



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 8º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF – Tel: 3315-2839

Ofício n.º ~~1226~~ /2017/SCTIE/MS

Brasília, 1º / 6 / 2017.

A Sua Excelência o Senhor Deputado
HIRAN GONÇALVES
Presidente da Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)
Câmara dos Deputados – Palácio do Congresso Nacional – Praça dos Três Poderes
Anexo II, Pav. Superior, Ala A, Sala 143
70160-900 Brasília/DF

Assunto: Informações sobre o medicamento L-asparaginase.

Senhor Presidente,

Encaminha-se Nota Técnica Conjunta n.º 3/2017 – DAF/SCTIE/MS e DAET/SAS/MS, elaborada pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em conjunto com o Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção à Saúde, com informações acerca do medicamento chinês L-asparaginase em atendimento à demanda dessa Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF) após a realização de audiência pública em 11 de maio de 2017.

Respeitosamente,


MARCO FIREMAN
Secretário



SIPAR – MINISTÉRIO DA SAÚDE	
APOIO/DAF/SCTIE	
25000.	074896 /2017- 41
DATA	22.05.2017

Memorando nº 1312 /2017/DAF/SCTIE/MS

À Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos –SCTIE/MS

Assunto: Encaminha-se Nota Técnica solicitada pela Comissão de Seguridade Social e Família – Câmara dos Deputados contendo informações sobre o medicamento L-asparaginase.

Em 11/5/2017, às 9h54, foi realizada a reunião ordinária da Comissão de Seguridade Social e Família – Câmara dos Deputados, cujo tema foi a solicitação de esclarecimentos, em audiência pública, sobre a droga chinesa asparaginase, adquirida pelo Ministério da Saúde, bem como sobre seu controle e fiscalização.

Nessa reunião, foi solicitado que este Ministério encaminhasse a referida Comissão informações e esclarecimentos sobre o assunto em questão.

Neste sentido, encaminho Nota Técnica Conjunta n.º 03/2017 – DAF/SCTIE/MS e DAET/SAS/MS com informações pertinentes ao assunto em questão.


RENATO ALVES TEIXEIRA LIMA
Diretor
DAF/SCTIE/MS

(

(



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS.
DEPARTAMENTO DE ASSISTENCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA E TEMÁTICA

Nota Técnica Conjunta n.º 03/2017 – DAF/SCTIE/MS e DAET/SAS/MS

Brasília, 18 de maio de 2017.

Interessado: Comissão de Seguridade Social e Família – Câmara dos Deputados

Assunto: Informações sobre o medicamento L-asparaginase.

Em 11/5/2017 às 9h54 foi realizada a reunião ordinária da Comissão de Seguridade Social e Família – Câmara dos Deputados, cujo tema foi a solicitação de esclarecimentos, em audiência pública, sobre a droga chinesa asparaginase, adquirida pelo Ministério da Saúde, bem como sobre seu controle e fiscalização. Nesta reunião, foi solicitado que este Ministério encaminhasse a referida Comissão informações e esclarecimentos sobre o assunto em questão.

Atendendo tal solicitação, encaminham-se as informações e esclarecimentos a seguir:

Sobre a Assistência Oncológica no SUS

1. A assistência oncológica é um componente da Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer, estabelecida no SUS em 1998 e hoje regulamentada pela Portaria GM/MS 874, de 16/05/2013, que a institui na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Para a operacionalização dessa Portaria, a Portaria SAS/MS 140, de 27/02/2014, redefiniu os critérios e parâmetros, também estabelecidos inicialmente em 1998, para a organização, planejamento, monitoramento, controle e avaliação dos

estabelecimentos de saúde habilitados na atenção especializada em oncologia e as condições estruturais, de funcionamento e de recursos humanos para a habilitação destes estabelecimentos no âmbito do SUS. No Art. 13 do Capítulo II - DAS OBRIGAÇÕES DOS ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE HABILITADOS COMO CACON OU UNACON, encontra-se que os estabelecimentos de saúde habilitados como CACON ou UNACON deverão, entre outros, “determinar o diagnóstico definitivo e a extensão da neoplasia (estadiamento) e assegurar a continuidade do atendimento, de acordo com as rotinas e as condutas estabelecidas, seguindo os protocolos clínicos e observando as diretrizes terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde, sendo que, em caso destes não estarem disponíveis, devem estabelecer as suas condutas e protocolos a partir de recomendações baseadas em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).”

3. Por sua vez, a Portaria SAS/MS 346, de 23/06/2008, que atualiza a regulamentação dos procedimentos quimioterápicos e radioterápicos da Tabela do SUS estabelecida em 1998, já tendo sido alterada e complementada por diversas portarias subsequentes, estabelece em seu Art. 28 que o valor dos procedimentos de quimioterapia é mensal e inclui os medicamentos anti-tumorais (antineoplásicos).
4. A assistência oncológica no SUS, que não se constitui em assistência farmacêutica, a que, no geral e equivocadamente, se costuma resumir o tratamento do câncer, inclui-se no bloco de financiamento da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC) e é ressarcida por meio de procedimentos específicos (cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos e iodoterápicos). Isto porque as modalidades terapêuticas do câncer variam conforme o estágio em que se encontra: se localizado e restrito ao órgão de origem - estágio I ou estágio II sem invasão linfática; se já extensivo à primeira cadeia de drenagem linfática - estágio II com invasão linfática ou estágio III; ou se disseminado (estágio IV, metastático) ou recidivado local, regional ou com metástase. Dependendo do tipo histopatológico e do estágio tumorais, estabelecem-se o objetivo e os meios terapêuticos (cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico) e as suas finalidades (curativa ou paliativa), inclusive os de suporte e cuidados paliativos. Ou seja, para o tratamento do câncer é necessária a “assistência oncológica” (e não simplesmente a “assistência farmacêutica”),

assistências estas que se incluem em diferentes pactuações e rubricas orçamentárias.

5. Daí, relativamente à quimioterapia do câncer, no SUS, seja ela classificada como quimioterapia convencional, hormonioterapia, imunoterapia, bioterapia, alvoterapia ..., os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações tumorais e finalidades específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. E, atualmente - exceto pela talidomida para a quimioterapia do mieloma múltiplo (medicamento do componente estratégico da assistência farmacêutica, que, por seu alto potencial teratogênico, só é adquirido e fornecido pelos governos, em todo o mundo); pelo mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo (cuja compra centralizada deu-se com os objetivos de redução de custo e enfrentamento de desvios de codificação de procedimentos); e (cuja compra centralizada objetivou a redução de custo e a observância do uso estabelecido pela CONITEC) pelo rituximabe para a quimioterapia dos linfomas difuso de células B e folicular e pelo trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locorregionalmente avançado -, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

- i.A L-asparaginase, após um histórico de desabastecimento e dificuldades para aquisição descentralizada pelos hospitais habilitados, passou, a pedido da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica - SOBOPE (ANEXO 1), a ser adquirida de modo centralizado pelo Ministério da Saúde, por meio do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos

Estratégicos (DAF/SCTIE/MS), devido à expertise deste Departamento no que tange à aquisição e distribuição de medicamentos.

Sobre o tratamento de Leucemia Linfóide Aguda (LLA)

1. O tratamento da LLA dura em torno de dois a três anos e se faz em várias fases e com diversos medicamentos – nenhum deles usado isoladamente, sendo que a L-asparaginase integra o esquema poliquimioterápico nas fases de indução, consolidação e intensificação. O alcance da resposta ótima ao final da indução depende de todos os antineoplásicos da poliquimioterapia e correlaciona-se com menor taxa de recidiva e, conseqüentemente, maior taxa de cura. Assim, o resultado do tratamento não depende somente da L-asparaginase.
2. A L-asparaginase (L-ASP) no tratamento de LLA é incluída nas etapas de indução da remissão, consolidação da remissão e prevenção de infiltração da doença no sistema nervoso central e no tratamento de recidivas. A introdução da L-ASP nos protocolos de tratamento elevaram as taxas de remissões completas de 54% para 83%-90% na maioria dos casos de LLA de células precursoras B, mantendo-se com longa sobrevida livre de doença (>5 anos). Para alguns subtipos celulares e moleculares (LLA-T, LLA com E2APBX1+) a L-ASP contribui para evitar recidivas e colocar o paciente no grupo de prognóstico mais favorável. Esses percentuais são uma informação genérica e se aplicam ao conjunto dos antineoplásicos utilizados no tratamento de LLA, não podendo ser imputados específica e exclusivamente ao fármaco L-asparaginase.

Sobre a RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) e os medicamentos oncológicos

1. A RENAME compreende a seleção e a padronização de medicamentos indicados para atendimento de doenças ou de agravos no âmbito do SUS (Decreto nº 7.508/2011).
2. De acordo com a Resolução da Comissão Intergestores Tripartite nº 01/2012, que estabelece as diretrizes nacionais para a RENAME, o documento é

constituído por relações de medicamentos estruturadas de acordo com os componentes da Assistência Farmacêutica (básico, estratégico, especializado).

3. Informações sobre a RENAME podem ser encontradas em <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/30/Rename-2014-v2.pdf>
4. Como já mencionado, a assistência oncológica no SUS não se constitui em assistência farmacêutica, a que, no geral e equivocadamente, se costuma resumir o tratamento do câncer, que se inclui no bloco de financiamento da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC) e é ressarcida por meio de procedimentos específicos (cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos e iodoterápicos). Assim, quimioterápicos antineoplásicos (“medicamentos oncológicos”) não estão incluídos na RENAME.
5. A padronização, aquisição e fornecimento de medicamentos antineoplásicos são de responsabilidade dos hospitais habilitados em Oncologia. Destaca-se trecho do compêndio “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia” (Ministério da Saúde 2014, página 223¹) sobre o fornecimento de medicamentos oncológicos pelos MS ou Secretarias Estaduais de Saúde:

“Excetuando-se a talidomida para o tratamento do mieloma múltiplo, pelo mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), leucemia mieloide crônica e leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo e pelo trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locorregionalmente avançado, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas estão indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.”

¹ http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf

Sobre o histórico do fornecimento da L-asparaginase no Brasil

1. O fornecimento da L-asparaginase no mercado brasileiro ocorria por meio de importação pela empresa Laboratórios Bagó do Brasil S.A. (Bagó), que comercializou, até 2011 o medicamento ELSPAR® (L-asparaginase) da empresa Merck Sharp & Dohme (MSD). Nesse ano, a MSD transferiu esta tecnologia de produção para empresa também norte-americana Lundbeck INC. Esta terceirizou a produção para a Oso Biopharmaceutical (EUA), mantendo-se a venda no Brasil, pela Bagó, com o mesmo nome comercial do ELSPAR®, apesar de o medicamento ter mudado de fabricante duas vezes.
2. Assim, apesar das mudanças de fabricantes, a Bagó manteve o mesmo registro sanitário no Brasil com o nome comercial de Elspar®, haja vista que no ano de 2008 conseguiu deter o registro de Elspar® junto à Anvisa. Esse registro foi publicado no DOU em 1 de setembro desse ano, na mesma data de publicação do cancelamento do registro de L-asparaginase da Merck Sharp & Dohme (MSD).
3. A aquisição da L-asparaginase, como dos demais antineoplásicos, até então era, como já dito, realizada de forma descentralizada, cabendo sua aquisição e fornecimento aos hospitais habilitados em oncologia no SUS (CACON e UNACON), os quais são ressarcidos pelo Ministério da Saúde mediante a apresentação de APAC, a partir dos procedimentos compatíveis da Tabela de Procedimentos, Medicamento, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.
4. No entanto, no ano de 2012, a Bagó informou ao Ministério da Saúde que a OsoBiopharmaceutical comunicou que estaria suspendendo a produção desse medicamento em vários países, inclusive no Brasil.
5. Diante desse cenário de **iminente desabastecimento**, o Ministério da Saúde (MS), a pedido da SOBOPE e sem alterar os valores dos procedimentos quimioterápicos correspondentes (ou seja, sem subtrair o gasto com L-asparaginase do valor do repasse pelos procedimentos), **passou a centralizar a aquisição da L-asparaginase em meados de 2013, visando a garantir o abastecimento dos hospitais (SUS e não SUS)**, valendo-se da expertise dos processos do DAF/SCTIE/MS para programação, aquisição e distribuição de medicamentos no SUS aos hospitais e não aos usuários, como na assistência farmacêutica.

6. Conforme a Nota Técnica Conjunta nº 05/2013/DAF e DECIIS/SCTIE/MS, de 29 abril de 2013 (ANEXO 2), nenhum produtor de L-asparaginase detinha registro do medicamento junto à Anvisa. O MS iniciou a aquisição, por inexigibilidade, da L-asparaginase fornecida pela Medac (empresa alemã), cuja representação no Brasil pertencia exclusivamente à Bagó, e por ser, à época, a única a protocolar pedido de registro deste medicamento junto à Anvisa.
7. Foram realizadas, nos anos de 2013 e 2014, as primeiras aquisições centralizadas de L-Asparasinase 10.000UI, via inexigibilidade de licitação com a Bagó, por meio dos Contratos n.º 75/2013 e n.º 100/2014, destinados à manutenção do abastecimento dos hospitais, no que concerne à oncologia.
8. Importante trazer à baila que segundo a Nota Técnica nº 006/2016 – COREC/GGMED/ANVISA, de 22/03/2016 (ANEXO 3), a Bagó protocolou uma primeira solicitação de registro do produto Aginasa® (L-asparaginase), deixando de apresentar 25 itens de exigências técnicas, tendo ela própria solicitado o arquivamento do processo de registro.
9. Em 2014, a Bagó solicitou novamente o registro do medicamento de nome Aginasa®. A Anvisa concluiu pelo indeferimento do pedido, já que **a solicitante não apresentou, no protocolo do registro, toda a documentação requerida pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 55/2010, inclusive aquela necessária para a efetiva comprovação de eficácia, segurança e qualidade do produto biológico Aginasa® (L-asparaginase).** Desta feita, deixou de apresentar desta vez 17 itens de exigência técnica, entre os quais: 1) Comprovante de Registro sanitário no país de origem (Alemanha), 2) Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), 3) **AUSÊNCIA DE ESTUDOS CLÍNICOS** (ANEXO 4).
10. Após o indeferimento, a Bagó impetrou recurso da decisão da Anvisa. Contudo, a Coordenação de Instrução e Análise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológico da Agência não vislumbrou tecnicamente e com base na legislação possibilidade de reversão do indeferimento do processo, a qual só poderia ser confirmada após a análise do seu mérito (ANEXO 3).
11. Em resumo, na ocasião, a Bagó continuava a ser só uma importadora no que se referia à L-asparaginase, não tendo registro no Brasil.
12. A compra realizada em 2013 por inexigibilidade se deu pelo fato de a empresa Bagó ser a única que havia solicitado registro sanitário junto à Anvisa, apesar de

terem outros fabricantes de L-asparaginase no mercado internacional, conforme Nota Técnica Conjunta nº 05/2013 – DAF e DECIIS/SCTIE/MS e Pesquisa de Preços anexada ao Fluxo PEC nº 758 (ANEXO 2).

13. O novo processo de aquisição do medicamento L-asparaginase (Fluxo Processo Eletrônico de Compras -PEC 10.194) para abastecimento dos hospitais, em 2017, fora iniciado em abril de 2016, de responsabilidade inicial da gestão anterior, uma vez que, na data da posse do novo Diretor do DAF/SCTIE/MS, Renato Alves Teixeira Lima, o processo de compra já havia percorrido diversas etapas. Inicialmente, o processo foi instruído para aquisição por Dispensa de Licitação. Conforme transcrito abaixo do Despacho de n.º 127/2016 (ANEXO 5):

“Nesse contexto, entende esta Área Técnica que a presente aquisição encontra respaldo na legislação vigente para a utilização da modalidade de dispensa de licitação, capitulada no artigo 24, inciso IV, da Lei n.º 8.666/93.”

14. Em 03/11/2016, ao Processo de Compra foi inserida a Nota Técnica nº 152/2016 (ANEXO 6) a qual continha informações gerais e concluía para mudança da modalidade de compras, passando de Dispensa de Licitação para Inexigibilidade. Este documento continha informações que demonstravam a existência de Carta de Exclusividade que respaldaria a contratação por inexigibilidade, nos rigores da Lei nº 8.666/1993.
15. O Termo de Referência de n.º 3361 foi apostado no PEC de n.º 12.052 (processo de compra por inexigibilidade), no dia 11 de novembro de 2016, constando na habilitação técnica a necessidade de apresentação da Carta/Declaração de Exclusividade. O mesmo, quando foi analisado pela área de compras do MS, teve a modalidade escolhida (inexigibilidade) fortemente questionada pelo Coordenador da Coordenação-Geral de Análise das Compras de Insumos Estratégicos - CGIES/DLOG/SE/MS, que decidiu pelo envio do processo para análise pela Consultoria Jurídica (CONJUR).
16. O processo de aquisição seguiu tramitando por Inexigibilidade, enquanto não havia conclusão da CONJUR. Houve nesse período reuniões de Negociação de Preço, sendo que a última foi realizada no gabinete do Ministro da Saúde. Nesta reunião, foi questionada sobre a capacidade de entrega do medicamento e

realizada nova negociação de preço. Ressalta-se que o Ministério da Saúde segue as normas da Lei 8.666/93, e dessa forma, negociação de preço e ata de reunião (ANEXO 7) não vinculam contratação.

17. Posteriormente à Reunião de Negociação de Preço, a CONJUR se manifestou por meio do Parecer n.º 01433/2016/CONJUR-MS/CGU/AGU, incluído no PEC de n.º 12.052, em 20 de dezembro de 2016, no qual a i. advogada da União assim se manifesta:

“... ”

23. De se ver, portanto, que pairam sérias e concretas dúvidas a respeito da exclusividade no fornecimento do medicamento Asparaginase, 10.000UI, as quais não foram dirimidas pela Nota Técnica nº 152-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS ou por qualquer outro documento técnico acostado aos autos.

24. Diante desse fato, a declaração de exclusividade fornecida pelo Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos do Estado do Rio de Janeiro - SINFAR/RJ, incluída no dia 11.11.2016, ou mesmo a “Carta de Autorização” firmada pela empresa produtora do medicamento à empresa Laboratórios Bagó do Brasil S.A. não podem ser tidas como provas incontestes da exclusividade, devendo ser corroboradas por outras.

25. Nesse sentido, o elucidativo voto do Min. Walton Alencar Rodrigues no ACÓRDÃO Nº 3412/2012 – TCU – 1ª Câmara assevera:

A rigor, como meio de prova a demonstrar a inviabilidade de competição, o art. 25, inciso I, da Lei nº 8.666/1993 contenta-se em exigir atestado fornecido por Sindicato, Federação ou Confederação Patronal, ou entidades equivalentes que assegure a condição de exclusividade do fornecedor ou do prestador de serviço:

“Art. 25. É inexigível a licitação quando houver inviabilidade de competição, em especial:

I - para aquisição de materiais, equipamentos, ou gêneros que só possam ser fornecidos por produtor, empresa ou representante comercial exclusivo, vedada a preferência de marca, devendo a comprovação de exclusividade ser feita através de atestado fornecido pelo órgão de registro do comércio do local em que se realizaria a licitação ou a obra ou o serviço, pelo Sindicato, Federação ou Confederação Patronal, ou, ainda, pelas entidades equivalentes.”

No entanto, à vista das limitações desses documentos em afirmar a veracidade dos fatos declarados, cuja falibilidade tem sido reiteradamente confirmado em casos concretos, a jurisprudência desta Corte de Contas e a doutrina têm defendido a necessidade de o gestor ir além dos atestados de exclusividade para verificar se, de fato, existe a inviabilidade de competição para fins de declaração de inexigibilidade de licitação,

Neste diapasão, cito as Decisões nº 47/1995-TCU-Plenário e 578/2002-TCU-Plenário, bem como os Acórdãos nº 200/2003-TCU-2ª Câmara e 838/2004-TCU-Plenário. O Administrativista Marçal Justen Filho, in Comentários à Lei de Licitação e Contratos Administrativos (13ª edição, São Paulo: Dialética, 2009, p. 353-354), assim comenta acerca da ineficácia do referido dispositivo legal:

(...) Ora, o legislador incorreu em extrema infelicidade, ao adotar a solução ora examinada. Aplicar o dispositivo segundo uma interpretação literal apenas agrava o problema.

É que não incumbe ao Registro de Comércio controlar a existência de exclusividade de representantes. Não há nem obrigatoriedade de arquivamento dos instrumentos contratuais em face do Registro do Comércio. Por outro lado, essa questão não apresenta qualquer pertinência aos órgãos sindicais. Logo, trata-se de formalidade destituída de qualquer seriedade, inútil para a Administração Pública.

Assim, cabe ao gestor promover ampla pesquisa de mercado, a fim de confirmar, por verificação própria, o que os atestados apresentados pelo interessado declaram.

...

26. Desta forma, o prosseguimento do processo de contratação direta, fundamentado pela inexigibilidade de licitação por fornecedor exclusivo, reclama a confirmação de aludida exclusividade, o que, no entanto, não restou comprovado até o presente momento..."

18. Considerando os termos do precitado Parecer da Consultoria Jurídica, e diante da impossibilidade técnica e jurídica de apresentar novos fatos ou provas, além das constantes da Nota Técnica n.º 152/2016-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS, que fossem capazes de comprovar a exclusividade da empresa Laboratórios Bagó do Brasil S.A., o DAF entendeu por encerrar o PEC 12.052, de aquisição via

inexigibilidade de licitação (art. 25, I, Lei n.º 8.666/93), conforme Despacho de n.º 1514/2016/DAF/SCTIE/MS, devidamente colacionado ao respectivo PEC em 30/12/2016.

19. Insta salientar que a direção do DAF tomou conhecimento do Parecer da CONJUR no dia 20 de dezembro de 2016, e que o estoque do medicamento segundo informação obtida da área técnica, garantiria o abastecimento da rede apenas até o mês de janeiro de 2017. Dessa forma, ficou caracterizada a emergência para aquisição do medicamento justificando a elaboração de um novo Termo de Referência apostado ao PEC Fluxo n.º 10.194 em 29 de dezembro de 2016, retomando a aquisição por meio da modalidade de dispensa de licitação.
20. Por meio do Despacho 1513/2016 DAF/SCTIE/MS (ANEXO 8), baseado na prerrogativa da Lei n.º 9.784/99, a qual regula o processo administrativo no âmbito da Administração Pública Federal, manifestou-se quanto prosseguimento do processo aquisitivo via dispensa de licitação. No que toca ao direito, transcreve-se o teor do citado artigo 53 da Lei n.º 9.784/99, a saber:

“Art. 53. A Administração deve anular seus próprios atos, quando eivados de vício de legalidade, e pode revoga-los por motivos de conveniência ou oportunidade, respeitados os direitos adquiridos.” (grifo nosso)
21. Por se tratar da aquisição emergencial de um medicamento sem registro sanitário vigente no Brasil, a aquisição foi feita por meio de importação direta, por excepcionalidade, pelo Ministério da Saúde conforme disposto na RDC n.º 8/2014, sobreposta pelo Decreto 8.077/2013 parágrafo 5º, artigo 7º (ANEXO 9), especialmente no que diz respeito: risco à saúde, indisponibilidade no mercado e ausência de substituto terapêutico.
22. O processo foi finalizado em janeiro/2017 garantindo o abastecimento dos hospitais (SUS e não SUS) a partir do mês subsequente, com o medicamento de nome Leuginase adquirido da empresa Xetley, S. A.
23. Ressalta-se que o processo seguiu a legislação vigente no que tange o processo de aquisições.

Sobre L-asparaginase e o produto Leuginase

1. A L-asparaginase é uma enzima que hidrolisa o aminoácido L-asparagina (um aminoácido natural do ser humano) em ácido L-aspártico e amônia. Ocorre naturalmente em alguns micro-organismos, daí ser produzida a partir de bactérias. As células normais do ser humano podem sintetizar a L-asparagina, porém as células neoplásicas malignas dependem de uma fonte externa dela para sobreviver. Adicionalmente à depleção da L-asparagina, a L-asparaginase pode exercer a sua atividade antitumoral pela atividade glutaminase, reduzindo os estoques de glutamina (outro aminoácido) e levando à inibição da síntese de proteínas e de DNA, interferindo na divisão celular.
2. Há três preparações de L-asparaginase, das quais duas são formas nativas purificadas de fontes bacterianas (*Escherichia coli*, *Erwinia carotovora* ou *Erwinia chrysanthemi*). A terceira, peguilada (PEG L-asparaginase), é uma forma quimicamente modificada em que a L-asparaginase foi congregada ao polietileno glicol.
3. A L-asparaginase pode ser melhorada por evolução sintética de proteínas e otimização das condições de produção a partir da mesma *Escherichia coli*, resultando na chamada L-asparaginase recombinante.
4. A Asparaginase é uma enzima cuja atividade biológica consiste em diminuir a concentração de L-asparagina livre no plasma e, dessa forma impede a proliferação de células malignas. Isso ocorre, como já mencionado acima, porque tais células, ao contrário das células saudáveis, não conseguem sintetizar o aminoácido L-asparagina de que necessitam para a sua sobrevivência e desenvolvimento.
5. Toda L-asparaginase é, obrigatoriamente, um biológico. Por definição, os medicamentos biológicos são moléculas complexas de alto peso molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos. Em geral, o produto biológico é derivado de um banco de células-mestre que utiliza processos e controle de fabricação próprios. No caso específico da L-asparaginase, inclusive a Leuginase, trata-se de derivado da forma nativa da bactéria *Escherichia coli*.
6. Indubitavelmente, a Leuginase contém L-asparaginase e, portanto, é um produto biológico. Isto, inclusive, é atestado pelos testes que foram realizados em 4

laboratórios diferentes: pelo LNBio/CNPEM, no Brasil, e MS BioWorks, nos EUA – demandados pelo Instituto Boldrini – pelo Laboratório Bioduro Beijing Co., Ltd., demandado pela fabricante da Leuginase, e pelo INCQS/FIOCRUZ.

7. A seguir algumas considerações sobre cada laudo:
8. O laudo do LNBio (ANEXO 10) é descritivo e não refere o padrão utilizado, porém não deixa dúvida que as duas amostras analisadas Leuginase e Aginasa contêm L-asparaginase.
 - a. Por seu lado, o parecer técnico expedido pelo Centro Infantil Boldrini com base no laudo do LNBio apresenta o seguinte:
 - i. O princípio ativo é o esperado: a L-asparaginase presente na Leuginase não apresenta mutações na sua sequência de aminoácidos;
 - ii. a Leuginase apresenta 41 proteínas de *E. coli* diversas do princípio ativo, enquanto a Aginasa apresentou 6 proteínas;
 - iii. a análise detectou 658 peptídeos de L-asparaginase e 389 peptídeos das proteínas contaminantes na Leuginase, enquanto a Aginasa apresentou 743 peptídeos de L-asparaginase e 3 peptídeos de proteínas contaminantes.
 - b. Cabe ressaltar que o próprio laboratório LNBio, em 14/04/2017, emitiu uma Nota de Esclarecimento, declarando que:

“Essas informações foram entregues ao Centro Infantil Boldrini, a quem cabe a interpretação dos dados e a responsabilidade pela originalidade e integridade das amostras avaliadas. Sobre os dados obtidos em suas instalações, o LNBio declara que : (i) são preliminares e não conclusivos; (ii) não investigam a eficácia e os efeitos decorrentes da utilização das amostras avaliadas; (iii) são decorrentes de análises realizadas em réplicas técnicas das amostras do Centro Infantil Boldrini; (iv) referem-se, única e exclusivamente, à identificação e à quantificação relativa dos peptídeos presentes nas amostras analisadas; (v) são insuficientes para comprovação estatísticas de diferenças quantitativas entre as amostras.”
9. O Centro Infantil Boldrini forneceu um relatório de análise do Laboratório MSBioworks (ANEXO 11), o qual, ressalta-se não possui paginação.
 - a. Apresenta diversas inconsistências, a saber:

- i. ausência de informação com relação à origem, local e data da aquisição, data da análise e da especificação da proteína usada como “proteína de referência”;
- ii. ausência de identificação do responsável pela análise, caracterizada pela ausência de assinatura;
- iii. ausência de comparação da proteína (27995) com a “proteína de referência”;
- iv. ausência de informação quanto ao preparo da amostra 27995 e diferença nas condições de tratamento da amostra 27994 em relação à “proteína de referência”;
- v. diferença na apresentação dos resultados das duas amostras 27994 e 27995;
- i. não menciona as condições de manejo e transporte das amostras do Brasil até os Estados Unidos a fim de garantir a estabilidade e qualidade das mesmas;

b. Tais inconsistências resultam em falha metodológica grave que reduz, portanto, a acurácia e validade do relatório.

10. O Ministério da Saúde teve acesso a outro laudo, datado de 05/05/2017, emitido pelo laboratório BIODURO (ANEXO 13), a pedido do fabricante da Leuginase (Beijing SL). As análises foram realizadas de acordo com a monografia do produto existente na Farmacopeia Chinesa, e os resultados encontrados foram satisfatórios, com destaque para:

a. Pureza: 97,16% (especificação: não menos que 95%)

b. Potência: 91,98% (especificação: 85 a 115% do valor declarado)

11. O Ministério da Saúde encaminhou amostras do medicamento Leuginase e padrão fornecido pelo fabricante do medicamento, assim como amostras do medicamento Aginasa, ao INCQS/FIOCRUZ para determinação de potência da atividade da asparaginase, endotoxina bacteriana e identificação. As análises foram feitas em conformidade com a monografia do produto na Farmacopeia Chinesa 10ª edição. Conforme o laudo de análise, emitido em 09/05/2017, os resultados encontrados para os todos os teste realizados foram considerados satisfatórios (ANEXO 12).

a. 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%.

- b. Ainda, a análise mostrou que não foram encontrados contaminantes bacterianos, ou seja, aqueles que podem causar danos aos pacientes.
12. Salienta-se assim que os relatórios do LNBio/CNPEM e MSBioworks são descritivos, incompletos, inconclusivos e não especificam o padrão (“proteína de referência”) utilizado. Portanto, a interpretação da análise dos resultados fica prejudicada.
 13. Vale ressaltar que os relatórios dos testes demandados pelo Centro Infantil Boldrini jamais foram espontaneamente encaminhados ao MS, sendo somente por solicitação deste MS.
 14. Inexiste L-asparaginase que não seja biológica. Note-se que todos os testes realizados nas amostras de Leuginase comprovaram tratar-se da proteína L-asparaginase.
 15. O processo de fabricação de um produto biológico deve empregar ciência e tecnologia de ponta para que o medicamento biológico seja o mais semelhante possível ao seu padrão. Testes com produtos biológicos devem ser, obrigatoriamente, comparados com o seu padrão, cabendo salientar que não existe um padrão genérico ou universal para qualquer produto biológico.
 16. Dessa forma, os testes realizados pelo LNBio/CNPEM (ANEXO 10) e pelo MS Bioworks (ANEXO 11), por não terem utilizado o padrão da Leuginase, falharam na metodologia, o que torna o resultado prejudicado.
 17. Os testes realizados pelo INCQS/FIOCRUZ (ANEXO 12) e Bioduro (ANEXO 13) utilizaram o padrão da Leuginase, metodologia adequada para testes com produtos biológicos, e apresentaram resultados semelhantes em termos de identidade e potência da atividade dentro do padrão de referência.
 18. Contaminantes nesse tipo de análise incluem materiais acidentalmente introduzidos no produto durante o processo de produção, como materiais químicos ou bioquímicos. Como apresentado nos laudos, as impurezas identificadas têm origem relacionada ao produto e ao processo de produção com a *Escherichia coli*, não sendo adequada a interpretação de que são contaminantes. É importante destacar que diferente do que afirma o Parecer

- Técnico do Centro Infantil Boldrini (ANEXO 23), as impurezas não são material contaminante.
19. Diferenças entre produtos biológicos são esperadas porque as proteínas são produzidas por diferentes processos de fabricação.
 20. A identificação e quantificação das impurezas não autoriza qualquer conclusão sobre o impacto na *eficácia e segurança* de um produto.
 21. Um produto comercial cuja formulação seja livre de complexos proteicos acessórios não leva à produção, em estudos clínicos, de anticorpos neutralizadores. Entretanto, tal fato não se acompanha de maior eficácia terapêutica ou redução de efeitos adversos do medicamento.
 22. Além do mais, informa-se que um dos efeitos da L-asparaginase é estimular o gene que induz a produção de asparagina, de forma compensatória, reduzindo assim, o seu próprio efeito terapêutico.
 23. Na literatura, estão disponíveis estudos publicados sobre o perfil de atividade e impureza da L-asparaginase, sendo a Farmacopeia Chinesa a única contendo monografias a respeito. Informações estão disponíveis em:
 - a. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/3062236/Exerc%C3%ADcio+de+Comparabilidade+para+Registro+de+Produtos+Biol%C3%B3gicos/fad174f7-f8d5-40c8-aba5-43ca738286ed>
 - b. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073488.pdf>
 - c. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708515301400>
 - d. <https://biblio.ugent.be/publication/8508380>

Sobre o registro de medicamentos na China

1. Atente-se sobre o registro de medicamentos na China, conforme informação da Beijing SL Pharmaceutical Co., Ltd.: *"Atualmente, o registro de medicamentos na China é regulado pelo "Provisions for Drug Registration" que são formulados com o objetivo de assegurar a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos. Tem também o propósito de regulamentar o Registro de Medicamentos de acordo com a Lei de Administração de Medicamentos da República Popular da China, que é uma das principais leis de regulação de medicamentos na China, bem como para iniciar o processo de registro sob uma das duas categorias existentes - "chemical drug product" (medicamentos) e*

“medical devices” (órteses, próteses e materiais), a fim de centralizar o processo. Isto não significa que para instrução do processo não tenha sido conduzido estudo apropriado. Uma vez testado quanto à qualidade, toxicidade, eficácia e segurança e aprovado como um produto biológico, este será registrado como um CHEMICAL DRUG, como no caso da L-ASPARAGINASE. Esta é a razão pela qual nosso produto L-ASPARAGINASE tem um registro como CHEMICAL PRODUCT, porém seu registro e avaliação são como PRODUTO BIOLÓGICO para a nossa Agência Regulatória Nacional”²
(ANEXO 25)

Sobre a conduta do Ministério da Saúde no último processo de compra da L-asparaginase

1. O Ministério da Saúde, em todas as suas secretarias, departamentos e coordenações, conta com equipes técnicas especializadas próprias e, ainda, com consultores externos *ad hoc*, oriundos dos seus próprios hospitais e institutos, bem como de hospitais universitários de alta expertise e porte tecnológico, que fornecem as bases técnicas para a tomada de decisão.
2. “Requisitos técnico-científicos imprescindíveis (à) garantia de segurança de um medicamento” não foram ignorados nem se fez “escolha de importação”. Das quatro empresas que atenderam à chamada para a importação, uma foi desconsiderada por ter apresentado outro produto (a peg-asparaginase) e, das três restantes, todas apresentavam as mesmas condições técnicas e sanitárias, sendo que o produto Aginasa tinha o pedido de registro reprovado, inclusive por não ter apresentado estudos clínicos. É de bom alvitre trazer à baila que em 2014 a empresa Bagó reconheceu em documento emitido para a SOBOPE e

² “Currently, Drug registration in China is ruled by the Provisions for Drug Registration which are formulated for the purpose of ensuring safety, efficacy and quality of drugs. It also has the purpose of regulating Drug registration in accordance with the Drug Administration Law of the People’s Republic of China, which is one of the major drug laws in china. Also, to the initiate the process registration under one of two existing category Chemical drug product & Medical device; in order to centralize the process. This does not mean that once the dossier their would not conducted to the appropriated test. Once all testing for quality, toxicity, efficacy and safety are approved like a biological product, it is approved as a CHEMICAL DRUG in the L-ASPARAGINASE case. That is the reason why our product L- ASPARAGINASE has a registration like a CHEMICAL PRODUCT, however its registration and evaluation is like a biological product for our National Regulatory Agency.”

associações médicas que não dispunha de estudos clínicos e que para realização desses precisaria de 5 a 10 anos para ser concluído, razão pela qual pediu aos médicos “fé e testemunha que a carência destes requisitos não influenciam a qualidade, eficácia e segurança do produto” (ANEXO 14).

