



Esclarecimentos L-Asparaginase

Câmara dos Deputados
Maio de 2017



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Hospitais recebem recursos federais para adquirir medicamentos e assegurar tratamento oncológico

- Os **hospitais são responsáveis pela aquisição**, prescrição e fornecimento dos medicamentos oncológicos
- **Valor repassado pelo Ministério da Saúde** para o procedimento quimioterápico inclui o fornecimento dos medicamentos (Bloco de Média e Alta Complexidade - MAC)
- Neste caso, **o MS passou a adquirir, a pedido da Sobope**, em face do desabastecimento do mercado brasileiro.
- Sendo assim, **o MS passou a pagar em duplicidade**, já que manteve o valor repassado pelo procedimento, que inclui também a L-Asparaginase

A aquisição e o fornecimento da L-Asparaginase, utilizada no tratamento da leucemia linfóide aguda, sempre foi de responsabilidade dos hospitais.

Até 2013, os hospitais utilizavam recursos federais para adquirir L-Asparaginase diretamente da Bagó

ANTES DE 2011

Os hospitais adquiriam o medicamento **do Laboratório Bagó, que detinha o registro no Brasil** de L-Asparaginase com o nome comercial Elspar, fabricada pela Merck Sharp & Dohme (MSD).

DE 2011 A 2013

A aquisição continuava a ser feita com a Bagó, agora, sob o mesmo nome Elspar, porém com a L-Asparaginase produzida pela Lundbeck INC e OSO Biopharmaceutical.

Associação de pacientes alerta Ministério da Saúde sobre dificuldade dos hospitais em adquirir a L-Asparaginase

JANEIRO DE 2011: A Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) alerta sobre a suspensão da fabricação do **Elspar** (Merck Sharp & Dohme), comercializada pela Bagó. O produtor desativaria a linha de produção do medicamento.

JANEIRO DE 2011: A Bagó informa à Anvisa “que está fornecendo a medicação para todos os pacientes que necessitem de tratamento, e que está verificando a disponibilidade de medicação substituta para registro no Brasil”.

DEZEMBRO DE 2012: Bagó informa a suspensão da comercialização do **Elspar** no Brasil e diz que só teria quantidade para abastecer o país por até seis meses.



Laboratórios Bagó do Brasil



Rio de Janeiro, 21 de dezembro de 2012.

ELSPAR® (asparaginase) Suspensão da comercialização do produto

Prezada Dr (a),

LABORATÓRIOS BAGÓ DO BRASIL, presente em 19 países, tendo como principal objetivo servir a classe médica e pacientes com excelência, dedicando especial atenção ao padrão de qualidade de seus produtos, informa a suspensão da comercialização do produto **Elspar**® no Brasil, por motivos técnicos inerentes a fabricação do produto, fato este de conhecimento da Autoridade Sanitária Brasileira - ANVISA.

Cumprindo o nosso lema: “*Ética a Serviço da Saúde*”, adotamos a medida de fornecer o produto **Elspar**® para atender o mercado, por até 06 meses e seguimos trabalhando na busca de um produto substituto para colocação no mercado brasileiro, no entanto, este não é um fato garantido.

Soboype informa dificuldade de aquisição da L-Asparaginase e pede compra centralizada pelo governo



Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica

São Paulo, 22 de janeiro de 2013.

REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA

Desabastecimento da L-Asparaginase

Foi realizada em caráter de urgência uma reunião na sede da SOBOPE para discussão do desabastecimento da L-Asparaginase.

A SOBOPE, junto com outras sociedades médicas e órgãos do Ministério da Saúde, participou de um grupo de trabalho sobre medicamentos oncológicos em risco de desabastecimento. Este grupo apresentou uma lista de sugestões que, a nosso ver, deve ser implantada em caráter emergencial.

Trata-se de uma medicação fundamental no tratamento da LLA da infância, adolescência e adultos, além de ser usada em alguns tipos de linfomas.

Diferente do que foi declarado pelo Laboratório que comercializa a medicação no Brasil, a droga já está faltando em diversos serviços do país.

Após ampla discussão resolveu-se encaminhar um documento com as seguintes proposições:

- 1) A SOBOPE, junto com a Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH), Associação da Medula Óssea (AMEO), Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), Confederação Nacional de Instituições de Apoio e Assistência à Criança e Adolescente com Câncer (CONIACC), gostariam de participar da discussão e deliberação junto ao Ministério da Saúde, quanto as medidas emergenciais a serem tomadas.

