



SUBMISSÃO DO CENTRO AFRICANO DE BIODIVERSIDADE AO REGISTRADOR:

**ORGANISMOS GENETICAMENTE
MODIFICADOS EM RELAÇÃO AOS
PEDIDOS DE IMPORTAÇÃO E LIBERAÇÃO
DE ENSAIOS CLÍNICOS DE VACINA
AZD1222 (CHADOX1 NCO-V-19) PARA A
COVID-19**

DRA EVA SIRINATCHI, CIENTISTA INDEPENDENTE DE BIOSSEGURANÇA E
MARIAM MAYET, DIRETORA EXECUTIVA DO CENTRO AFRICANO PARA A
BIODIVERSIDADE, PREPARARAM ESTA SUBMISSÃO.

9 DE JUNHO DE 2020

O Centro Africano para a Biodiversidade (ACB) é uma organização de pesquisa e defesa da soberania alimentar e agro ecologia na África, com foco na biossegurança, sistemas de sementes e biodiversidade agrícola. A organização está empenhada em dismantlar as desigualdades e em resistir à expansão corporativa-industrial nos sistemas alimentares e agrícolas da África. A ACB foi criada em 2004 e, desde então, tem apresentado consistentemente objeções ao Registrador: OGMs na África do Sul em numerosas aplicações de OGMs para diversos usos, em relação a diversas culturas de alimentos e fibras. Também fez submissões relativas a vacinas contra o HIV transgênico em 2009.

Agradecemos ao Registrador por trazer o edital, que foi publicado no Sunday Times de 10 de maio de 2020, ao nosso conhecimento por e-mail no dia 26 de maio de 2020. Mas para este e-mail, não tínhamos conhecimento sobre estes ensaios. A ACB compartilhou esta notícia imediatamente com movimentos sociais na África do Sul, assim como nas mídias sociais. Agradecemos ainda ao Departamento de Agricultura por agilizar nosso acesso às informações para o pedido de importação e liberação de ensaios.

Nesta submissão, tratamos principalmente do pedido de aprovação para liberação da vacina ChAdOx1 nCoV-19 para ensaios da fase clínica I/II em 2 800 adultos saudáveis e HIV positivos durante 12 meses.

Como uma comunidade global, estamos unidos em nosso senso comum de urgência para encontrar soluções de longo prazo para salvar vidas à atual pandemia. Enquanto o mundo trabalha em tratamentos eficazes a serem desenvolvidos o mais rapidamente possível, queremos enfatizar que isto não deve vir à custa dos mais altos padrões de segurança, eficácia, transparência e ética na pesquisa clínica. Com qualquer tratamento, seja ele um medicamento ou uma intervenção não terapêutica, tais tratamentos devem ser concebidos como um bem público, com pleno acesso às informações que sustentam qualquer projeto e seu progresso através das etapas de pesquisa até a aprovação clínica.

A integridade científica no momento de uma pandemia é mais do que nunca necessária para garantir a confiança na segurança e eficácia dos tratamentos futuros que se seguirão. A urgência necessária para resolver a crise do coronavírus já pressionou os padrões de integridade da pesquisa¹, com a enchente de artigos de "pesquisa" pré-impresos e não revisados. Isto tem tido implicações diretas nas decisões políticas, com os ensaios da Organização Mundial de Saúde sendo encerrados e depois reintegrados após a retração das

1 <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/06/08/assuring-research-integrity-during-a-pandemic/>

publicações de baixa qualidade sobre os ensaios de medicamentos². A falta de transparência também diminuiu a confiança nas respostas governamentais em nações como o Reino Unido¹, onde a vacina em discussão foi desenvolvida, ameaçando a adesão do público aos conselhos do coronavírus e à política de saúde e segurança. Com o programa de Oxford descrito como estando passando por um "programa de desenvolvimento clínico muito agressivo"³, insistimos que a plena participação pública no processo decisório, como definido na Lei de Organismos Geneticamente Modificados da África do Sul em particular e seu regime legal que rege os procedimentos administrativos justos em geral, não seja sacrificada.