Sobre estudos clínicos

1. Vale esclarecer que desde 2013 inexistiu asparaginase registrada no Brasil e que, para fins de registro, estudos clínicos são necessários. Nesse sentido, lembra-se que um dos motivos que motivaram a reprovação do registro da Aginasa® junto à Anvisa, segundo a Nota Técnica nº 006/2016 – COREC/GGMED/ANVISA de 22/03/2016 (ANEXO 3), de acordo com o Despacho de não retratação, foi:

“Não foram apresentados os relatórios dos estudos clínicos conduzidos com o produto. A empresa apresentou apenas dados de literatura, incluindo artigos referentes a outros produtos, como, por exemplo, a asparaginase peguilada.”

2. Ressaltamos ainda que, em 2014, a Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE), considerando que a enzima L-asparaginase é reconhecida como medicamento antileucêmico vital e que é utilizada há mais de 40 anos, encaminhou o Ofício 012/2014/SP (ANEXO 15) ao Ministério da Saúde com a seguinte informação: *“consideramos desnecessária a realização de Ensaios Clínicos para registro dessa medicação”*, referindo-se à L-asparaginase.
3. Ademais, todos os documentos exigidos legalmente para o processo de aquisição foram apresentados ao Ministério da Saúde pela empresa fornecedora da Leuginase.
4. A Sobope e Bagó apresentam alguns estudos (ANEXO 15), como pretensamente referentes à Aginasa, não são estudos de eficácia e segurança, mas resumos de resultados de **tratamento da LLA** apresentados em congressos. O único artigo completo (Journal of Clinical Oncology 2010, 28:1911-8/doi) é o protocolo de 1999 do GBTLI: usou L-asparaginase na indução de todos os doentes e testava duas estratégias de manutenção com outros antineoplásicos (MTX - metotrexato, 6-MP – 6-mercaptopurina, na manutenção), com inclusão de doentes entre 2000 e 2007 (ANEXO 16). Nenhum deles seria aceito para

registro de medicamento e sequer o fabricante da L-asparaginase é informado; e, em virtude dos anos mencionados, não poderia ser a Aginasa.

5. Aponta-se que “Leuginase” é o nome fantasia da L-asparaginase/Beijing para o Brasil; portanto, com esse nome, não será encontrada em outros países nem referências em estudos publicados.
6. Ressalte-se ainda que a maioria dos estudos não refere de qual fabricante é a L-asparaginase utilizada.
7. O que se pôde concluir é que os dois produtos encontram-se em condições sanitárias idênticas no Brasil, não existindo qualquer vantagem que justifique a compra da Aginasa[®] e que desqualifique a Leuginase[®]. Não há, para qualquer um dos dois produtos, estudos clínicos especificamente publicados discorrendo sobre a eficácia e segurança destes. Vale destacar que a ausência de estudos jamais foi questionada em momento algum, na oportunidade das aquisições anteriores, e não houve pedido de impugnação do processo de compra pelos concorrentes.

Sobre o *overview* e a bula do medicamento Leuginase

1. Informa-se que, além dos documentos obrigatórios, a Xetley anexou ao processo um “Clinical Overview of Asparaginase for Injection” (ANEXOS 17 e 18), que não é uma “bula em inglês”, mas um apanhado de informações e estudos sobre o fármaco L-asparaginase, e não sobre o produto específico da Beijing.
2. No *overview*, os dados de um estudo com 815 crianças são aqueles da bula de Elspar (ANEXO 19), também referidos na bula da Aginasa (ANEXO 20).
3. A observação de efeitos adversos (“efeitos colaterais”) pode variar, mormente aqueles mais raros, entre diferentes apresentações de um mesmo medicamento. Sabidamente, a quimioterapia do câncer acompanha-se de complicações que reduzem a resistência do organismo, favorecendo infecções (bacterianas, fúngicas e virais) e parasitoses, não devendo ser tomado com estranheza o fato de “tricomoniase” ser um efeito adverso notificado.
4. É sabido que, mais comumente em adultos, a L-asparaginase provoca efeitos neurológicos (coma, anormalidade no eletroencefalograma - EEG, hemorragia intracraniana, síndrome de encefalopatia posterior reversível, convulsões, sonolência, meningite asséptica, confusão, estupor ou coma) e psiquiátricos

(agitação, depressão, alucinações...). Mesmo que se desconsidere o aspecto de tradução, incluindo-se um termo leigo na bula da Leuginase, há de se atentar que agitação e alucinações são sinais que acompanham quadros psicóticos, mesmo que reativos, sendo “loucura”, por definição, um distúrbio ou alteração mental caracterizada por um comportamento anômalo do habitual apresentado pelo indivíduo, também observado como evento adverso da L-asparaginase.

5. Como os efeitos adversos da L-asparaginase são mais frequentes em adultos do que em crianças, explica-se por que médicos pediatras com 40 anos de experiência pessoal e dezenas de instituições que adotam o Protocolo do GBTLI (Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância) possam não conhecê-los em sua totalidade.
6. O *overview* tampouco é uma bula da Leuginase em inglês disfarçada. Uma simples busca à internet mostraria que o tópico “Toxicity of Asparaginase in children with advanced leukemia” é o resumo de um artigo publicado por Vita J. Land et al, em 1972, com a L-asparaginase Elspar, da Merck, Sharp & Dohme (ANEXO 21).
7. Estudos de biodisponibilidade se aplicam a medicamentos novos e para registro, e o acordado à referida reunião de 15 de março de 2017 com a SOBOPE é que o Ministério da Saúde providenciaria a determinação (caracterização e quantificação) do princípio ativo da Leuginase, que se provou, inclusive pelos testes demandados pelo próprio Centro Infantil Boldrini ao Laboratório Nacional de Ciências - LNBio/CNPEM, no Brasil, e ao MS Bioworks, no EUA, tratar-se de L-asparaginase, resultado ratificado pelo INCQS/FioCruz (laboratório credenciado e centro credenciador para a Anvisa), nas amostras comparativamente ao *standard* (padrão).
8. O artigo publicado no Journal of Clinical Oncology (JCO) (ANEXO 16) em abril de 2010, de autoria principal da Dra. Silvia Brandalise, mostra que houve 26 mortes na fase de indução do GBTLI LLA 99, que incluiu 635 doentes de 2000 até 2007. Na fase de manutenção ocorreram 8 mortes.
9. Dados do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), da Anvisa em 2017 demonstram que tanto a Aginasa quanto a Leuginase, como toda L-asparaginase, apresentam efeitos adversos semelhantes, como esperado no Quadro 1 a seguir:

Notificações Asparaginase 2017:

Data	Nº da notificação	Reação adversa	Medicamento	Empresa	Notificador	Causalidade
05/01/2017	2017.01.000665	Hiperglicemia	L-Asparaginase	Bergamo	Empresa Privada	(em agrupamento)
05/01/2017	2017.01.000674	Hiperglicemia	Elspar	Bagó do Brasil	Empresa Privada	(em agrupamento)
18/01/2017	2017.01.003084	Prurido, eritema	Elspar	Bagó do Brasil	Hospital Sentinela	(em agrupamento)
29/01/2017	2017.01.004771	Reação alérgica	NI	NI	Hospital Sentinela	(em agrupamento)
14/02/2017	2017.02.002360	Dor no local da injeção, tremor, elevação da temperatura corporal	Elspar	Bagó do Brasil	Hospital Sentinela	(em agrupamento)
14/02/2017	2017.02.002370	Dor e endurecimento no local da injeção	Elspar	Bagó do Brasil	Hospital Sentinela	(em agrupamento)
06/03/2017	2017.03.000874	Pancreatite	NI	NI	Hospital Sentinela	Possível
03/04/2017	2017.04.000154	Náusea, vômito e fezes líquidas	Leuginase	Xentley	Hospital Sentinela	(em agrupamento)
04/04/2017	2017.04.000529	Anafilaxia	NI	NI	Hospital Sentinela	Possível
17/04/2017	2017.04.002530	Tosse seca, rubor facial, dor abdominal e vômito	Elspar	Bagó do Brasil		
18/04/2017	2017.04.002933	Eritema, vômitos e broncoespasmo	NI	NI	Hospital	(em agrupamento)
19/04/2017	2017.04.003207	Eritema	NI	NI	Hospital	(em agrupamento)
24/04/2017	2017.04.003918	Urticária	Elspar	Bagó do Brasil	Hospital	(em agrupamento)
24/04/2017	2017.04.003936	Urticária, edema, dor abdominal, vômito, broncoespasmo, taquicardia e rebatimento do nível de consciência	L-Asparaginase	Bergamo	Hospital Sentinela	(em agrupamento)
02/05/2017	2017.05.000184	Rash, taquicardia e hipertensão	Elspar	Bagó do Brasil	Hospital Sentinela	(em agrupamento)
04/05/2017	2017.05.000498	Edema, dor e calor no local da aplicação, e febre	Leuginase	Xentley	Hospital Sentinela	(em agrupamento)
04/05/2017	2017.05.000717	Dor e inchaço no local da aplicação, e febre	Aginasa	NI	Empresa Privada	(em agrupamento)
08/05/2017	2017.05.001042	Edema auricular e prurido	NI	NI	Hospital	(em agrupamento)

Data: de recebimento da notificação no sistema Notivisa

NI: não informado.

Em agrupamento: são reações descritas, esperadas e não graves que isoladamente não alteram o perfil de segurança do medicamento. Poderão ser utilizadas, por exemplo para a verificação do aumento da frequência de uma determinada reação e, portanto, são relevantes quantitativamente.

Fonte: Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – Notivisa – Anvisa.

10. Vale salientar que a LLA por si só é uma doença grave, de tratamento com muitas complicações e que nem todos os doentes são curados, não se podendo imputar somente à L-asparaginase falhas terapêuticas ou óbitos ocorridos.

Sobre o registro e uso da L-asparaginase produzida pela Beijing SL em outros países

1. A pedido do DAF, a Assessoria Internacional do Ministério da Saúde do Brasil entrou em contato com o Ministério da Saúde do Peru, país onde a L-asparaginase produzida pela Beijing SL possui registro sanitário desde março de 2015. O MS do Peru informou que a L-asparaginase produzida pela Beijing SL é comercializada e não possui efeitos adversos além do esperado. Anexam-se Certificados de Registro Sanitário deste produto na China, Peru, Honduras e Índia (ANEXO 22).
2. O Centro Brasileiro de Informações de Medicamentos (CEBRIM), ligado ao Conselho Federal de Farmácia (CFF), verificou e confirmou o uso da L-asparaginase da Beijing no Peru.

Sobre a autorização de importação excepcional

1. A importação da L-asparaginase foi realizada dentro do que autoriza a legislação brasileira. Nesse sentido, destaca-se tanto a Lei 9.782/99 como o Decreto 8.077/2013, pois ambos estabelecem que a Agência poderá dispensar de registro os inseticidas, imunobiológicos, medicamentos e outros insumos estratégicos, quando adquiridos via organismos internacionais e para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde. Além disso, o mesmo Decreto 8.077/2013 determina no parágrafo 5º em seu Artigo 7º, que:

“§ 5o Nos casos de grave risco à saúde e desde que comprovada a indisponibilidade no mercado nacional de substitutos terapêuticos registrados, a ANVISA poderá estabelecer procedimentos simplificados para viabilizar o fornecimento de medicamentos pelo SUS.”

2. Indiscutivelmente, a L-asparaginase é um fármaco cujo desabastecimento pode acarretar graves riscos à saúde, e diante de sua indisponibilidade no mercado brasileiro, a Anvisa tem competência para autorizar sua importação excepcional, em consonância com os dispositivos legais supracitados.
3. Segundo esclarecimentos prestados pela Anvisa (ANEXO 24), importa destacar que a Instrução Normativa de que trata a RDC 8/2014, atualmente, IN nº 1, de 28 de fevereiro de 2014, dispõe sobre a lista de medicamentos liberados para importação em caráter excepcional, objetivando maior agilidade nos casos onde se faz necessária a importação por excepcionalidade.
4. A Anvisa destaca que a RDC 8/2014 e, por conseguinte, a lista, cuida não do medicamento propriamente dito, e sim, do seu princípio ativo (L-asparaginase). Assim é, que o parágrafo único do art. 1º da RDC expressa que *“Para efeito desta norma será considerada a nomenclatura Denominação Comum Brasileira (DCB) ou Denominação Comum Internacional (DCI)”*.
5. Conclui-se dessa forma, que quando a RDC 8/2014 estabelece a necessidade de apresentação de literatura técnico-científica como critério para inclusão de um medicamento na lista de importação em caráter excepcional, está se referindo a literatura do princípio ativo, neste caso específico do fármaco L-asparaginase, e não do medicamentos propriamente dito, seja a Leuginase® ou qualquer outra marca comercial. Além do mais, o Decreto nº8077/2013 sobrepõe a referida

RDC, em caso de risco para a saúde, indisponibilidade no mercado ou nos casos de medicamento sem substituto terapêutico.

Sobre as ações de Farmacovigilância

1. A Farmacovigilância é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como *“a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos”*. De uma forma geral, cabe à farmacovigilância identificar, avaliar e monitorar a ocorrência dos efeitos adversos relacionados ao uso de medicamentos disponibilizados à população, com o objetivo de garantir que os benefícios relacionados ao uso desses produtos sejam maiores que os riscos por eles causados.
2. Cabe ressaltar que no Brasil, a responsabilidade pelo Sistema de Farmacovigilância é da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Devido à ausência de registro sanitário da L-asparaginase no país, a ANVISA por meio do Ofício nº 95/2017-CG-GADIP/ANVISA, de 24 de janeiro de 2017, autorizou a importação, em caráter excepcional do medicamento, mas, solicitou ao MS adoção de providencias no sentido de monitorar o uso do produto.
3. Em atendimento a essa recomendação, o MS representado pelo DAF e pela SAS, reuniu-se com representantes da ANVISA, do CFF e da Rede de Centros de Informação de Medicamentos de Latinoamérica e do Caribe (RedCIMLAC) para: 1) elaborar Nota Informativa aos hospitais sobre as medidas a serem adotadas em caso de identificação de reações adversas e queixas técnicas; 2) criação de um Grupo de Trabalho para realizar as ações conjuntas com a ANVISA e demais parceiros no que se refere à farmacovigilância.
4. Contudo, salienta-se que as ações de farmacovigilância incluem monitoramento da utilização de qualquer medicamento por meio da notificação de reações adversas e queixas técnicas.
5. Em caso de suspeita de ineficácia de um medicamento, este também deve ser notificado.
6. Esse monitoramento é de responsabilidade da Anvisa por meio da análise dos dados do Sistema Notivisa. O MS assume um papel de apoio na identificação e direcionamento das informações à Agência.

7. Por fim, cumpre salientar que todo e qualquer medicamento está sujeito à identificação de reações adversas, queixas técnicas e ineficácia independente do tempo em que é comercializado.

Sobre crianças com LLA estarem sendo submetidas a estudos clínicos

1. Crianças vitimadas de LLA seriam sujeitos de pesquisa se fossem incluídas em pesquisas clínicas injustificadas por a L-asparaginase se tratar de medicamento antigo e de o tratamento deste tipo de leucemia ser já estabelecido. Ademais, como já demonstrados, os efeitos adversos da L-asparaginase são similares em várias bulas analisadas (Leuginase, Leunase, Elspar, Aginasa, Peg-asparaginase/Oncospar e Kidrolase).

Sobre monografia da L-asparaginase em farmacopeia

1. Farmacopeia é o Código Oficial Farmacêutico de um país que tem como função principal estabelecer os requisitos mínimos de qualidade de medicamentos e outras formas farmacêuticas para uso em saúde registrados no país. Muitos países possuem farmacopeia própria, assim como o Brasil está em sua 5ª Edição.
2. Os medicamentos para obterem registro sanitário no Brasil precisam obedecer ao disposto na Farmacopeia Brasileira, todavia, para os produtos que ainda não estão elencados no código oficial, a ANVISA poderá validar metodologias analíticas de qualidade do próprio fabricante ou aceitar metodologias presentes em Farmacopeias Internacionais consideradas válidas conforme descrito na Resolução nº 37, de 6 de julho de 2009 – *“admissibilidade das Farmacopéias estrangeiras. Sendo assim, na ausência de monografia oficial de matéria-prima, formas farmacêuticas, correlatos e métodos gerais inscritos na Farmacopéia Brasileira, poderá ser adotada monografia oficial, última edição, de um dos seguintes compêndios internacionais”*: Alemã, Americana, Argentina, Britânica, Européia, Francesa, Internacional (OMS), Japonesa, Mexicana e Portuguesa.
3. Com base no exposto, afirma-se que a ausência de monografia oficial na Farmacopeia Brasileira ou nas farmacopeias citadas na Resolução nº 37, não é impeditivo para importações, uma vez que não se trata de registro de um medicamento no Brasil.
4. O argumento difundido de que a L-asparaginase alemã pode ser comercializada no Brasil porque a RDC nº 37/2009 permite adotar a monografia da

Farmacopeia Alemã, não está correto e não tem fundamento legal. Uma vez que a possibilidade de adotar monografias estabelecidas em farmacopeias estrangeiras é válida para fins de registro de medicamento e não para os casos de importação por excepcionalidade no Brasil.

5. Importante ressaltar que o medicamento L-asparaginase possui monografia na Edição de 2010, Volume II, da *Pharmacopoeia of the People's Republic of China*, demonstrando que o produto possui padrão de qualidade estabelecido pelo órgão sanitário oficial chinês.
6. Sobre a afirmação de que a Leuginase é “imprópria para uso”, com base no Art. 62 da Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, vale ressaltar que a referida legislação trata exclusivamente de produtos registrados no Ministério da Saúde, visto que ainda não havia sido criada a Anvisa e a Vigilância Sanitária desses produtos era atribuída ao MS.

Considerações Finais

1. Diante do exposto, assegura-se que o Ministério da Saúde tem envidado esforços com o objetivo de prover o tratamento ininterrupto de L-asparaginase aos pacientes portadores de Linfoma Linfoblástico e de Leucemia Linfoblástica Aguda, pautando-se sempre nos princípios que regem a Administração Pública e tendo como objetivo principal a garantia da assistência à saúde da população brasileira de maneira segura e eficaz.
2. Mantemo-nos à disposição para quaisquer esclarecimentos que se façam necessários.

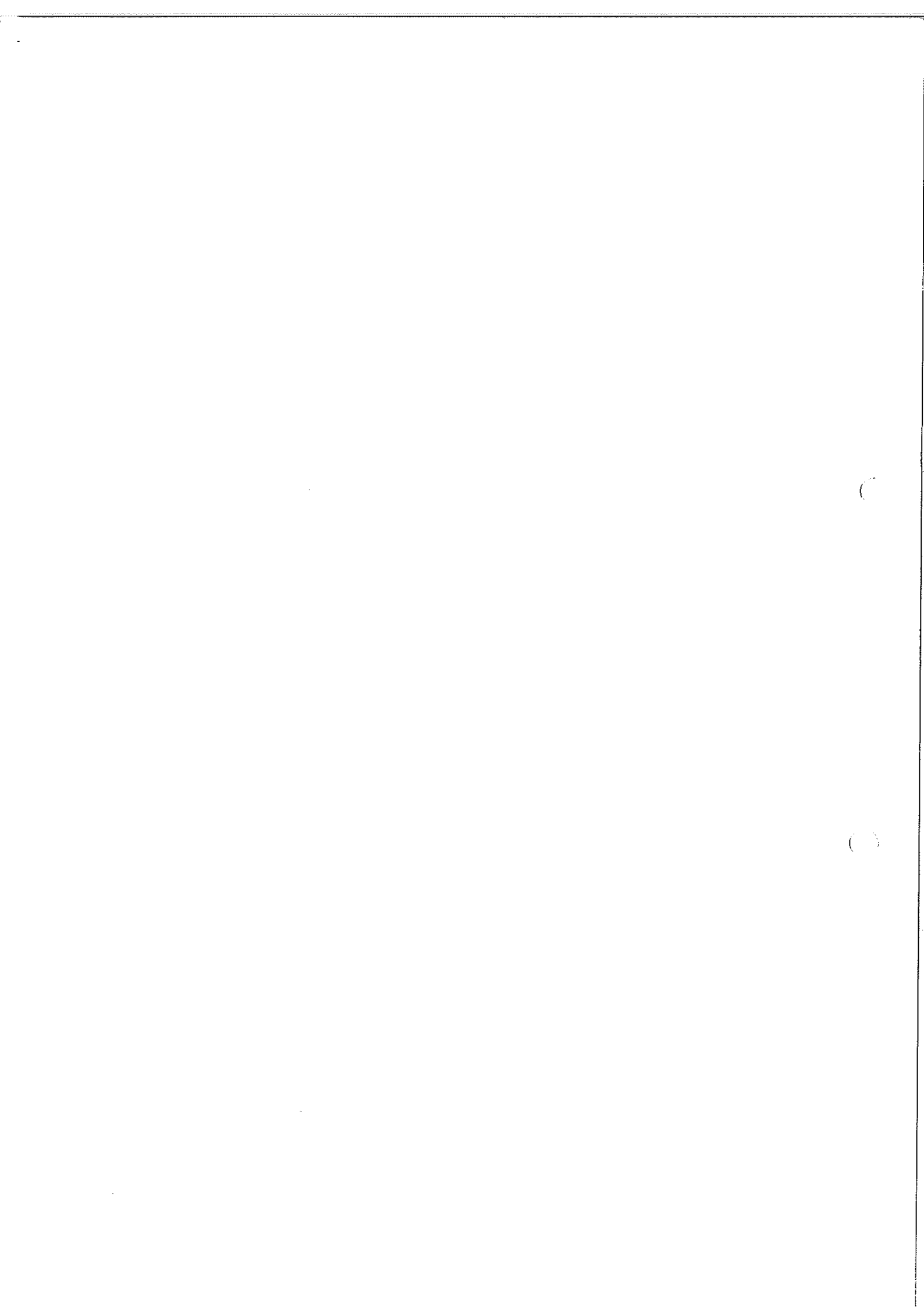
Atenciosamente,



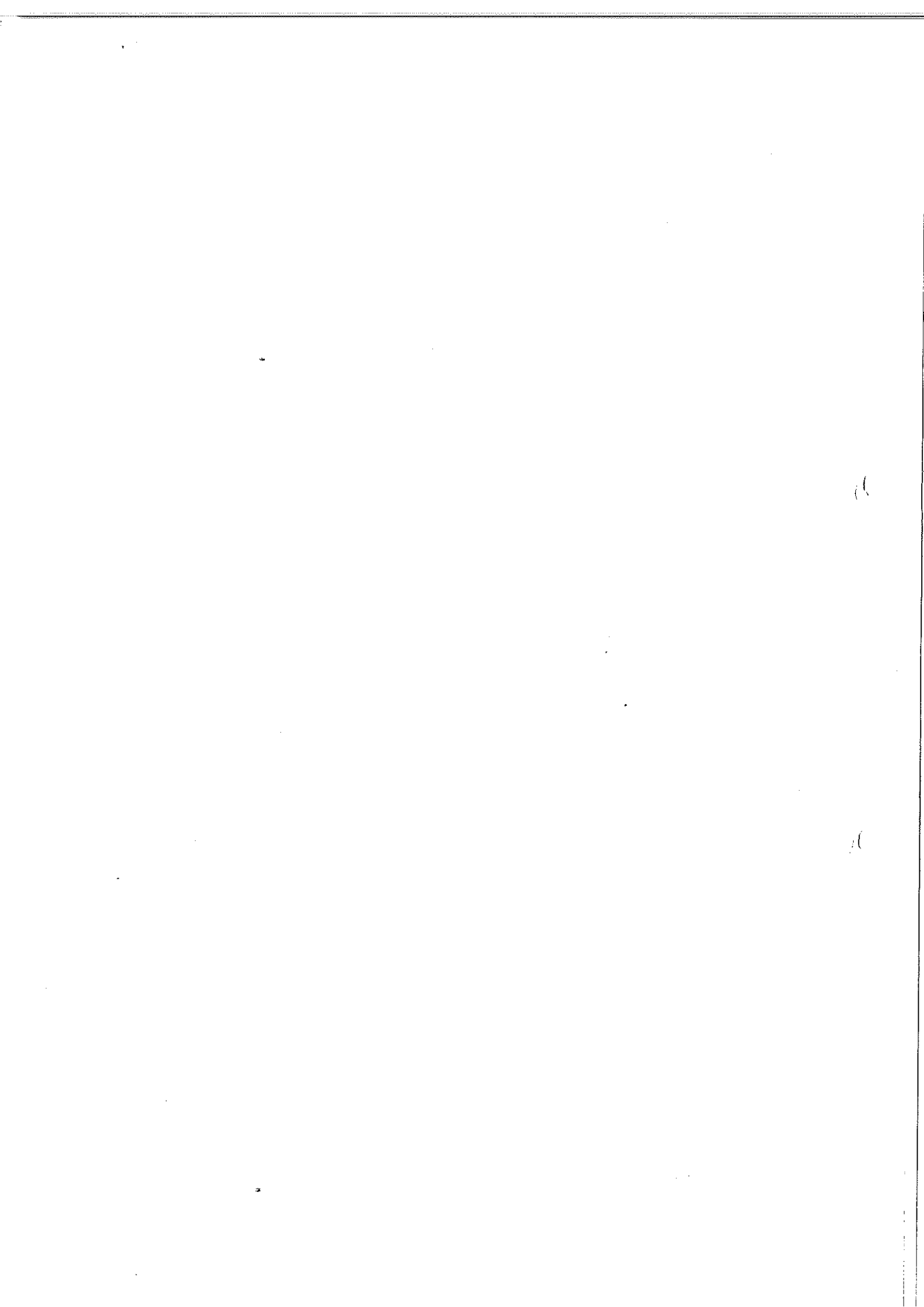
MARIA INEZ PORDEUS GADELHA
SAS/MS

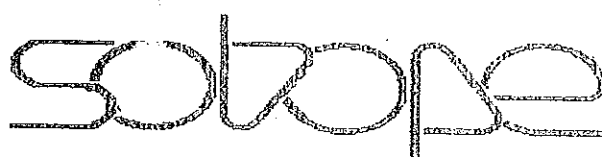


RENATO ALVES TEIXEIRA LIMA
Diretor
DAF/SCTIE/MS

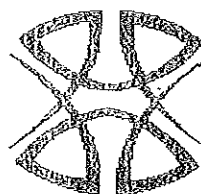


ANEXO 1




 The logo for SOBOPE (Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica) features the organization's name in a stylized, lowercase, outlined font. The letters are interconnected, with the 'S' and 'O' being particularly prominent.

Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica



São Paulo, 22 de janeiro de 2013.

REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA

Dasabastecimento da L-Asparaginase

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

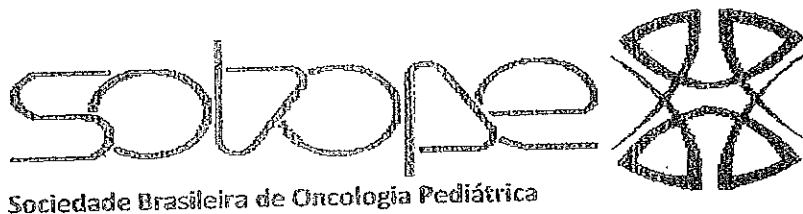
A SOBOPE, junto com outras sociedades médicas e órgãos do Ministério da Saúde, participou de um grupo de trabalho sobre medicamentos oncológicos em risco de desabastecimento. Este grupo apresentou uma lista de sugestões que, a nosso ver deve ser implantada em caráter emergencial.

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.
- 2) Sugerimos a importação de drogas já utilizadas em países como Europa e EUA, sendo elas produzidas por laboratórios reconhecidos internacionalmente como Medac- Alemanha (L-Asparaginase) e Sigma Tau - EUA (PEG-Asparaginase). As vantagens e desvantagens de cada droga estão listadas na tabela abaixo. A Erwinase é um medicamento usado no caso de alergia a L-Asparaginase e PEG-Asparaginase. Acreditamos que ela não deva ser utilizada como droga de primeira linha, exceto em situação absolutamente emergencial.



Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica

- 3) Que seja feita uma discussão sobre qual droga será mantida para uso no Brasil, verificando a viabilidade da importação e mesmo produção nacional.
- 4) Que o acesso aos medicamentos importados em caráter emergencial seja universal, não importando a origem do paciente, seja ele particular, SUS ou coberto por algum plano de saúde.
- 5) Uma vez que todas as alternativas apresentadas tem custo superior a da L-Asparaginase utilizada no Brasil, que este valor seja absorvido pelo Ministério da Saúde, até a normalização da situação.

Também manifestamos nossa preocupação com relação à importação da droga. Esta deve proceder de fabricantes conhecidos e reconhecidos, uma vez que não haverá tempo suficiente pra os testes adequados.

Ficamos a inteira disposição para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessários

Respeitosamente.

Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica

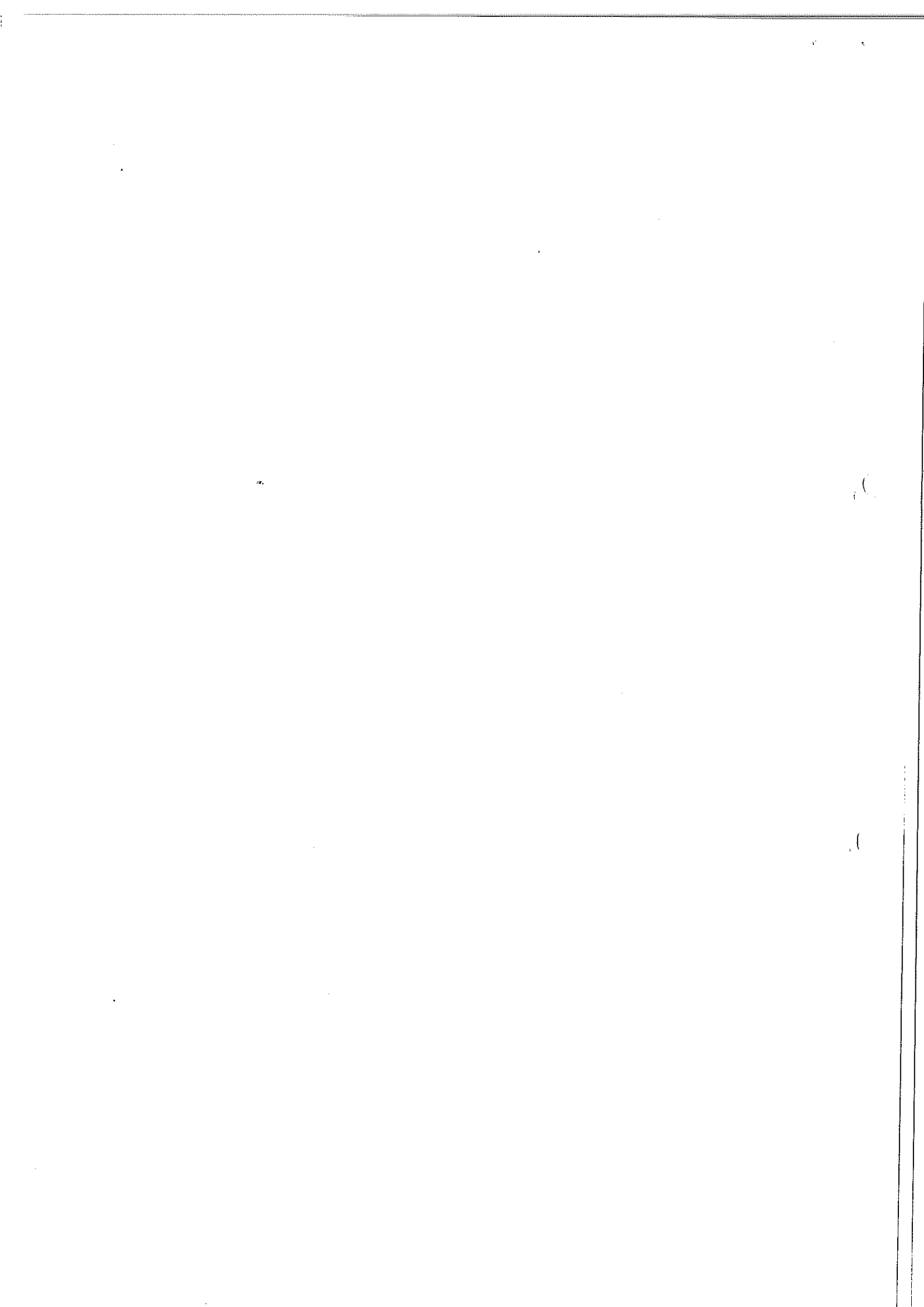
Presentes:

- Dra. Carla Renata Macedo – Presidente SOBOPE - SP
- Dra. Teresa Cristina Cardoso Fonseca – Vice-Presidente SOBOPE e Secretária CONIACC - BA
- Dr. Cláudio Galvão de Castro Jr. – Diretoria – SOBOPE - SP
- Dr. Marcelo Milone Silva – CTFM/ GACC – São José dos Campos - SP
- Dra. Sandra Loggetto – Centro de Hematologia - São Paulo – SP / ABHH
- Dra. Carmen Vergueiro – Santa Casa de São Paulo - SP
- Dra. Eliana Carla Benites – Grendacc – Jundiaí - SP
- Dra. Lílian Maria Cristofani – Itaci/ICR/USP – São Paulo - SP
- Dr. Vicente Odone Filho – Itaci/ICR/USP – São Paulo - SP
- Dra. Maria Lúcia de Martino Lee – GRAACC/Unifesp – São Paulo - SP
- Dra. Maria Lydia Melo de Andréa – Hospital Darcy Vargas – São Paulo - SP
- Dr. Waldir Veiga Pereira – Hospital da Universidade Federal de Santa Maria – RS

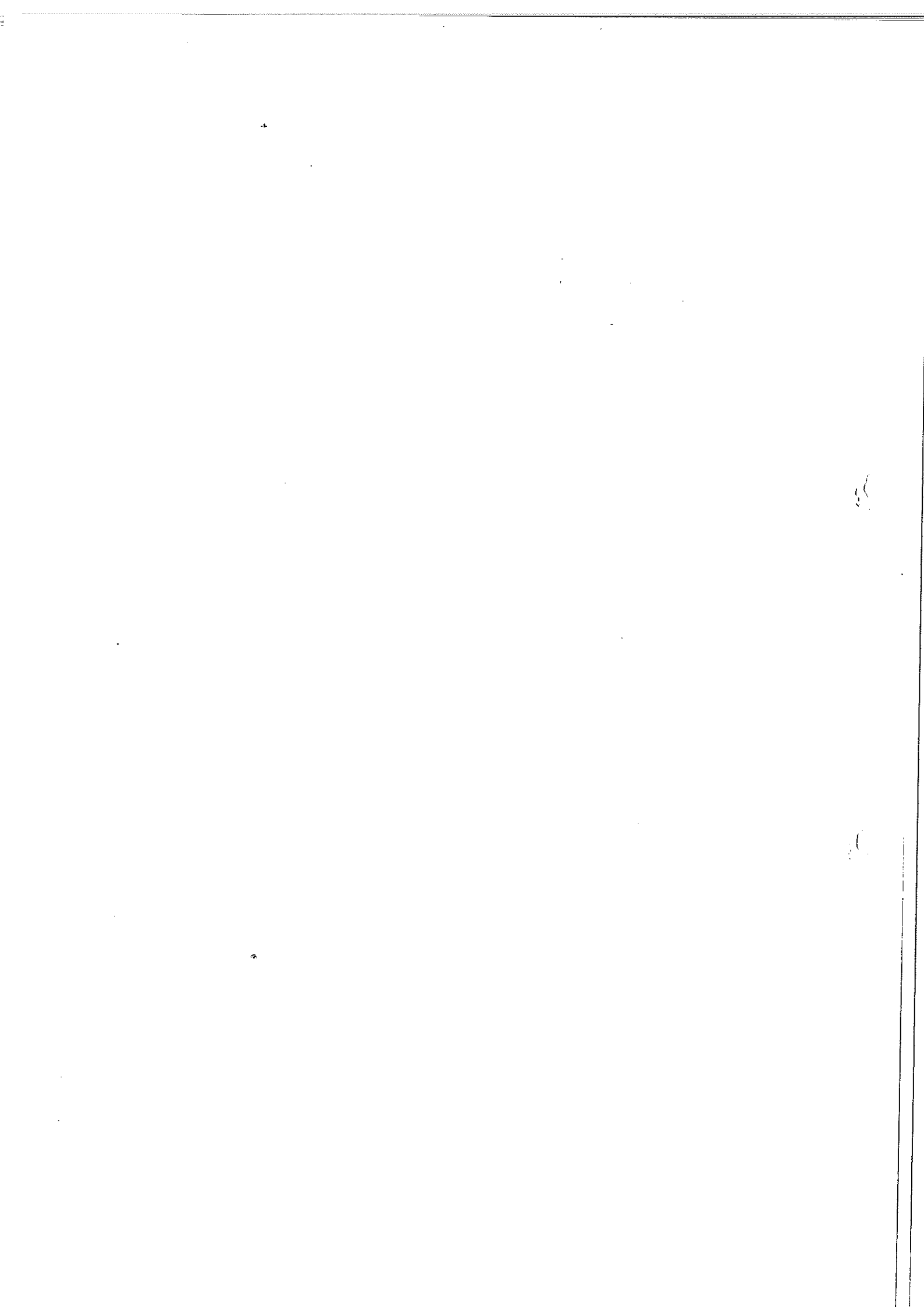
10

11

16



ANEXO 2





MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS- SCTIE
DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS – DAF
DEPARTAMENTO DO COMPLEXO INDUSTRIAL E INOVAÇÃO EM SAÚDE – DECIIS

Nota Técnica Conjunta n.º 05 /2013/DAF e DECIIS/SCTIE/MS


Brasília, 29 de abril de 2013.

Assunto: **Manifestação quanto aos questionamentos CONJUR relativo à aquisição da L-Asparaginase 10.000UI.**

1. Trata-se de processo eletrônico de compras (Fluxo 758) para aquisição de 52.300 (cinquenta e dois mil e trezentos) frasco/ampola de L-Asparaginase 10.000UI, para atendimento da programação 2013.
2. Em atendimento ao preceito legal instituído pelo parágrafo único do Art. 38 da Lei 8.666/93, o processo foi encaminhado para análise da Consultoria Jurídica, que questionou determinados pontos relativos à instrução do processo.
3. Em despacho, juntado ao presente fluxo por meio da Tarefa T33, a CGIES encaminhou os questionamentos apontados pela CONJUR, sobre os quais os Departamentos de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos e do Complexo Industrial e Inovação em Saúde se manifestam nos seguintes termos:
4. Inicialmente, cabe informar que o registro do medicamento L-Asparaginase atualmente vigente na ANVISA, que é o ELSPAR®, de produção da Lundbeck e comercializado pela empresa Laboratórios Bagó do Brasil S/A, teve sua produção descontinuada pela fabricante, a partir de dezembro de 2012, como comprova a correspondência anexa (doc. N.º 1), extraída diretamente do sítio da fabricante.
5. Destaca-se que o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (Sobope) e a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHHO) não recomendam o uso da Erwinase como substituto de L-Asparaginase, bem como, a Sobope se manifestou no sentido de *“Não temos evidência científica de que a L-Asparaginase tenha resultado terapêutico inferior a PEG-Asparaginase, quando utilizado com dose adequada.”* conforme exposto na documentação juntada ao presente fluxo, por meio da tarefa T13.1, de 27 de março de 2013. Considerando que o custo de tratamento da PEG-Asparaginase é maior do que o da L-Asparaginase a um mesmo nível de efetividade, considerando a relação de 1 frasco de PEG-Asparaginase para 6 frascos de L-Asparaginase (conforme Despacho n.º 188 DAF/SCTIE, tarefa T13.1, de 27 de março de 2013), obviamente, a relação custo-efetividade da L-Asparaginase é mais favorável, indicando maior eficiência para a administração pública.
6. Como atualmente nenhum produtor de L-Asparaginase detém registro na ANVISA, o Ministério da Saúde iniciou o processo de compra da L-Asparaginase produzido pela empresa Medac, cuja representação no Brasil pertence exclusivamente à empresa Laboratórios Bagó do Brasil S/A, visto que foi a única que protocolou pedido de registro na Agência Regulatória brasileira (comprovação juntada ao PEC por meio da “Documentação Técnica”, tarefa T13, de 09 de abril de 2013) e que já tem experiência de comercialização da L-Asparaginase no Brasil, antes da

descontinuação da produção desse medicamento pela Lundbeck. Dessa forma, resta caracterizada a inviabilidade de competição da L-Asparaginase no Brasil.

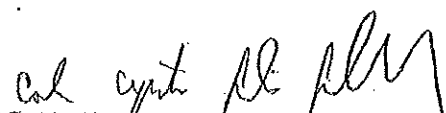
7. Sobre os preços internacionais, foram localizados somente dois preços da L-Asparaginase produzidos pela Medac, sendo um na Alemanha e outro na Eslováquia, sendo esses preços os usados como balizadores na negociação para a presente aquisição. Observa-se, ainda, que o preço final do medicamento a ser contratado pelo Ministério da Saúde foi fechado após inúmeras reuniões de negociação, cujo preço obtido foi próximo à média dos preços internacionais mencionados (doc. N.º 2).
8. Quanto ao atendimento preconizado na Portaria GM/MS n.º 1338/2012, encaminhamos a Nota Técnica n.º 42/DAF/SCTIE-MS para aprovação do Sr. Ministro, em atendimento aos termos da referida portaria ministerial.
9. Quanto à designação de servidores para realizar a fiscalização do processo a ser firmado, informamos que os mesmos já se encontram indicados no Processo Eletrônico de Compras.
10. A totalidade desta aquisição no valor de R\$17.640.790,00 (dezessete milhões seiscentos e quarenta mil setecentos e noventa reais) será suportada por meio de orçamento exclusivo da Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE-MS, no âmbito da Ação Programática 10.303.2015.4705.000. Nesse sentido, esclarece-se que, no âmbito dos fluxos de aquisição de insumos, a solicitação de disponibilidade orçamentária é realizada pelo Departamento de Logística diretamente à área de planejamento da SCTIE.
11. Em relação aos itens 8 e 9 da manifestação CGIES (tarefa T33), esta Área Técnica deixa de se manifestar, tendo em vista que o assunto abordado encontra-se fora de sua área de competência.
12. Sobre o último ponto abordado, que diz respeito às datas de entrega do medicamento, esta Área Técnica ratifica o cronograma apresentado pela empresa Laboratórios Bagó do Brasil S/A., por meio da Proposta de Preços de 12 de abril de 2013, devidamente juntada ao PEC por meio da tarefa T13.
13. Sendo essas as informações que cabem a esta Área Técnica, devolvemos o processo a essa CGIES, para conhecimento e demais providências necessárias à contratação ora pretendida, ressaltando a urgência que o caso requer.


JOSÉ MIGUEL DO NASCIMENTO JÚNIOR
Diretor DAF


EDUARDO JORGE VALADARES OLIVEIRA
Diretor DECHS

Nadja Valente Mayrink Bisnotti
Diretora Substituta do Departamento do
Complexo Industrial e Inovação em Saúde
DECIS/SCTIEMS

De acordo:


CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA
Secretario

ANEXO 3

10

11



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Nota Técnica n. 006/2016 - COREC/GGMED/ANVISA

Referência	Despacho 486/2016/DIARE/ANVISA	
Assunto	Nota técnica do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Farmacêuticos – DAF/SCITIE/MS a respeito da necessidade de regularização do registro do medicamento L-asparaginase do Laboratório Bagó do Brasil S/A.	
Expediente	356725/16-7	Data: 22/03/2016.

1. Em atenção ao despacho 486/2016/DIARE/ANVISA que encaminha para conhecimento e providências o Ofício nº 909/2016, do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Farmacêuticos – DAF/SCITIE/MS apresentamos a situação do processo de registro em questão.

2. A empresa Laboratório Bagó do Brasil S/A solicitou Registro de Produto Novo para o produto Aginasa (asparaginase) e, com este intuito, protocolou documentação sob número de expediente nº 0487783/14-7, na data de 11/06/2014.

3. Após análise se concluiu pelo indeferimento do processo já que a solicitante 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).

4. A empresa apresentou recurso administrativo, sob expediente nº 0344866/15-5, em 16/04/2015 e o mesmo não logrou retratação do indeferimento pela área técnica. Assim, o recurso foi encaminhado a esta Coordenação em 30/04/2015 e aguarda análise, a qual obedece a ordem cronológica de protocolo das petições.

5. De acordo com o despacho de não retratação:

1) A empresa não apresentou dados de farmacovigilância atualizados para o produto Aginasa, de acordo com a legislação sanitária vigente, obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto. No recurso administrativo de reconsideração do indeferimento, a empresa justificou que os dados apresentados de farmacovigilância se referem ao produto produzido na Alemanha. No entanto, a empresa não apresentou estudo de comparabilidade entre esse produto e o produto produzido no Japão que é o objeto da solicitação de registro no Brasil.

2) A empresa não apresentou demonstração da validação da cadeia de transporte. No recurso administrativo de reconsideração do indeferimento, a empresa declara



que a documentação exigida seria apresentada em um novo aditamento ao processo de registro e apresenta dados novos no recurso. No entanto, esses dados não foram analisados devido às outras pendências verificadas para o registro do produto de acordo com a RDC 55/2010.

3) Não foram apresentados os relatórios dos estudos clínicos conduzidos com o produto. Também não foram enviados os relatórios dos estudos não clínicos conduzidos com o produto. A empresa apresentou apenas dados de literatura, incluindo artigos referentes a outros produtos, como, por exemplo, a asparaginase peguilada. No recurso administrativo de reconsideração do indeferimento, a empresa afirma que o produto Aginasa foi desenvolvido na Europa há três décadas e, por encontrar-se em desuso, visto que atualmente a droga de escolha é a asparaginase peguilada, a empresa dispõe apenas das informações apresentadas, dados de literatura e artigos científicos indexados. Portanto, a empresa confirmou que não possui estudos não-clínicos e clínicos conduzidos com o produto Aginasa para demonstração de segurança e eficácia, o que está em desacordo com os Artigos 18 e 36 da RDC 55/2010.

4) A empresa não apresentou o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), expedido pela Anvisa, para as empresas fabricantes (i) Kyowa Hakko Kirin Co. Ltda., localizada em Hofu Plant - 1-1 Kyowa-cho - Hofu city, Yamaguchi prefecture - Japão, responsável pela fabricação do princípio ativo, do produto biológico a granel e do produto em sua embalagem primária e (ii) Medac GmbH, localizada em Theaterstr. 6 D-22880 Wedel - Alemanha, responsável pela embalagem secundária do produto. No recurso administrativo de reconsideração do indeferimento, a empresa apresentou protocolo de solicitação de Certificação de Boas Práticas de Fabricação para as empresas Kyowa Hakko Bio Co. Hofu Plant (fabricante do princípio ativo), para a empresa Kyowa Hakko Kirin Co. Ltda - Fuki Plant (fabricante do produto acabado em sua embalagem primária) e Medac G.M.B.H (fabricante do produto em sua embalagem secundária) com data de 08/04/2015, ou seja, posterior à data de publicação do indeferimento do processo de registro, que ocorreu em 06/04/2015.

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 pela

Uy



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 a análise do seu mérito.

7. Acrescentamos que anteriormente ao atual peticionamento de registro, a empresa Laboratórios Bagó SA havia protocolado uma primeira solicitação de registro para o produto Aginasa (asparaginase), de acordo com o expediente nº 0132166/13-8, de 22/02/2013. Após análise daquele dossiê, foram emitidas 25 itens de exigências técnicas (expediente nº 0328175/13-2) para qual a empresa solicitou o arquivamento do processo de registro (expediente 0605641/13-5 de 25/07/2013); sendo esse deferido, de acordo com o Ofício n. 0617682138 de 30/07/2013. No entanto, a empresa não solicitou o desarquivamento desse processo de registro e, portanto, não apresentou a documentação solicitada na exigência técnica, sendo publicado o indeferimento desse processo de registro no dia 16/03/2015, de acordo com a Resolução nº 821, de 13/03/2015.

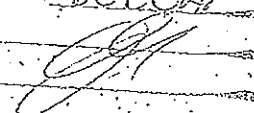
8. Apesar do já exposto, ressaltamos que o medicamento em questão é indicado como parte de uma terapia de combinação anti-neoplásica no tratamento de leucemia linfocítica aguda em crianças e adultos, bem como em linfomas não-Hodgkin em crianças e é fornecido para os pacientes atendidos no SUS no âmbito da política Nacional para Prevenção e Controle do Câncer.

9. Atualmente não existe outro medicamento a base de L-asparaginase com registro válido na Anvisa e entendemos ser esse, um produto importante para a saúde pública e o desabastecimento

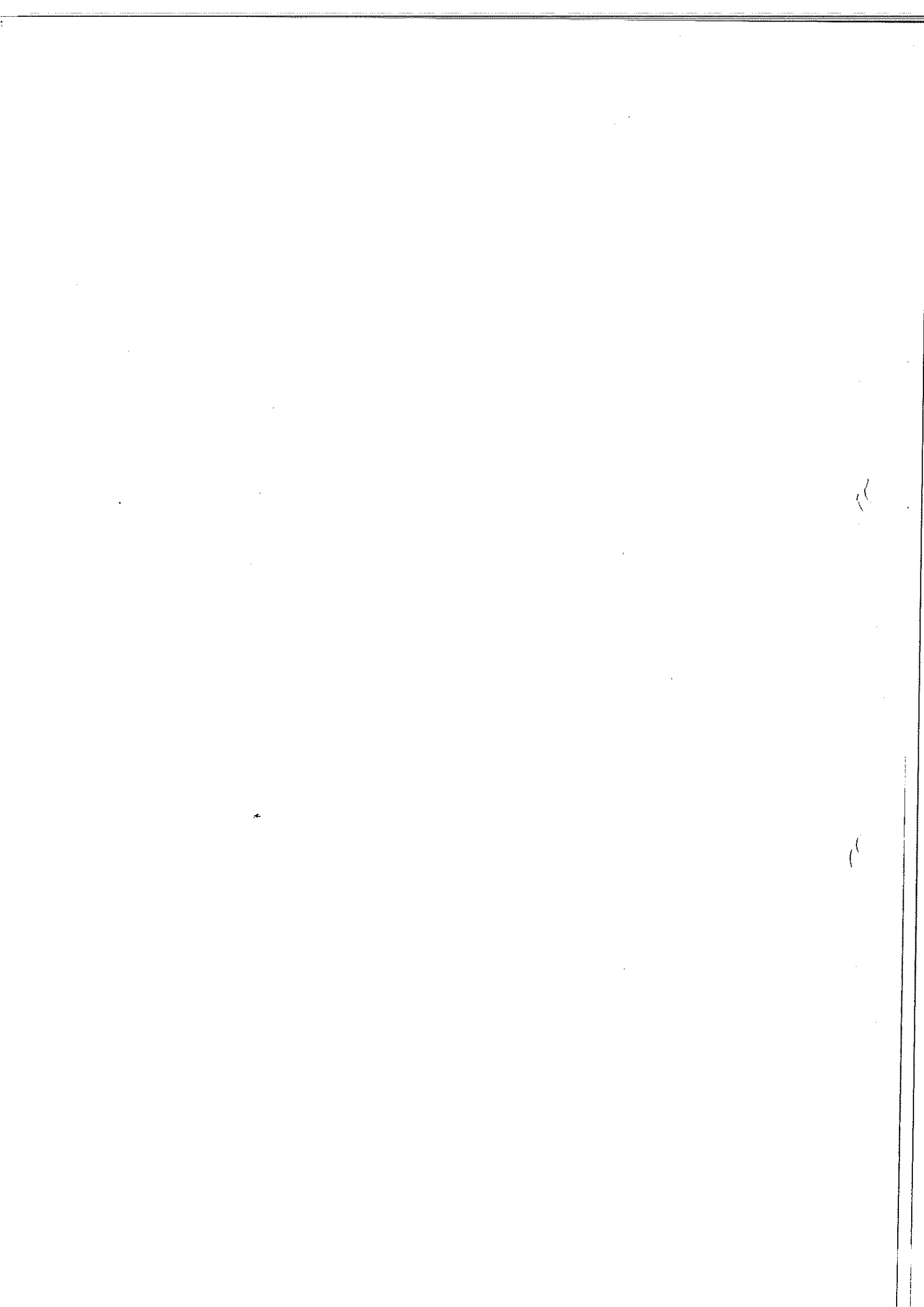
causaria grave prejuízo ao tratamento de doentes de linfoma linfoblástico e de leucemia linfoblástica aguda.

10. Assim, caso a Diretoria entenda ser de interesse público pode indicar a análise imediata desse recurso.

Assinada
Núbia de Cassia Albuquerque Figueiredo
Coordenadora de Instrução e Análise de Recursos
de Medicamentos e Produtos Biológicos.

COORDENADORIA DE ATIVIDADES
RECORRIDO em 14/04/2016
Entrevista com DCCAF


ANEXO 4





Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos, – SUMED

Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do pedido de registro do medicamento
REPROVADO

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Aginasa® é o nome comercial proposto para o medicamento que contém a substância ativa L-asparaginase.

Foi solicitado registro pela empresa Laboratórios Bagó do Brasil S.A. para duas apresentações comerciais, em embalagens contendo frasco-ampola com pó liófilo injetável. Cada frasco-ampola contém o equivalente a 5.000 UI ou 10.000 UI, de L-asparaginase.

1.2. Informações gerais do medicamento

O produto Aginasa® (asparaginase) é constituído de L-asparaginase. Esta enzima catalisa a cisão da asparagina, aminoácido essencial para a sobrevivência da célula, em ácido aspártico e amônia. Dessa forma, Aginasa® é um medicamento que diminui o nível de L-asparagina nas células tumorais, de modo que a síntese de proteína nestas células é inibida.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Aginasa® (asparaginase) é indicado como parte de uma terapia de combinação anti-neoplásica no tratamento de leucemia linfocítica aguda em crianças e adultos, bem como em linfomas não-Hodgkin em crianças.

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;



- Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) emitido pela autoridade sanitária competente do país onde se localiza o fabricante do produto biológico a granel e do produto biológico em sua embalagem primária, requerido pelo Artigo 30 da Resolução RDC 55/2010;
- Comprovante de registro do produto no seu país de origem, emitido pela Autoridade Sanitária competente do país de origem, requerido pelo Artigo 30 da Resolução RDC 55/2010;
- Dados de farmacovigilância atualizados para o produto Aginasa®, obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto, requeridos pelo Artigo 30 da Resolução RDC 55/2010;
- Nome e endereço do emissor do certificado de liberação dos lotes do produto terminado, requerido pelo Artigo 31 da Resolução RDC 55/2010;
- Códigos ou convenções utilizados pela empresa para identificação dos lotes de princípio ativo, produto biológico a granel, produto biológico em sua embalagem primária e produto biológico terminado, requeridos pelo Artigo 31 da Resolução RDC 55/2010;
- Histórico do desenvolvimento do produto, apontando a finalidade de uso de cada lote produzido, requerido pelo Artigo 31 da Resolução RDC 55/2010;
- Informações requeridas pelo item VI do Artigo 31 da Resolução RDC 55/2010: etapas de fabricação do produto (lista dos principais equipamentos utilizados na fabricação; descrição detalhada de todas as etapas de fabricação do produto biológico; escala de produção em todas as etapas de fabricação, apontando os tamanhos mínimo e máximo do lote industrial a ser produzido para comercialização; descrição e justificativas para mudanças efetuadas no processo de produção, durante o desenvolvimento do produto biológico terminado; relatório de validação das etapas críticas do processo de fabricação; validação e justificativa para os reprocessos);
- Informações sobre o controle de qualidade, requeridas pelo Artigo 31 da Resolução RDC 55/2010: descrição dos padrões de referência utilizados; validação de metodologias analíticas de acordo com a legislação sanitária vigente; e referência e justificativa para cada especificação determinada nos testes de controle de qualidade;
- Descrição dos cuidados de armazenamento do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária e do produto biológico terminado, requerida pelo Artigo 31 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;



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

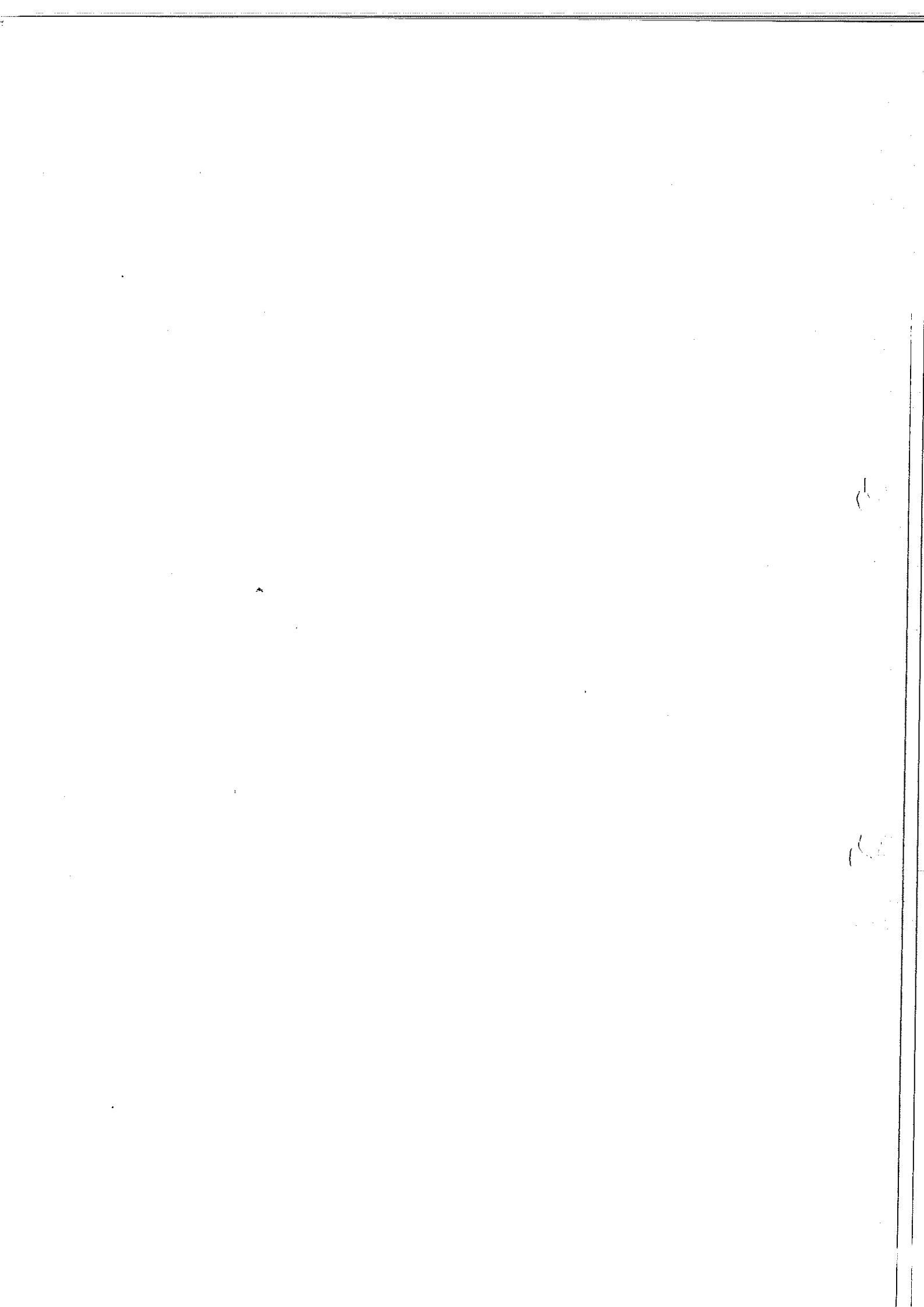
O indeferimento do registro foi publicado no DOU nº 064, de acordo com a RE 1044, de 02/04/2015. A empresa protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa, conforme expediente nº 0344866/15-5, de 22/04/2015, o qual encontra-se aguardando análise.

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).



ANEXO 5



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
COORDENAÇÃO GERAL DO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA

Despacho nº. 127/2016 – CGCEAF/DAF/SCTIE/MS

REF.: SIPAR 25000.049403/2016-53

Despacho s/nº CGIES/DLOG/SE/MS de 26 de agosto de 2016.

INT.: CGCEAF/DAF/SCTIE/MS.

ASS.: Manifestação quanto ao Parecer CONJUR.

Trata-se de processo administrativo de contratação por dispensa de licitação fundamentada no inciso IV, do artigo 24 da lei nº 8.666/93 para aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) de 30.660 frascos-ampolas de L-asparaginase 10.000UI, para atendimento emergencial de 180 (cento e oitenta) dias de programação à rede assistencial da oncologia no SUS.

Em atendimento ao preceito legal instituído pelo parágrafo único do art. 38 da Lei 8.666/93, o processo foi encaminhado para análise da Consultoria Jurídica, que se manifestou por meio do Parecer nº 00969/2016/CONJUR-MS/CGU/AGU, a favor da celebração do contrato, porém com algumas ressalvas.

Por meio de despacho s/nº DIACO/CGIES/DLOG/SE/MS de 26 de agosto de 2016, a CGIES solicita manifestação desta Área Técnica quanto ao parecer encimado, especificamente, quanto aos itens 17, 19, 34, 46 subitem 11, 89, bem como manifestação acerca do item 21 sobre a existência ou não de outro processo de aquisição paralelo e adequação do termo de referência no que tange aos itens do “Critério de aceitação do objeto” e do “Procedimento de fiscalização e gerenciamento de contrato”.

Inicialmente, cabe ressaltar que as 1ª e 2ª contratações ocorreram com fulcro no artigo 2º, inciso I, da lei 8666/93 e que esta terceira contratação encontra-se fundamentada no inciso IV, do artigo 24 da referida Lei.

A 1ª e 2ª contratações ocorreram com a empresa Laboratórios Bagó do Brasil S/A, visto que foi a única que protocolou pedido de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e que já tinha experiência de comercialização da L-asparaginase no Brasil, antes da descontinuação da produção desse medicamento pela Lundbeck. Dessa forma, restaria caracterizada a inviabilidade de competição da L-asparaginase no Brasil.

- Item 17

Conforme informado no § anterior, cabe ainda a seguinte consideração em relação ao pedido de registro junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA:

O pedido inicial de registro sanitário do produto biológico L-asparaginase (Aginasa®) foi protocolado na Anvisa em 21/2/2013 pela empresa Bagó (anexo) e, após analisado pela referida agência regulatória, teve uma série de exigências requeridas, sendo que, especificamente uma delas que tratava da apresentação de “Histórico do desenvolvimento do produto, apontando a finalidade de uso de cada lote produzido (estudo de estabilidade, estudos pré-clínicos e clínicos)” foi considerada pela empresa crítica para ser cumprida (e-mail anexo), ensejando, por parte da empresa, o pedido de arquivamento da solicitação de registro.

Todavia, considerando a necessidade de continuidade do tratamento dos pacientes que fazem uso da L-Asparaginase, este Ministério da Saúde iniciou o 2º processo de negociação para aquisição do medicamento.

Diante da situação que se apresentou, a Laboratórios Bagó do Brasil S/A protocolou, em 11 de junho de 2014, novo pedido de registro do medicamento L-Asparaginase (Aginasa®), junto à Anvisa, bem como encaminhou a este MS documento com informações sobre o aditamento de documentos na Anvisa, relativos ao novo pedido de registro junto ao órgão regulador.

Relativo a essa nova solicitação, a Anvisa indeferiu a petição de registro do produto biológico - Aginasa® pela ausência de estudos clínicos. Diante disso, a Bagó ingressou nesta agência regulatória, conforme protocolo UNIAP 201504160042PR, datado do dia 16/04/2015, (anexo) recurso contra a decisão técnica, relatando, segundo a empresa Bagó, ter cumprido todas as exigências com exceção do estudo clínico.

Frente a este requerimento, a Anvisa informou que as petições são separadas em filas de acordo com o tipo de medicamento e analisadas com a observância da ordem de protocolo (anexo). Informou ainda que existem, no momento, 19 (dezenove) recursos administrativos de produtos biológicos, cuja data de protocolo é anterior à do recurso administrativo em questão.

Por último, cabe ainda destacar que atualmente não existe nenhum registro válido junto à Anvisa para o medicamento L-Asparaginase 10.000UI, conforme documento (anexo) extraído do sítio da referida Agência em 29/08/2016:

http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentosPersis_tir.asp

Nesse contexto, entende esta Área Técnica que a presente aquisição encontra respaldo na legislação vigente para a utilização da modalidade de dispensa de licitação, capitulada no artigo 24, inciso IV, da Lei nº 8.666/93.