JANEIRO DE 2013: A Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (Soboype) alerta para o fato de o medicamento estar em falta em diversos países do mundo

Soboype pede que o Ministério da Saúde adquira, em caráter emergencial, a importação do medicamento e distribua aos Hospitais públicos e privados, até a normalização da situação

Diante da emergência, Anvisa aprova autorização para importação excepcional da Aginasa (MEDAC)



MARÇO DE 2013: Bagó já importava, sob autorização especial da Anvisa, a Aginasa/Medac. Bagó também pede à Anvisa prioridade para registro deste produto e solicita à CMED revisão de preço

MAIO DE 2013: Ministério da Saúde realiza a **primeira compra centralizada da Aginasa/Medac**, fornecida pela Bagó para abastecer os hospitais até dezembro de 2014 (com termo aditivo em setembro)

JULHO DE 2013: Envio da **Aginasa/Medac** aos hospitais

Bagó informa que a importação da Aginasa/Medac somente poderá ser ofertada até 2014

JANEIRO DE 2014:

Como alternativa, oferece uma L-Asparaginase recombinante, que utiliza outra tecnologia de produção

A ***Asparaginase Recombinante*** seria uma alternativa da Bagó para evitar o alto custo da Peg-Asparaginase



Laboratórios Bagó do Brasil



Rio de Janeiro, 23 de janeiro de 2014.

Comunicado ao Ministério da Saúde

Aginasa (L-asparaginase)
Importação, distribuição e comercialização

Prezados Srs.,

LABORATÓRIOS BAGÓ DO BRASIL, presente em 19 países, tendo como principal objetivo servir a classe médica e pacientes com excelência, informa que a importação da L-Asparaginase para o Brasil (Aginasa), o qual fornecemos ao Ministério da Saúde durante o ano de 2013, somente poderá ser fornecida durante o ano de 2014, pois o fabricante do Princípio Ativo no Japão, encerrará as atividades para a fabricação deste ativo. Como característica da Bagó, estamos antecipando a situação de maneira a garantir que em 2015 o mercado não sofra com o desabastecimento, e vem apresentar uma solução ao problema.

Em uma ação conjunta com o detentor do produto na Alemanha, a Medac, Laboratórios Bagó do Brasil, traz para nosso país um produto de qualidade igual ou superior ao anterior L-Asparaginase. É a *Asparaginase Recombinante*.

Através desta ação afirmamos o nosso compromisso de dedicação na obtenção de um medicamento substituto, garantindo e dedicando especial atenção ao padrão de qualidade já demonstrado no produto Aginasa.

Cumprindo o nosso lema: "Ética a Serviço da Saúde", aproveitamos esta oportunidade para informar que a *Asparaginase Recombinante* está sendo apresentada de maneira a substituir a L-Asparaginase e evitar o alto custo da Peg-Asparaginase, por ter um custo intermediário entre estas opções. Desta maneira, reiteramos nosso compromisso com

Bagó diz que uso de L-Asparaginase por 30 anos dispensa necessidade de estudos clínicos

JUNHO DE 2014: Anvisa pede que Bagó apresente estudos de estabilidade, pré-clínicos e clínicos) para análise de registro definitivo da **Aginasa/Medac**

Bagó afirma que utilização do medicamento por 30 anos o referenda para o uso e pede “fé e testemunha” que a **ausência de estudos não influencia “a qualidade, eficácia e segurança do produto”**.

Bagó

Laboratórios Bagó do Brasil

Ética a Serviço da Saúde



Entendemos o requerimento técnico da ANVISA, porém, não há possibilidade de cumprimento neste momento, considerando que este estudo dura de 5 à 10 anos para ser concluído.

O produto Aginasa possui mais de 30 anos no mercado mundial, salvando vidas de milhões de pacientes portadores de LLA.

Atendendo a pedidos de esclarecimentos, solicitamos vosso apoio técnico, sendo prescritores e conhecedores da Aginasa (L-asparaginase), para dar fé e testemunha que a carência destes requisitos não influenciam a qualidade, eficácia e segurança do produto.

Temos o compromisso em não descansar, nem tampouco desistir, para manter o tratamento e salvar a vida das nossas crianças brasileiras, portadoras de LLA.

Há ciência coletiva de que todo o histórico de Farmacovigilância da Aginasa (L-asparaginase) vem relatando a realidade do produto, comprovando eficácia e segurança e reafirmando o produto como droga de primeira escolha.

Colocamo-nos a disposição para maiores esclarecimentos.

