxicidade do músculo ou patologia imunomediada foi observada nos músculos injetados. O pING/huTyr só pode se replicar na *E. coli*. Ele não pode se replicar dentro do animal vacinado. A possível replicação em outras bactérias é desconhecida.

A expressão da resistência à canamicina pode ocorrer somente na bactéria hospedeira visto que está sob controle do promotor bacteriano.

A expressão da proteína tirosinase não pode ocorrer na bactéria hospedeira (visto que está sob controle de um promotor eucariótico). No entanto, ocorrerá dentro das células dos animais vacinados dentro das quais o

plasmídeo foi administrado.

Informações adicionais sobre a **Avaliação de Risco à Saúde Humana e Animal** encontram-se no **Anexo 4 (páginas 9 a 14)**, constantes do volume confidencial do processo.

d. Efeitos do OGM na qualidade do ar, do solo e da água

De acordo com a literatura, o risco de disseminação de plasmídeos no ambiente dos animais vacinados é extremamente baixo visto que o plasmídeo não pode se replicar dentro dos animais vacinados.

Ademais, a liberação acidental de plasmídeos na natureza não teria efeito adverso visto que o risco de os plasmídeos serem coletados pelas bactérias no solo é muito remoto. Caso isso ocorra, o plasmídeo não seria mantido na ausência da pressão de canamicina. Como esse antibiótico não é usado nas aplicações de agricultura, o risco de ter um plasmídeo disseminado por bactérias é extremamente baixo. Quantidades mínimas de plasmídeo, que poderiam ser acidentalmente ingeridos pelos animais, serão degradadas no estômago e não teriam consequência.

Informações adicionais sobre a **Avaliação de Risco ao Meio Ambiente** encontram-se no **Anexo 4 (páginas 15 a 18)**, constantes do volume confidencial do processo.

Fim das Informações Confidenciais

Plano de Monitoramento: Não mencionado

2. PARECER PELA DILLIGÊNCIA:

Trata-se de uma solicitação de liberação comercial Vacina Oncept - Vacina de DNA contra melanoma canino, apresentado pela Boehringer Animal Health do Brasil Ltda. A vacina será fabricada pela solitante nos Estados Unidos e importada para o Brasil. A análise da documentação fornecida para liberação comercial traz informações detalhadas quanto ao processo de replicação e composição da vacina, que são satisfatórias para o prosseguimento da solicitação. Ao que tange a segurança aos animais, de acordo com a documentação levantada, não há evidências de efeitos adversos severos diante dos benefícios trazidos pela vacina. Entretanto, não é apresentada uma análise quantitativa e detalhada desses benefícios diante dos riscos associados, além do fato do número amostral limitado na literatura informada. O fornecimento do histórico do uso comercial desta vacina em outros países para subsidiar a questão da segurança em animais e em humanos será relevante para a análise desta solicitação. Sou portanto pela **diligência** da solicitação.

Resposta à diligência:

Em 21 de Janeiro de 2022, a CIBio encaminhou mensagem eletrônica (9275299) com os seguintes anexos:

- Ofício de Resposta às diligências
- Anexo I- Estudos de eficácia do produto (CONFIDENCIAL)
- Anexo II- Estudos de segurança do produto (CONFIDENCIAL)
- Referência bibliográficas
- Modelo de orientações para uso do aplicador (CONFIDENCIAL)
- Informações de licença no país de origem (CONFIDENCIAL)
- Dados globais de farmacovigilância (CONFIDENCIAL)

PARECER:

Trata-se de uma solicitação de liberação comercial Vacina Oncept - Vacina de DNA contra melanoma canino, apresentado pela Boehringer Animal Health do Brasil Ltda.

