



COMISSÃO TÉCNICA NACIONAL DE BIOSSEGURANÇA
PARECER TÉCNICO Nº 1152/2022/SEI-CTNBio - Membros
PARECER TÉCNICO Nº 8182/2022

| | |
|--|-----|
| 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 de acordo com a RN 21.

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

Reunião: 253ª Reunião Ordinária da CTNBio, realizada em 4 de agosto de 2022.

Decisão: DEFERIDO.

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, uma doença progressiva fatal de cães.

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. Não há nenhum tipo de preparação do produto no Brasil. 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).

Plano de Monitoramento: Não mencionado nos documentos apresentados.

2. DILIGÊNCIA

O parecer pela diligência foi encaminhado pela CTNBio à Boehringer Animal Health do Brasil Ltda. em novembro de 2021.

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

Após análise das informações fornecidas pela empresa no processo, que são provenientes de uma análise de risco original com data de 2005 (anexos do processo), este relato considera que é necessário dirimir as seguintes dúvidas:

- 1) Solicita-se que a empresa relate os precedentes de que tenha conhecimento de vacinas de DNA liberadas comercialmente no mundo para aplicação em animais e que possuam o cassete de expressão do gene de resistência à canamicina no produto final.
- 2) Solicita-se que a empresa informe qual o uso pretendido na recomendação do produto final, se profilático também ou se apenas terapêutico. A empresa não discorre de forma suficiente com evidências sobre possíveis consequências da aplicação acidental do produto em humanos e o uso pretendido impacta na probabilidade de humanos virem acidentalmente a se expor ao dito produto. Solicita-se também que a empresa informe se pretende orientar e estabelecer procedimentos a serem adotados pelos profissionais de saúde animal expostos acidentalmente durante o processo de vacinação (plano de contingência no Brasil). Caso existam dados sobre tais ocorrências acidentais no uso do produto em outros países, favor informar.
- 3) Solicita-se que a empresa informe a eficácia do produto, com dados numéricos sobre resposta imune efetiva e a proteção vacinal em cães, uma vez que a relação benefício/risco, inclusive sobre os efeitos negativos e tolerância em cães, não está clara no processo apresentado.
- 4) Informar dados sobre aprovações e histórico de utilização do produto em outros países."

Em resposta, a instituição encaminhou os seguintes documentos (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)
- Anexo III- Referência bibliográficas
- Anexo IV - Modelo de orientações para uso do aplicador (CONFIDENCIAL)
- Anexo V - Informações de licença no país de origem (CONFIDENCIAL)
- Anexo VI - Dados globais de farmacovigilância (CONFIDENCIAL)

3. PARECER:

A requerente enviou resposta à diligência em 21/01/2022, com os documentos apontados acima.

Sobre as questões solicitadas como diligência pela Comissão

"1) Solicita-se que a empresa relate os precedentes de que tenha conhecimento de vacinas de DNA liberadas comercialmente no mundo para aplicação em animais e que possuam o cassete de expressão do gene de resistência à canamicina no produto final."

A requerente respondeu no ofício (9275314):

"R- Os dados de literatura relatam o uso do plasmídeo pVAX1 (Invitrogen), o qual apresenta o gene de resistência à Canamicina (Iezzi et al, 2012 – Anexo III). Desta forma, esta empresa também esclarece que a matéria prima original, identificada como V01-GS-0800, 09/01/00, foi fornecida pelo Memorial Sloane Kettering Cancer Center (MSKCC, Nova Iorque), Nova Iorque) à Merial, Inc. (atual Boehringer Ingelheim Animal Health USA Inc., Licença n.º 298, Atenas, Geórgia), para preparação de uma Master seed (MS). O

organismo hospedeiro foi uma estirpe de E. coli (Epicurian Coli XL- 1 Blue) originário do Stratagene (Catálogo nº 200236, Lote nº 0890237). Informamos que a V01-GS-0800 foi preparada pela MSKCC em condições de GMP, em conformidade com os requerimentos do FDA. Por fim, esclarecemos que não foram notificados erros de vacinação humana, ou descobertos precedentes de conhecimento de vacinas de DNA liberadas comercialmente no mundo, para uso em animais ou humanos, apresentando o cassete de expressão do gene de resistência à Canamicina, que demonstre preocupação com o uso do produto em questão."

Comentário: A referência bibliográfica apontada no anexo III (Iezzi et al.) afirma que o plasmídeo pVAX1 contém gene de resistência à canamicina e atende os requirements do FDA como vetor para ser usado em pacientes.