Um abraço,

Manuel Fernando Loaiza
Presidente
Laboratórios Bagó do Brasil S/A

SUS

MINISTÉRIO DA
SAÚDE

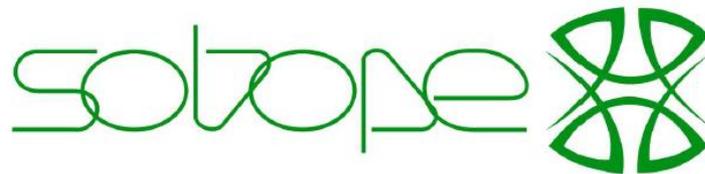
BRASIL
GOVERNO FEDERAL

SoboPe referenda dispensa de estudos clínicos e aponta eficácia consolidada da L-Asparaginase

JULHO DE 2014: A Sobope, em ofício ao MS, reafirma posição da Bagó de dispensa de estudos para o registro da Aginasa/Medac, com base em artigos científicos datados de 1996 a 2009

OUTUBRO DE 2014: Ministério da Saúde realiza segunda compra centralizada da Aginasa/Medac, via Bagó por já ter solicitado o pedido de registro, para abastecimento até janeiro/17

JANEIRO DE 2015: Início do fornecimento



Neste momento, mediante aos dados de literatura nacional e internacional consideramos desnecessária a realização Ensaio Clínico para registro desta medicação. **através destes resultados consideramos que o não acesso aos**

Dra. Carla Renata Pacheco Donato Macedo
Presidente da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica

3

MAIO DE 2015: Anvisa reprova pedido de registro da Aginasa/Medac

RI 07/05/2015



- Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) emitido pela autoridade sanitária competente do país



Há 17 pendências, entre elas a falta de certificado de boas práticas e registro no país de origem, além de relatórios dos estudos clínicos conduzidos com a Aginasa

- Relatórios dos estudos clínicos conduzidos com o produto Aginasa®, requerido pelos Artigos 18 e 36 da Resolução RDC 55/2010.

O indeferimento do registro foi publicado no DOU nº 064, de acordo com a RE 1044, de 02/04/2015. A empresa protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa, conforme expediente nº 0344866/15-5, de 22/04/2015, o qual encontra-se aguardando análise.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Aginasa® (asparaginase).

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

A empresa Laboratórios Bagó do Brasil S.A. não apresentou, no protocolo do registro, toda a documentação requerida pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 55/2010 para a efetiva comprovação de eficácia, segurança e qualidade do produto biológico Aginasa® (L-asparaginase). Os seguintes documentos não foram apresentados pela empresa:

- Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) expedido pela Anvisa para as empresas fabricantes, requerido pelos Artigos 17 e 30 da Resolução RDC 55/2010;

documentação requerida pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 55/2010 para a efetiva comprovação de eficácia, segurança e qualidade do produto biológico Aginasa® (L-asparaginase). Os seguintes documentos não foram apresentados pela empresa:

- Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) expedido pela Anvisa para as empresas fabricantes, requerido pelos Artigos 17 e 30 da Resolução RDC 55/2010;

- Descrição dos recipientes e formas de acondicionamento do princípio ativo e do produto biológico a granel e as condições a serem mantidas para garantir a qualidade dos produtos, requerido pelo Artigo 31 da Resolução RDC 55/2010;

- Documentos requeridos no item X do Artigo 31 da Resolução RDC 55/2010 para demonstração da validação da cadeia de transporte;

- Informações sobre contaminantes e impurezas, requeridas pelo item XIV da Resolução RDC 55/2010;

- Descrição completa dos bancos de células mestre e de trabalho utilizados na fabricação do produto biológico, requerida pelo Artigo 34 da Resolução RDC 55/2010;

- Caracterização completa da substância ativa, requerida pelo Artigo 34 da Resolução RDC 55/2010;

- Descrição do processo de purificação da substância ativa após o processo fermentativo, requerida pelo Artigo 31 da Resolução RDC 55/2010;

Bagó passou a cobrar 369% a mais do preço da CMED após perder o registro de Elspar

\$

Em 2013, o preço da CMED era R\$ 81,36

O preço da Aginasa referente à última compra via Bagó foi de R\$ 381,99

Bagó recorre, mas Anvisa mantém indeferimento de registro da Aginasa/Medac

EM MARÇO DE 2016: Anvisa informa que o recurso apresentado pela Bagó “não logrou retratação do indeferimento da área técnica”

➤ **OBSERVAÇÃO:** A L-Asparaginase não consta da farmacopeia alemã

5) A empresa não apresentou o CBPF emitido pela autoridade sanitária competente do país (Japão) onde se localiza o fabricante do produto biológico a granel e do produto biológico em sua embalagem primária. No aditamento 0635535148, de 5/08/2014, foi apresentado apenas o CBPF emitido pelo

Coordenação de Instrução e Análise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos
Fone: (61) 3462-5400 /
E-mail: correc@anvisa.gov.br

NT_006_2016_NCAF
COREC/GMED
Página 2 de 4



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

autoridade Alemã para Medac Wedel, empresa responsável pela embalagem secundária do produto Aginasa. No recurso administrativo de reconsideração do indeferimento, a empresa apresenta cópia do CBPF emitido pela autoridade japonesa para o produto Hoju Plant of Kyowa Hakko Bi. Co. Ltda (datado de abril/2011) e Kyowa Hakko Kirin Co. Ltda Fuji Plant (datado de julho/2014).