PREOCUPAÇÕES COM A REDAÇÃO DE INFORMAÇÕES CONTEXTUAIS E DE SEGURANÇA CRUCIAIS NA APLICAÇÃO

Com esse contexto em mente, levantamos várias preocupações em relação à aplicação da vacina da Universidade de Oxford na África do Sul. Observamos que informações-chave relativas à segurança foram redigidas como "informações comerciais confidenciais", tornando impossível para o público avaliar os riscos de experimentar um tratamento que de fato deveria estar a serviço do público. Isto é particularmente preocupante dado que a vacina proposta é assumida como um bem público global.

Em várias seções do pedido de liberação de ensaios, não é dada nenhuma informação importante, ou uma entrada muito breve com valor informativo duvidoso é seguida por uma inserção padrão - "[Informações Confidenciais Eliminadas de acordo com a seção 68 da Lei de Promoções de Acesso à Informação, 2000]".

Na maioria dos casos, é mais do que difícil entender por que isso é praticado. Um bom exemplo disso é apresentado na PARTE I, 2 "Breve descrição do OGM", pois: O protocolo completo para construção e produção do ChAdOx1 nCoV-19 é dado em várias fontes e artigos abertos, entre eles o artigo chave de van Doremalen et al. (2020), onde a vacina foi testada pela primeira vez em macacos de laboratório (ver Van Doremalen, N, Munster VJ et al. *ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques*. bioRxiv pré-impressão doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.093195>. Esta versão foi postada em 13 de maio de 2020).

Redação da informação é repetida para seções sobre saúde humana, onde informações sobre toxicidade (Seção 8.1.2 (a)) e alergenicidade (Seção 8.1.2 (b)) para humanos e animais; assim como outras seções sobre capacidade de sobrevivência no ambiente (Seção 4.5); capacidade

² <https://www.sciencemag.org/news/2020/06/two-elite-medical-journals-retract-coronavirus-papers-over-data-integrity-questions>

³ <https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2020/04/23/a-close-look-at-the-frontrunning-coronavirus-vaccines-as-of-april-23>

reprodutiva (Seção 4.4); e delineamento experimental (Seção 7.5) foram redatadas.

A aplicação também tem uma lamentável falta de referências na literatura para fundamentar as alegações de saúde e segurança do ecossistema. Isto torna muito difícil avaliar algumas das alegações. Finalmente, não conseguimos encontrar nenhum relato por escrito dos resultados da fase I/II do Reino Unido, um ensaio cego, randomizado e controlado por placebo para investigar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina, que começou em março de 2020, com data prevista de conclusão em maio de 2021. Tais informações são fundamentais para determinar o progresso para as próximas fases da investigação clínica, e ainda não está claro por que tais informações não seriam apresentadas no pedido que está sendo disponibilizado para escrutínio público.

QUAL É A VACINA QUE ESTÁ SENDO TESTADA?

A vacina que está sendo desenvolvida é denominada AZD1222 (anteriormente conhecida como ChAdOx1 nCoV-19). Ela foi desenvolvida na Universidade de Oxford e é produzida em parceria entre o Instituto Jenner da Universidade de Oxford e o fabricante farmacêutico italiano Advent Srl. A Universidade de Oxford formou uma parceria com a AstraZeneca, uma multinacional farmacêutica e biofarmacêutica britânico-sueca, sediada na Inglaterra, para o desenvolvimento, fabricação em larga escala e distribuição potencial da vacina.

A vacina envolve o uso de um adenovírus chimpanzé que foi geneticamente modificado para remover os elementos genéticos necessários para que ele se reproduza dentro das pessoas. Ela foi então modificada para produzir o pico do coronavírus (S) como o antígeno que é projetado para invocar uma resposta de anticorpos protetores contra o vírus ao ser infectado.

Os vetores virais ChAdOx1 têm sido usados para desenvolver vacinas investigativas contra vários patógenos, incluindo um coronavírus intimamente relacionado que causa a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). Os cientistas rapidamente adaptaram a plataforma ao SAR-CoV-2 quando surgiram os primeiros casos de COVID-19. Testes foram conduzidos até agora no Reino Unido, e mais estão planejados para o Quênia (como estabelecido na aplicação), bem como para o Brasil e os Estados Unidos 4.