A L-asparaginase é um medicamento indicado na poliquimioterapia de pacientes com linfoma linfoblástico (CID-10: C83.5) ou leucemia linfoblástica aguda (CID-10: C91.0), sendo fornecido para os pacientes atendidos no SUS no âmbito da Política Nacional para Prevenção e Controle do Câncer. A aquisição era realizada pelos hospitais oncológicos habilitados no SUS, pelos hospitais habilitados na alta complexidade em oncologia, que eram ressarcidos mediante a apresentação de APAC, que inclui o pacote mensal de medicamentos e insumos utilizados na quimioterapia com finalidade curativa, em quatro linhas terapêuticas traduzidas em procedimentos compatíveis na Tabela de Procedimento, Medicamento, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

Até meados de 2013, o fornecimento da L-asparaginase ao mercado brasileiro vinha ocorrendo por meio de importação da empresa Laboratórios Bagó do Brasil S/A., que detinha os direitos de comercialização do produto da empresa Merck Sharp & Dohme (MSD); todavia, em 2011, a MSD transferiu esta tecnologia de produção para empresa Lundbeck INC., que, por sua vez, terceirizou a produção para a Oso Biopharmaceutical a qual comunicou às agências regulatórias de diversos países que suspenderia a produção da L-asparaginase, provocando graves problemas de abastecimento, inclusive no Brasil.

Nesse contexto e considerando a importância da continuidade do tratamento dos doentes de linfoma linfoblástico e de leucemia linfoblástica aguda e, como medida estratégica para evitar o desabastecimento da L-asparaginase no Brasil, o Ministério da Saúde centralizou a aquisição desse medicamento em 2013 e, desde então, vem fornecendo por meio dos Contratos Administrativos entre este MS e a Laboratórios Bagó (Contrato nº 75/2013, assinado em 7/5/2013 e Contrato nº 100/2014, assinado em 2/10/2014).

- Item 21

Referente ao item 21, do dito parecer, esta Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, informa que não há nenhum processo de aquisição em paralelo seguindo pela via não emergencial, apesar de constar no plano de trabalho do Termo de Cooperação Técnica nº 84/2014 assinado com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/MS).

- Item 46 subitem 11

Conforme termo de referência nº 3147, inserido na tarefa T34.3 do processo eletrônico de compras (PEC) nº 10194, encontra-se no item "Observações Gerais", informações acerca dos recursos orçamentários para a presente aquisição e esclarece-se que o projeto enquadra-se no Programa Plurianual – PPA.

Neste passo, a aquisição de medicamentos realizada no âmbito do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – DAF/SCTIE/MS, encontra-se albergada no Plano Plurianual 2016-2019, descrito abaixo:

Programa: Fortalecimento do Sistema Único de Saúde (SUS)

Objetivo: 0726 - Ampliar o acesso da população a medicamentos, promover o uso racional e qualificar a assistência farmacêutica no âmbito do SUS.

Meta 2016-2019 - 03X5 - Disponibilizar 100% dos medicamentos e insumos estratégicos adquiridos pelo Ministério da Saúde.

Órgão responsável: Ministério da Saúde

Sendo estas as informações que cabem a esta Área Técnica, devolvemos o processo a essa CGIES, para conhecimento e demais providências necessárias à contratação ora pretendida, ressaltando a urgência que o caso requer, juntamente com o termo de referência com os devidos ajustes no que tange aos itens 88, 89 e 90 conforme Parecer Conjur.

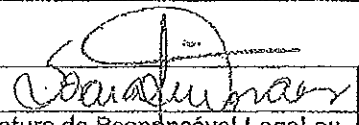
Em, 14 de setembro de 2016.



GISELIA FERREIRA
Coordenadora CGCEAF

PETIÇÃO
 (Somente para peticionamento manual)

Nome da Empresa: LABORATÓRIOS BAGÓ DO BRASIL S.A.	
CNPJ: 04.748.181/0001-90	
Identifique a Modalidade de Petição: <input checked="" type="checkbox"/> Petição Primária <input type="checkbox"/> Petição Secundária	Nº do PROCESSO: (Somente para petição secundária)
Código e Assunto de Petição: (utilizar código e assunto existentes na tabela do peticionamento eletrônico no sítio eletrônico da ANVISA, quando couber) 1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	
Nº de folhas apresentadas neste ato: (Excluída esta folha de rosto) 435	Nº do Expediente: (Preenchimento Exclusivo da Anvisa)
Gerência-Geral, Gerência ou Unidade a que se destina: CPBIH - Coordenação de Biológicos	

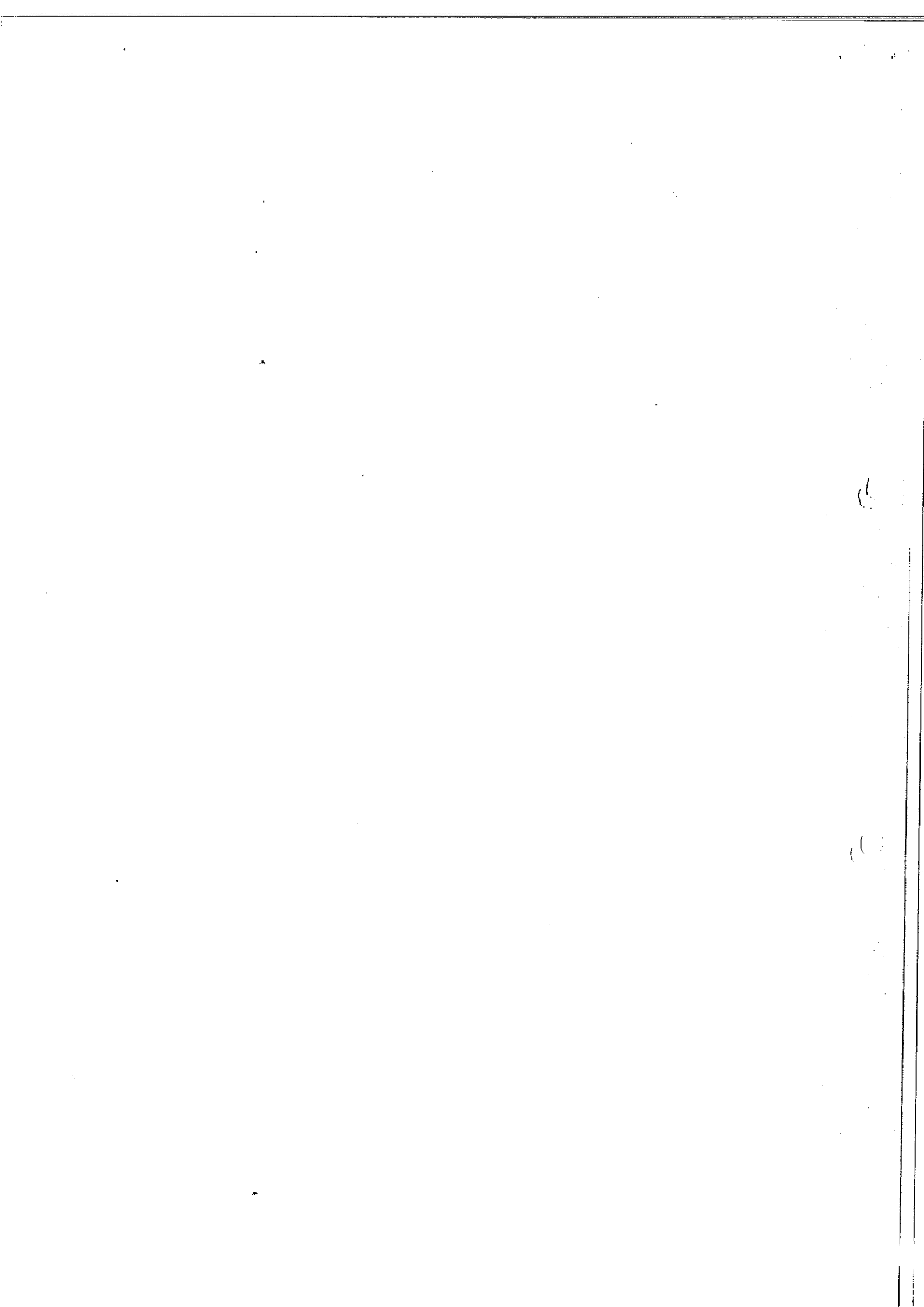
Observações:
 Solicitação de Registro do produto biológico AGINASA (L-Asparaginase).

DF, 21/02/2013 Local e data	SORAIA ALEFORADO MORAES Nome do Responsável Legal ou Representante Legal	 Assinatura do Responsável Legal ou Representante Legal
--------------------------------	---	---

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

 ANVISA2013011533PA

ANVISA/ANVISA
 ENTRADA
 21 FEV 2013
 Av. Dr. Alcides Palmira
 SUAPE 15002

2013
 20



Sandra de Castro Barros

De: Carlos Henrique Ferreira Carvalho <carlos.henrique@bago.com.br>
Enviado em: segunda-feira, 16 de junho de 2014 16:52
Para: José Miguel do Nascimento Júnior
Cc: Rodrigo Fernandes Alexandre; Sandra de Castro Barros
Assunto: [Mensagem não Escaneada] FW: RES: Anginasa - Lasparaginasa
Anexos: Documentos Aginasa MS revisado.pdf

Estimado José Miguel,

Em anexo envio um relatório detalhado sobre nosso protocolo de registro da Anginasa e as exigências da ANVISA. Ressalto que estas informações resumidas já haviam sido repassadas pela Dr. Sorala anteriormente, das 24 exigências podemos atender 23, dependendo apenas de algumas traduções juramentadas para aditarmos imediatamente, contudo, a exigência número 11 "Histórico do desenvolvimento do produto, apontando a finalidade de uso de cada lote produzido (estudo de estabilidade, estudos pré-clínicos e clínicos)." foi considerada crítica e para ser cumprida levaria um prazo de 5 a 10 anos aproximadamente.

Aproveito para confirmar que a Dra Sorala estará conosco nesta próxima quarta-feira.

Cordialmente,


Carlos Carvalho

Commercial Director

Laboratórios Bago

Phone +55-21-21592641

Mobile +55-21-98227-1605

 **Antes de imprimir pense em seu compromisso com o Meio Ambiente**

From: José Miguel do Nascimento Júnior <jose.miguel@saude.gov.br>
Date: sexta-feira, 13 de junho de 2014 10:10
To: Carlos Henrique Carvalho <carlos.henrique@bago.com.br>
Cc: Rodrigo Fernandes Alexandre <rodrigo.alexandre@saude.gov.br>, Sandra de Castro Barros <sandra.barros@saude.gov.br>
Subject: RES: Anginasa - Lasparaginasa

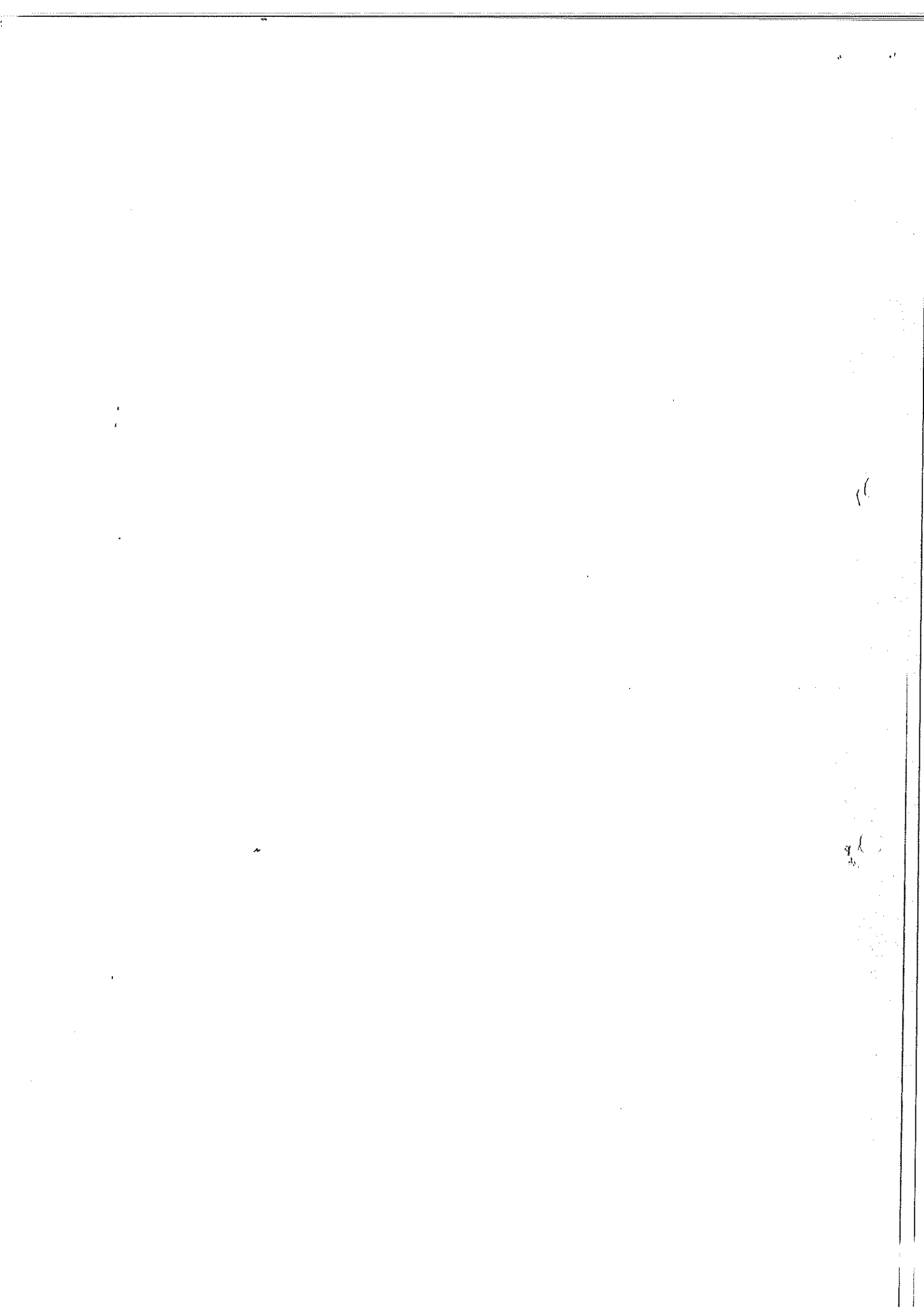
Bom dia Carlos,

Visando obter esclarecimentos deste pedido junto a ANVISA, solicito complementar informações, tais como:

- 1 -- Trata-se do mesmo dossê que já estava com a ANVISA? Houve cumprimento das exigências? Todas ou parcial?
- 2 -- Foram juntados novos documentos? Quais?
- 3 -- Trata-se de novo dossê?

abc

José Miguel do Nascimento Júnior



Diretor DAF/SCTIE/MS

De: Carlos Henrique Ferreira Carvalho [mailto:carlos.henrique@bago.com.br]
Enviada em: quinta-feira, 12 de junho de 2014 12:11
Para: Renato Cardoso Alves de Souza; DICOD CGIES; Sandra de Castro Barros; Hamistause Capanema Abreu; Claudio Henrique Costa Diniz; Erika Kawazoe
Cc: Carlos Gadelha; José Miguel do Nascimento Júnior; Leonardo Batista Paiva
Assunto: Anginasa - Lasparaginasa

Prezados

Conforme Procedimento Administrativo 1.34.001.00396/2013-74, em tramitação no Ministério Público Federal de SP, sob o comando do Procurador Federal da República Dr. Kleber Marcel Uemura, o processo de aquisição da Aginasa é acompanhado de modo a preservar o interesse público de mais de 3.000 pacientes em pediatria que são afetados por esse tipo de câncer cujo tratamento depende da L-Asparaginase em doses continuadas.

Nesse contexto, a Bago como parceira do MS para contribuir objetivamente com a celeridade do processo da aquisição em curso tomou a iniciativa de protocolar o pedido de registro da Aginasa sob o número UNIAP 201406110169PR (vide arquivo em anexo).


Se for do interesse do MS a Bago, em futuro próximo, tem disposição de iniciar tratativas para Parceria Público Privado visando a fabricação da L-Asparaginase no Brasil.

Renovamos a informação para melhor instruir a decisão do MS de que o fabricante da L-Asparaginase aguarda instruções para iniciar a produção do medicamento imediatamente para poder cumprir com o prazo previsto de entrega aos pacientes no Brasil para setembro/outubro.

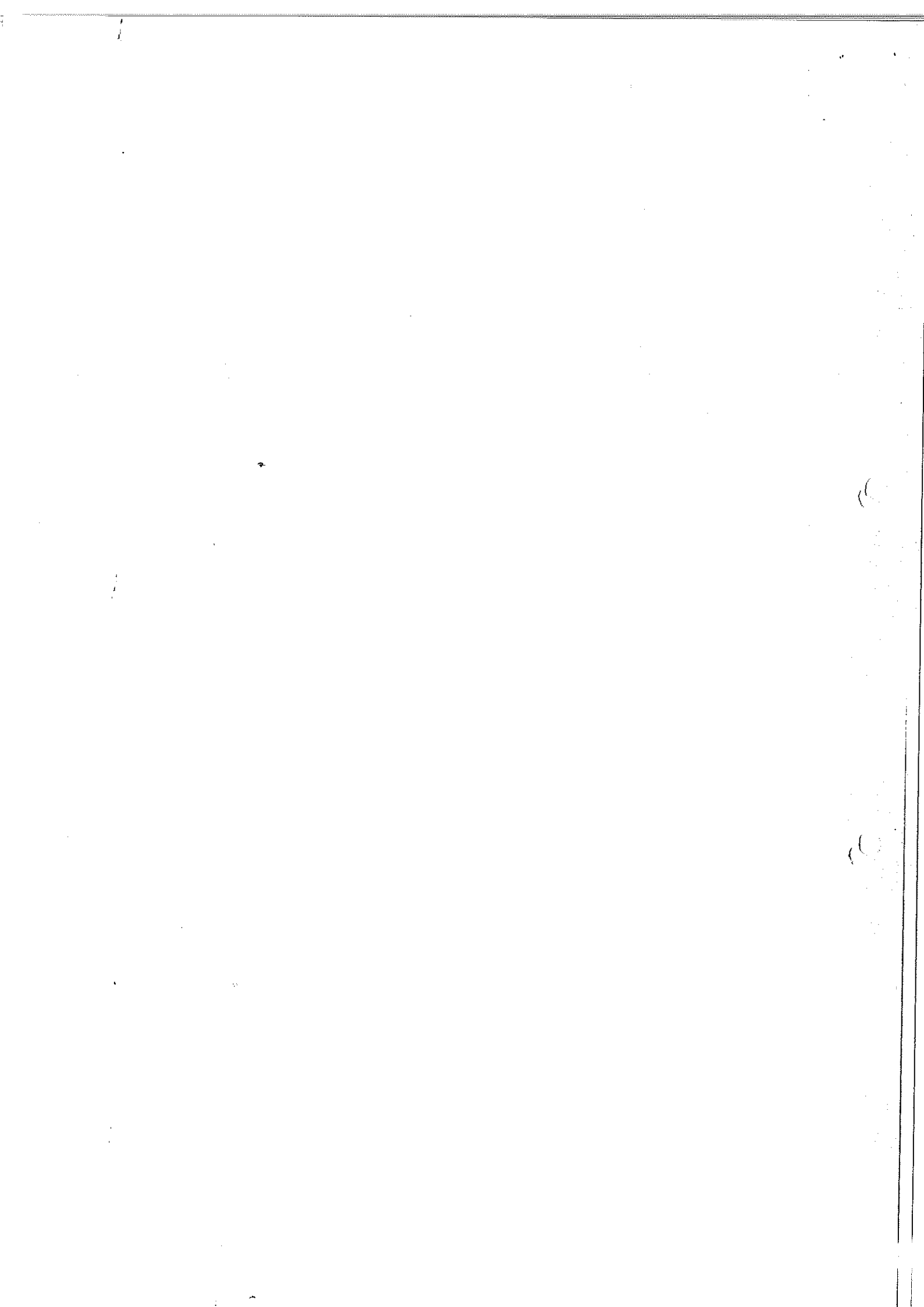
Informamos ainda que a Fabricante europeia tem contribuído para atender as necessidades do mercado Brasileiro, contudo, não ocorrendo uma formalização desta aquisição, as encomendas poderão sofrer adequação do prazo de entrega, o lead time de 180 dias entre fabricação e disponibilidade do produto nos estoques no MS.

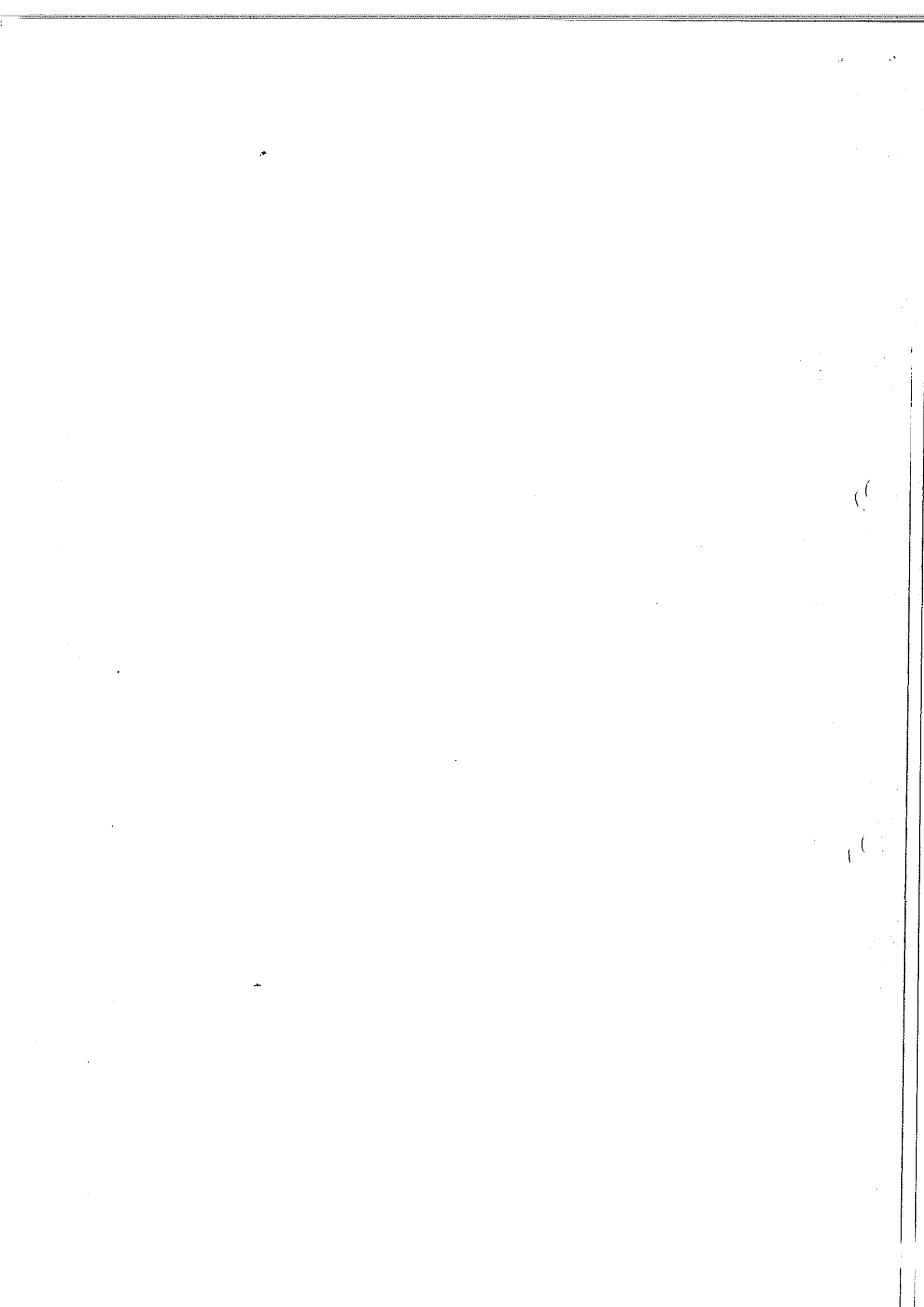
Cordialmente

Carlos Carvalho
Commercial Director
Laboratórios Bago
Fone +55-21-21592641
Mobile +55-21-98227-1605

 **Antes de imprimir pense em seu compromisso com o Meio Ambiente**

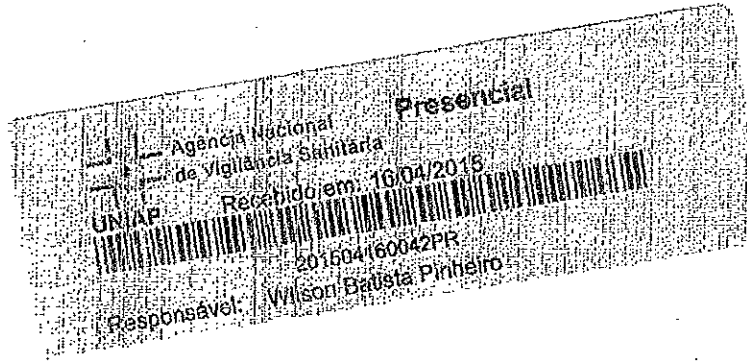





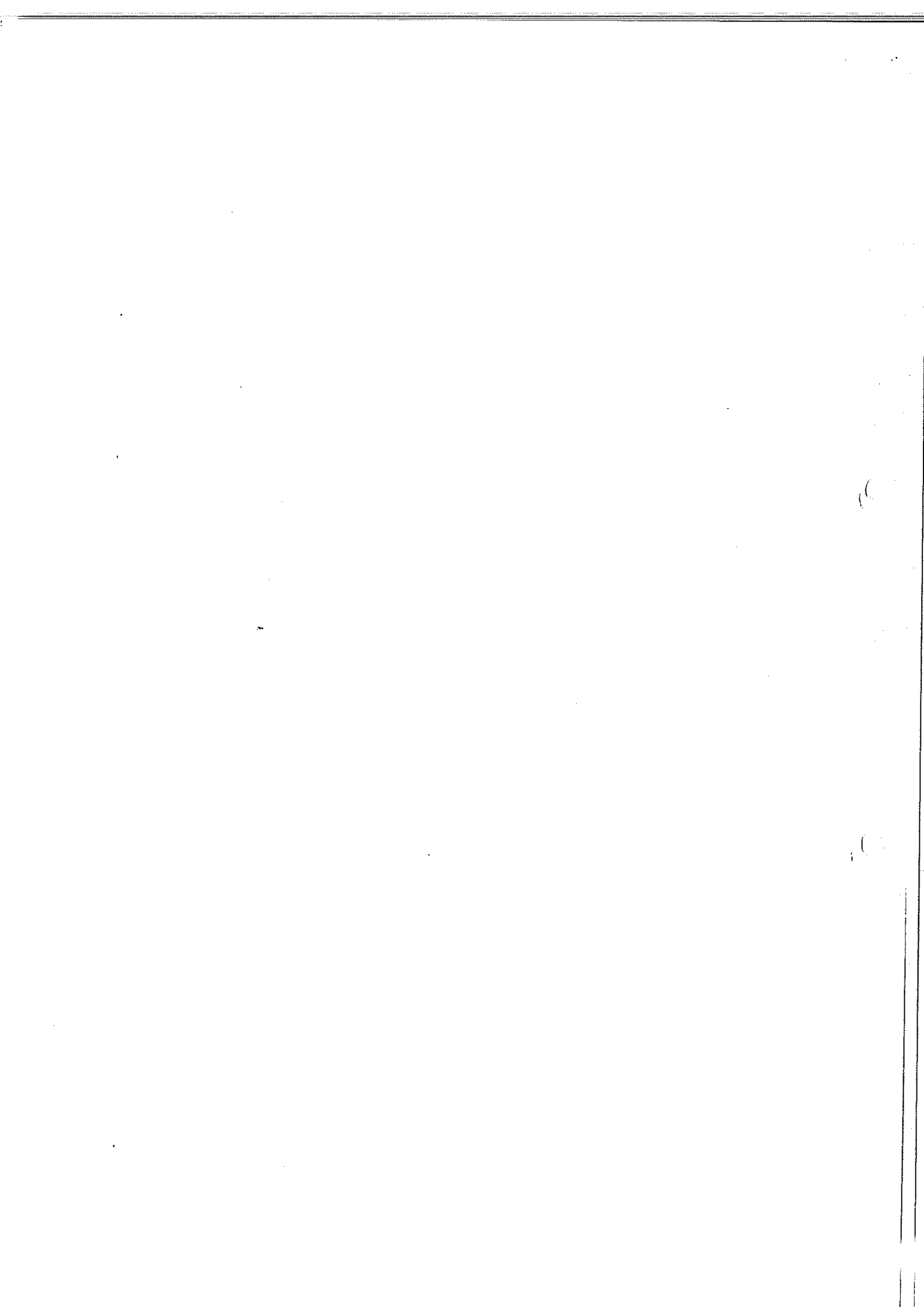


RECURSO ADMINISTRATIVO
(Reconsideração de Indeferimento)

H. A. B. & P. INGENHEIRO EDIFICADORES ASSOCIADOS

Identificação da Empresa	
Razão Social: Laboratórios Bagó do Brasil S.A.	
CNPJ: 04.748.181/0001-90	
Identificação do Documento	
Código e Assunto do Recurso Administrativo: 1918 - PRODUTO BIOLÓGICO - Recurso Administrativo	
N.º Processo: 25351.353723/2014-47	N.º de folhas apresentadas neste ato: (excluída esta folha do resto) # 427 folhas # 3 volumes
Expediente da Petição Indeferida: 0487783/14-7	N.º da Resolução e Data de Publicação no D.O.U: Resolução-RE N.º 1.044 - 06/04/2015
Assunto da Petição Indeferida: 1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	
Gerência Geral, Gerência, Procuradoria, Ouvidoria, Corregedoria ou Unidade a que se destina: À Gerência de Produtos Biológicos - GPBIO, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa.	
Observações	
Pedido de Reconsideração / Recurso Administrativo Ofício N.º 0274621152/2015, GERÊNCIA DE PRODUTOS BIOLÓGICOS/ANVISA Indeferimento de Registro de Produto Biológico Novo - AGINASA Expediente: 0487783/14-7	
	
Identificação do Responsável Legal ou Representante Legal	
RJ, 15/04/2015 Local e Data	Manuel Fernando Loiza Sotomayor Diretor Presidente Laboratórios Bagó do Brasil S.A. Nome  Assinatura

Preenchimento exclusivo da ANVISA	Carimbo de Expediente:
---	------------------------





Resultado da Consulta
Medicamentos

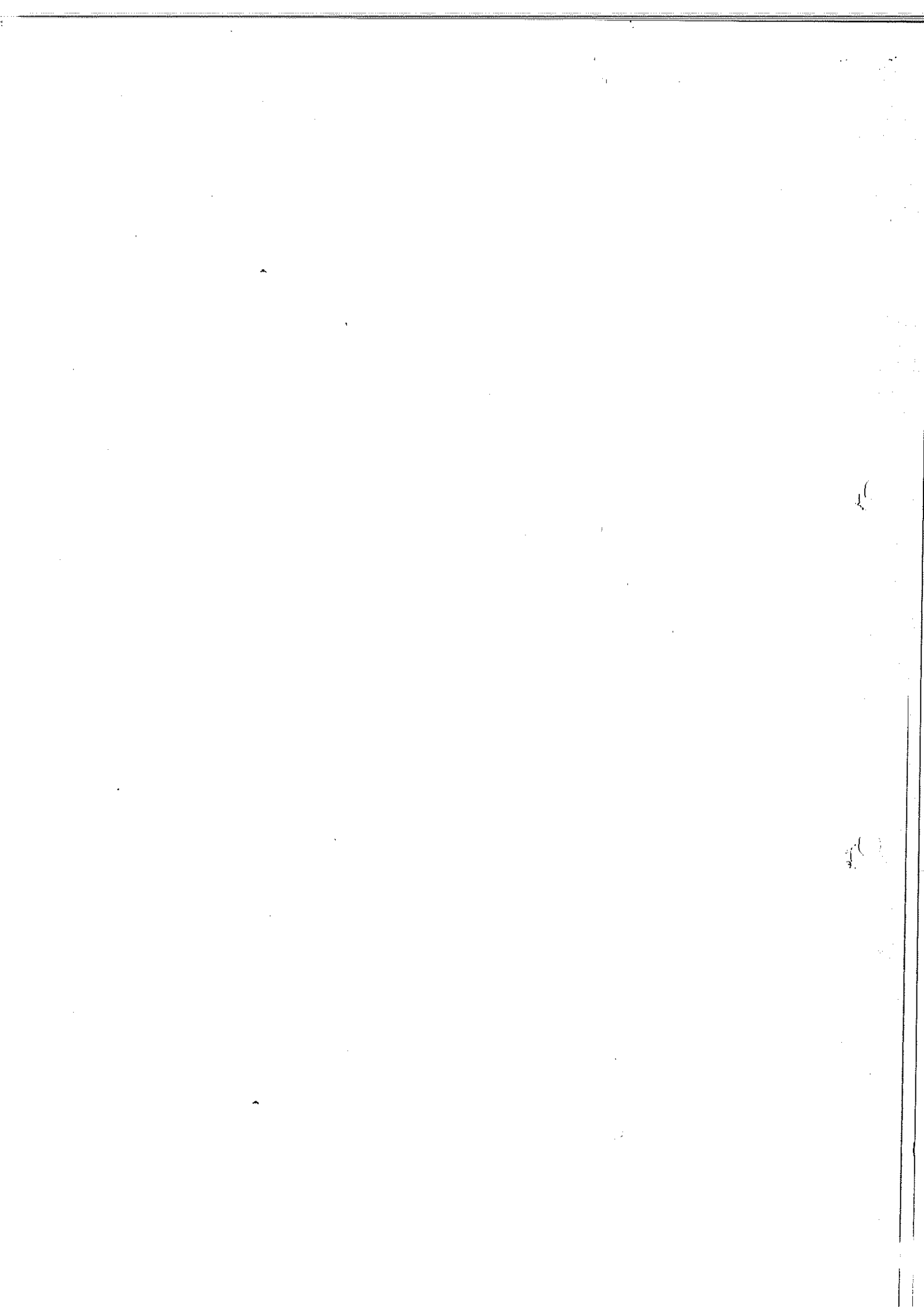
Número de Produtos nesta página : 4

PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
<u>ELSPAR</u>	156260015	25351016781200780	Laboratórios Bagó do Brasil S/A - 04.748.181/0009-47	Publicado Deferimento	09/2013
<u>L-ASPARAGINASE</u>	106460127	250000009459811	LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO BERGAMO LTDA - 61.282.661/0001-41	Publicado Deferimento	04/2003
<u>ELSPAR</u>	110650169	2599100674580	PRODOME QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA - 48.382.873/0001-32	Publicado Deferimento	05/2007
<u>ELSPAR</u>	100290146	25351045585200399	MERCK SHARP E DOHME FARMACEUTICA LTDA - 45.987.013/0001-34	Deferido	05/7.112

VOLTAR

STIA, Trecho 5, Área Especial 57, Bloco B, Térreo Brasília -DF - CEP: 71205-050 - Central de Atendimento Anvisa - 0800 642 9782





Hamistause Capanema Abreu

De: COREC - Coordenacao de Instrucao e Analise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos <corec@anvisa.gov.br>
Enviado em: quinta-feira, 1 de setembro de 2016 16:15
Para: Hamistause Capanema Abreu
Cc: Assessoria da Gerencia Geral de Medicamentos
Assunto: ENC: L-asparaginase - Situação da solicitação de registro - Aginasa
Anexos: Comprovante de Protocolo Recurso Aginasa.pdf; Folha de rosto Recurso Aginasa.pdf

Prioridade: Alta

Prezados,

Informamos que o recurso em questão não logrou retratação do indeferimento pela área técnica e foi encaminhado a esta Coordenação em 30/04/2015 e está aguardando análise.