6) A empresa não apresentou o comprovante de registro do produto no seu país de origem, emitido pela Autoridade Sanitária competente do Japão, uma vez que o fabricante do medicamento é a empresa Kyowa Hakko Kirin Co. Ltda. No recurso administrativo de reconsideração do indeferimento, a empresa reafirma que o produto não possui registro no país de origem. Portanto, apenas na Alemanha. Portanto, a empresa não atendeu ao disposto pelo Artigo 30 da RDC 55/2010 e pelo Artigo 18 da Lei 6360/76.

6. De posse dos motivos elencados no indeferimento e sustentados no Despacho de não retratação, não vislumbramos, tecnicamente e com base na legislação, possibilidade de reversão do indeferimento do processo. Porém, a sugestão de decisão do recurso só poderá ser confirmada após

Assessoria Jurídica contesta inexigibilidade a favor da Bagó

ABRIL DE 2016: gestão anterior do MS inicia novo processo de compra, por dispensa de licitação com cotação internacional, com justificativa de antecipação ao desabastecimento previsto para 2017

NOVEMBRO DE 2016: Em função da abertura de um novo processo, o Ministério da Saúde solicitou parecer para a consultoria jurídica sobre viabilidade de inexigibilidade

DEZEMBRO DE 2016: Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde emite parecer indicando a impossibilidade de inexigibilidade de licitação, já que havia outros fornecedores no mundo

JANEIRO DE 2017: Ministério celebrou contrato com a concorrente de menor preço da cotação internacional

Quatro empresas enviam cotação

Fabricante/Licitante	Produto biológico	Nome comercial	Farmacopeia no país de origem	Apresentou registro no país de origem?	Apresentou certificado de boas práticas no país de origem?	Registro no Brasil?	Estudos clínicos apresentados à Anvisa ou MS
Beijing/Xetley	Sim	Leuginase	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Kyowa/Quantum	Sim	Leunase	Sim	Não*	Não*	Não	Não
Medac/Bagó	Sim	Aginasa	Não	Não	Não	Não	Não
Sigma-Tau/Baxter	Sim	Oncaspar	Produto diferente do especificado no edital (PEG-Asparaginase)				

*Não foi solicitada documentação por ter apresentado preço superior ao vencedor

Leuginase tem menor preço e toda documentação exigida para importação excepcional

Beijing/Xetley entrega ao Ministério os documentos:

1. **Registro sanitário no país de origem**
2. **Certificado de boas práticas de fabricação no país de origem**

Preço da Leuginase encontra-se na média dos valores praticados internacionalmente. Na licitação, a diferença nos preços chega a mais de **R\$ 27 milhões** para oferta em um ano



Não houve pedido de impugnação do processo de compra pelos concorrentes

Empresa	Total (R\$)
Beijing/Xetley	7.683.702,60
Kyowa/Quantum	24.870.932,10
Medac/Bagó	34.778.864,40
Sigma-Tau/Baxter	327.386.253,60

Estratégia de mercado: outros medicamentos muito mais caros do que a L-Asparaginase

Empresa/ Fornecedor	Nome comercial	Substância ativa	Valor da unidade*	Valor em R\$	Total (R\$)	Percentual de aumento
Beijing/ Xetley	Leuginase	L-Asparaginase	USD 38	R\$ 125,30	7.683.702,60	-
Medac/ Bagó**	Spectrila	INN- Asparaginase	USD 582,17	R\$ 1.919,70	117.716.004,60	1.432%
Sigma-Tau/ Baxter	Oncaspar	PEG- Asparaginase	USD 1.619,10	R\$ 5.338,98	327.386.253,60	4.160%

*Conversão com base no do dia da homologação da compra L-Asparaginase: R\$ 3,2975

**Estimativa com base no preço pago pelo governo do Reino Unido / Fonte: medicinedict.com

Países que utilizam o medicamento afirmam que não há dados que contraindiquem o produto

Ministério da Saúde entrou em contato com países onde o medicamento da empresa é comercializado (Honduras, Peru, Índia, Paraguai e China). Eles informaram que **não foram encontrados dados que contraindicassem o uso do produto**