1- Estudo da eficácia e segurança do produto no tratamento proposto. A empresa esclarece que, baseado no Estudo 05-171 (Anexo II), a vacina de DNA de tirosinase xenogênica, quando usada como um adjunto a uma remoção cirúrgica de tumores primários de CM oral, foi eficaz no aumento do tempo médio de sobrevivência em cães tratados. Esclarecemos que, ao considerarmos os aspectos fisiológicos da doença oncológica em questão, o aumento do tempo médio de sobrevivência é o parâmetro alvo do tratamento com a vacina Oncept®, concluindo a ocorrência de estabilização ou remissão da doença oncológica. Ainda, apresentamos

no Anexo III, dados de literatura científica atualizados, os DocuSign Envelope ID: 74BCA050-3C49-47D7-B0CD-6E6189FB4343 ABCD Boehringer Ingelheim Animal Health do Brasil Ltda: Fazenda São Francisco, s/nº. Paulínia – SP – Brasil CEP 13140-970 Tel.: 55 19 3578.5300 quais corroboram com os resultados dos estudos realizados por esta empresa no momento de desenvolvimento do produto. (**Anexo I**), a vacina de DNA de tirosinase xenogênica, quando usada como um adjunto a uma remoção cirúrgica de tumores primários de CM oral, foi eficaz no aumento do tempo médio de sobrevivência em cães tratados. As solicitações estão presentes nos Anexo II e III.

Foram enviados os artigos publicados e as informações solicitadas estão presentes nos Anexo III e IV.2-

2) A instituição forneceu os dados de segurança do tratamento em avaliação nos Anexo V, III e IV.

3) A instituição forneceu a descrição da forma de administração do tratamento descrevendo-a no processo no ofício de resposta e no Anexo IV. Esclarece que a vacina deve ser administrada através da via transdérmica, na dose de 0,4mL, no músculo da coxa, região medial – caudal em relação ao fêmur, independente do porte ou peso do paciente. Esclarece ainda que todas as informações relativas à administração, posologia e modo de uso do produto Oncept® - Vacina de DNA contra melanoma canino, foram avaliados no Relatório Técnico e Modelos de Impressos submetidos ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

4) A instituição apresente dados sobre a submissão e aprovação do tratamento em outros países e/ou regiões bem como a sua atual situação. As informações solicitadas estão presentes no ofício de resposta e no Anexo IV, V e VI. Informa que a vacina bioterapêutica Oncept - Vacina de DNA contra melanoma canino possui registro de comercialização nos seguintes países: Austrália, Canadá, Malaysia, Sarawak, Puerto Rico, South Africa e Estados Unidos (país de origem). A fim de subsidiar as informações fornecidas até este momento pela Boehringer Ingelheim a este órgão, encaminhamos no Anexo VI, os dados de farmacovigilância do produto, emitidos pelos experts globais da Boehringer Ingelheim. Esclarecemos que os dados apresentados no relatório em questão foram levantados do período entre 01 de junho de 2007 até 30 de novembro de 2021 (>10 anos), e os mesmos demonstram que não existe indícios preocupantes com a segurança ou a eficácia do produto. Com base nas informações fornecidas neste relatório, afigura-se que o perfil de benefício-risco da vacina bioterapêutica ONCEPT MELANOMA permanece positivo até o presente momento.

A requerente não apresenta plano de monitoramento pós liberação comercial e informa nas disposições finais que submeterá o plano de monitoramento após o deferimento da solicitação de liberação comercial.

Diante de todas as informações apresentadas, incluindo aquelas presentes na resposta aos questionamentos da diligência, sou pelo **DEFERIMENTO** de Liberação Comercial da Vacina Oncept - Vacina de DNA contra melanoma canino, uma doença progressiva fatal de cães.

Data: 01/08/2022

Dra. Maria José Vilaça de Vasconcelos
Membro CTNBio



Documento assinado eletronicamente por **Maria José Vilaça de Vasconcelos, Membro da CTNBio, representante do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações**, em 03/08/2022, às 16:47 (horário oficial de Brasília), com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.mcti.gov.br/verifica.html>, informando o código verificador **9299614** e o código CRC **F2C08394**.