



# 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

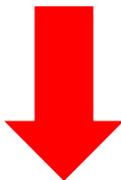
Os hospitais adquiriam o medicamento **do Laboratório Bagó, que detinha o registro no Brasil** de L-Asparaginase com o nome comercial Elspar, fabricada pela Merck Sharp & Dohme (MSD).

## 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.

# Bagó solicita à ANVISA registro da AGINASA/Medac

- **Em DEZ/2012:** Bagó perde registro sanitário do produto Elspar na ANVISA;
- **MARÇO DE 2013:** Bagó solicita registro do medicamento AGINASA/Medac.



**Medicamento nunca antes utilizado no Brasil**



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.

# 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)



**MAIO DE 2013:** Apesar de ausência de registro sanitário, o 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 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

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

**Motivo:** o fabricante do Princípio ativo no Japão encerrará as atividades para fabricação deste Princípio Ativo.

## 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

**Bagó** Laboratórios Bagó do Brasil  
Ética a Serviço da Saúde

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.

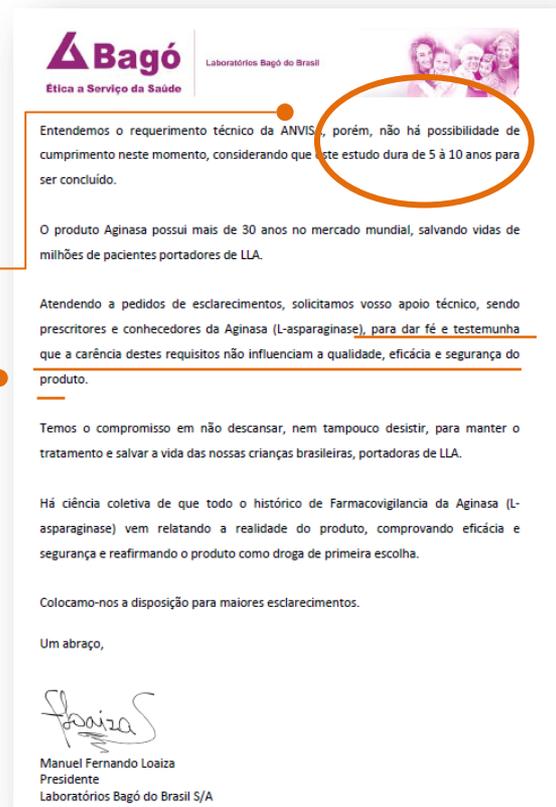
Cumprindo o nosso lema: "Ética a Serviço da Saúde", aproveitamos esta oportunidade para informar que a Asparaginase Recombinante está sendo apresentada de maneira a substituir a L-Asparaginase e evitar o alto custo da Peg-Asparaginase, por ter um custo intermediário entre estas opções. Desta maneira,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

# ANVISA pede que Bagó apresente estudos de estabilidade, pré-clínicos e clínicos) para análise de registro definitivo da Aginasa/Medac

## JUNHO DE 2014:

Bagó diz que não há possibilidade de cumprimento considerando que o estudo duraria de 5 a 10 anos para ser concluído

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

# 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 clínicos para o registro da **L-Asparaginase** com base em artigos científicos datados de 1996 a 2009 realizados no Brasil

**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



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 dos

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

3

# MAIO DE 2015: Dois anos depois da solicitação, a Anvisa reprova pedido de registro da Aginasa/Medac

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

## 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;

- 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).

- 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;

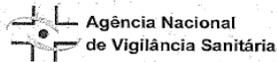
# Bagó recorre, mas Anvisa reprova novamente solicitação de registro da Aginasa/Medac

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  
Fone: (61) 3462-5400  
E-mail: [conrec@anvisa.gov.br](mailto:conrec@anvisa.gov.br)

NT\_006\_2016\_NCAF  
COREC/GGIMED  
Página 2 de 4

Copy



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 a empresas Hofu Plant of Kyowa Hakko Bio 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, Japão, mas 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

**Ausência de Certificado de Fabricação de Boas Práticas – CBBF**

**Ausência de registro sanitário no país de origem**

# Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde impossibilita 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	<b>7.683.702,60</b>	-
Medac/ Bagó**	Spectrila	INN- Asparaginase	USD 582,17	R\$ 1.919,70	<b>117.716.004,60</b>	<b>1.432%</b>
Sigma-Tau/ Baxter	Oncaspar	PEG- Asparaginase	USD 1.619,10	R\$ 5.338,98	<b>327.386.253,60</b>	<b>4.160%</b>