Além disso, foi realizada uma pesquisa na base de dados da Organização Mundial da Saúde, o **ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform)**, onde foram encontrados **116 artigos completos, quando a pesquisa é restringida à China**, onde o medicamento possui registro, com uso dos termos “leucemia” e “asparaginase”

JANEIRO DE 2017

- Ministério da Saúde importa, em caráter excepcional, o medicamento **Leuginase/Beijing**
- Estoque está garantido até **junho deste ano**



Distribuição do medicamento nos últimos anos

Ano	Fabricante/Fornecedor	Nome comercial	Adquirente
Antes de 2011	Merck Sharp & Dohme/Bagó	Elspar	Hospitais
2011 a 2013	Lundbeck INC e OSO Biopharmaceutical/Bagó	Elspar	Hospitais
2013 a 2016	Medac/Bagó	Aginasa	Ministério da Saúde
2017	Beijing/Xetley	Leuginase	Ministério da Saúde

Teses da reportagem

Em 2014, Sobope atestou ao MS a dispensa de estudos clínicos para aquisição de L-Asparaginase

REPORTAGEM:

“A principal crítica é a falta de estudos clínicos que comprovem a eficácia do medicamento”

CONTRAPOSIÇÃO

- ✓ No últimos três anos, o Ministério da Saúde adquiriu e distribuiu medicamento sem estudo clínico próprio, a Aginase/Bagó. Foi utilizado inclusive pelo Centro Infantil Boldrini, sem nenhuma reclamação.
- ✓ **Nenhuma das concorrentes possui estudos clínicos próprios de seus medicamentos**
- ✓ Trata-se de um medicamento utilizado há mais de 30 anos, que faz parte de um conjunto de medicamentos para o tratamento de leucemia linfóide aguda e outras neoplasias
- ✓ Todos os estudos apresentados pela Bagó, Sobope e entrevistada remontam ao período anterior ao ano de 2009, sendo que os estudos brasileiros são de antes de 2007, ou seja, não usaram Aginasa

Contraditório, Centro Infantil Boldrini também utiliza medicamento sem estudo clínico próprio

REPORTAGEM:

“O Centro Infantil Boldrini decidiu continuar importando, com recursos próprios, a asparaginase alemã”

Princípio ativo do Medac é japonês

CONTRAPOSIÇÃO

É uma ação contraditória, pois, ao mesmo tempo que cobra estudos clínicos próprios da Leuginase, utiliza um medicamento que também não possui esse tipo de pesquisa.

Um dos itens de recusa da Anvisa para o registro do produto Aginase foi a falta de estudos clínicos do produto

O Centro Infantil Boldrini recebe recursos do governo federal para o tratamento do câncer de crianças. Os recursos já contemplam a aquisição de medicamentos, inclusive de L-Asparaginase

Bagó

Laboratórios Bagó do Brasil

Ética a Serviço da Saúde



Entendemos o requerimento técnico da ANVISA, porém, não há possibilidade de cumprimento neste momento, considerando que este estudo dura de 5 à 10 anos para ser concluído.

O produto Aginase possui mais de 30 anos no mercado mundial, salvando vidas de milhões de pacientes portadores de LLA.

Atendendo a pedidos de esclarecimentos, solicitamos vosso apoio técnico, sendo prescritores e conhecedores da Aginase (L-asparaginase), para dar fé e testemunhar que a carência destes requisitos não influenciam a qualidade, eficácia e segurança do produto.

Temos o compromisso em não descansar, nem tampouco desistir, para manter o tratamento e salvar a vida das nossas crianças brasileiras, portadoras de LLA.

Há ciência coletiva de que todo o histórico de Farmacovigilância da Aginase (L-asparaginase) vem relatando a realidade do produto, comprovando eficácia e segurança e reafirmando o produto como droga de primeira escolha.

Colocamo-nos a disposição para maiores esclarecimentos.

Um abraço,

Manuel Fernando Loaliza
Presidente
Laboratórios Bagó do Brasil S/A

Soboje referenda dispensa de estudos clínicos e aponta eficácia consolidada da L-Asparaginase

REPORTAGEM:

“O Centro Infantil Boldrini decidiu continuar importando, com recursos próprios, a asparaginase alemã”



Neste momento, mediante aos dados de literatura nacional e internacional consideramos desnecessária a realização Ensaio Clínico para registro desta medicação. Através destes resultados consideramos que o não acesso aos

Dra. Carla Renata Pacheco Donato Macedo
Presidente da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica

3

Bula da Leuginase cita efeitos colaterais similares aos de outras marcas de L-Asparaginase