"2) Solicita-se que a empresa informe qual o uso pretendido na recomendação do produto final, se profilático também ou se apenas terapêutico. A empresa não discorre de forma suficiente com evidências sobre possíveis consequências da aplicação acidental do produto em humanos e o uso pretendido impacta na probabilidade de humanos virem acidentalmente a se expor ao dito produto. Solicita-se também que a empresa informe se pretende orientar e estabelecer procedimentos a serem adotados pelos profissionais de saúde animal expostos acidentalmente durante o processo de vacinação (plano de contingência no Brasil). Caso existam dados sobre tais ocorrências acidentais no uso do produto em outros países, favor informar."

A requerente respondeu no ofício (9275314):

"Esclarecemos que a vacina bioterapêutica em questão é um DNA de plasmídeo altamente purificado, indicada para a imunização terapêutica de cães diagnosticados com melanoma, sem qualquer indicação profilática para animais que não foram diagnosticados com a afecção supracitada. Após a injeção com Oncept® - Vacina de DNA contra melanoma canino, o DNA de plasmídeo é absorvido pelas células musculares do cão, que então expressam a proteína tirosinase humana. O uso da tirosinase humana em cães é baseado no princípio da vacinação xenogênica, conforme descrito por Wang (1999) e Browne (1999). A proteína tirosinase humana é aproximadamente 85% homóloga à tirosinase canina, o que resulta em uma heterologia suficiente para estimular uma resposta imune no cão em relação à proteína humana, fornecendo assim uma homologia suficiente para que a resposta imune reconheça a proteína tirosinase canina, que é super-expressa em células de melanoma. A fim de auxiliar na análise deste órgão, encaminhamos no Anexo IV, o modelo de instruções de uso do dispositivo de aplicação VetJet™, o qual também foi patenteado para ser comercializado junto com a vacina Oncept®. Desta forma, esclarecemos que o aplicador em questão oferece segurança para o médico-veterinário, o qual será orientado via bula a entrar em contato com a empresa em caso de acidentes no momento de aplicação, para que o caso seja tratado em concordância com todos os procedimentos vigentes de farmacovigilância."

"3) Solicita-se que a empresa informe a eficácia do produto, com dados numéricos sobre resposta imune efetiva e a proteção vacinal em cães, uma vez que a relação benefício/risco, inclusive sobre os efeitos negativos e tolerância em cães, não está clara no processo apresentado."

A requerente respondeu no ofício (9275314):

R- "Esclarecemos que, baseado no Estudo 05-171 (**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."

"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. Em relação ao benefício/risco, informamos que o melanoma canino maligno, na maioria dos casos, acarreta óbito, devido às complicações relacionadas à metástase, ou seja, o prognóstico do melanoma maligno é ruim e a taxa de sobrevivência de um ano é inferior a 10% dos casos (DAHME e WEISS 1989; STEPHEN et al.,

1998). No momento de desenvolvimento do produto em questão, foi conduzido um estudo à campo, com o objetivo de avaliar a segurança da vacina, em cães diagnosticados com melanoma oral (espécie alvo). Ante ao exposto, a fim de subsidiar a avaliação por este órgão, apresentamos no Anexo IV, os dados de literatura científica atualizados, os quais corroboram com os resultados de segurança avaliados no estudo, em espécie alvo, do produto em questão. DAHME, E.; WEISS, E., Anatomia Patológica Especial Veterinária. Editora Acribia SA, p. 458, 1989. STEPHEN.J. BICHARD; ROBERT. G. SHERDIG: Clínica de Pequenos Animais (Manual Saunders). São Paulo: Ed. Roca. A 1998, p. 1075."

Como resposta ao Relator 2, a requerente declarou também:

"Esclarecemos que, ao longo dos últimos anos, diversos artigos foram publicados, relatando a segurança da vacina denominada Oncept® - Vacina de DNA contra melanoma canino, em animais ao redor do mundo. Turek, 2020, em um estudo com 131 cães tratados com Oncept® concluiu que não somente houve benefício do tratamento multimodal, incluindo o Oncept, mas também que o perfil de eventos adversos estudados confirmou que o produto Oncept® é seguro, e com baixo risco de complicações menores, em cães acometidos com melanoma maligno. Ainda, McLean, 2015 demonstrou que o uso de uma combinação de excisão cirúrgica com a vacinação com Oncept®, em 38 cães com melanoma maligno aumentou significativamente o tempo de sobrevivência dos mesmos. Desta forma, ante ao exposto, apresentamos no **Anexo III**, as últimas informações sobre o estado da arte, conforme solicitado por este órgão. A fim de subsidiar as informações fornecidas até este momento pela Boehringer Ingelheim, também encaminhamos no Anexo VI, os dados de farmacovigilância do produto, emitidos pelos experts globais da Boehringer Ingelheim."