\*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

## JANEIRO DE 2017

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

# Teses da reportagem



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



## REPORTAGEM:

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

## CONTRAPOSIÇÃO

- ✓ **O medicamento que estava sendo utilizado anteriormente (Aginasa/Medac) não era conhecido pelos médicos brasileiros e também não possuía estudos clínicos.**
- ✓ **Nenhuma das concorrentes possui estudos clínicos próprios de seus medicamentos.**
- ✓ **Em 2014, Sobope atestou ao MS a dispensa de estudos clínicos para aquisição de L-Asparaginase**

## REPORTAGEM:

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

## CONTRAPOSIÇÃO

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**

**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



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 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 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 Loaliza  
Presidente  
Laboratórios Bagó do Brasil S/A

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

## REPORTAGEM:

Médicos da Sobope solicitam estudos clínicos para o medicamento Leuginase

## CONTRAPOSIÇÃO



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 dos

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

3

# Quanto a Bula

**REPORTAGEM:** Medicamento apresenta efeitos inesperados

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

## Bula Aginasa

nar cerebral, convulsões, perda de consciência.

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.

## CONTRAPOSIÇÃO:

Os efeitos são os mesmos de outras marcas de L-Asparaginase

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

## 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

# Clinical Overview of Asparaginase for Injection

## 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).

## 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:

LNBio: dados obtidos são insuficientes para comprovação estatística de diferenças quantitativas entre as amostras (Aginasa e Leuginase)

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

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

## 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.

## 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 demonstraram que, em todas as amostras analisadas, foram detectados peptídeos originados da proteína L-asparaginase, assim como peptídeos de outras proteínas, possivelmente oriundas dos sistemas heterólogos de produção da referida enzima.



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE





**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 para Leuginase

## Identificação

Resultado: Íons compatíveis com a asparaginase provenientes da E-Coli

## Determinação da potência da atividade enzimática:

Conclusão: 98,41% satisfatória

## Endotoxina bacteriana

Conclusão: satisfatória

Ministério da Saúde  
**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

INCQS

**Laudo de Análise 1464.1P.0/2017**

Unidade Analítica: DCI - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - Serviço

Nome do Ensaio: DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA DA ATIVIDADE ASPARAGINASE

Data de Início: 05/05/2017 Data Fim: 05/05/2017

Referência	Valor de Referência
Pharmacopoeia of the People's Republic of China, 10ª ed., 2010	25-115% do declarado

Método: Espectrofotometria

Resultado: 108,1 % do declarado.

Conclusão do Ensaio: SATISFATORIO

Nome do Ensaio: IDENTIFICAÇÃO POR SDS-PAGE

Data de Início: 09/05/2017 Data Fim: 09/05/2017

Método: Eletroforese em gel de poliacrilamida

Resultado: Banda majoritária com peso molecular compatível ao da asparaginase proveniente de E.Coli.

Além desta banda majoritária, outras proteínas foram detectadas, apresentando pesos moleculares acima e abaixo do esperado para a asparaginase de E.Coli.

Nome do Ensaio: IDENTIFICAÇÃO

Data de Início: 09/05/2017 Data Fim: 09/05/2017

Método: Cromatografia líquida de ultra eficiência com detecção por espectrometria de massas sequencial

Resultado: Este ensaio foi realizado utilizando a abordagem de avaliação do peso molecular da proteína intacta, utilizando a fonte de ionização do tipo electrospray e analisador do tipo quadrupolo-trípulo de visão.

Foram encontrados íons precursoras compatíveis a asparaginase proveniente de E.Coli, assim como outros íons precursoras foram detectados, apresentando relação massa/carga diferente da esperada para a asparaginase proveniente de E.Coli.

Unidade Analítica: DTG - DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA TOXICOLÓGICA - Serviço

Nome do Ensaio: ENDOTOXINA BACTERIANA

Data de Início: 09/05/2017 Data Fim: 09/05/2017

Referência	Valor de Referência
Pharmacopoeia of the People's Republic of China, 10ª ed., 2010	< ou = 0,215UI/ml de asparaginase

Método: Método de coagulação em gel

Resultado: > 0,000125 e < 0,00125 EU/ml de asparaginase

Conclusão do Ensaio: SATISFATORIO

HARPIYA 2.1.2455

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



# Obrigado!

[www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



# 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”