As petições de Recurso Administrativo são separadas em filas de acordo com o tipo de medicamento e analisadas com a observância da ordem de protocolo, de forma a garantir um tratamento isonômico e imparcial às empresas. A fila de petições é disponibilizada no Portal da Agência, no endereço <http://www.anvisa.gov.br/listadepeticoes/index.asp>. Existem, no momento, 19 recursos administrativos de produtos biológicos, cuja data de protocolo é anterior à do recurso administrativo em questão.

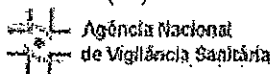
Atenciosamente,

Núbia de Cássia Albuquerque Figueiredo

Coordenação de Instrução e Análise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos
Gerência Geral de Medicamentos

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

Telefone: (61) 3462-5400



www.anvisa.gov.br

Esta mensagem contém informação confidencial e/ou privilegiada. Se você não for o destinatário ou a pessoa autorizada a receber esta mensagem, não pode usar, copiar ou divulgar as informações nela contidas ou tomar qualquer ação baseada nessas informações. Se você recebeu esta mensagem por engano, por favor avise imediatamente o remetente, respondendo o e-mail e em seguida apague-o. Comunicações pela Internet não podem ser garantidas quanto à pontualidade, segurança ou inexistência de erros ou vírus. O remetente por esta razão não se responsabiliza por qualquer erro, omissão ou mesmo opiniões e declarações contidas no conteúdo desta mensagem.

This E-mail is confidential. It may also be legally privileged. If you are not the addressee you may not copy, forward, disclose or use any part of it. If you have received this message in error, please delete it and all copies from your system and notify the sender immediately by return E-mail. Internet communications cannot be guaranteed to be timely, secure, error or virus-free. The sender does not accept liability for any errors, omissions, opinions or declarations contained in this E-mail.

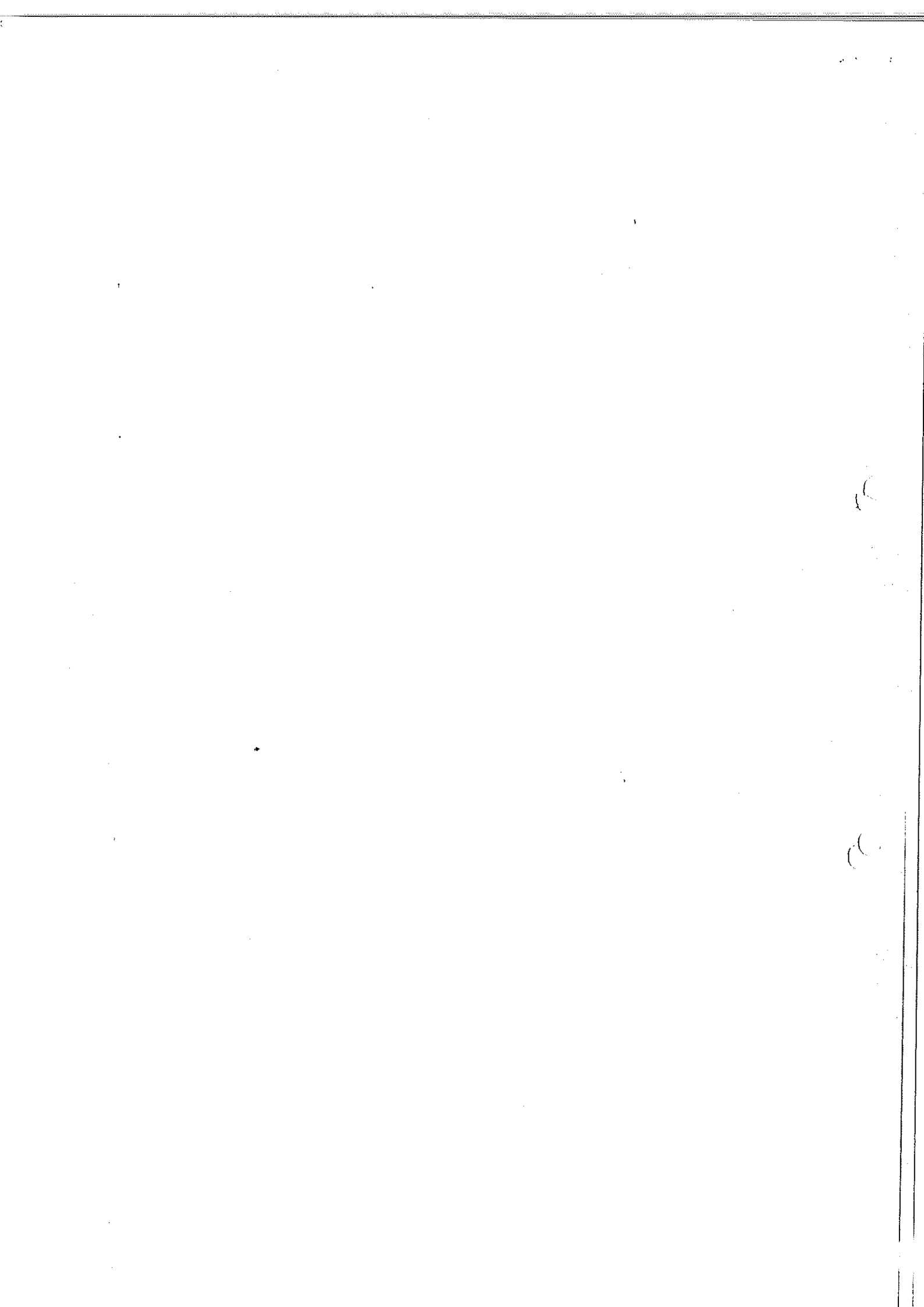
De: Produtos Biologicos

Enviada em: quarta-feira, 31 de agosto de 2016 14:22

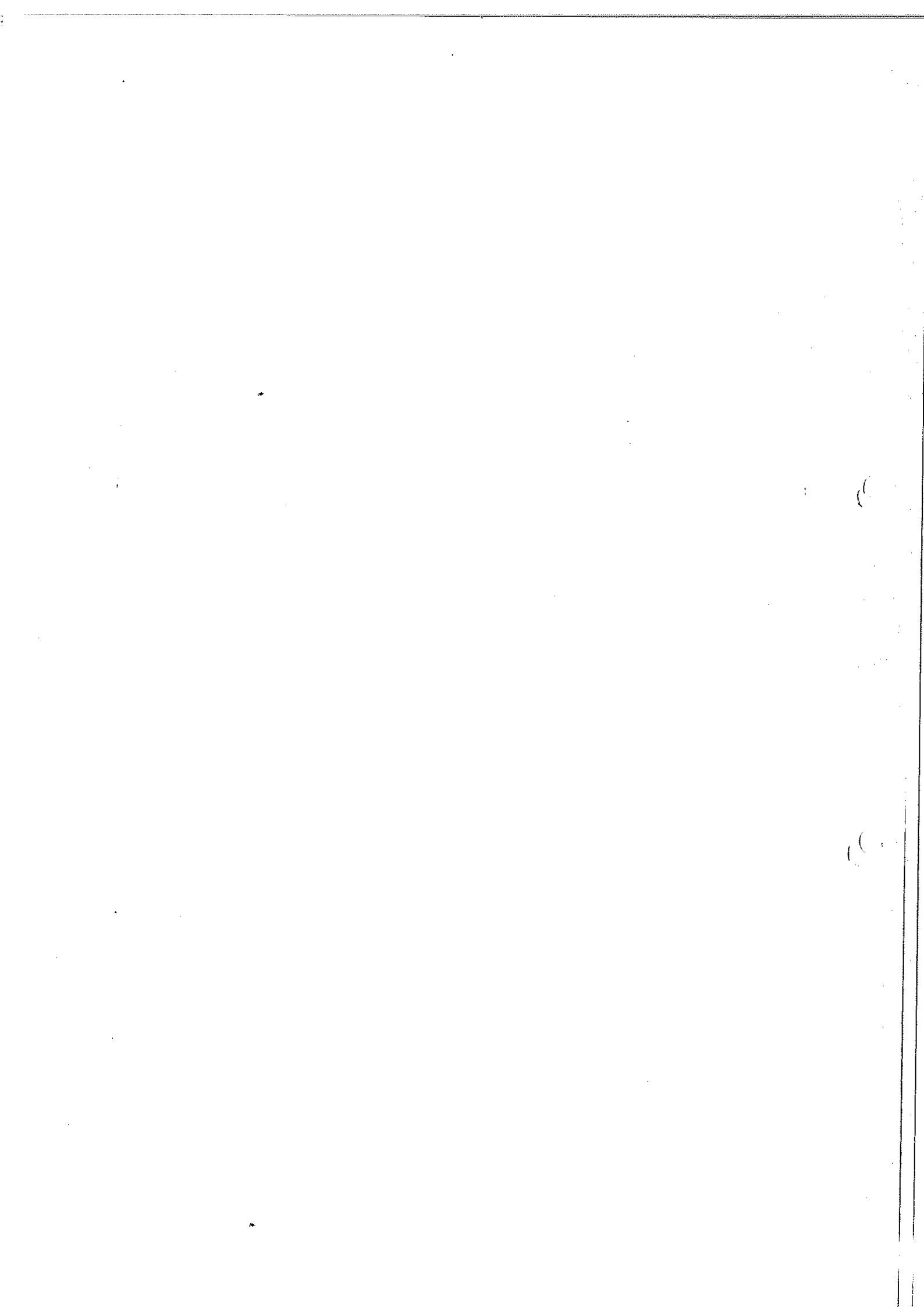
Para: COREC - Coordenacao de Instrucao e Analise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos

Assunto: ENC: L-asparaginase - Situação da solicitação de registro - Aginasa

Prioridade: Alta



ANEXO 6





MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
COORDENAÇÃO-GERAL DO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 8º Andar.
CEP: 70.058-900 - Brasília - DF

Nota Técnica nº. 152-CGCEAF/DAF/SCITE/MS

Em 18 de outubro de 2016

SIPAR: 25000.049403/2016-53

ASSUNTO: Aquisição do medicamento L-asparaginase - contratação por dispensa de licitação – inciso IV a.º. 24 da lei 8.666/93.

INTERESSADOS:

Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica – DAF
Secretário de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE
Ministro da Saúde

Trata-se de processo administrativo para contratação por dispensa de licitação fundamentada no inciso IV, do art. 24 da lei nº 8.666/93, para aquisição centralizada do Medicamento L-asparaginase, pelo Ministério da Saúde, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) de 30.666 frascos-ampola 10.000UI para o atendimento da programação do CEAF/DAF/SCTIE/MS de 180 dias.

Preliminarmente há de se contextualizar as peculiaridades da aquisição em pauta. O medicamento L-asparaginase não faz parte da lista de medicamentos ofertados no âmbito da Assistência Farmacêutica, portanto, não está incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. Todavia, a aquisição centralizada desse antineoplásico para atendimento de parte da Política Nacional para Prevenção e Controle, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), vem mantendo o abastecimento da Rede e a cobertura assistencial. Considerando a importância da continuidade do tratamento dos doentes de linfoma linfoblástico e de leucemia linfoblástica aguda e como medida estratégica para evitar o desabastecimento da L-asparaginase no Brasil, considerando a descontinuidade de

fornecimento do medicamento no Brasil e o cenário que envolve os principais fabricantes do medicamento no mundo, o Ministério da Saúde centralizou sua aquisição em 2013.

A presente aquisição fora iniciada com a autorização conjunta do Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica – DAF, e o Secretário de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE em 05/04/2016.

A Coordenação-Geral do Componente Especializado da Atenção Farmacêutica CGCEAF/DAF propõe à consideração superior a alteração na modalidade da referida contratação, de dispensa por emergência (art. 24, inciso IV – 180 dias) para inexigibilidade de licitação, (art. 25, inciso I – para 12 meses) considerando os mesmos fundamentos empregados nas duas aquisições anteriores realizadas pelo MS (Vide Extratos de Contratos abaixo) após a centralização da compra: (CT nº 75/2013-MS/Bagó) e CT nº 100/2014-MS/Bagó). Assim, após constatar que o medicamento ainda não foi registrado na ANVISA e que há recurso do Laboratórios Bagó do Brasil S.A., aguardando para ser analisado por aquela Agência Reguladora, em caráter excepcional e considerando o interesse público, permitir a importação do medicamento biológico L-asparaginase, única e exclusivamente para atendimento do pleito do Ministério da Saúde para abastecimento do ano de 2017, conforme as contratações firmadas.

EXTRATO DE CONTRATO No 100/2014 - UASG 250005

No Processo: 25000067251201417.

INEXIGIBILIDADE. No 55/2014. Contratante: MINISTERIO DASAUDE -CNPJ Contratado: 04748181000190. Contratado: LABORATORIOS BAGO DO BRASIL S.A. -Objeto: Aquisição de 77.220 frascos-ampola do medicamento ASPARAGINASE, 10.000UI, pó lío filo p/ injetável. Fundamento Legal: Lei n. 8.666/1993. Vigência: 02/10/2014 a 01/10/2015. Valor Total: R\$29.497.267,80. 2014NE801668. Data de Assinatura: 02/10/2014.

(SICON - 06/10/2014) 250110-00001-2014NE800078

EXTRATO DE CONTRATO No 75/2013 UASG 250005

No Processo: 25000041679201341.

INEXIGIBILIDADE No 32/2013 Contratante: MINISTERIO DA SAUDE -CNPJ Contratado: 04748181000190. Contratado : LABO- RATORIOS BAGO DO BRASIL S.A. -Objeto: Aquisição de 52.300 frascos-ampola do medicamento L-Asparaginase de 10.000UI/10ml, póliófilo para solução injetável. Fundamento Legal: Artigo 25, caput da Lei no.8.666/1993 e demais normas que regem a matéria.Vigência: 07/05/2013 a 31/07/2014. Valor Total: R\$17.640.790,00. Data de Assinatura: 07/05/2013.

(SICON - 09/05/2013) 250110-00001-2013NE800070



Histórico de aquisição da L-asparaginase 10.000 UI pelo Ministério da Saúde

Contrato ou Termo Aditivo/ Laboratório	Contratado	Modalidade (Lei 8.666/93)	Quantitativo (frasco-ampola)	Preço Unitário	Valor Total Reais
CT 75/2013 (12 meses)	Lab. Bagó do Brasil S/A	Inexigibilidade - art. 25/I	52.300	R\$ 337,30	R\$ 17.640.790,00
Termo Aditivo ao CT 75/2013	Lab. Bagó do Brasil S/A	Inexigibilidade - art. 25/I	13.075	R\$ 337,30	R\$ 4.410.197,50
CT 100/2014 (12 meses)	Lab. Bagó do Brasil S/A	Inexigibilidade - art. 25/I	77.220	R\$ 381,99	R\$ 29.497.267,80
Sub Total					R\$ 51.548.255,30

Proposta ATUAL de Fornecimento: L-asparaginase 10.000 UI

Empresa	Modalidade (Lei 8.666/93)	Quantitativo (frasco-ampola)	Preço Unitário	Valor Total USD	Valor Total Reais
Xetley S/A - 180 dias	Dispensa emergência - art. 24/IV	33.660	\$ 38,00	\$ 1.279.080,00	R\$ 4.152.149,50
Lab. Bagó do Brasil S/A - 180 dias	Dispensa emergência - art. 24/IV	33.660	\$ 224,65	\$ 7.561.719,00	R\$ 24.546.852,22
Baxter - 180 dias (*)	Dispensa emergência - art. 24/IV	33.660	\$ 1.619,10	\$ 54.498.906,00	R\$ 176.914.348,66
Taxa de Câmbio de venda de 30/09/2016				3,2462	

Nota: (*) BAXTER não atendeu as especificações técnicas, por se tratar de uma asparaginase peguilada.

Importante salientar que a contratação nos moldes propostos por esta Coordenação do CEAF, permitirá o abastecimento por 12 meses, período mínimo necessário para a empreender ações conjuntas do Ministério da Saúde, da Agência Reguladora - ANVISA, e ainda de uma atuação assertiva desta Pasta junto a um mercado farmacêutico regulado, com barreiras comerciais e sanitárias.

Analisando-se o mercado farmacêutico mundial do medicamento biológico L-asparaginase, percebeu-se uma migração dos fabricantes com tendência para ofertar a molécula peguilada. A peguilação é uma técnica moderna, utilizada para prolongar o tempo de permanência das proteínas no sangue, diminuindo a taxa de eliminação plasmática e reduzindo a degradação metabólica. Inicialmente, as proteínas terapêuticas, usadas na medicina, eram simples proteínas de reposição (ex. insulina recombinante e fatores sanguíneos). Nos últimos anos, tem-se observado um aumento proporcional dos biofármacos desenvolvidos como proteínas peguiladas, com o objetivo de melhorar a eficácia, a estabilidade, a especificidade, a imunogenicidade e a

3

57

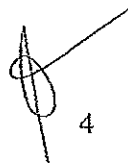
farmacocinética, buscando assim, a melhoria terapêutica, (Buckel, 1996), no entanto estas moléculas peguiladas tem preços de entrada no mercado substancialmente elevados. Muitas proteínas peguiladas já estão no mercado, incluindo peg- adenosine ademidase (Adagen®, Enzon Pharmaceuticals, EUA), pegfilgrastim (Neulasta®, Amgem, EUA), *PEGL-asparaginase (Oncaspar®, Enzon, EUA)*, pegvisomant (Somavert®, Pfizer, EUA), PEG-alpha-interferon-2b (PegIntron®, Schering-Plough, EUA) e PEG-alpha-interferon-2a (Pegasys®, Roche, Suíça).

Com a migração da indústria farmacêutica para a produção de moléculas peguiladas, de alto custo, restou clara a necessidade e a decisão assertiva do Ministério da Saúde de centralizar a aquisição do medicamento biológico L-asparaginase, para assim garantir o abastecimento e intervir em um mercado com barreiras sanitárias e comerciais, ofertando uma opção de tratamento para o linfoma linfoblástico e de leucemia linfoblástica aguda e como medida estratégica para evitar o desabastecimento. No entanto, esta Coordenação, tem como atribuição regimental, garantir a aquisição de um medicamento biológico com segurança sanitária. Vejamos as recomendações do Parecer CONJUR 969/2016 acostados aos autos do processo PEC 10194:

6. (...) Nossa função é apontar possíveis riscos do ponto de vista jurídico (...)

7. salienta-se que o exame dos autos processuais restringe-se aos seus aspectos jurídicos, excluídos, portanto, aqueles de natureza técnica, de competência e responsabilidade de outros órgãos desta Pasta.

57. "Tratando-se de aquisição de medicamentos, mesmo se tratando de um medicamento sem registro na ANVISA, se recomenda à Área Técnica competente verificar se há comprovações e exigências oriundas daquela autarquia, em relação ao produto e produtor, verificando-se sua devida regularidade, naquilo que for cabível a esse tipo de insumo sanitário. "


4

A CGCEAF tem o dever de informar as autoridades superiores que se trata de um medicamento biológico, produzido a partir de células vivas, com recursos e métodos de biotecnologia. Trata-se de um processo complexo, onde as células permanecem sob condições específicas durante semanas ou meses. Este processo produtivo difere substancialmente do utilizado na produção química dos fármacos convencionais, ou farmoquímica. Os medicamentos biológicos são formados por moléculas complexas, de alto peso molecular e construídas de milhares de átomos. São em geral instáveis e suscetíveis a alterações quando submetidas, ainda que a pequenas variações das condições de conservação e armazenamento. Raramente estão disponíveis para uso oral, pois são medicamentos inativados pelas enzimas digestivas e, por isso, necessitam ser administrados por via injetável ou por inalação. O medicamento biológico em questão necessita de tecnologia de última geração, pouquíssima empresa no mundo detém capacidade técnica para produzir o medicamento L-asparaginase, com a segurança e eficácia esperada, apresentando todos os ensaios clínicos e de segurança exigidos na legislação sanitária brasileira – ANVISA.

Na referida aquisição, o medicamento L-asparaginase, ofertado pela empresa uruguaia XETLEY, é fabricado pela empresa chinesa *Beijing SL Pharmaceutical Co Ltd*. O registro do medicamento no país de fabricação - China venceu no dia 12/08/2016. Em Ata de Reunião ocorrida em 10/08/2016, não restou nenhum relato da empresa sobre este fato, de suma importância para a segurança da aquisição, especialmente por se tratar de um medicamento biológico. Uma eventual contratação nessas condições poderia colocar em risco a segurança técnica da contratação expondo assim pacientes, em sua maioria crianças, médicos, e os responsáveis desta Pasta.

Assim, não pode essa CGCEAF relativizar a aquisição de medicamentos, apenas com discussões de preços, eis que o interesse público vai além do aspecto econômico envolvido na contratação. O medicamento biológico ofertado é comercializado por intermédio da empresa uruguaia XETLEY que tem em seu elenco de atividades mercantis a comercialização de ampla gama de produtos, diferentes do objeto da referida aquisição, tais como: bazar, couros, fotografia, tabaco, madeira, pesca, plástico, têxtil, turismo, valores mobiliários entre outros. Não foram encontrados documentos acostados aos autos de que a empresa XETLEY possua as autorizações sanitárias compatíveis com as exigidas para a comercialização de medicamentos, quer

 5

seja pela legislação brasileira ou uruguaia. A empresa XETLEY constituiu representação no Brasil, após recomendação em Parecer da CONJUR para garantir a segurança jurídica da contratação, no entanto ainda não possui as autorizações sanitárias exigíveis.

Não podemos olvidar que a segurança sanitária, a mais importante na aquisição em tela, de responsabilidade desta Coordenação, seja alijada na referida contratação. A representação comercial da XETLEY no Brasil seria melhor constituída por distribuidoras de medicamentos já em atividades no país. As empresas distribuidoras de medicamentos no Brasil possuem Autorização de Funcionamento, Licença Sanitária, Boas Práticas de Distribuição de Medicamentos, dentre outros, todas emitidas pela ANVISA ou VISAS estaduais/municipais, dentro da legislação sanitária brasileira, garantindo assim a segurança em toda a cadeia logística, da armazenagem ao transporte de um medicamento biológico.

Fato incomum também é o Contrato de Fabricação Sob Encomenda entre a empresa uruguaia XETLEY e a fabricante chinesa *Beijing SL Pharmaceutical Co Ltd.* No dia 03/06/2016 o MS formalizou pedido de proposta de preços a XETLEY S/A, e no dia 05/06/2016 ocorreu a assinatura de contrato de fornecimento entre a XETLEY S/A e a fabricante chinesa para o fornecimento de um medicamento biológico para o Ministério da Saúde do Brasil.

Frisamos ainda que as duas contratações anteriores (CT nº 75/2013-MS/Bagó) e CT nº 100/2014-MS/Bagó) foram conduzidas na modalidade inexigibilidade, art. 25 incisos I, em quantitativos anuais de 65.375 frascos e 77.220 respectivamente. Em abril de 2016 é proposta a aquisição na forma emergencial para 180 dias, por dispensa de licitação, propondo-se a aquisição de um medicamento sem registro na ANVISA e não utilizado anteriormente pelo Ministério da Saúde.

Entre 2013 e 2014, hiato de tempo suficiente para se buscar alternativas e soluções, para a resolução definitiva do problema da aquisição de medicamento biológico centralizado pelo MS, sem registro na ANVISA, tentou-se uma atuação direta junto aquela Agência Reguladora, sem sucesso, mantendo assim a incerteza e a insegurança na aquisição de um medicamento biológico do qual dependem mais de

1100 pacientes, que contam com apoio de mobilizadas associações e do próprio Ministério Público.

aquisição (...) para programação de 180 dias (...) 30.660 frascos ampolas de L-asparaginase 10.000UI (...) Até junho de 2013, o fornecimento ao mercado brasileiro vinha ocorrendo por meio da empresa Laboratórios Bagó do Brasil S.A que detinha os direitos da (...) Merck Sharp & Dohme (MSD) (...) Em 2011, a MSD transferiu a tecnologia para Lundbeck INC (Alemanha) (...) que terceirizou a produção para a Oso Biopharmaceutical (Japão) (...) Em 2012, esta empresa comunicou as agências regulatórias de diversos países que suspenderia a produção da L-asparaginase, provocando graves problemas de abastecimento, inclusive no Brasil(...) O Ministério da Saúde (...) centralizou a aquisição desse medicamento desde 2013 (...) gerenciados no âmbito do CEAF junto a Assistência Farmacêutica, objetivando tornar o processo de trabalho similar aos outros medicamentos desde Componente (...)."

A Nota Técnica que dá início ao processo de contratação em pauta, datada de 05/04/2016, reconhece que a L-asparaginase não tem registro na ANVISA desde 2012, quando a única empresa detentora do registro na ANVISA, *Laboratórios Bagó do Brasil S.A.*, comunicou as autoridades brasileiras a descontinuação da comercialização. O problema resultou em uma situação gravíssima, que levou a uma situação de contratação emergencial para 180 dias de abastecimento. Esta Coordenação vislumbra que o prazo de 180 dias é insuficiente para a resolução definitiva dos problemas relatados, conseqüentemente, isso poderá levar a uma nova contratação emergencial, descumprindo assim a Orientação Normativa da Nº. 11 de 01/04/2009, da Advocacia Geral da União, citada no Parecer CONJUR 969/2016 a saber:

14. "Ademais, sendo a contratação direta fundamentada no art. 24, inciso IV, da Lei nº 8.666/1993, a Orientação Normativa nº 11 da AGU assim determina:

A CONTRATAÇÃO DIRETA COM FUNDAMENTO NO INC. IV DO ART. 24 DA LEI Nº 8.666, DE 1993, EXIGE QUE, CONCOMITANTEMENTE, SEJA

[Handwritten signature] 7

APURADO SE A SITUAÇÃO EMERGENCIAL FOI GERADA POR FALTA DE PLANEJAMENTO, DESÍDIA OU MÁ GESTÃO, HIPÓTESE QUE, QUEM LHE DEU CAUSA SERÁ RESPONSABILIZADO NA FORMA DA LEI."

Nota-se que entre o último contrato firmado de 02/10/2014 até 05/04/2016, data de início da contratação ora em análise, passaram-se 18 meses e o medicamento não fora registrado.

Quanto à situação atual do registro do medicamento na ANVISA, tecemos as seguintes considerações: O Memorando 045/2016 DIARE/ANVISA de 28 de março de 2016, em resposta ao Ofício nº 909/2016/DAF/SCTIE/MS, relata:

"(...) Como informado na Nota Técnica nº 06/2016 – COREC/GGMED/ANVISA, o pedido de registro do produto biológico Aginasa pela empresa Laboratórios Bagó do Brasil S/A. foi indeferido por não apresentar toda a documentação requerida pela RDC 55/2010 para a efetiva comprovação de eficácia, segurança e qualidade do produto. Atualmente, o recurso administrativo interposto pela empresa está aguardando análise da Coordenação de Instrução e Análise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos (COREC/GGMED)(...) Em relação à possibilidade de priorização da análise de recurso administrativos, informo que a RDC nº 37/2014 dispõe que processos em fase de recurso administrativo podem ser priorizados a atos subsequentes relacionados a uma petição que foi priorizada (...) Parágrafo único. A eventual priorização de petição nos termos desta resolução possui impacto em todos os atos subsequentes relacionados à petição priorizada(...) Assim, considerando que não houve pedido de priorização da petição do registro do produto biológico, que relata não vislumbrar a possibilidade de reversão do indeferimento do processo, dada a gravidade dos motivos de indeferimento relatados, apesar de que a decisão só poderá ser confirmada após a efetiva análise de mérito.

Em relação à possibilidade de priorização da análise do recurso administrativo protocolado pelo Laboratório Bagó do Brasil S/A, a Coordenação de Instrução e Análise

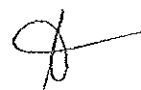
de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos – COREC/ANVISA, respondeu ao questionamento sobre a solicitação de registro do medicamento AGINASA, anteriormente registrado como ELSPAR pelo Laboratório Bagó do Brasil S/A.:

“Informamos que o recurso em questão não logrou retratação do indeferimento pela área técnica e foi encaminhado a esta Coordenação em 30/04/2015 e está aguardando análise”. As petições de Recurso Administrativo são separadas em filas de acordo com o tipo de medicamento e analisadas com a observância da ordem de protocolo, de forma a garantir um tratamento isonômico e imparcial às empresas. A fila de petições é disponibilizada no Portal da Agência. Existem, no momento, 19 recursos administrativos de produtos biológicos, cuja data de protocolo é anterior à do recurso administrativo em questão.

Em reunião ocorrida em 14/10/2016 com a área técnica da SAS, e esta CGCEAF (conforme Ata da Reunião e Lista de presença em anexo) foram esclarecidos vários aspectos da contratação em tela, especialmente quanto ao esforço envidado junto com a ANVISA para a regularização do registro. Foram fornecidos a esta Coordenação os e-mails trocados entre várias áreas desta Pasta, e Ofício 012/2014/SP da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (em anexo) no sentido de demonstrar os esforços, sem resultado concreto, até o momento, para solução definitiva das dificuldades enfrentadas na referida aquisição.

A Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, no Ofício 012/2014/SP de 17/07/2014 tece os seguintes argumentos sobre a falta do medicamento L-asparaginase:

A Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica vem através deste ofício, informar ao órgão federal ANVISA que o medicamento L-Asparaginase (Registro de nº) é utilizado há décadas no Brasil. Desta forma, solicitamos com urgência um novo registro deste medicamento (já registrado), ou seja, não se trata de um novo registro. Segue abaixo a tabela que representa o registro segundo o princípio ativo.





Agência Nacional
de Vigilância Sanitária
www.anvisa.gov.br

Consulta de Produtos

Institucional Anvisa Divulga Serviços Áreas de Atuação Legislação

Resultado da Consulta de Produtos de Empresas - Medicamento

Número de Produtos nesta página: 4					
NOME COMERCIAL	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
ELSPAR	156260015	23351016781200780	LABORATÓRIOS RAGÓ DO BRASIL S.A. - 04.748.181/0001-90	Publicado - Deferimento	09/2013 ¹
L-ASPARAGINASE	106460127	250900009452911	LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO BERGAMO LTDA - 61.282.651/0001-41	Publicado - Deferimento	04/2003
ELSPAR	110650169	2599100674580	PRODOME QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA - 48.302.973/0001-32	Publicado - Deferimento	05/2007 ¹
ELSPAR	100290146	25351045585200389	MERCK SHARP E DOHME FARMACEUTICA LTDA - 45.967.013/0001-34	Deferido	05/2012 ¹

VOLTAR

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Setor de Indústria e Abastecimento (SIA) -- Trecho 5 -- Área Especial 57 - Brasília (DF) - CEP 71205-050 - Telef (61) 3462-6000 - Usque Saúde: 0 800 61 1997

Copyright © 2003 Anvisa

"A enzima l-asparaginase é reconhecida como droga antileucêmica vital e vem sendo utilizada há mais de 40 anos (...). Esta droga é utilizada como primeira linha de tratamento, assim como também desempenha um papel fundamental nos protocolos de resgate em casos de recidiva".

"O Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda da Criança (GBTLI) coordenado pela Dra. Sílvia Regina Brandalise, iniciou estudos em 1980 e desde então elaborou protocolos clínicos prospectivos e randomizados. Estes estudos nos quais a Asparaginase foi incorporada desde a fase de indução, caracterizou a experiência brasileira com o uso da droga".

"Neste momento mediante aos dados de literatura nacional e internacional consideramos desnecessárias as realizações de Ensaio Clínicos para o registro desta medicação. Através destes resultados consideramos que o não acesso dos pacientes a L-Asparaginase implicará em um problema de Saúde Pública. Este impacto negativo correlaciona o aumento no índice de recorrência e conseqüentemente aos óbitos associados com estas patologias. O que representará um retrocesso no tratamento equivalente a 40 anos".

"(...) não é o registro de um produto novo, mas sim um novo registro de um medicamento que já teve registro anteriormente".

"(...) a estimativa de MORTE será de 70% nas crianças e adolescentes brasileiros que tiverem o diagnóstico de leucemia linfóide aguda. Será um óbito antecipado e anunciado, em taxas alarmantes, sem esta medicação. Retornaremos em nosso país, à década de 1980. Esta mortandade de pessoas tão jovens representará uma catástrofe humana, de graves repercussões para o Brasil (grifo nosso)".

É preocupante o baixo estoque deste medicamento, fornecido de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, como única alternativa no tratamento de câncer linfoblástico, com abastecimento crítico e suficiente até dezembro de 2016. Trata-se de ações urgentes que deverão ser envidadas por todos os responsáveis desta Pasta, dentro de cada competência.

