

ESCLARECIMENTOS AO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Em resposta à Nota de Imprensa da Agência Saúde emitida em 01º/05/2017, o Centro Infantil Boldrini, por seus advogados e bastante procuradores *in fine* firmados, informa e esclarece que:

- 1) O Centro Infantil Boldrini **não contradisse** o Relatório referente às análises realizadas entre os dias 21/03/2017 a 03/04/2017, nas dependências do Laboratório Nacional de Biociências (LNBio).
- 2) No registro da droga Asparaginase na empresa Beijing Pharmaceutical Co Ltd consta explicitamente sua definição como *Chemical*. O Ministério da Saúde insiste em afirmar que a Asparaginase chinesa é biológica sem, contudo, enfrentar a definição trazida no bojo do próprio registro do medicamento na China.
- 3) É grave e calunioso o Ministério da Saúde “colocar sob suspeitas as amostras que o Boldrini colocou para análise” e inferir sobre possível adulteração dos frascos analisados pelo LNBio, uma vez que os mesmos vieram **lacrados** do país de origem (China) e foram assim entregues, pelo Boldrini - repetimos lacrados -, dentro das respectivas caixas, para a devida análise no laboratório LNBio/CNPEM.

É importante mencionar que um **lacre**, uma vez rompido, não poderá ser recolocado. Não é crível que um Pesquisador do Laboratório LNBio trabalhasse com um frasco com lacre rompido ou desprovido do lacre, sem atentar e registrar este fato grotesco no seu relatório de análise.

- 4) A minuciosa leitura do **Relatório emitido pelo LNBio**, contendo 7 páginas e 10 Tabelas, devidamente assinado em 03/04/2017, não deixa nenhuma dúvida acerca da presença de substancial quantidade de contaminantes no frasco da LeugiNase. Trata-se essa informação, portanto, de mera constatação, que não autoriza o Ministério da Saúde atribuir ao Centro Boldrini “*clara intenção da entidade em desqualificar o produto*”, conforme imprudentemente expresso na Nota à Imprensa do Portal Saúde (01º/05/2017).
- 5) Em que pese o relatório afirmar que os resultados são “*preliminares e não conclusivos*”, tal ressalva causa surpresa àqueles afeitos a testes e análises, vez que não há qualquer elemento que aponte as razões que não os tornam conclusivos. Cabe ressaltar que o teste realizado visava a identificação de peptídeos (frações de proteínas) existentes nas amostras de Asparaginase, objetivo este atingido, de forma conclusiva.
- 6) Lamentamos a expressão nefasta e desabonadora do Ministério da Saúde, assim descrita “*deixa mais evidente a má fé do Centro Infantil Boldrini*”. É também incompreensível, no item 1 da Nota, a citação feita pelo Ministério da Saúde: “*de que os dados obtidos são insuficientes para comprovação estatística de diferenças quantitativas entre as amostras*”. Isso porque tal afirmação contradiz o que o próprio

LNBio consigna no item (iii) da Declaração de Realização e Resultado de Análises: *“referem-se, única e exclusivamente, à identificação e quantificação relativa das proteínas presentes nas amostras analisadas”*.

Uma elementar análise matemática, sem qualquer sofisticação de método estatístico, permite concluir que **397** impurezas é bem maior do que **3**. Portanto, é fácil comparar a diferença entre os números especificados nas análises do LNBio.

- 7) Ao contrário da imprudente afirmação constante da Nota em questão de que a Asparaginase da MEDAC/Kyowa *“não possui estudos clínicos próprios”*, cumpre esclarecer que tal medicamento está devidamente mencionado em **Revisões da Literatura**, publicadas em revistas científicas internacionais indexadas, a saber: (H.J. Muller, J.Boos. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, 28 (1998): 97-113 ; V. K. Narta et al. **J. Critical Review in Oncology/Hematology**, 61 (2007): 208-221 e, mais recentemente por Shih-Hsiang Chen na revista **Pediatrics and Neonatology** (2015), 56: 287-293). Acrescentamos várias publicações do uso da Asparaginase Medac em revistas científicas indexadas e de alto impacto, conforme abaixo listados, em ordem cronológica:

Muller H-J et al. Pharmacokinetics of native Escherichia coli asparaginase (Asparaginase medac) and hypersensitivity reactions in ALL-BFM 95 reinduction treatment. British Journal of Hematology 2001, 114, 794-799.

Alberstsen, B K et al. Comparison of intramuscular therapy with Erwinia asparaginase and asparaginase Medac: pharmacokinetics, pharmacodynamics, formation of antibodies and influence on the coagulation system. British Journal of Hematology 2001, 115: 983-990

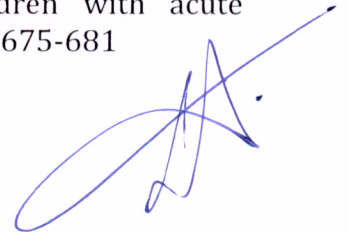
Pieters R, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of a new recombinant asparaginase preparation in children previously untreated acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase 2 clinical trial. Blood, 2008, 112 (15): 4832-4838.