COMENTÁRIOS SOBRE A EVIDÊNCIA DE EFICÁCIA

Estudos preliminares foram realizados para fornecer dados para que os testes clínicos pudessem ser iniciados. Uma única dose de AZD1222 protegeu seis macacos rhesus da pneumonia causada pelo vírus, de acordo com o National Institutes of Health scientists e colaboradores da Universidade de Oxford. Os pesquisadores postaram seus dados no servidor de pré-impressão bioRxiv. Os resultados ainda não foram revisados, mas estão sendo

⁴ <http://www.ox.ac.uk/news/2020-06-04-brazilian-health-regulatory-agency-approves-trial-oxford-covid-19-vaccine>

compartilhados para auxiliar a resposta da saúde pública à COVID-19. Com base nestes dados, um ensaio Fase 1 da vacina candidata começou em 23 de abril em voluntários saudáveis no Reino Unido (ver van Doremalen, N, Munster VJ et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. bioRxiv pré-impressão doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.093195>. Esta versão foi publicada em 13 de maio de 2020).

O estudo van Doremalen afirma mostrar "que a vacina vetorial ChAdOx1 nCoV-19, codificando a proteína da espícula do SARSCoV-2, é imunogênica em camundongos, provocando uma resposta humoral robusta e mediada por células"

No entanto, inúmeras reações de especialistas⁵ ao estudo com macacos expressam dúvidas e preocupações sobre a potencial eficácia da vacina que, embora prevenindo pneumonia em todos os macacos, não impediu que todos desenvolvessem sintomas. O mais crucial é que ela não reduziu a carga viral nos narizes dos animais, sugerindo que os indivíduos vacinados ainda seriam contagiosos.

Jonathan Ball, Professor de Virologia Molecular da Universidade de Nottingham, declarou recentemente:

“Se isto representa um vírus infeccioso e uma coisa semelhante ocorre em humanos, então as pessoas vacinadas ainda podem ser infectadas, derramando grandes quantidades de vírus que podem potencialmente se espalhar para outros na comunidade. Se as pessoas mais vulneráveis não forem protegidas pela vacina no mesmo grau, então isso as colocará em risco. Portanto, a eficácia da vacina em populações vulneráveis e o potencial de disseminação do vírus em pessoas vacinadas precisa de um monitoramento muito cuidadoso.”

Prof. Eleanor Riley, Professora de Imunologia e Doenças Infecciosas da Universidade de Edimburgo, também afirmou⁵:

Enquanto a vacina induziu anticorpos neutralizantes e os animais vacinados apresentaram sintomas clínicos menos graves que os animais não vacinados (bons), os títulos de anticorpos neutralizantes foram baixos e insuficientes para prevenir a infecção e - o que é importante - insuficientes para prevenir a disseminação de vírus nas secreções nasais (preocupante). Se resultados semelhantes fossem obtidos em humanos, a vacina provavelmente forneceria proteção parcial contra doenças no receptor da vacina, mas seria improvável que reduzisse a transmissão na comunidade em geral"

⁵ <https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-preprint-on-the-chadox1-ncov-19-vaccine-and-sars-cov-2-pneumonia-in-rhesus-macaques/>

COMENTÁRIOS SOBRE A ESCOLHA DOS PROCEDIMENTOS DE TESTE

Infelizmente, parece haver uma falta de protocolos para lidar com o potencial de disseminação de vírus contagiosos, e protocolos para distinguir entre RNA infeccioso e não infeccioso. Os pacientes só serão testados para o vírus quando apresentarem dois ou mais sintomas. Isso significa que não saberemos se eles são contagiosos ou não?

Ademais, a primeira linha de defesa mais crítica contra a infecção pelo SAR-CoV-2 é a imunidade local sobre as mucosas do trato respiratório. Este fato não é refletido nesta aplicação, nem no artigo publicado sobre os experimentos com macacos. No que diz respeito à segurança, também não parece haver métodos incluídos no estudo para avaliar a ameaça do Aprimoramento Dependente de Anticorpos [Antibody Dependent Enhancement] (ADE). Portanto, é surpreendente que métodos para avaliar se isto aparece nos participantes do estudo não estejam incluídos na aplicação.