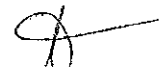
Considerando todo o exposto, e em especial a fundamentação da aquisição no art. 25, inciso I, da Lei 8.666/93, salientamos que em atendimento ao art. art. 26 Parágrafo único da lei 8.666/93, a saber:

O processo de dispensa, de inexigibilidade ou de retardamento, previsto neste artigo, será instruído, no que couber, com os seguintes elementos:

II - razão da escolha do fornecedor ou executante;

III - justificativa do preço.

A razão da escolha do fornecedor esta fundamentada nos argumentos apresentados e, ainda que não tenha sido concluída a reanálise do registro solicitado pelo Laboratório Bagó do Brasil S/A, esta Coordenação não encontrou relatos negativos, técnicos ou de farmacovigilância, a respeito das duas aquisições anteriores efetuadas com este Laboratório, não podendo ser menosprezado o fato de terem sido distribuídos e utilizados nos últimos três anos, 142.575 frascos-ampolas do medicamento L-asparaginase do Laboratórios Bagó do Brasil S/A, não tendo sido registradas reclamações de pacientes, ou da classe médica, concluindo-se pela capacidade técnica do laboratório para o referido fornecimento. O laboratório cumpre



com as normas sanitárias da ANVISA quanto às licenças sanitárias de comercialização, tais como Autorização de Funcionamento, Licença Sanitária/Alvara Sanitário, Responsável Técnico e Representante Legal constituído no Brasil.

Quanto à justificativa do preço, de competência do Departamento de Logística em Saúde DLOG/SE, existe referência dos preços já contratados por inexigibilidade com o mesmo Laboratório pelo MS em 2013 e 2014, podendo ser avaliados pelo DLOG/SE os preços ofertados e praticado nos dois últimos contratos, sendo de USD 170,00 em 2013 e USD 172,00 em 2014. Ocorre que a empresa Laboratórios Bagó do Brasil S/A, em reunião de negociação no DLOG/SE/MS, ofertou o preço de USD224,00 para 30.660 unidades. Com o quantitativo de 77.220 frascos-ampolas, mesmo quantitativo do último contrato, é possível que o Ministério da Saúde, por meio do DLOG/SE/MS, ou ainda com a intervenção direta das autoridades superiores, exija que a empresa Laboratórios Bagó do Brasil S/A, ofertê o medicamento no máximo ao mesmo preço já ofertado ao Ministério da Saúde em 2014. Recomenda-se a que a entrega do medicamento seja feita em 30 dias após a contratação.


Após as considerações e justificativas feitas por esta Coordenação – CGCEAF solicita-se autorização do Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e do Secretário da SCTIE, quanto às proposições, para realizar as seguintes ações **com a urgência que o caso requer**:

1. Encerrar o referido processo de aquisição emergencial (fundamentado no art. 24, Inciso IV da lei 8.666/93).
2. Iniciar novo processo de aquisição (fundamentado no art. 25, inciso I da Lei 8.666/93), considerando o mesmo cenário da última contratação, onde a situação de registro na ANVISA não foi resolvida até o momento.
3. Prever orçamento para a aquisição de 77.220 frascos-ampolas, para o abastecimento de 12 meses, mais estoque de segurança ao preço máximo de USD172,00 preço ofertado no último contrato firmado em 2014, entre o Ministério da Saúde e o Laboratórios Bagó do Brasil S/A.

4. Solicitar ao DLOG/SE que convoque a empresa Laboratórios Bagó do Brasil S/A, para reunião de negociação de preço, informando sobre o novo processo de aquisição, em especial quanto à urgência no cronograma da primeira entrega. Sugerimos a participação da SAS, CONJUR, e DAF para uma melhor e mais ágil instrução processual.
5. Paralelamente e após abastecimento regular, convocar a empresa XETLEY e outras empresas, possíveis interessadas em fornecer o medicamento para o Ministério da Saúde, e envidar todos os esforços para que se registre o medicamento biológico L-asparaginase, junto a ANVISA. Orientar as empresas interessadas sobre a RDC 57/2014 da ANVISA, que dispõe sobre a priorização da análise técnica de petições de registro na Gerência-Geral de Medicamentos – GGMed/ANVISA, quando de interesse público.
6. Atentar para o encaminhamento em tempo hábil (mínimo de 180 dias de antecedência) para uma futura aquisição que deverá ser realizada por intermédio de organismo multilateral internacional - OPAS, conforme previsão legal (Lei nº 9.782/99, art. 8º § 5º), caso o prazo de abastecimento de 12 meses (previsão de abastecimento para o ano de 2017), seja ainda insuficiente para a resolução definitiva do assunto, devido a necessidade de se aguardar um novo registro na ANVISA da L-asparaginase ou Asparaginase Peguilada ou outra, seja ainda pelo decurso de prazo necessário para a formalização de uma PDP pelo DCIIS/SCTIE/MS, com laboratório que se interesse pela fabricação do medicamento no Brasil, caso esta seja uma solução proposta por este Ministério da Saúde, conforme tratativas já feitas anteriormente sobre o tema.



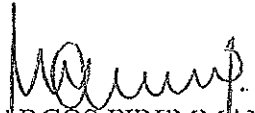
À consideração superior para deliberação e decisão das sugestões feitas por esta Coordenação do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica CGCEAF, com a aprovação de novo Termo de Referência.


Gisélia Ferreira
Coordenadora-Geral
CGCEAF/DAF/SCTIE/MS

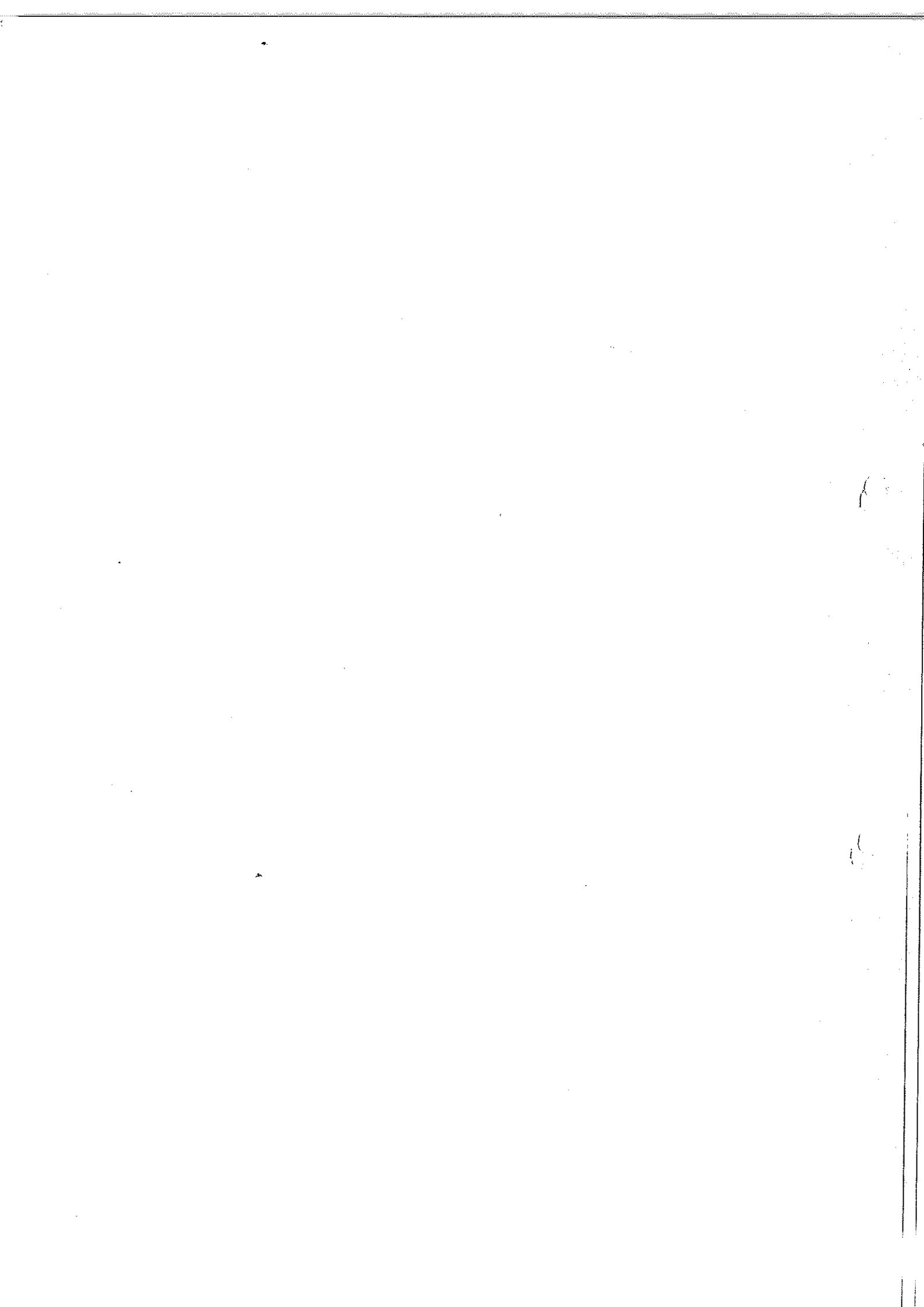
De acordo. Encerre-se a presente aquisição para dar continuidade às proposições acima relatadas pela Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CGCEAF/DAF/SCTIE, iniciando-se imediatamente novo processo de aquisição, fundamentado no Art. 25, Inciso I da lei 8.666/93, para o atendimento de 12 meses de abastecimento, com a URGÊNCIA que o caso requer.


RENATO TEIXEIRA
Diretor do DAF/SCTIE/MS

De acordo. Após instrução processual, encaminhe-se para negociação de preço no DLOG/SE/MS, com a URGÊNCIA que o caso requer.


MARCOS FIREMMAN
Secretário SCTIE/MS

ANEXO 7





MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA EXECUTIVA
DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE ANÁLISE DAS CONTRATAÇÕES DE
INSUMOS ESTRATÉGICOS PARA SAÚDE - CGIES

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Anexo A, 4º Andar - Sala 471A - CEP: 70.058-900 - Brasília/DF
Telefone: (61) 3315.3384 / 3405

ATA DE REUNIÃO nº 134/2016

Reunião: CGIES/DLOG / CGCEAF/DAF / LABORATÓRIO BAGÓ DO BRASIL S.A.

Pauta: Reunião de Negociação de Preço do medicamento ASPARAGINASE 10.000 UI, AGINASA®

UNIDADE: DLOG/MINISTÉRIO DA SAÚDE

LOCAL: Ed. Sede. Sala de Reuniões Gabinete do Ministro

DATA: 06/12/2016

HORÁRIO: 15:40h

ASSUNTOS TRATADOS:

Aos seis dias do mês de dezembro de 2016, às 15:40h, reuniram-se no Ministério da Saúde representantes da CGIES/DLOG, CGCEAF/DAF, DAF e do Laboratório Bagó do Brasil S.A. para terceira reunião de negociação comercial do medicamento ASPARAGINASE 10.000 UI, MEDAC. A reunião se deu no gabinete do excelentíssimo Senhor Ministro de Estado da Saúde, Ricardo Barros, este fez abertura da reunião e discorreu sobre a necessidade de serem praticados os menores preços possíveis e sobre a preocupação deste Ministério de um iminente desabastecimento, logo após, se retirou e a reunião seguiu com representantes do DAF e do DLOG. Na negociação fez-se um retrospecto das tratativas anteriores, informando que a proposta da última reunião, de aquisição de 154.440 frascos-ampola, deveria ser desconsiderada, para atender apenas ao quantitativo inicial de 77.220. Registre-se em Ata ainda que a empresa é obrigada por lei cumprir possível aditivo, se de interesse deste MS, em até 25%. Enfocou ainda o MS que a empresa apresentou propostas balizadas em um câmbio projetado para o fim de 2017 em R\$ 3,7850/USD ao passo que o MS trabalha com a projeção de 3,40/USD, conforme previsão do BOLETIM FOCUS. A empresa esclareceu ao Ministério que a contratação em moeda estrangeira, conforme possibilidade ventilada na reunião do dia 01/12/2016, não seria possível em função da dificuldade de cumprimento do cronograma de entrega por parte da empresa. Sendo assim, a área técnica/DAF frisou a necessidade de atendimento ao cronograma de entrega, especialmente quanto à primeira parcela para o dia 20/01/2017. Assim, a empresa tornou a informar que a proposta em mesa seria de R\$ 690,50 (US\$ 203,08), considerando o dólar de 3,40/USD, conforme apresentada na reunião anterior. O MS tornou a informar da dificuldade de concessão de reajustes desta magnitude, 80,76% em relação ao contrato anterior CT 100/2014 (R\$ 381,99), se comparados em Reais e 18% superior se comparado em Dólar (US\$172 para US\$ 203,08). O DAF mais uma vez questionou a empresa quanto à capacidade de cumprir o cronograma de entrega. A empresa informou que, de fato o cronograma de entrega é exíguo, mas que conta com o empenho do Ministério da Saúde na autorização da Licença de Importação junto à ANVISA e ainda junto ao desembarço a vistoria em portos e aeroportos, de forma que o produto esteja disponível em janeiro, evitando desabastecimento. O DAF informou ainda que para o tratamento de LLA - Leucemia Linfoblástica Aguda, não há disponível no Componente Especializado de Assistência Farmacêutica outra opção de tratamento, sendo este um medicamento indispensável por haver regressão de até 70% dos casos tratados. Informou ainda que diferentemente das doenças crônicas o LLA tem cura quando tratado precocemente e não há outra opção atualmente disponível. O Ministério apresentou uma contraproposta de R\$ 584,80, baseado no preço equivalente em dólar do último contrato, US\$ 172,00, convertido pelo câmbio projetado para 2017, R\$ 3,40/USD este preço representaria uma elevação de 53% no valor a ser contratado, que seria apenas a variação cambial do período, mantendo-se assim o preço em dólar praticado no último contrato. Por fim, a empresa solicitou um tempo para que pudesse analisar a proposta, quando retornou informou da impossibilidade de praticar este preço pelos motivos já apresentados e pela inflação no país de produção do insumo, Alemanha, assim propôs o preço de R\$

619,99, equivalente a US\$ 182,35, uma elevação de 62,30% no preço em real e de 6% do preço equivalente em dólar. O MS tornou a informar da impossibilidade de praticar um preço com reajuste além da variação cambial e solicitou uma proposta condizente com as condições já expostas. Assim, após novo intervalo, a empresa apresentou a proposta de R\$ 590,00, equivalente a US\$ 173,52, o que representa um reajuste de 54,45% do preço em real e de 0,88% do preço em dólar. O DAF destaca solicitou que se destaque que o preço inicialmente proposto pela empresa foi de R\$ 842,78, o equivalente a US\$ 247,87, na projeção do câmbio de R\$ 3,40/US\$, e a proposta final foi o equivalente a US\$ 173,52. O MS informou que aceitava a proposta que correspondia a uma correção cambial, e que contava com o compromisso da empresa de cumprimento do cronograma de entrega descrito no Termo de Referência, sob risco de desabastecimento da rede de saúde. O DAF informou ainda que encaminhará a presente ATA DE REUNIÃO nº 134/2016 ao Ministério Público Federal, em resposta ao Ofício 7518/2016 MPF/PRGO/3ºONTC, (Inquérito Civil nº 1.34.001.000396/2013-74), o qual solicita ao Secretário de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE, esclarecimentos sobre as ações adotados pelo MS para garantir o abastecimento do medicamento L-asparaginase no mercado brasileiro. A reunião findou-se às 17h.

DADOS PARA A NOTA DE EMPENHO E PARA O INSTRUMENTO CONTRATUAL:

A emissão da nota de empenho e o contrato serão em nome da empresa abaixo:

Razão Social empresa: LABORATÓRIOS BAGÓ DO BRASIL S.A.

CNPJ: 04.748.181/0009-47

Endereço: Rodovia ES 356 s/nº KM 66 – Baunilha

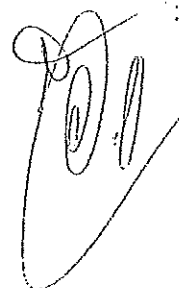
CEP: 29172-022 – Colatina / ES

Nome do Procurador: Carlos Henrique Ferreira de Carvalho

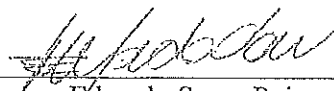
CRG nº do procurador: 07.768.341-5 SSP/RJ

CPF n.º do procurador: 938.193.407-00

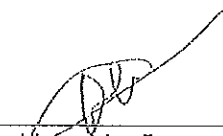
FORMA DE PAGAMENTO : Postecipado



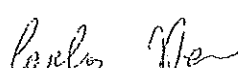
PARTICIPANTES



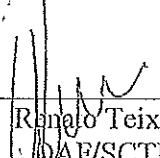
Eduardo Seara Pojo
CGIES/DLOG/SE/MS



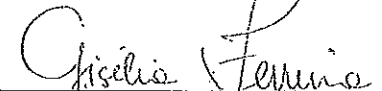
Alexandre Lages
DLOG/SE/MS



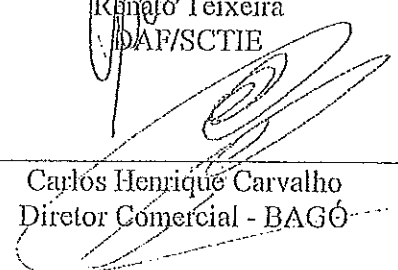
Carlos Eugênio
CGIES/DLOG/SE/MS



Renato Teixeira
DAF/SCTIE



Giselia Ferreira
CGCEAF/DAF/SCTIE

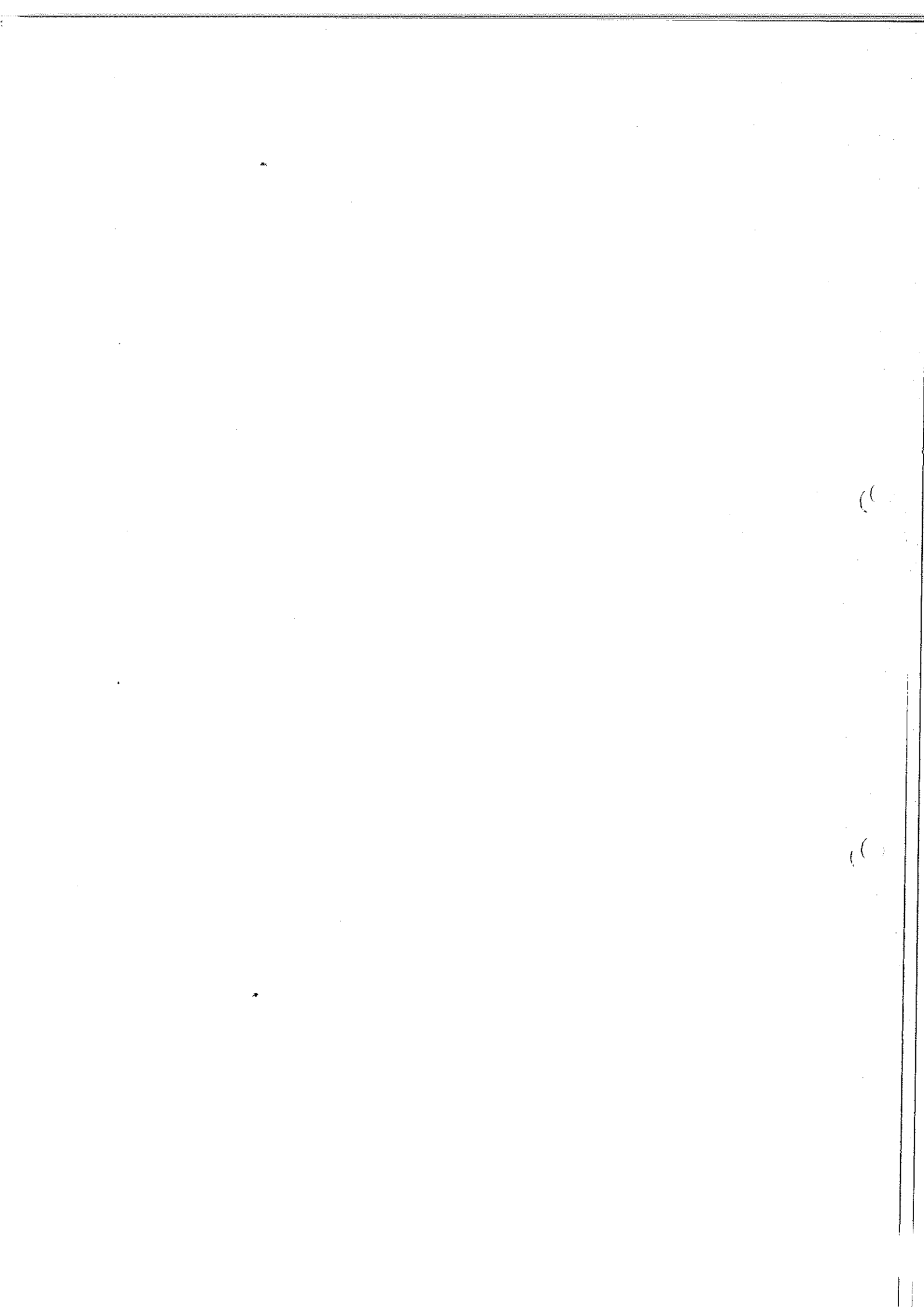


Carlos Henrique Carvalho
Diretor Comercial - BAGÓ



Soraiá Aleoforado
Diretor Técnica - BAGÓ

ANEXO 8



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

Despacho nº. 1513/2016 – DAF/SCTIE/MS

REF.: SIPAR 25000.049403/2016-53

Despacho s/nº CGIES/DLOG/SE/MS de 16 de setembro de 2016.

INT.: CGCEAF/DAF/SCTIE/MS.

ASS.: Manifestação quanto ao prosseguimento do processo aquisitivo via dispensa de licitação.

Trata-se de processo administrativo de contratação por dispensa de licitação fundamentada no inciso IV, do artigo 24 da Lei nº 8.666/93 para aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) de 30.660 frascos-ampolas de L-asparaginase 10.000UI, para atendimento emergencial de 180 (cento e oitenta) dias de programação à rede assistencial da oncologia no SUS.

Preliminarmente destaca-se que em 03 de novembro de 2016, foi anexado ao presente processo eletrônico de compras (Fluxo 10.194), por meio da tarefa T34.35 a Nota Técnica n.º 152/2016-CCCEAF/DAF/SCTIE/MS, elaborada pela Coordenadora Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF), a qual propunha entre outras ações o encerramento do presente processo de aquisição via dispensa de licitação, tudo devidamente embasado na referida Nota Técnica n.º 152/2016-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS.

Baseado na Nota Técnica n.º 152/2016, emitida pela Coordenadora, responsável técnica, as instâncias superiores, a saber, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF e Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE, seguiram o parecer técnico.

É importante ressaltar a obrigação do gestor público de zelar pelo erário público, mas também e em especial, no presente caso, que se trata de medicamento destinado ao tratamento na Rede Pública de Saúde, observar, de forma atenta e dentro das possibilidades, os riscos inerentes ao uso de determinado medicamento, considerando que o bem maior neste caso a ser tutelado pelo Estado É A VIDA.

Todavia, usando da prerrogativa prevista na Lei n.º 9.784/99, a qual regula o processo administrativo no âmbito da Administração Pública Federal, decidiu por revogar a determinação de cancelamento do presente processo de aquisição, pelos motivos de direito e fato que serão aqui colacionados.

No que toca ao direito, transcreve-se o teor do citado artigo 53 da Lei n.º 9.784/99, a saber:

“Art. 53. A Administração deve anular seus próprios atos, quando eivados de vício de legalidade, e pode revogá-los por motivo de conveniência ou oportunidade, respeitados os direitos adquiridos.” *(grifo nosso)*

Quanto aos fatos, destacamos que os motivos ensejadores para que ocorresse o pedido de cancelamento do presente processo de aquisição, via dispensa de licitação a ser firmado com a Xetley Brasil S/A., foram os constantes da Nota Técnica n.º 152-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS.

A referida Nota Técnica apontou dúvidas acerca da indústria chinesa Beijing SL Pharmaceutical Co., Ltd, sob comercialização da Xetley. Assim, com vistas a sanar as dúvidas, da CGCEAF, quanto à regularidade sanitária da empresa Xetley para fornecimento do medicamento L-asparaginase, esta Diretoria, pediu que a área técnica solicitasse à empresa em tela informações e documentos complementares de forma a garantir o atendimento de condições para a oferta do medicamento ao Brasil e sanar questões levantadas na Nota Técnica 152, conforme anexo.

A empresa Xetley, em 26/12/16, respondeu à solicitação deste Ministério da Saúde, com as informações solicitadas (email em anexo). Desta forma, pode-se verificar que o registro do medicamento L-asparaginase, fabricado pela empresa chinesa Beijing SL Pharmaceutical Co., Ltd. está vigente no país de origem. Além do mais, informaram que o produto também possui registro sanitário em Honduras, Peru, Índia, Uruguai e China sanando quaisquer dúvidas quanto ao registro, conforme apontado na Nota Técnica 152/2016.

A fim de corroborar as informações passadas pela empresa, o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF) entrou em contato com o Ministério da Saúde do Peru, solicitando informações quanto à comercialização do medicamento L-asparaginase no país, produzido pela empresa Beijing SL Pharmaceutical Co., Ltd.. Em resposta, o Ministério da Saúde do Peru informou que o medicamento L-asparaginase está registrado no país e detalha as empresas que podem comercializar o produto (lista anexada).

Além disso, informa-se que o fato da empresa Xetley não possuir autorizações sanitárias exigíveis no Brasil não é fator impeditivo para o processo de aquisição do medicamento L-asparaginase, uma vez que o Ministério da Saúde realizará a importação direta do referido medicamento ao país e que existe a necessidade de compra do medicamento e nenhuma outra empresa possui registro desse produto no Brasil.

Em relação à segurança do medicamento, foram encaminhados pela empresa documentos que relatam os casos de reações adversas do medicamento na China, não havendo

registro de óbito relacionado ao uso do medicamento e os efeitos adversos foram de acordo com as bulas de outros fabricantes.

A partir da atualização dessas informações, pode-se observar que as dúvidas levantadas por meio da Nota Técnica nº 152/CGCEAF/DAF/SCTIE/MS foram superadas. Assim, o processo de dispensa de licitação poderá ter prosseguimento nos moldes até então estabelecidos.

Entretanto, por se tratar da primeira aquisição do medicamento L-asparaginase deste fabricante, o qual não conta com registro, nem comercialização prévia no país, a aquisição se dará para o abastecimento da demanda nacional por curto prazo e medidas de farmacovigilância serão adotadas.

Informa-se que esta Área Técnica, juntamente com a Secretaria de Atenção à Saúde deste Ministério (responsável pela Política Nacional para Prevenção e Controle do Câncer no SUS) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) intensificará ações de farmacovigilância específicas para esse medicamento no intuito de monitorar e avaliar a segurança.

Diante de todo o acima exposto e considerando o que a seguir se reitera:

- 1- Considerando que todas as questões e riscos apontados pela Nota Técnica nº 152/2016/CGCEAF/DAF/SCTIE/MS na eventual aquisição do medicamento L-asparaginase 10.000UI da empresa Xetley Brasil S/A., foram plenamente superadas com a apresentação dos novos documentos pela referida empresa, após requerimento deste DAF, os quais encontram-se juntados ao presente despacho;
- 2- Considerando que os apontamentos exarados pela d. Consultoria Jurídica desta pasta por meio do Parecer nº 01433/2016/CONJUR-MS/CGU/AGU, devidamente juntado ao processo eletrônico de compra fluxo nº 12.052, (Aquisição via Inexigibilidade de Licitação Art. 25, I, Lei nº 8.666/93), em especial quanto a comprovação inequívoca da exclusividade, não são possíveis de demonstrar além do que já se encontra juntados ao referido processo eletrônico de compras;
- 3- Considerando que a o referido medicamento é usado para o tratamento oncológico no âmbito do SUS e o estoque atual existente é suficiente para o atendimento da Rede até janeiro de 2017;
- 4- Considerando que por se tratar de um medicamento oncológico usado especialmente para o tratamento de crianças e que eventual falta deste medicamento inevitavelmente resultar em óbitos de crianças portadores de câncer que utilizam o medicamento em tela; e

4
5- Considerando que como já apontando este Ministério da Saúde em articulação com a Secretaria de Atenção à Saúde – SAS e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, adotarão todos os procedimentos necessários a farmacovigilância específicas para monitorar e avaliar a segurança do medicamento L-asparaginase 10.000UI da empresa Xetley do Brasil S/A.

Sendo as informações a serem prestadas por essa Área Técnica, encaminham-se as informações relatadas nesse documento para conhecimento e providências, em especial quanto ao prosseguimento do processo de aquisição via dispensa de licitação art. 24, IV, no processo eletrônico de compras, fluxo n.º 10.194, a ser firmado com a empresa Xetley Brasil S/A., qual apresentou a melhor proposta comercial.

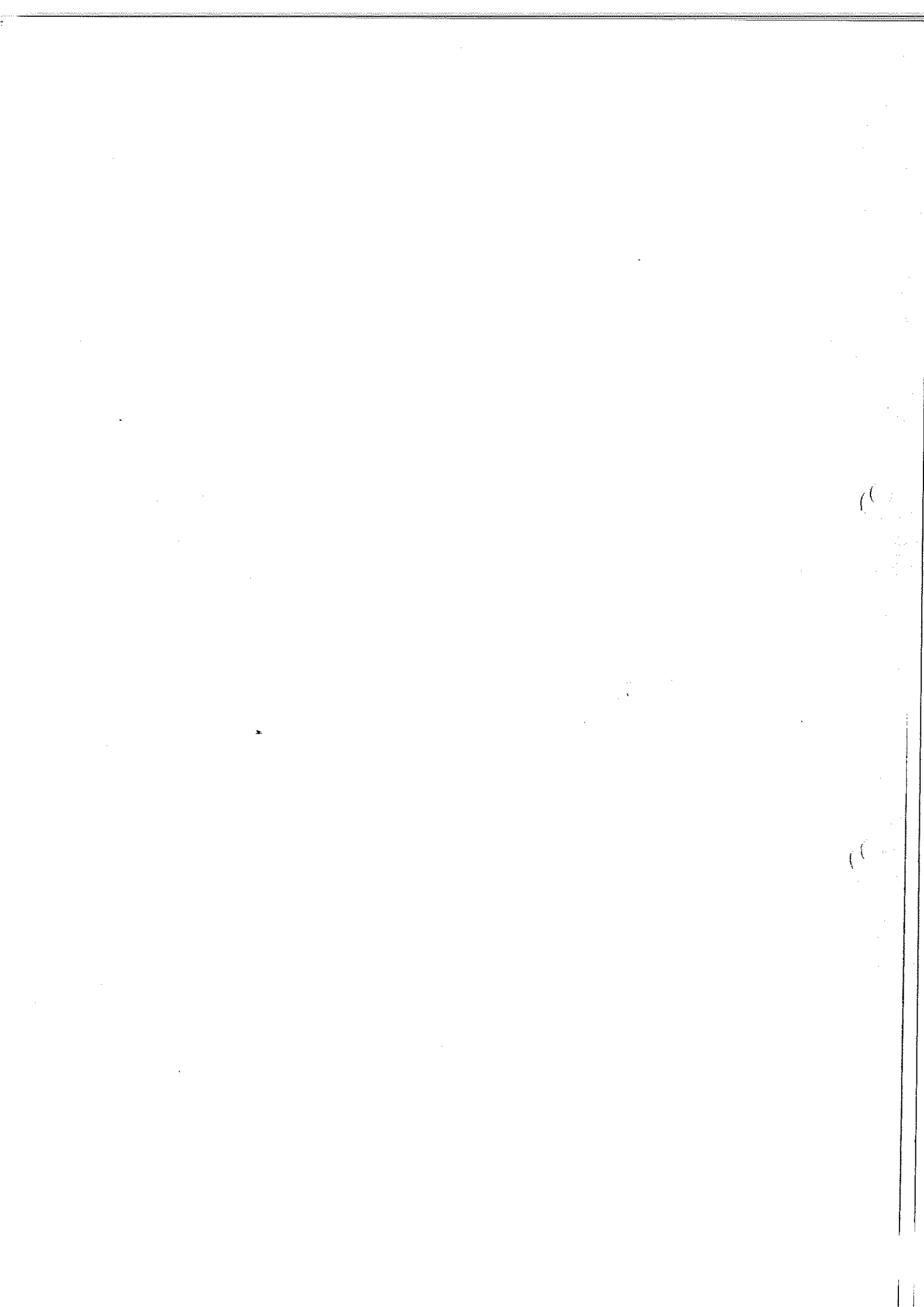
Adicionalmente segue o Termo de Referência com o cronograma devidamente ajustado.

Pede-se observar a urgência que o caso requer, considerando a necessidade de abastecimento da Rede SUS já em janeiro de 2017.



RENATO ALVES TEIXEIRA LIMA
Diretor
DAF/SCTIE/MS

ANEXO 9





Presidência da República
Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos

DECRETO Nº 8.077, DE 14 DE AGOSTO DE 2013

Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.

A **PRESIDENTA DA REPÚBLICA**, no uso da atribuição que lhe confere o art. 84, **caput**, incisos IV e VI, alínea "a", da Constituição, e tendo em vista o disposto na Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 e na Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999,

DECRETA:

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Art. 1º Este Decreto regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976.

CAPÍTULO II

DAS CONDIÇÕES PARA O FUNCIONAMENTO DE EMPRESAS

Art. 2º O exercício de atividades relacionadas aos produtos referidos no art. 1º da Lei nº 6.360, de 1976, dependerá de autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa e de licenciamento dos estabelecimentos pelo órgão competente de saúde dos Estados, Distrito Federal ou Municípios, observados os requisitos técnicos definidos em regulamento desses órgãos.