REPORTAGEM: Medicamento apresenta efeitos inesperados

Entrevistada: *“Essa bula é uma aberração da medicina. Pode dar loucura, alucinação, depressão. Nunca vimos”*

CONTRAPOSIÇÃO:

Embora menos comuns em crianças, os efeitos são os mesmos de outras marcas de L-Asparaginase

Efeitos neurológicos e psiquiátricos podem ser observados em até 25% dos casos

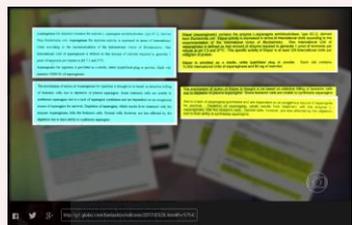
Bula Aginasa

Distúrbios no Sistema Nervoso Central como agitação, depressão, alucinação, confusão e sonolência (ligeiras alterações de consciência); Mudanças no eletroencefalograma (atividade reduzida da onda alfa, aumento da atividade da onda teta e delta), devido, possivelmente, ao excesso de amônia no organismo.

Bula Xetley

Foi raramente relatada hiperglicemia, hiperuricemia, hipertermia, psicose e toxicidade do nervo. Hiperglicemia também tem sido relatada com poliúria e sede. Cetonas são normalmente ausentes em soro e na urina ou insignificantes nestes pacientes. Esta condição geralmente responde a descontinuidade de asparaginase, o uso criterioso de fluidos intravenosos e insulina, mas às vezes poderia ser fatal. A hiperuricemia geralmente ocorre na fase inicial de administração, enquanto mais do ácido úrico é decomposto pelo ácido nucleico é libertado devido à rápida destruição de células tumorais. Isto pode resultar na nefropatia ácido úrico e insuficiência renal. Alguns doentes tiveram psicose e toxicidade do nervo consistindo de sonolência, depressão, loucura, agitação e alucinações variam de leve a grave. Raramente, semelhante à síndrome de Parkinson tenha ocorrido. Além disso, ocorreu leucopenia, supressão imune e estomatite. Raramente, sangramento foram relatados devido à hipofibrinogenemia e

Documento apresentado como bula da Leuginase trata-se de um estudo incluído em um overview



REPORTAGEM:

“Entre os documentos do processo de compra, encontramos um estudo apresentado pela Xetley sobre a eficácia da asparaginase. Três parágrafos são idênticos aos da bula de um remédio de outro laboratório”

CONTRAPOSIÇÃO:

Trata-se de um trecho de um "overview", que refere dados que se encontram na bula de Elspar e da Aginasa. É uma prática adotada nas bulas de medicamentos.



北京双鹭药业股份有限公司
BEIJING SL PHARMACEUTICAL CO.,LTD.

Clinical Overview of Asparaginase for Injection

9. Highlights of Prescribing Information of ELSPAR (asparaginase) for Injection, intravenous or intramuscular, FDA

Dados de estudo de 1972 incluído no overview são utilizados como de toxicidade da Leuginase

REPORTAGEM:

“A informação sobre a toxicidade da L – asparaginase é alarmante”

Entrevistada: *“Oito mortos em cento e cinco crianças é muito. É proibitivo”*

CONTRAPOSIÇÃO:

Os dados de mortalidade apontados na reportagem são de um **estudo** contido no **“Overview”** e referem-se a toxicidade da L-Asparaginase da Merk Sharp and Dohme (Elspar), publicado em 1972 (produto utilizado pelos hospitais até 2013) e não da Leuginase adquirida pelo Ministério da Saúde a partir de 2017

Estudo

TOXICITY OF L-ASPARAGINASE IN CHILDREN
WITH ADVANCED LEUKEMIA

VITA J. LAND,* WATARU W. SUTOW,† DONALD J. FERNBACH,‡
DANIEL M. LANE,§ AND THOMAS E. WILLIAMS||

Overview



北京双鹭药业股份有限公司
BEIJING SL PHARMACEUTICAL CO.,LTD.

Clinical Overview of Asparaginase for Injection

4. Land VJ; Sutow WW; Fernbach DJ; Lane DM; Williams TE, etc. Toxicity of L-asparaginase in children with advanced leukemia. Cancer (Philadelphia); VOL 30 ISS Aug 1972, P339-347, (REF 19).