Finalmente, o vírus da vacina expressa a proteína S completa. Seria interessante ouvir a reação do requerente à declaração de Yong et al:

"Os candidatos à vacina contra SARS-CoV foram inicialmente desenvolvidos com base na proteína S de comprimento total. No entanto, estas vacinas foram posteriormente demonstradas para induzir anticorpos não neutralizantes que não preveniam a infecção, e os animais imunizados não foram protegidos do desafio viral, ao invés disso, eles experimentaram efeitos adversos como aumento da hepatite, aumento da morbidade, e respostas inflamatórias mais fortes.
(Yong et al. *Frontiers in Microbiology*, August 2019, volume 10, artigo 1781)

COMENTÁRIOS SOBRE REIVINDICAÇÕES DE SEGURANÇA

Conforme mencionado acima, lamentavelmente, algumas das informações sobre a segurança da vacina foram eliminadas como informações comerciais confidenciais (CBI), deixando as alegações de segurança sem fundamento.

A principal preocupação é a alegação de que a vacina é segura, pois é replicante-defectiva. Embora algumas das informações fornecidas sobre a capacidade reprodutiva tenham sido eliminadas como informações confidenciais, as informações disponíveis afirmam que:

"O vetor viral ChAdOx1 (AdvY25) é deficiente em replicação, pois a região essencial do gene E1 - que é essencial para a replicação viral - foi deletada". O vírus é incapaz de se replicar dentro de animais vacinados ou humanos".

No entanto, isto não é, de forma alguma, prova de segurança, como evidenciado pelo próprio sistema de produção de vacinas. O vírus da vacina defeituosa pode se replicar em células humanas HEK 293 porque é resgatado pelo adenovírus humano 5 E1 lócus sendo inserido nesta linha celular para substituir o gene perdido que foi removido da vacina viral. Os requerentes são encaminhados a vários artigos revisados por pares onde os adenovírus E1 eliminados foram resgatados por infecções duplas com outro adenovírus competente. Como os adenovírus circulam comumente na maioria das espécies animais que foram investigadas, esta é uma questão de preocupação tanto para a saúde humana quanto animal. Portanto, não se justificam as repetidas alegações de que os efeitos adversos são "nulos". A transmissão interespecies de adenovírus não é um fenômeno desconhecido (ver, por exemplo, Wevers et al. *Journal of Virology* 85: 10774-10784, 2011).

Finalmente, buscamos maior atenção para as afirmações da Seção 4 que, "Não se sabe que os adenovírus símio causam doenças patológicas em humanos..." sem qualquer referência a um trabalho que demonstre isso sendo fornecido. Além disso, há artigos revisados por pares mostrando maior prevalência de anticorpos reativos cruzados para adenovírus de chimpanzés e outros primatas não humanos do que aqueles aqui lançados (ver, por exemplo, McCoy et al. *Journal of Virology* 81: 6594-6604, 2007).

O PAPEL DA PARTICIPAÇÃO PÚBLICA NO PROCESSO DE TOMADA DE DECISÃO

Considerando o envolvimento de cidadãos sul-africanos neste ensaio, instamos que o Conselho Executivo: Ato OGM, exija que o requerente aborde as preocupações e comentários levantados acima para garantir a integridade deste ensaio e a proteção dos participantes do ensaio, alguns dos quais também serão HIV positivos. Não está claro como as complicações de saúde serão tratadas após o período de estudo de 12 meses.

Instamos o CE a assegurar que o requerente garanta a total divulgação dos dados e informações de segurança ao público para que possamos exercer nossos direitos à justiça administrativa.

Adicionalmente, o público tem o direito à tomada de decisões administrativas justas e o direito à participação democrática. Nós somos da opinião respeitosa de que esses direitos do público não podem ser considerados defendidos a menos que haja participação plena e significativa do público e que a tomada de decisões seja feita de forma processual justa, aberta e transparente. A este respeito, instamos fortemente o CE a criar um painel independente composto por especialistas multidisciplinares para conduzir um processo aberto e transparente para assistir o CE na revisão deste pedido e para conduzir audiências públicas de forma aberta e transparente, sobre as preocupações levantadas nesta apresentação e que podem ser levantadas por outros setores da sociedade sul-africana, on-line ainda em junho de 2020.