Parágrafo único. As atividades exercidas pela empresa e as respectivas categorias de produtos a elas relacionados constarão expressamente da autorização e do licenciamento referidos no **caput**.

Art. 3º Para o licenciamento de estabelecimentos que exerçam atividades de que trata este Decreto pelas autoridades dos Estados, Distrito Federal ou Municípios, o estabelecimento deverá:

- I - possuir autorização emitida pela Anvisa de que trata o **caput** do art. 2º;
- II - comprovar capacidade técnica e operacional, e a disponibilidade de instalações, equipamentos e aparelhagem imprescindíveis e em condições adequadas à finalidade a que se propõe;
- III - dispor de meios para a garantia da qualidade dos produtos e das atividades exercidas pelo estabelecimento, nos termos da regulamentação específica;
- IV - dispor de recursos humanos capacitados ao exercício das atividades; e
- V - dispor de meios capazes de prevenir, eliminar ou reduzir riscos ambientais decorrentes das atividades exercidas pelo estabelecimento que tenham efeitos nocivos à saúde.

Art. 4º Os estabelecimentos terão licenças sanitárias independentes, mesmo que localizados no mesmo Município ou no Distrito Federal e pertençam a uma só empresa.

Art. 5º Os estabelecimentos que exerçam atividades previstas neste Decreto ficam obrigados a manter responsável técnico legalmente habilitado

Art. 6º Os órgãos e entidades públicas que exerçam atividades abrangidas pela Lei nº 6.360, de 1976, não dependem de licença para funcionamento, ficando, porém, sujeitos às exigências quanto a instalações, equipamentos e aparelhagem adequados e à assistência e responsabilidade técnicas.

CAPÍTULO III

DO REGISTRO DE PRODUTOS SUBMETIDOS AO REGIME DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Art. 7º Os produtos de que trata o art. 1º somente poderão ser objeto das atividades a eles relacionadas se registrados junto a Anvisa, observados seus regulamentos específicos.

§ 1º O registro será concedido no prazo de noventa dias, contado da data de entrega do requerimento, salvo nos casos de inobservância da Lei nº 6.360, de 1976, deste Decreto ou de outras normas pertinentes.

§ 2º Além do disposto no art. 41-A da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, terão prioridade, nos termos de regulamentação específica da Anvisa, as análises dos requerimentos de registro referentes a:

I - produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde - SUS, conforme definido em ato do Ministro de Estado da Saúde;

II - produtos objeto de transferência de tecnologia para órgãos e entidades da administração pública; e

III - produtos com inovações radicais ou incrementais fabricados no País ou que atendam sua regra de origem ou Processo Produtivo Básico, desde que o núcleo tecnológico do produto também seja fabricado no País.

§ 3º Caso não haja riscos à saúde da população ou à fiscalização das atividades de produção e circulação, o registro dos produtos de que trata este artigo poderá ser objeto de regulamentação da Anvisa para:

I - simplificar e agilizar os procedimentos; e

II - estabelecer prioridades e metas de desempenho previstas em cláusula do contrato de gestão a que se refere o art. 19 da Lei nº 9.782, de 1999.

§ 4º A Anvisa poderá dispensar de registro os inseticidas, imunobiológicos, medicamentos e outros insumos estratégicos quando adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas.

§ 5º Nos casos de grave risco à saúde e desde que comprovada a indisponibilidade no mercado nacional de substitutos terapêuticos registrados, a ANVISA poderá estabelecer procedimentos simplificados para viabilizar o fornecimento de medicamentos pelo SUS.

Art. 8º O registro dos produtos tratados no art. 7º, suas alterações e revalidações ficam sujeitos ao atendimento da Lei nº 6.360, de 1976, deste Decreto e dos demais requisitos técnicos definidos em regulamentação específica da Anvisa.

§ 1º O registro a que se refere o art. 7º terá validade de cinco anos e poderá ser revalidado por períodos iguais e sucessivos, mantido o registro inicial.

§ 2º A revalidação do registro deverá ser requerida com antecedência máxima de doze meses e mínima de seis meses da data do vencimento do registro.

§ 3º Atendido o disposto no § 2º, o registro será considerado automaticamente revalidado, independentemente de decisão da Anvisa, se esta não houver sido proferida até a data do vencimento do registro.

§ 4º A revalidação automática ocorrerá nos termos e condições em que tenha sido concedido o registro ou sua última revalidação.

§ 5º A revalidação automática não prejudicará a continuação da análise do requerimento de revalidação, que poderá ser ratificado ou indeferido pela Anvisa, conforme regulamentação vigente.

§ 6º O indeferimento do requerimento de revalidação de registro que tenha sido automaticamente revalidado ensejará o cancelamento do registro.

Art. 9º Os produtos de que trata este Decreto não poderão ter nome ou designação que induza a erro quanto a sua composição, finalidade, indicação, aplicação, modo de usar e procedência.

Parágrafo único. É permitida a mudança de nome de produto registrado antes de sua comercialização, quando solicitada pela empresa.

Art. 10. A importação de produtos submetidos ao regime de vigilância sanitária está sujeita à prévia manifestação da Anvisa, que definirá em regulamentação específica os requisitos técnicos a serem observados.

§ 1º Os procedimentos de liberação de produtos importados destinados à pesquisa tecnológica e científica deverão ser simplificados conforme regulamentação específica da Anvisa.

§ 2º Independe de autorização a importação, por pessoas físicas, dos produtos abrangidos por este Decreto não submetidos a regime especial de controle e em quantidade para uso individual, que não se destinem à revenda ou ao comércio, desde que atendida a regulamentação específica da Anvisa.

Art. 11. Os produtos abrangidos pelo regime de vigilância sanitária, inclusive os importados, somente serão disponibilizados para uso ou consumo em suas embalagens originais, salvo quando houver previsão diversa em norma específica da Anvisa.

Parágrafo único. É permitida a reembalagem no País de produtos importados a granel, observados os requisitos técnicos previstos em regulamentação específica da Anvisa.

CAPÍTULO IV

DAS ATIVIDADES DE CONTROLE E MONITORAMENTO DE PRODUTOS NO SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Art. 12. As atividades de vigilância sanitária de que trata a Lei nº 6.360, de 1976, e este Decreto serão exercidas:

I - pelo Ministério da Saúde, quanto à formulação, ao acompanhamento e à avaliação da política nacional de vigilância sanitária e das diretrizes gerais do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária;

II - pela Anvisa, conforme as atribuições conferidas pela Lei nº 9.782, de 1999; e

III - pelos Estados, Distrito Federal e Municípios, por meio de seus órgãos de vigilância sanitária competentes.

Art. 13. Os agentes a serviço da vigilância sanitária, em suas atividades de controle e monitoramento, terão, entre outras, as seguintes atribuições e prerrogativas:

I - livre acesso aos locais onde se processem, em qualquer fase, as atividades sujeitas ao controle sanitário, previstas no art. 2º deste Decreto, e aos documentos e dados relacionados;

II - realizar inspeções de rotina e para apuração de infrações sanitárias, lavrando os respectivos termos;

III - coletar as amostras necessárias às análises de controle ou fiscal, lavrando os respectivos termos;

IV - verificar o atendimento das condições de saúde e higiene exigidas aos empregados quanto às atividades de que trata o art. 2º;

V - verificar a procedência e as condições sanitárias dos produtos;

VI - interditar, parcial ou totalmente, lavrando o termo respectivo, os estabelecimentos em que se realize atividade prevista no art. 2º deste Decreto, bem como lotes dos produtos, em virtude de descumprimento da legislação sanitária aplicável;

VII - determinar e fiscalizar a imediata inutilização dos produtos cuja adulteração ou deterioração seja flagrante e apreender ou interditar o restante do lote; e

VIII - instaurar e julgar processo administrativo, conforme previsto na Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977.

Art. 14. A ação de vigilância sanitária ocorrerá em caráter permanente e constituirá atividade de rotina dos órgãos de saúde.

Parágrafo único. Quando solicitadas pelos órgãos de vigilância sanitária competentes, as empresas deverão prestar as informações ou entregar documentos, nos prazos fixados, para não obstem a ação de vigilância e as medidas que se fizerem necessárias.

Art. 15. A ação de vigilância sanitária implicará a fiscalização de todos produtos de que trata este Decreto, inclusive os isentos de registro, os estabelecimentos de fabricação, distribuição, armazenamento e venda, e os veículos destinados ao transporte dos produtos, para garantir o cumprimento das boas práticas e das exigências da legislação vigente.

§ 1º As empresas titulares de registro, fabricantes ou importadoras, têm a responsabilidade de garantir e zelar pela manutenção da qualidade, segurança e eficácia dos produtos até o consumidor final, para evitar riscos e efeitos adversos à saúde.

§ 2º A responsabilidade solidária de zelar pela qualidade, segurança e eficácia dos produtos e pelo consumo racional inclui os demais agentes que atuam desde a produção até o consumo.

§ 3º A propaganda e a publicidade dos produtos e das marcas, por qualquer meio de comunicação, a rotulagem e a etiquetagem ficam sujeitas à ação de vigilância e à regulamentação específica da ANVISA para impedir a veiculação de informações inadequadas ou fraudulentas e práticas antiéticas de comercialização.

Art. 16. As ações de vigilância sanitária incluem a detecção, o monitoramento e a avaliação de problemas relacionados a produtos e outras tecnologias e a fiscalização dos estudos realizados com medicamentos novos, principalmente na fase de estudos clínicos em seres humanos.

Parágrafo único. Os eventos adversos e queixas técnicas relacionados a produtos submetidos à vigilância sanitária deverão ser notificados à Anvisa para monitoramento, análise, investigação, medidas de comunicação à população e demais ações de prevenção, redução ou eliminação do risco, conforme requisitos técnicos previstos em regulamentação específica da Anvisa.

Art. 17. As empresas devem garantir a qualidade dos produtos submetidos ao regime de vigilância sanitária por meio do atendimento aos requisitos técnicos da regulamentação específica da Anvisa.

Art. 18. A fiscalização dos órgãos integrantes da administração pública ou das entidades por ela instituídas, que exerçam atividade prevista no **caput** do art. 2º deste Decreto, observará regras fixadas para o controle dos demais estabelecimentos sujeitos à vigilância sanitária, inclusive quanto a instalações, equipamentos, assistência e responsabilidade técnica.

CAPÍTULO V

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 19. É permitida a distribuição de amostras gratuitas de medicamentos exclusivamente a médicos e cirurgiões-dentistas, exceto aquelas de produtos que contenham substâncias entorpecentes ou que produzam dependência física ou psíquica.

Parágrafo único. A quantidade de unidades farmacotécnicas das amostras deverá corresponder à quantidade regulamentada pela Anvisa, e as embalagens deverão conter a informação "USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA", de acordo com requisitos de rotulagem definidos em regulamentação específica.

Art. 20. A Anvisa elaborará e publicará a relação das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, previsto no art. 66 da Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006.

Art. 21. Mediante solicitação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - Conitec, a Anvisa poderá emitir autorização de uso para fornecimento, pelo SUS, de medicamentos ou de produtos registrados nos casos em que a indicação de uso pretendida seja distinta daquela aprovada no registro, desde que demonstradas pela Conitec as evidências científicas sobre a eficácia, acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento ou do produto para o uso pretendido na solicitação.

Art. 22. As plantas medicinais sob a forma de droga vegetal serão dispensadas de registro, conforme critérios estabelecidos em regulamentação específica pela Anvisa.

Parágrafo único. O reconhecimento da efetividade das drogas vegetais poderá ser realizado com base no uso tradicional, a partir de experiências existentes no País e no exterior.

Art. 23. A intenção da empresa de desenvolver tecnologia ou de implementar a fabricação de produtos sujeitos a monitoramento registral para incorporação ao sistema público deverá ser comunicada à Anvisa, com antecedência

Parágrafo único O prazo de antecedência mínima previsto no **caput** poderá ser estendido para até doze meses, conforme regulamentação da ANVISA, que definirá os critérios técnicos relativos aos casos de descontinuidade da fabricação ou importação de que trata este artigo, para evitar o desabastecimento do mercado.

Art. 24. Sem prejuízo de outras cominações legais, inclusive penais, as pessoas físicas e jurídicas e os responsáveis técnicos e legais responderão civil e administrativamente por infração sanitária resultante da inobservância da Lei nº 6.360, de 1976, deste Decreto e das demais normas sanitárias, nos termos da Lei nº 6.437, de 1977.

Art. 25. Ficam revogados:

I - o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977; e

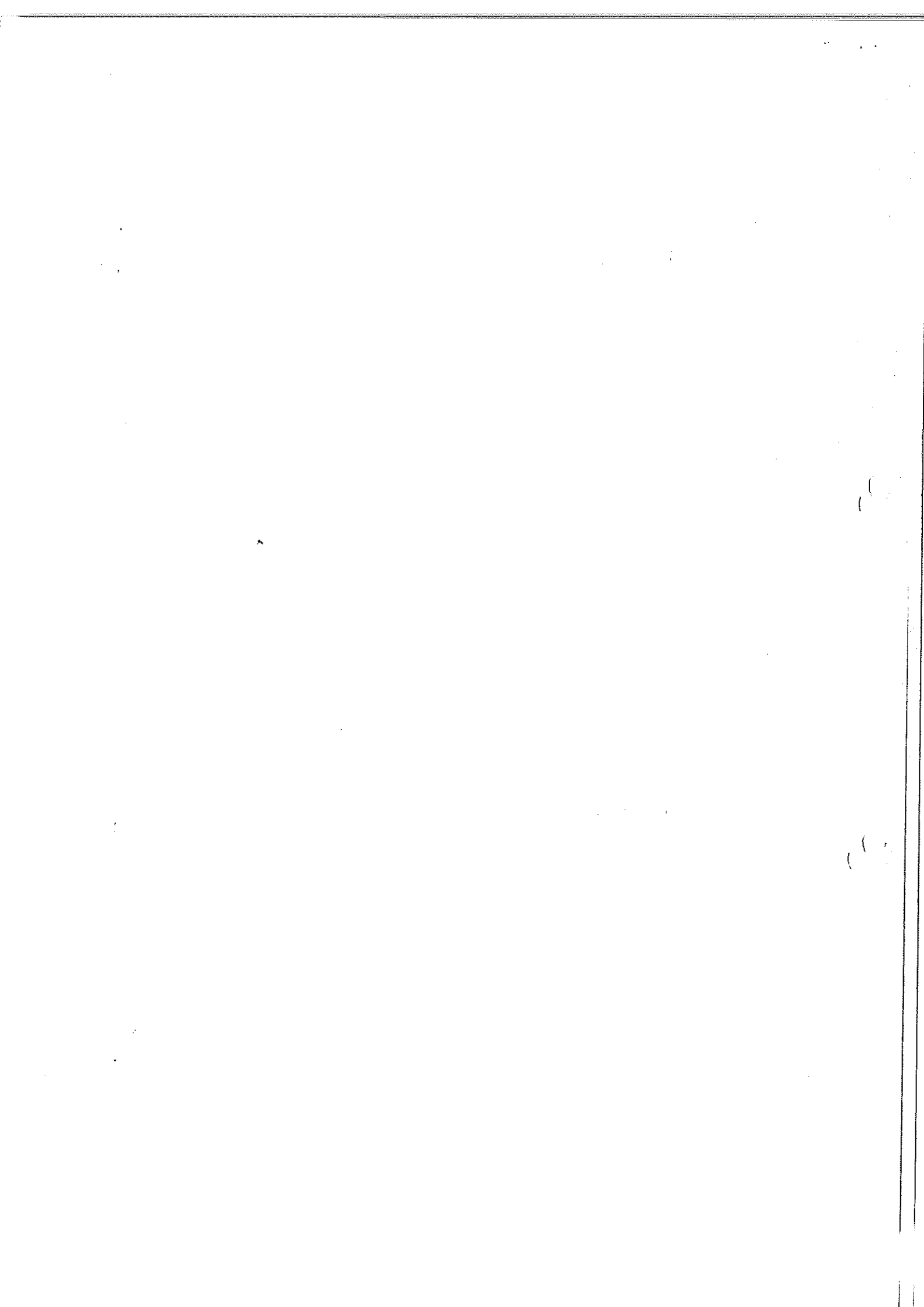
II - o Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001.

Art. 26. Este Decreto entra em vigor na data de sua publicação.

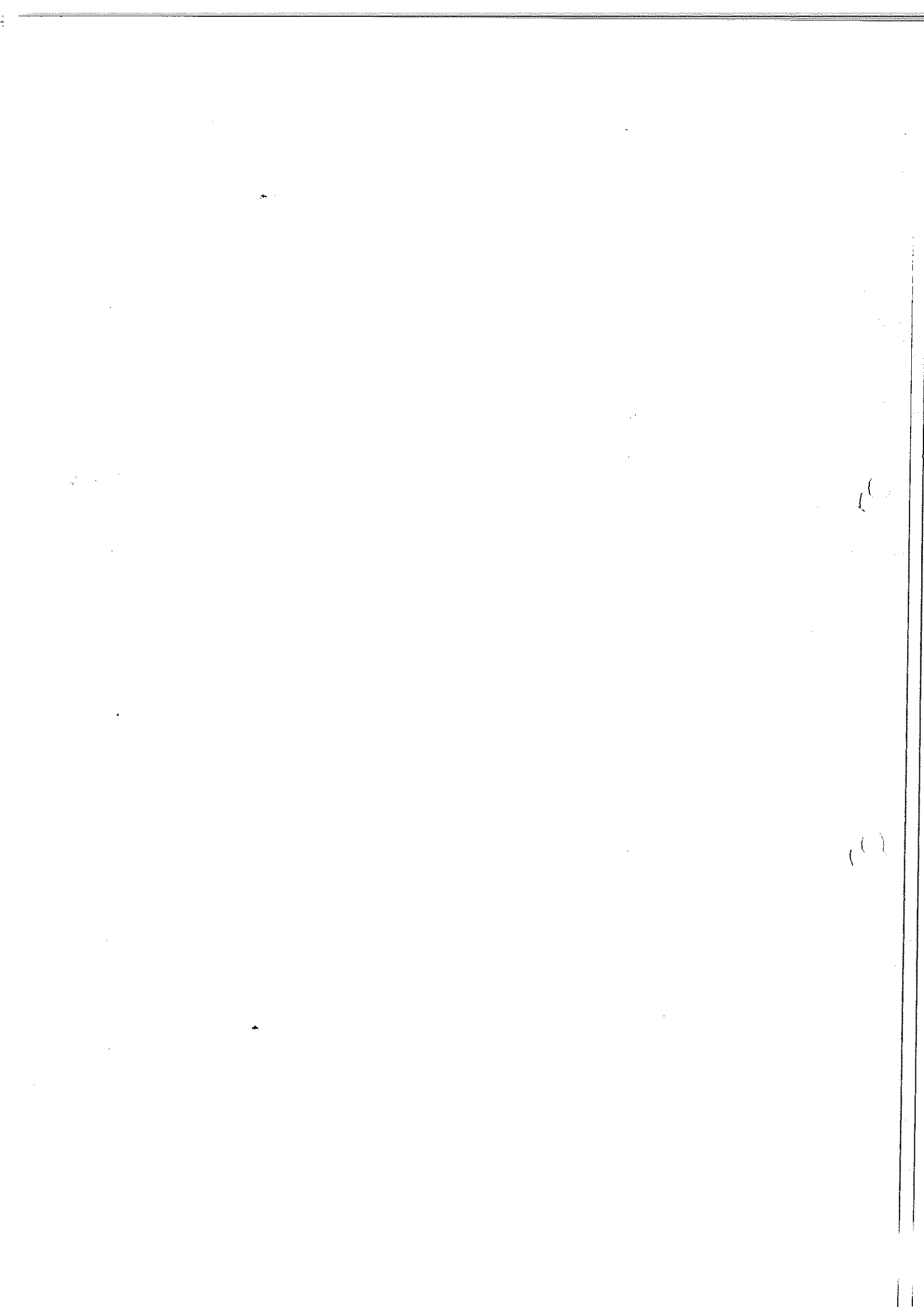
Brasília, 14 de agosto de 2013; 192ª da Independência e 125ª da República.

DILMA ROUSSEFF
Alexandre Rocha Santos Padilha

Este texto não substitui o publicado no DOU de 15.8.2013



ANEXO 10



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.

Essas informações foram entregues ao Centro Infantil Boldrini, a quem cabe a interpretação dos dados e a responsabilidade pela originalidade e integridade das amostras avaliadas.

Sobre os dados obtidos em suas instalações, o LNBio declara que: (i) são preliminares e não conclusivos; (ii) não investigam a eficácia e os efeitos decorrentes da utilização das amostras avaliadas; (iii) são decorrentes de análises



Laboratório Nacional
de Biociências



CNPEM
Centro Nacional de Pesquisa
em Energia e Materiais

realizadas em réplicas técnicas das amostras do Centro Infantil Boldrini; (iv) referem-se, única e exclusivamente, à identificação e à quantificação relativa dos peptídeos presentes nas amostras analisadas; e, por fim, (v) são insuficientes para comprovação estatística de diferenças quantitativas entre as amostras. Ressalta-se, ainda, que o LNBio não possui certificação para emitir laudos técnicos periciais.

Kleber Franchini

Diretor do Laboratório Nacional de Biociências (LNBio)

Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM)



DECLARAÇÃO DE REALIZAÇÃO E RESULTADO DE ANÁLISES

Campinas, 3 de abril de 2017.

Pelo presente, o Laboratório Nacional de Biociências – LNBio, integrante no Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPq), inscrito no CNPJ sob o nº 01.576.817/0001-75, por seu Diretor do LNBio, Prof. Dr. Kleber Gomes Franchini, **DECLARA**, para todos os fins de direito, que realizou, por meio do Laboratório de Espectrometria de Massas, no período de 21/03/2017 a 03/04/2017, a análise de amostras de proteínas em solução, indicadas pelo demandante, Centro Infantil Boldrini, como sendo: (i) um frasco-ampola contendo AGINASA 10000UI – L-Asparaginase. Lote: G140371A; e (ii) dois frascos-ampolas contendo LeugiNase 10000UI – L-Asparaginase. Lote: 2016100101.

Outrossim, o LNBio **DECLARA**, ainda, não ser responsável pela originalidade e integridade das amostras entregues pelo Centro Infantil Boldrini, bem como que, os resultados obtidos: (i) são decorrentes de análises realizadas em réplicas técnicas dos citados lotes; (ii) são preliminares e não conclusivos; (iii) referem-se, única e exclusivamente, à identificação e quantificação relativa das proteínas presentes nas amostras analisadas; e, por fim, (iv) não investigam a eficácia e os efeitos decorrentes da utilização das referidas amostras.

Prof. Dr. Kleber Gomes Franchini

Diretor do LNBio



Laboratório Nacional
de Biotecnologia



CNPq

1417

Campinas, 03 de abril de 2017

Relatório referente as análises realizadas entre os dias 21/03/2017 à 03/04/2017
para o Centro Infantil Boldrini.

O Laboratório de Espectrometria de Massas do LNBio recebeu para análise por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS) 4 ampolas dos seguintes produtos:

- 1) Um frasco-ampola de: AGINASA 10000UI – L-Asparaginase. Lote: G140371A. Fabricação: 31/07/2014. Validade: 31/07/2017. Importado pelo Laboratório Bugó do Brasil S/A.
- 2) Três frascos-ampolas de: LeugiNase 10000UI – L-Asparaginase. Lote: 2016100101. Fabricação: 24/10/2016. Validade: 23/10/2018. Fabricado por: Beijing SL Pharmaceutical Co., Ltd No.9 Zhongyuan Road, Badachu High-Tech Park, Beijing P.R.C. Representante Nacional: Xetley do Brasil LTDA CNPJ: 25.329.722/0001-15. Sob licença da: Xetley, S.A. Montevideo Uruguay.

Handwritten initials and a vertical line.



LNBio
Laboratório Nacional
de Biociências



148

1%. Em seguida, as amostras foram dessalinizadas pelo método de *Stage Tips* (Ishihama Y et. al. Nat Protoc 2007, 2:1896--1906). Após a dessalinização, as amostras foram secas em concentrador e ressuspensas em 135 µl de ácido fórmico 0,1% em tubo específico do coletor de amostras do cromatógrafo para serem analisadas no espectrômetro de massas.

2. Análise das amostras em LC-MSMS

Uma alíquota de 2,0 µl contendo 0,44 µg de peptídeos digeridos foram injetados de acordo como mostrado na figura 1. O frasco-ampola da amostra teste 1 e dois frascos-ampolas da amostra teste 2 foram analisados por LC-MS/MS.

Os peptídeos foram eluídos da coluna em um gradiente de 2-30% de acetonitrila contendo ácido fórmico a 0,1% durante 30 minutos sob fluxo de 0,3 µl/min. Os peptídeos foram separados por gradiente de hidrofobicidade em coluna C18 PicoFrit (20 cm x ID75 µm x 5 µm de tamanho de partícula, New Objective) utilizando-se EASY-nLC acoplado a uma interface nanospray em um espectrômetro de massas do tipo LTQ Orbitrap Velos ETD. A voltagem do nanospray foi de 2.2 kV e a temperatura da fonte 275°C. O espectro de MS foi obtido na faixa de m/z 300-1600 adquirido no analisador Orbitrap após o acúmulo de 1×10^6 . A resolução utilizada no Orbitrap em m/z 400 foi de $r = 60.000$ e os peptídeos sequencialmente isolados a um valor alvo de 80.000, foram fragmentados em alta energia de colisão (HCD) normalizada de 40% em resolução no Orbitrap de 7.500 para MS/MS, em tempo de ativação de 0,1 ms.

As amostras testes foram analisadas na seguinte ordem:

24

3

55



LNBio Laboratório Nacional de Biociências



CNPq

100

proteína L-asparaginase 2 com número de acesso P00805 foi identificada. Foi realizado o alinhamento das sequências com os números de acessos NP_417432.1 (enviada pelo pesquisador José Andres Yunes do Centro Infantil Boldrini) e P00805.

Tabela 5_Proteingroups_Trypsin: Essa tabela apresenta a lista de proteínas digeridas com tripsina identificadas e o número de peptídeos identificados para cada proteína para cada amostra analisada.

Tabela 6_Venn_trypsin: Essa tabela apresenta um Diagrama de Venn das proteínas digeridas com tripsina comuns e exclusivas para amostra teste 1 e amostra teste 2.

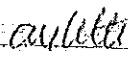
Tabela 7_PSMs_trypsin: Essa tabela apresenta a lista de todos os peptídeos identificados em todas as amostras digeridas com tripsina.

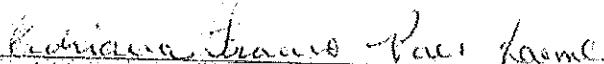
Tabela 8_Proteingroups_Quimo: Essa tabela apresenta a lista de proteínas digeridas com quimiotripsina identificadas e o número de peptídeos identificados para cada proteína para cada amostra analisada.

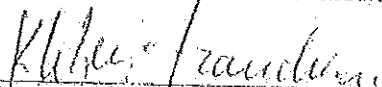
Tabela 9_Venn_Quimo: Essa tabela apresenta um Diagrama de Venn das proteínas digeridas com quimiotripsina comuns e exclusivas para amostra teste 1 e amostra teste 2.

Tabela 10_PSMs_Quimo: Essa tabela apresenta a lista de todos os peptídeos identificados em todas as amostras digeridas com quimiotripsina.

Relatório Elaborado e Revisado por:


Dra. Bianca Alves Pauletti
Especialista em Desenvolvimento Tecnológico do Laboratório de Espectrometria de Massas do LNBio - CNPEM


Dra. Adriana Franco Paes Leme
Pesquisadora e Coordenadora do Laboratório de Espectrometria de Massas do LNBio - CNPEM


Dr. Kleber Gomes Franchini
Diretor do Laboratório Nacional de Biociências - LNBio - CNPEM

7/1

56

3. Processamento dos dados:

Os dados adquiridos foram processados utilizando o programa Proteome Discoverer 1.4 (Thermo Scientific) e convertidos em uma lista de picos no formato msf.

4. Análise contra banco de dados:

Os arquivos no formato msf foram utilizados para busca contra o banco de dados do Uniprot SwissProt *E. coli* contendo 10.082 sequências; 7.081.644 resíduos; *download* 31 março de 2017, utilizando o algoritmo do Sequest no Proteome Discoverer 1.4. Os parâmetros utilizados para identificação da proteína foram uma clivagem perdida pela tripsina ou quimiotripsina, modificação fixa de carbamidometilação, modificação variável de oxidação da metionina, 10 ppm de tolerância de massas para MS e 0,02 Da para MSMS e uma taxa de falsos-positivos menor que 1%.

5. Resultados

Os resultados estão disponíveis nas tabelas no excel:

Tabela 1 Aginasa_Tryp: Essa tabela apresenta a cobertura de sequência da proteína Aginasa digerida com a enzima tripsina em triplicadas técnicas. O banco de dados do Uniprot foi utilizado nessa análise e a proteína L-asparaginase 2 com número de acesso P00805 foi identificada. Foi realizado o alinhamento das sequências com os números de acessos NP_417432.1 (enviada pelo pesquisador José Andres Yunes do Centro Infantil Boldrini) e P00805.

Tabela 2 Aginasa_Quimo: Essa tabela apresenta a cobertura de sequência da proteína Aginasa digerida com a enzima quimiotripsina em triplicadas técnicas. O banco de dados do Uniprot foi utilizado nessa análise e a proteína L-asparaginase 2 com número de acesso P00805 foi identificada. Foi realizado o alinhamento das sequências com os números de acessos NP_417432.1 (enviada pelo pesquisador José Andres Yunes do Centro Infantil Boldrini) e P00805.

Tabela 3 LeugiNase_Tryp: Essa tabela apresenta a cobertura de sequência da proteína Leuginase digerida com a enzima tripsina em triplicadas técnicas de dois frascos-ampolas da amostra teste 2. O banco de dados do Uniprot foi utilizado nessa análise e a proteína L-asparaginase 2 com número de acesso P00805 foi identificada. Foi realizado o alinhamento das sequências com os números de acessos NP_417432.1 (enviada pelo pesquisador José Andres Yunes do Centro Infantil Boldrini) e P00805.

Tabela 4 LeugiNase_Quimo: Essa tabela apresenta a cobertura de sequência da proteína Leuginase digerida com a enzima quimiotripsina em triplicadas técnicas de dois frascos-ampolas da amostra teste 2. O banco de dados do Uniprot foi utilizado nessa análise e a

1. Preparo das amostras

Reconstituição das amostras

Um frasco-ampola da amostra teste 1: AGINASA 10000UI – L-Asparaginase (Lote: C140371A) foi recebida previamente reconstituída.

Três frascos-ampolas da amostra teste 2: LeugiNase 10000UI – L-Asparaginase (Lote: 2016100101) foram reconstituídas em 2 ml de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% (Samtec Biotecnologia, Validade 10/18).

Determinação do mapeamento peptídico utilizando LC-MS/MS

Para mapeamento da sequência da proteína por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial (LC-MS/MS) foi utilizada uma quantidade de 30 µg de proteínas para o preparo das amostras. O procedimento de quantificação das amostras foi realizado no Laboratório de Espectrometria de Massas, utilizando-se o método de Bradford.

Digestão das amostras

30 µg de proteínas de cada ampola foram utilizadas para a digestão em solução. Uma alíquota de 10 µl de uréia 8M foi adicionada em cada amostra e, em seguida, 0,4 µl de ditioneitol (DTT) a 250 mM. As amostras foram incubadas durante 25 minutos a 50 °C. Em seguida, 0,57 µl de iodoacetamida a 500 mM foram adicionados nas amostras e estas incubadas durante 30 minutos a temperatura ambiente protegidas da luz. Após a alquilação, o procedimento de adição do DTT a 250 mM foi repetido com volume de 0,4 µl durante 15 minutos.