LNBio: dados obtidos são insuficientes para comprovação estatística de diferenças quantitativas entre as amostras

REPORTAGEM:

Análise do Centro Boldrini sobre o laudo do Laboratório Nacional de Biociências (LNBio) indica que 130 vezes mais impurezas no medicamento chinês do que o medicamento Alemão

CONTRAPOSIÇÃO:

Resultado dos testes realizados pelo INCQS/Fiocruz não encontrou contaminantes que podem causar danos aos pacientes e mostra ação esperada (potência enzimática) contra o câncer

Centro Boldrini não encaminhou para LNBio o padrão de referência do produto para análise da Leuginase, comparando com a Aginase/Medac. Portanto, o resultado está prejudicado

Todos os testes comprovam que medicamento adquirido pelo Ministério é biológico

REPORTAGEM:

Produto é sintético, em produção mais simples

Entrevistada: *O próprio registro do produto ser químico, ser sintético*

CONTRAPOSIÇÃO

Todos os testes (INCQS/Fiocruz, LNBio, MS Bioworks e Bioduro) indicam que o produto é biológico



NOTA DE ESCLARECIMENTO

Campinas, 14 de abril de 2017

O Laboratório Nacional de Biociências (LNBio) e os demais Laboratórios do Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM) disponibilizam equipamentos para a comunidade científica realizar experimentos. Para utilizar a infraestrutura disponível nos Laboratórios Nacionais do CNPEM, os pesquisadores interessados enviam suas propostas de análise em um site, chamado Portal de Usuários do CNPEM. Assim, os experimentos são agendados, as análises são feitas e os dados gerados são entregues aos solicitantes, a quem compete a interpretação das informações obtidas nos experimentos. Durante o último ano, as instalações dos Laboratórios Nacionais do CNPEM realizaram, desta forma, mais de mil análises para a comunidade científica do Brasil.

Por meio deste processo de atendimento, o Centro Infantil Boldrini solicitou análise para a identificação de peptídeos (frações de proteínas) existentes em amostras de asparaginase ao Laboratório de Espectrometria de Massas, do Laboratório Nacional de Biociências (LNBio).

Os dados obtidos no LNBio demonstram que, em todas as amostras analisadas, foram detectados peptídeos originados da proteína L-asparaginase, assim como peptídeos de outras proteínas, possivelmente oriundos dos sistemas heterólogos de produção da referida enzima.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



O próprio organismo reage contra qualquer Asparaginase

REPORTAGEM:

“A presença das proteínas contaminantes provocam a produção de anticorpo e esse anticorpo destrói a Asparaginase que está lá. É uma reação antagônica àquela que eu pretendo, que é uma potencialidade de 100% da Asparaginase”.

CONTRAPOSIÇÃO:

Segundo a literatura científica:

- A presença de “proteínas contaminantes” não reduz a eficácia nem aumenta os efeitos adversos da asparaginase
- “Reação antagônica” é associada à própria asparaginase.

Laboratório é o quarto maior da Ásia e ocupa a 200ª posição no ranking de empresas da Forbes



REPORTAGEM: Representante do laboratório é um escritório de contabilidade

CONTRAPOSIÇÃO

- A Xetley é representante comercial da Beijing
- Revista Forbes: Beijing ocupa a 200ª posição de empresas da Ásia. Uma companhia de US\$ 5,3 bilhões



Plantas em Beijing

Forbes Asia's 200 Best Under A Billion



Beijing SL Pharmaceutical

Market Cap As of June 2015

\$5.3 Billion

Industry **Drugs & Biotechnology**

Founded **1994**

Country **CHINA / HONG KONG**

Employees **629**

Sales **\$202 M**

Beijing SL
Pharmaceutical on
Forbes Lists

Asia's 200 Best Under A
Billion (2015)



Outras ações

Diálogo com a sociedade:

Ministério garante teste do medicamento e Farmacovigilância

15 DE MARÇO: Reunião do Ministério da Saúde com a Sobope

Solicitações da Sobope:

- a) **Análise laboratorial** para caracterizar e quantificar o princípio ativo da Leuginase
- b) Anvisa considerar o caráter de “urgência” para análise e registro da PEG-Asparaginase
- c) Cada hospital deve continuar a incluir pacientes no protocolo, inclusive reportar os eventos adversos que estiverem relacionados (ou não) à Leuginase (Farmacovigilância)

FARMACOVIGILÂNCIA: MINISTÉRIO ACOMPANHA USO DA LEUGINASE

- Após reunião com as Sociedades e Conselhos profissionais, em abril, Ministério reforça a necessidade de adotar os **mecanismos para vigilância e notificação de efeitos adversos e queixas técnicas** sobre a L-Asparaginase em uso
- Hospitais devem registrar por meio do **Notivisa (Sistema do Ministério e Anvisa)**, os efeitos adversos apresentados por pacientes em uso do medicamento Aginase
- Ministério elaborou e distribuiu orientação aos hospitais sobre as **estratégias de farmacovigilância**



NOTIVISA
Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária

Vários estados estão utilizando o medicamento Leuginase, sem nenhum registro fora dos previstos na bula

Atualmente, vários estados já estão utilizam o medicamento Leuginase. Na farmacovigilância, até o momento, não houve nenhum registro de efeito adverso que não previsto na literatura científica



Teste do INCQS/Fiocruz comprova segurança de medicamento contra câncer

Teste do medicamento L-asparaginase realizado pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) mostra que o produto possui capacidade esperada de ação contra o câncer.