"Informamos que, no momento de desenvolvimento do produto em questão, foi conduzido um estudo à campo, com o objetivo de avaliar a segurança da vacina, em cães diagnosticados com melanoma oral (espécie alvo). O Relatório 04-080 (**Anexo V**) determinou a segurança da administração de Oncept® - Vacina de DNA contra melanoma canino, em cachorros diagnosticados com melanoma oral, baseando-se nas reações sistêmicas e locais, após a aplicação. Nenhum dos animais desenvolveu reações adversas sistêmicas que exigiram uma intervenção veterinária durante o período imediato de observação após a vacinação. As reações adversas locais foram limitadas a dor leve a moderada no local de injeção, além de incidências isoladas de formação de pápulas locais. Desta forma, conclui-se que a vacina de DNA contra o melanoma oral produzida pela Boehringer Ingelheim é segura para a aplicação em cães afetados pelo melanoma oral canino."

Eficácia

Comentário: Atherton et al. relata média de sobrevida de 389 dias no grupo controle, 569 dias para o tratamento (Pág. 22).

Relata dados controversos de eficácia (Pág. 23).

Relato como terapia adjuvante (Pág. 29 do documento .pdf do anexo III)

Pág. 36 Universidade de Utrecht

Pág. 50 (Verganti et al.) relata benefício como tratamento paliativo (8/13 mostraram resposta)

McLean et al. / Estudo da África do Sul reporta benefício da combinação entre cirurgia de excisão e vacinação terapêutica. Média de sobrevivência: 19 meses: 8 meses controle.

Turek et al. (Pág. 70 do documento .pdf do anexo III) Artigo de 2019 conclui pelo benefício da vacinação com o OGM. Estudo com 131 animais. O resultado parece variar dependendo do estágio da doença (Pág. 75 do documento .pdf do anexo III). Estudo observacional sem grupo controle.

Conclui-se que o consenso da literatura é que os indícios apontam o aumento de sobrevida dos cães.

Segurança

Há dados de segurança nos anexos II e V.

"4) Informar dados sobre aprovações e histórico de utilização do produto em outros países."

A requerente respondeu no ofício (9275314):

Informamos que a vacina bioterapêutica Oncept - Vacina de DNA contra melanoma canino possui registro de comercialização nos seguintes países: Austrália, Canadá, Malásia, 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.

Comentário:

A requerente enviou o anexo VI com dados globais de farmacovigilância, que monitoram a ocorrência de eventos adversos em cães vacinados.

O anexo VI reporta então dados globais de farmacovigilância na comercialização da ONCEPT entre junho de 2007 e novembro de 2021.

A requerente define efeito adverso, em tradução livre como *"qualquer observação em animais, considerada relacionada ao produto ou não, que seja desfavorável e não intencional e que ocorra após qualquer uso do produto veterinário (off-label e on-label usos). Estão incluídos eventos relacionados a uma suspeita de falta de eficácia esperada (LOE) de acordo com a rotulagem aprovada ou reações nocivas em humanos após exposição a um medicamento veterinário (VMP)"*.

De um total de 192.618 mil doses aplicadas, houve 184 notificações de efeitos adversos relacionados à segurança (incidência de 0,102794%). Sendo os efeitos adversos de ocorrência incomum (32 mortes, letargia, anorexia, etc).

Houve 36 notificações de suspeita de falta de eficácia, com incidência de 0,018690 %.

Conclusão

A questão da eficácia, que parece guardar controvérsia na literatura dependendo do parâmetro analisado (tempo de sobrevivência, etc) ou estágio da doença. Todavia, a controvérsia não pode ser dirimida sem um estudo controlado, duplo cego, randomizado. A própria literatura que levanta óbices à eficácia do produto se baseia também em estudos observacionais. Portanto, conclui-se que no momento o consenso possível é que há aumento de sobrevivência dos cães vacinados.

Considera-se que a vacina é segura, observando o conjunto de dados informados, principalmente o anexo VI.

Todavia, o anexo VI reporta que foram vendidas 28 doses no Brasil ("doses sold"), motivo pelo qual é necessário consultar o encaminhamento da CTNBio em relação a esse aspecto que foi esclarecido pela empresa no documento 9758016.

A requerente também informa nas disposições finais que submeterá o plano de monitoramento após o deferimento da solicitação de liberação comercial.

Conclui-se pelo encaminhamento de recomendação do deferimento da solicitação da requerente.

Diante de todas as informações apresentadas, incluindo aquelas presentes na resposta aos questionamentos da diligência, a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio deliberou

pelo **DEFERIMENTO** de Liberação Comercial da Vacina Oncept - Vacina de DNA contra melanoma canino, uma doença progressiva fatal de cães.

Dr. Paulo Augusto Vianna Barroso
Presidente da CTNBio



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Augusto Vianna Barroso, Presidente da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança**, em 20/09/2022, às 16:08 (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 **10437389** e o código CRC **AD5CE7D0**.

Referência: Processo nº 01245.009850/2021-04

SEI-CTNBio - Membros nº 10437389