Borghorst S. et al. Population Pharmacokinetics of Native Escherichia Coli Asparaginase. Pediatric Hematology and Oncology, 29: 154-165, 2012.

Rizzari, C. et al. L-asparagine depletion activity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving i.m. or i.v. Erwinia C. or E.coli L-asparaginase as first exposure. Annals of Oncology 11: 189-193, 2000.

Gottl, U.N. et al. Changes in coagulation and fibrinolysis in childhood ALL: a two-step dose reduction of one E. coli asparaginase preparation. British Journal of Hematology, 1996, 95 : 123-126

Ahlke, E. et al. Dose reduction of asparaginase under pharmacokinetic and pharmacodynamic control during induction therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. British Journal of Haematology, 1997, 96: 675-681



Gottl, U et al. Influence of two different Escherichia Coli Asparaginase preparations on fibrinolytic proteins in childhood ALL. Haematologica 1996; 81: 127-131

Boos J, et al. Monitoring of asparaginase activity and asparaginase levels in children on different asparaginase preparations. Eur. J. Cancer, 1996; 32A (9): 1544-50

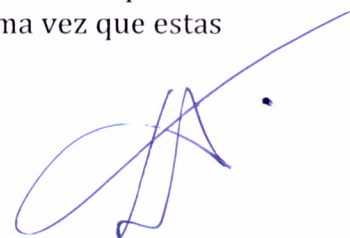
Sirvent N, et al. Prognostic significance of the initial cerebra-spinal fluid (CSF) involvement of children with acute lymphoblastic leucemia (ALL) treated without cranial irradiation: Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Children Leukemia Group study 58881. european Journal of Cancer 47 (2011): 239-247.

Pelo exposto acima, **não é contraditório** questionar sobre informações e menção na Literatura médica desta Asparaginase produzida em Beijing. A boa prática médica assim o exige. Todavia, chama a atenção de todos os profissionais, **nenhuma referência** desta Asparaginase chinesa, na recente Revisão Científica de 2015, que engloba **todas** as Asparaginases comercialmente disponíveis no mundo. Repetimos, não citam a Asparaginase produzida na China.

Quanto à Asparaginase MEDAC/Kyowa utilizada no Brasil por alguns anos, desde 2014 até fevereiro de 2017, os resultados das Taxas de Remissão e das Taxas de Sobrevida da Doença em cerca de 500 crianças portadoras de Leucemia Linfóide Aguda foram comparáveis àquelas estatísticas internacionais, fato este que confere a devida eficácia ao **Regime Terapêutico** instituído, onde se inclui a E.coli - Asparaginase da MEDAC/Kyowa. Quando **um** dos componentes do Regime Terapêutico não funciona, o impacto é mensurável na diminuição significativa das Taxas de Remissão e da Sobrevida Livre da Doença.

- 8) A presença de **elevado grau de peptídeos** na LeugiNase certamente interferirá na resposta imune do paciente (Alex Eon-Duval et al. **Quality attributes of Recombinant Therapeutic Proteins**. Wiley Online Library, March 2, 2012. DOI 10.1002/btpr.1548; Wolter T and Richter A. Assays for controlling host-cell impurities in biopharmaceuticals. BioProcess International, February 2005: 40-46).
- 9) Esclarecemos que a qualidade do medicamento LeugiNase somente será avaliada **quanto à eficácia**, através das Taxas de Remissão e das Taxas de Sobrevida da Doença. Quanto **às toxicidades** do produto, estas serão avaliadas através dos Critérios de Toxicidade do NCI.
- 10) Adicionalmente, informamos que as toxicidades a serem avaliadas na Farmacovigilância, estarão relacionadas aos efeitos colaterais dos vários outros quimioterápicos utilizados **simultaneamente** nas terapias de indução, fase de consolidação e fase de intensificação do tratamento da Leucemia Linfóide Aguda.

Exemplificando: a ocorrência do diabetes ou da pancreatite poderá ocorrer quer do uso da Prednisona/Dexametasona, quer da própria Asparaginase, uma vez que estas duas drogas são usadas concomitantemente.

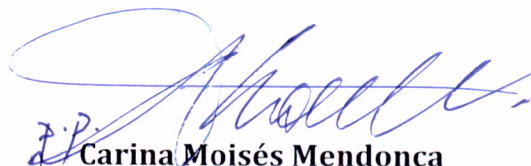


ADVOGADOS

11) Finalmente, com relação à **Nota de Esclarecimento** datada de 14 de abril de 2017, que se encontra no site do Ministério da Saúde, é totalmente equivocado atribuir ao Centro Infantil Boldrini “ a responsabilidade pela **originalidade** (seria o que isto?) e pela **integridade** dos frascos” distribuídos diretamente pelo Ministério da Saúde e entregues devidamente lacrados e íntegros, pelas Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde.



Luiz Alceste Del Cistia Thonon Filho
Advogado - OAB/SP 211.808



Carina Moisés Mendonça
Advogada - OAB/SP 210.867