Ainda, a análise mostrou que não foram encontrados contaminantes bacterianos, ou seja, aqueles que podem causar danos aos pacientes.

As amostras foram retiradas de hospitais da rede pública que receberam os medicamentos distribuídos pelo Ministério da Saúde

Todos os testes mostraram atividade enzimática (ação contra o alimento do câncer) acima de 97% dos valores declarados pelo fabricante, sendo maior nos dois lotes do produto Leuginase, 98,41% e 108,12%, respectivamente. O padrão da Leuginase é de 85% a 115%.

A Aginase/Medac apresentou 97,11%.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Prezado Renato Alves Teixeira Lima,
Diretor DAF/SCTIE/MS

Envio resultados das análises nas amostras dos produtos Aginase e Leuginase, conforme solicitação através dos ofícios 861 e 864/2017/DAF/SCTIE/MS.

Seguem os resultados das amostras de asparaginase,

Atividade Enzimática:

Leuginase: Lote 2017010101 - 98,41% do valor declarado

Leuginase: Lote 2016100101 - 108,12% do valor declarado

Aginase: Lote F140328A - 97,11% do valor declarado

Referência: Pharmacopoeia of the People's Republic of China. 9ª ed., 2010

Valor de referência: $< \text{ou} = 0,015 \text{ EU/UI}$ de asparaginase

Método: Coagulação em gel

Resultados - LEUGINASE (1076/17): $> 0,000125 \text{ EU/UI}$ e $< 0,00125 \text{ EU/UI}$ de Asparaginase.

AGINASA (1445/17): $< 0,000125 \text{ EU/UI}$ de Asparaginase

Obs.: Ambas as amostras estão com suas concentrações abaixo do valor de referência, ou seja, satisfatórias.

Ambos os resultados tem como referência a Pharmacopoeia of the People's Republic of China. 9ª ed., 2010

Eduardo C. Leal
Diretor INCQS/Fiocruz

MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Situação da Leuginase na Anvisa

- ✓ A Anvisa recebeu em 05/07/2017 um Ofício do DAF/SCTIE com os resultados das análises do LN BIO. O laboratório informa ainda não ter capacidade para avaliar os resultados dos ensaios de perfil de proteínas do medicamento Leuginase;
- ✓ O MS encaminhou no dia 08/05/2017 resultados informais do INCQS de uma segunda análise do ensaio de Determinação de Potência da atividade Asparaginase do 1º lote (2017010101) e os resultados iniciais da análise do 2º lote (2016100101) do medicamento Leuginase;
- ✓ Enviou também o resultado informais para o lote F140328A do produto Aginase (importado pela empresa Bagó);
- ✓ Em 09/05/2017, foi pela recebido pela agência cópia digitalizada dos resultados do INCQS
- ✓ Os resultados constam nos Laudos como “satisfatórios” para todos os ensaios.

Situação da Leuginase na Anvisa

Próximos passos esperados:

- ✓ A Anvisa informará que a responsabilidade da avaliação dos resultados das análises é do próprio importador, ou seja, do Ministério da Saúde
- ✓ A agência deve solicitar estudos de eficácia/referências da literatura e de segurança do produto Leuginase
- ✓ Ainda podem ser solicitados certificados de análise dos lotes importados;
- ✓ A própria Anvisa deve pedir ao INCQS que proceda análise de todos os lotes que são objeto da importação abrangendo todos os ensaios presentes nas especificações da Farmacopeia Chinesa (única monografia estrangeira que contém a L- Asparaginase), incluindo o Perfil de Impurezas de natureza proteica.

Todos os laudos solicitados pelo Ministério da Saúde dos produtos Aginasa e Leuginase foram encaminhados à Anvisa a quem compete atestar a eficácia dos medicamentos com pedido de registro.

A Anvisa autorizou importação excepcional dos dois medicamentos e caberá ao Ministério da Saúde analisar a comprovação de eficácia do medicamento, que deve ser feita pelo fabricante

Obrigado!
Ministro da Saúde
Ricardo Barros

www.saude.gov.br



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