Após os passos de redução e alquilação, foram adicionados em cada amostra 53,25 µl de bicarbonato de amônio a 50 mM e 0,74 µl de CaCl₂ a 100 mM. A digestão das proteínas foi realizada com adição de 1 µg da enzima tripsina (*Sequence Grade Modified*, Sigma Aldrich) para a primeira alíquota de cada amostra ou com a adição de 1 µg da enzima quimotripsina (*Sequence Grade Modified*, Sigma-Aldrich). Após 13 horas a 37°C, a reação foi interrompida pela adição de ácido trifluoroacético na concentração final de

UNITED STATES DEPARTMENT OF JUSTICE

WASHINGTON, D.C. 20535

INVESTIGATION OF THE DEPARTMENT OF JUSTICE

AND THE FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION

ON THE MATTER OF THE

PROSECUTION OF THE

CASE OF

THE

DEPARTMENT OF JUSTICE

AND THE FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION

ON THE MATTER OF THE

PROSECUTION OF THE

CASE OF

THE

DEPARTMENT OF JUSTICE

AND THE FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION

ON THE MATTER OF THE

PROSECUTION OF THE

CASE OF

THE

DEPARTMENT OF JUSTICE

AND THE FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION

ON THE MATTER OF THE

PROSECUTION OF THE

CASE OF

THE

DEPARTMENT OF JUSTICE

AND THE FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION

MEMORANDUM FOR THE DIRECTOR

DATE: 11/15/77

TO: DIRECTOR

FROM: SAC, [REDACTED]

SUBJECT: [REDACTED]

RE: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

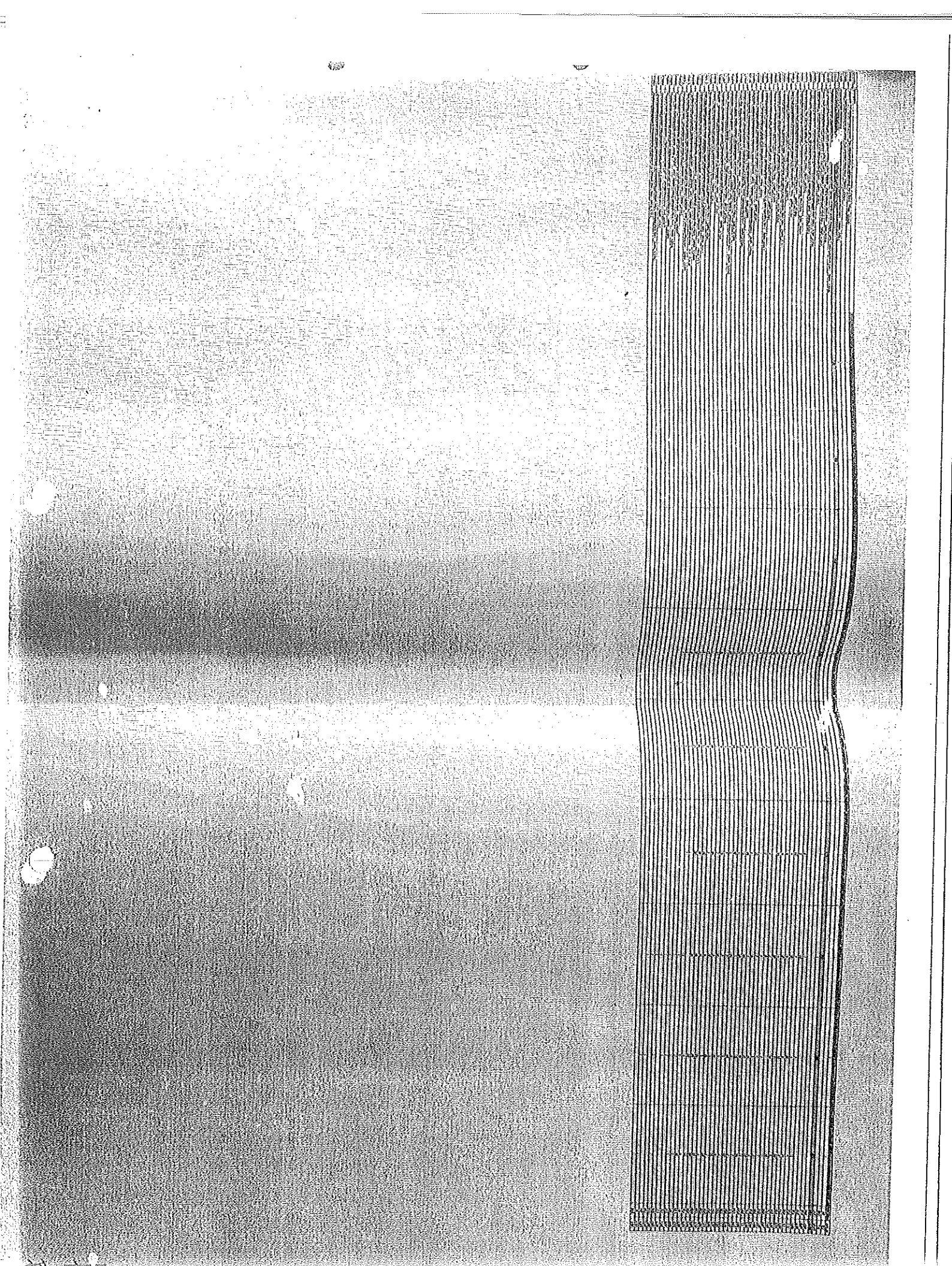
.....

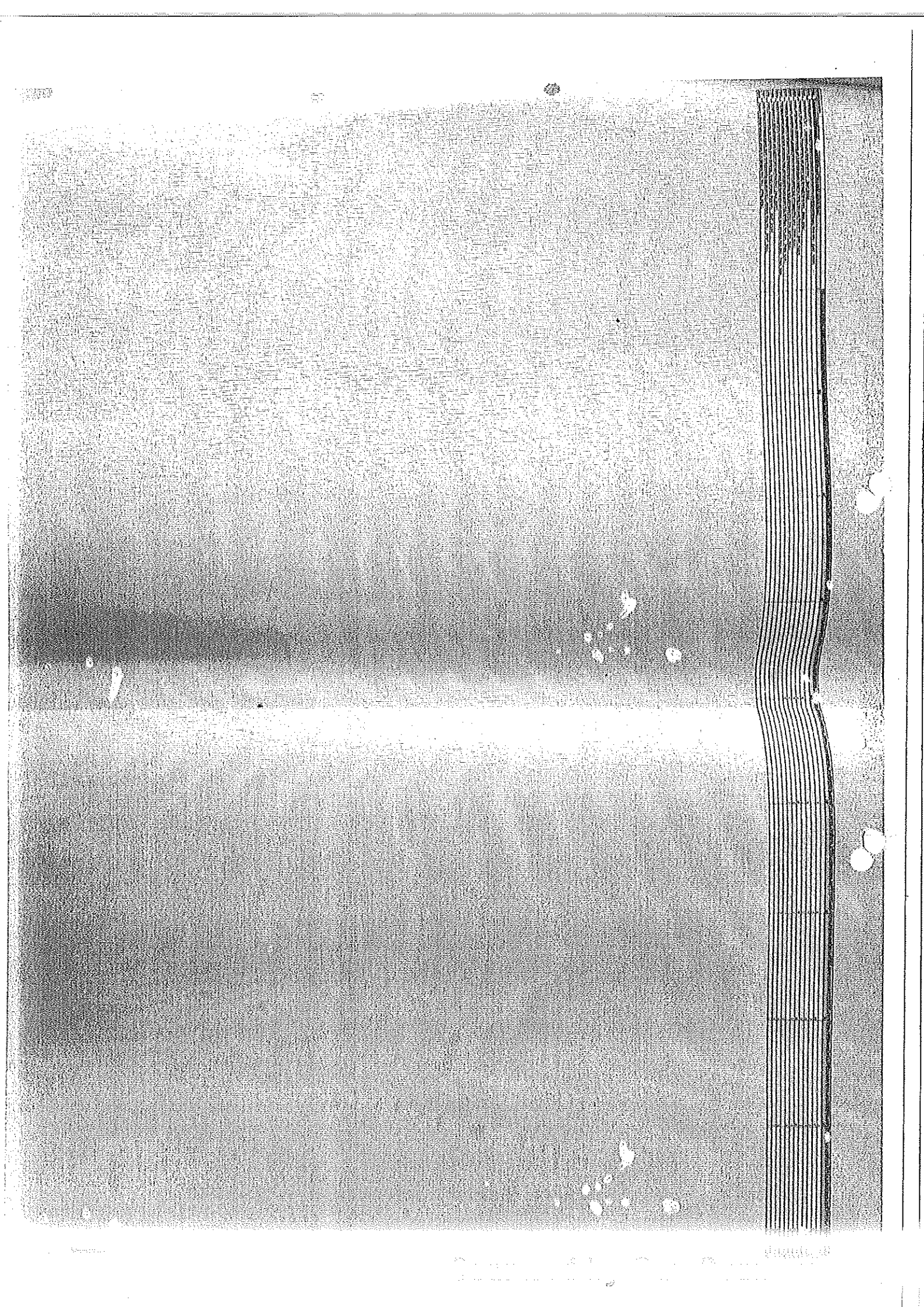
.....

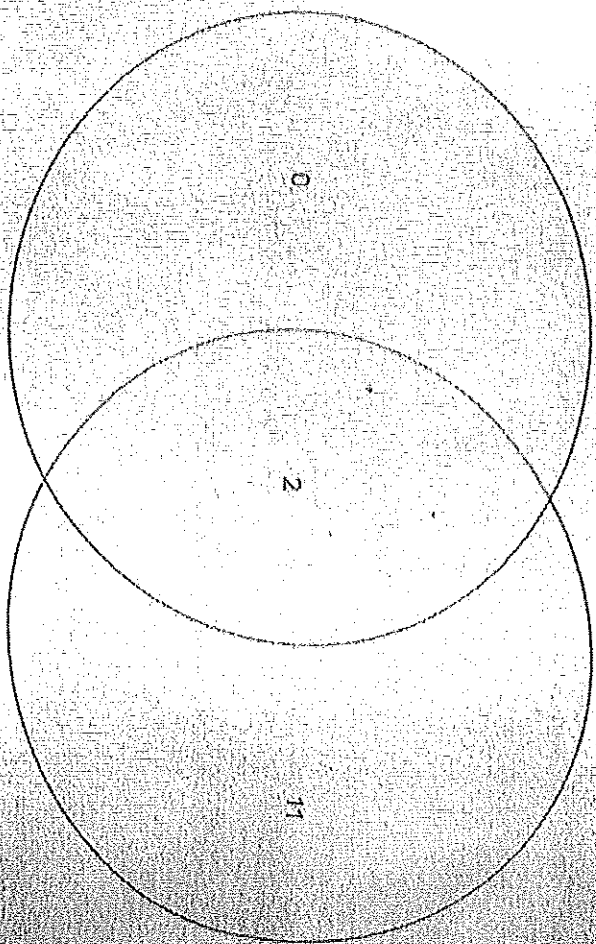
.....

.....

.....





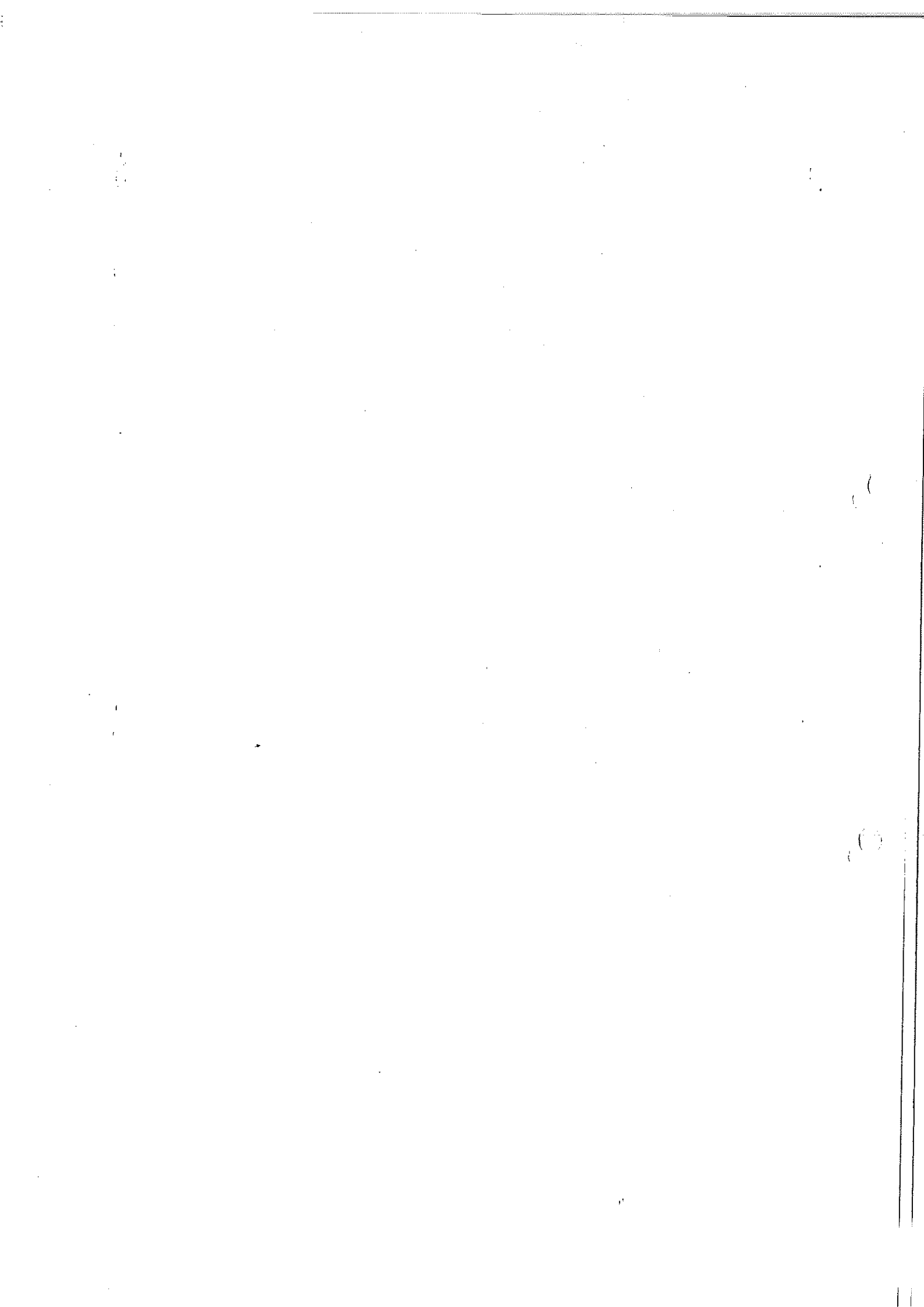


1911/15/15
1911/15/15

Item No.	Description	Unit	QTY	Rate	Amount
12335	Perbaikan roda-gondong OS-Echardha dan (sisaan K17) GMBK 25x2 SW2 - (MGT) ECUH				
12336	Kaliper hidrolik OS-Echardha dan (sisaan K17) GMBK 25x2 SW2 - (MGT) ECUH				
12337	Perbaikan roda-rota OS-Echardha dan (sisaan K17) GMBK 25x2 SW2 - (MGT) ECUH				
12338	Perbaikan aspal OS-Echardha dan (sisaan K17) GMBK 25x2 SW2 - (MGT) ECUH				
12339	Perbaikan aspal OS-Echardha dan (sisaan K17) GMBK 25x2 SW2 - (MGT) ECUH				
12340	Perbaikan aspal OS-Echardha dan (sisaan K17) GMBK 25x2 SW2 - (MGT) ECUH				
12341	Perbaikan aspal OS-Echardha dan (sisaan K17) GMBK 25x2 SW2 - (MGT) ECUH				
12342	Perbaikan aspal OS-Echardha dan (sisaan K17) GMBK 25x2 SW2 - (MGT) ECUH				
12343	Perbaikan aspal OS-Echardha dan (sisaan K17) GMBK 25x2 SW2 - (MGT) ECUH				
12344	Perbaikan aspal OS-Echardha dan (sisaan K17) GMBK 25x2 SW2 - (MGT) ECUH				
12345	Perbaikan aspal OS-Echardha dan (sisaan K17) GMBK 25x2 SW2 - (MGT) ECUH				
12346	Perbaikan aspal OS-Echardha dan (sisaan K17) GMBK 25x2 SW2 - (MGT) ECUH				
12347	Perbaikan aspal OS-Echardha dan (sisaan K17) GMBK 25x2 SW2 - (MGT) ECUH				
12348	Perbaikan aspal OS-Echardha dan (sisaan K17) GMBK 25x2 SW2 - (MGT) ECUH				
12349	Perbaikan aspal OS-Echardha dan (sisaan K17) GMBK 25x2 SW2 - (MGT) ECUH				
12350	Perbaikan aspal OS-Echardha dan (sisaan K17) GMBK 25x2 SW2 - (MGT) ECUH				

Handwritten text, possibly a page number or reference, located at the top right of the page.

ANEXO 11





3950 Varsity Drive
Ann Arbor, MI 48108
734-929-5083
www.msbioworks.com
info@msbioworks.com

Project Report

Information

Client:	Andres Yunes
Institute:	Centro Infantil Boldrini
Project Number:	MSB-5849
Date submitted:	04/26/2017
Date completed:	05/02/2017

Samples

Client Identifier	MSB Identifier	Notes
1 Protein	27994	Process
2 Protein	27995	Hold
Reference Protein	27996	Process

Objective

Protein profiling of the submitted samples using solution digestion with trypsin, 4hr LC-MS/MS and database searching.

Experimental Methods

Sample Preparation

Submitted samples were dissolved in 50mM Tris.HCl pH 8 and the protein concentration determined by Qubit fluorometry (Invitrogen). 50µg of 27994 and 27996 were digested with the conditions described in the table below:

Reagent/conditions	27994 (µL)	27996 (µL)
Sample	18	9.3
100mM DTT (25mM ammonium bicarbonate)	10	10
25mM ammonium bicarbonate	72	80.7
30 mins @ 60°C		
100mM iodoacetamide (25mM ammonium bicarbonate)	27	22
25mM ammonium bicarbonate	78	78
45mins @ 37°C		

Trypsin (Promega) 0.1µg/µL (25mM ammonium bicarbonate)	50	50
16hr @ 37°C		
10% trifluoroacetic acid	2	2

Samples were desalted using an Empore SD plate with the vendor protocol. Desalted samples were lyophilized and dissolved in 0.1% Trifluoroacetic acid. 100% recovery was assumed.

Mass Spectrometry

2µg of each sample was analyzed by nano LC-MS/MS with a Waters NanoAcquity HPLC system interfaced to a ThermoFisher Q Exactive. Peptides were loaded on a trapping column and eluted over a 75µm analytical column at 350nL/min; both columns were packed with Luna C18 resin (Phenomenex). A 4hr gradient was employed. The mass spectrometer was operated in data-dependent mode, with the Orbitrap operating at 60,000 FWHM and 17,500 FWHM for MS and MS/MS respectively. The fifteen most abundant ions were selected for MS/MS.

Data Processing

Data were searched using a local copy of Mascot with the following parameters:

Enzyme: Trypsin/P

Database: UniProt E. coli (concatenated forward and reverse plus common contaminants)

Fixed modification: Carbamidomethyl (C)

Variable modifications: Oxidation (M), Acetyl (N-term), Pyro-Glu (N-term Q), Deamidation (N,Q)

Mass values: Monoisotopic

Peptide Mass Tolerance: 10 ppm

Fragment Mass Tolerance: 0.02 Da

Max Missed Cleavages: 2

Mascot DAT files were parsed into the Scaffold software for validation, filtering and to create a non-redundant list per sample. Data were filtered using at 1% protein and peptide FDR and requiring at least two unique peptides per protein.

Results

A Scaffold file for this study is provided with this report; it can be downloaded from our FTP site using the details provide below. The Scaffold file contains all search results, coverage maps, peptide lists and product ion data associated with this project. To view the Scaffold file you will need to install the free file viewer available from this website: <http://www.proteomesoftware.com/products/free-viewer>

FTP Details:

FTP://75.144.89.5

Username: CIB Yunes

Password: T8YXMRm6

Details of protein identification data can be found in the Excel workbook accompanying this report, MSB-5849 CIB Yunes 050217.xls. The Excel file contains three worksheets, these are:

Protein Report contains the full list of proteins identified (including known contaminants and reverse hits) and their molecular weight and spectral counts (SpC). A summary of the data is presented below:

	27994	27995
Total number of proteins identified	15	4
Total number of spectra matching	350	895
Total number of unique peptides	108	44

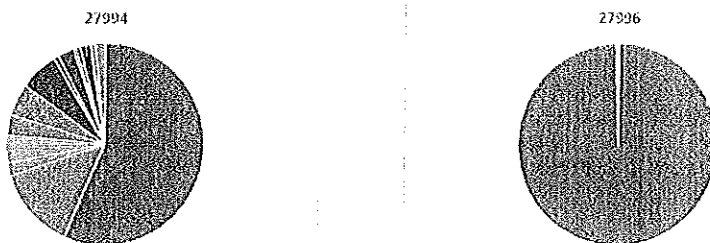
Protein Report - CON as above with contaminants and reverse hits removed.

NSAF contains the conversion to Spectral Abundance Factor (SAF) and subsequent Normalized Spectral Abundance Factor (NSAF). This was based on the equation:

$$NSAF = (SpC/MW) / \sum (SpC/MW)_N$$

Where: SpC = Spectral Counts, MW = Protein Molecular Weight in kDa, N = Total Number of Proteins

NSAF values can be used to approximate relative abundance of proteins within a given sample, and relative abundance of a given protein between samples. They are used in the charts below to represent the relative composition of each sample with respect to the identified proteins. The large blue segments represent the endogenous E.coli protein L-asparaginase (ansB or P00805).



27994 L-asparaginase detection and sequence coverage

The sequence coverage map is below.

sp|P00805|ASPG2_ECOLI (100%), 36,850.6 Da

L-asparaginase 2 OS=Escherichia coli (strain K12) GN=ansB PE=1 SV=2

27 exclusive unique peptides, 70 exclusive unique spectra, 214 total spectra, 274/348 amino acids (79% coverage)

```

MEFFKKTALA ALVMGFSGAA LALPNITILA TGGTIAGGGD SATKSNYTVG
KVGVENLVNA VPQLKDIANV KGEQVNIQS QDMNDNVWLT LAKKIMTDCD
KTDGFVITHG TDTMEETAYF LDLTVKCDKP VVMVGAMRPS TSMASADGPFN
LYNIAVVTAAD KASANRGVLV VMNIDTVLDGR DVTKTNTTDV ATFKSVNYGP
LGYIHNIGKID YORTPARKHT SDTPFDVSKL NELPKVGIVY NYANIASDLPA
KALVDAGYDG IVSAGVGNMGN LYKSVFDTLA TAAKTGTAVV RSSRVPTGAT
TQDAEVDDAK YGFVASGTLN PQKARVLLQL ALTQTKDPQQ IQQIFNQY
    
```

05

27996 L-asparaginase detection and sequence coverage

The sequence coverage map is below.

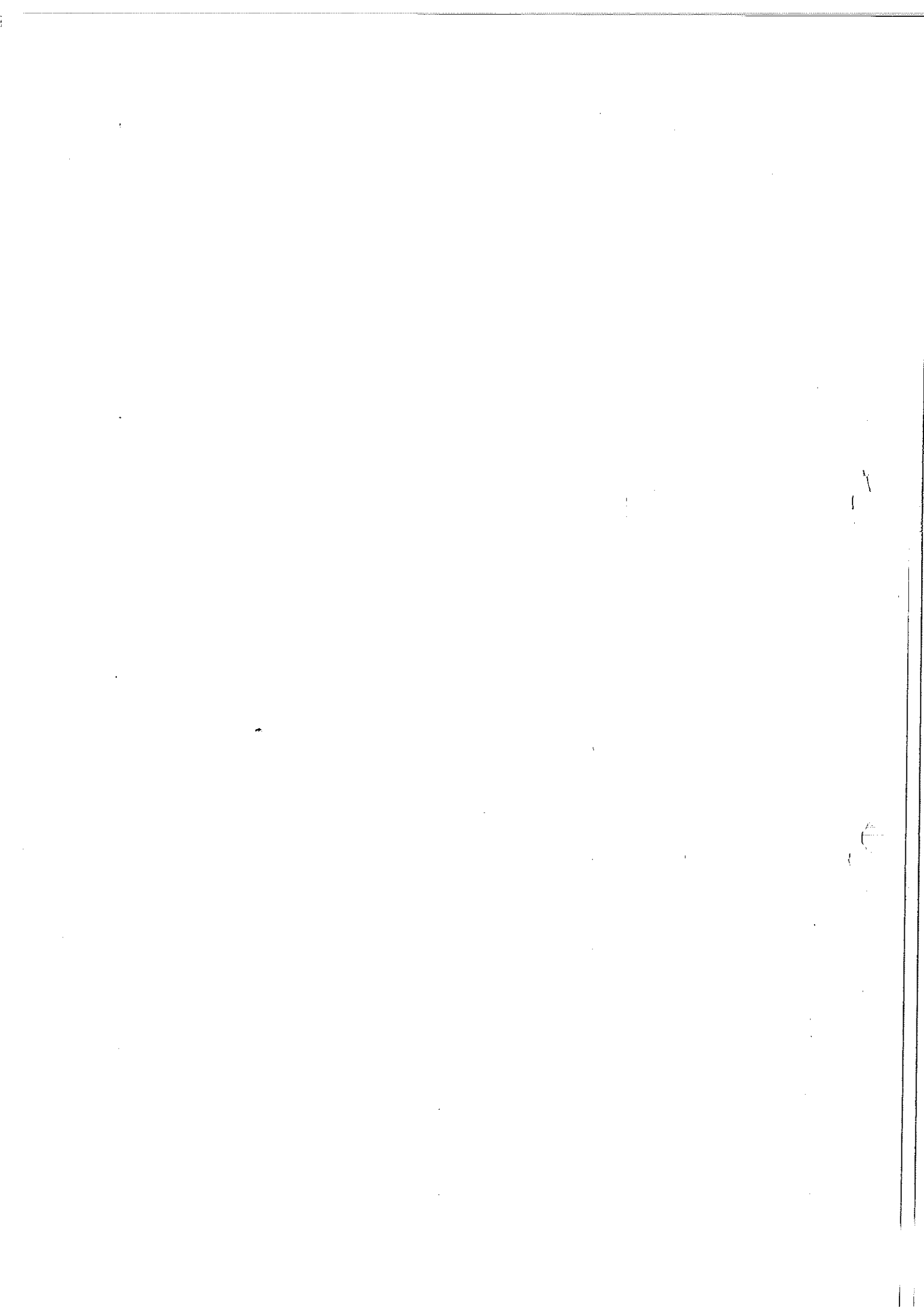
sp|P00805|ASPG2_ECOLI (100%), 36,850.6 Da

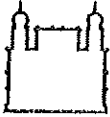
L-asparaginase 2 OS=Escherichia coli (strain K12) GN=ansB PE=1 SV=2

34 exclusive unique peptides, 91 exclusive unique spectra, 861 total spectra, 279/348 amino acids (80% coverage)

MEFFKKTALA	ALVMGFSGAA	LALPNITILA	TGGTIAGGGD	SATKSNYTVG
KVGVENLVIA	VPQLKDIANV	KGEQVVNIIGS	QDMNDIVWLT	LAKKINTDCD
KTDGFVITHG	TDTMEETAYF	LDLTVKCDKP	VVMVGASRPS	TSMSADGPFN
LYNAVVTAAD	KASANRGVLV	VMDTVLDGR	DVTKTNTTDV	ATFKSVIYGP
EGYIHNKID	YQRTPARKHT	SDTPFDVSKL	NELPKVGI VY	NYANASDIPA
KALVDAGYDG	IVSAGVGININ	LYKSVFDILA	TAAKTGTAVV	RSSRVPTGAT
TQDAEVDDAK	YGFVASGTLN	PQKARVLLQL	ALTQTKDPQQ	IQGITFNQY

ANEXO 12



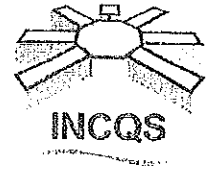


Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



Ofício n.º 390 /2017/DIR/ INCQS

Rio de Janeiro, 09 de maio de 2017.

Ao Senhor

Renato Alves Teixeira Lima

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos / MS

Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede - 8º andar - Sala 804

70.058-900 Brasília - DF

Assunto: Laudo de Análise

1. Encaminhado, conforme entendimentos, os Laudos de Análises referente ao produto Asparaginase, conforme discriminados abaixo:

Laudo	Lote	Nome Comercial
1076.1P.1/2017	2017010011	Leuginase
1445.1P.0/2017	F140328A	Aginasa
1464.1P.0/2017	2016100101	Asparaginase

Atenciosamente,


EDUARDO CHAVES LEAL
Diretor

OFIC/ 094 NT-PB/17
LRS/RSM
Conferido por:

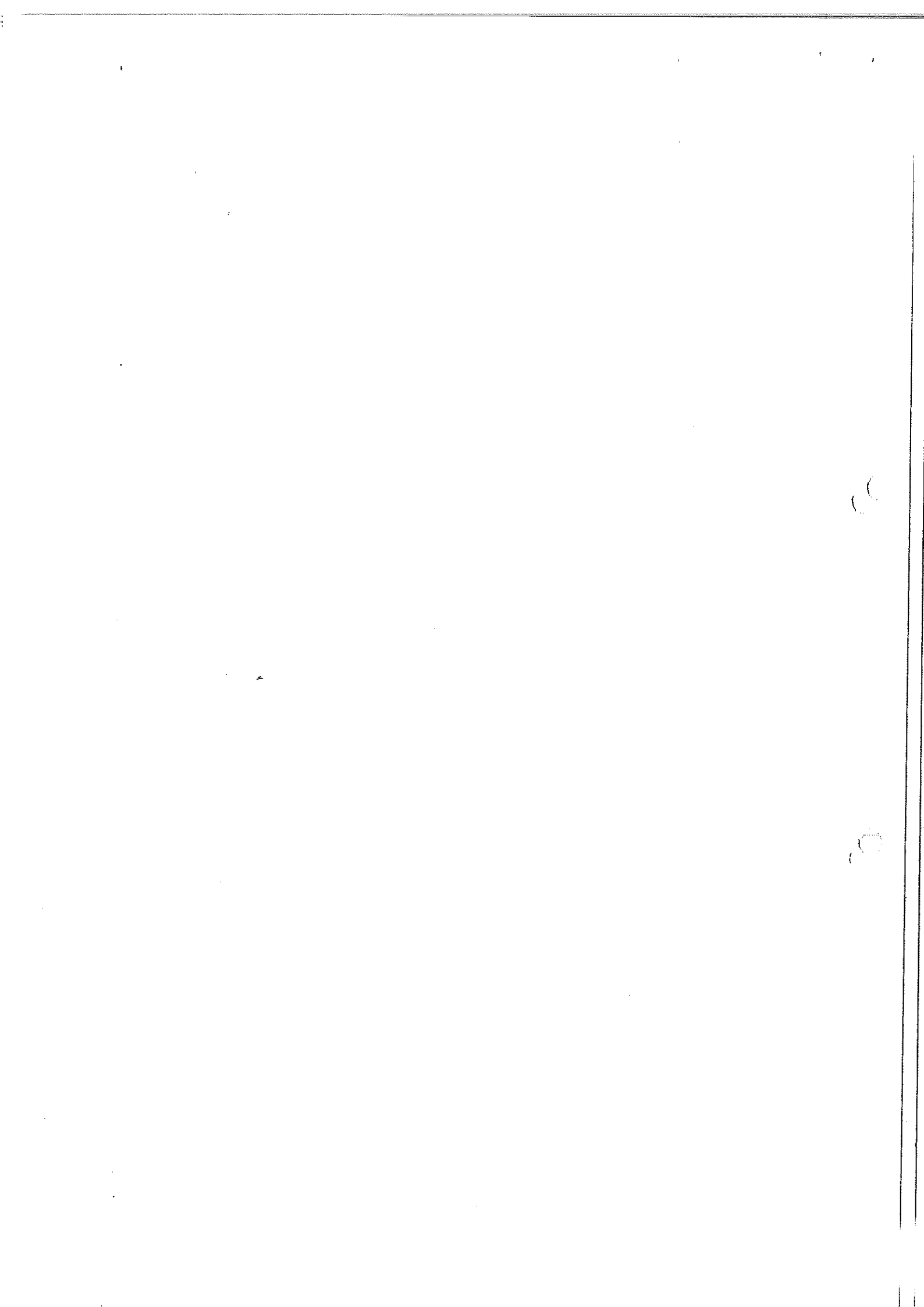
1/1

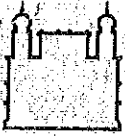
Av. Brasil, 4365 Manguinhos CEP 21040-900 Rio de Janeiro RJ Brasil

www.incqs.fiocruz.br

Tel (21) 2205-5454 Fax (21) 2200-0915

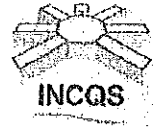
07





Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde:



Laudo de Análise 1076.1P.1/2017

Modalidade de Análise: Orientação

Categoria de Produto: MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Produto: ASPARAGINASE

Nome Comercial: LEUGINASE

Quantidade Recebida: 10 FRASCOS

Data de Fabricação: 23/01/2017

Data de Validade: 22/01/2019

Número de lote: 2017010101

Motivo de apreensão: AVALIAÇÃO DE IDENTIDADE E ATIVIDADE DO PRODUTO.

Fabricante: BEIJING SI PHARMACEUTICAL

Endereço: No 9 ZHONGYUAN ROAD, BADACHU H PARK - BEIJING CHINA - China

Local de Coleta: SIA TRECHO 4 LOTES 1220/1280

Endereço: Brasil

Requerente: MS/SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

Endereço: Distrito Federal - Brasil

Data de Entrada: 28/03/2017

Hora de Recebimento (Horário Local): 10:00

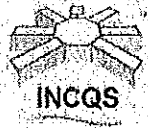
Temperatura de Recebimento: 8°C

Data de Coleta: 27/03/2017

Descrição da Amostra: CAIXA COM 10 FRASCOS-AMPOLAS COM LIÓFILO.
RÓTULO DECLARA 10.000 UI DE ASPARAGINASE.
CONTÉM BULA.

HARPYA 2.1.2455

00



Laudo de Análise 1076.1P.1/2017

Unidade Analítica: DF1 - DEPARTAMENTO DE FARMACO-TOXICOLOGIA - 1 ensaio

Nome do Ensaio: ENDOTOXINA BACTERIANA

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	< ou = 0,015EU/UI de asparaginase

Método: Método de coagulação em gel

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

Conclusão do Ensaio: SATISFATÓRIO

Unidade Analítica: DQ - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - 2 ensaios

Nome do Ensaio: DETERMINAÇÃO DA POTENCIA DA ATIVIDADE ASPARAGINASE

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

Referência	Valor da Referência
Pharmacopoeia of the People's Republic of China. 10ª ed., 2010	(85-115)% do declarado

Método: Espectrofotometria

Resultado: 98,4 % do declarado.

Conclusão do Ensaio: SATISFATÓRIO

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.

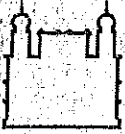
Nome do Ensaio: IDENTIFICAÇÃO

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

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

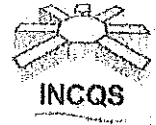
Resultado: Este ensaio foi realizado utilizando a abordagem de avaliação de peso molecular da proteína intacta, utilizando a fonte de ionização do tipo electron spray e analisador do tipo quadrupolo-tempo de voo.

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



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



Laudo de Análise 1076.1P.1/2017

Complemento: Não há monografia para a análise desse produto nos compêndios relacionados na Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa nº 37, de 6 de julho de 2009.

Cabe ressaltar que a eficácia e a segurança do produto são definidas somente através de estudo clínico.

Este laudo analítico cancela os resultados emitidos no laudo 1076.1P.0/2017, emitido em 26/04/2017.

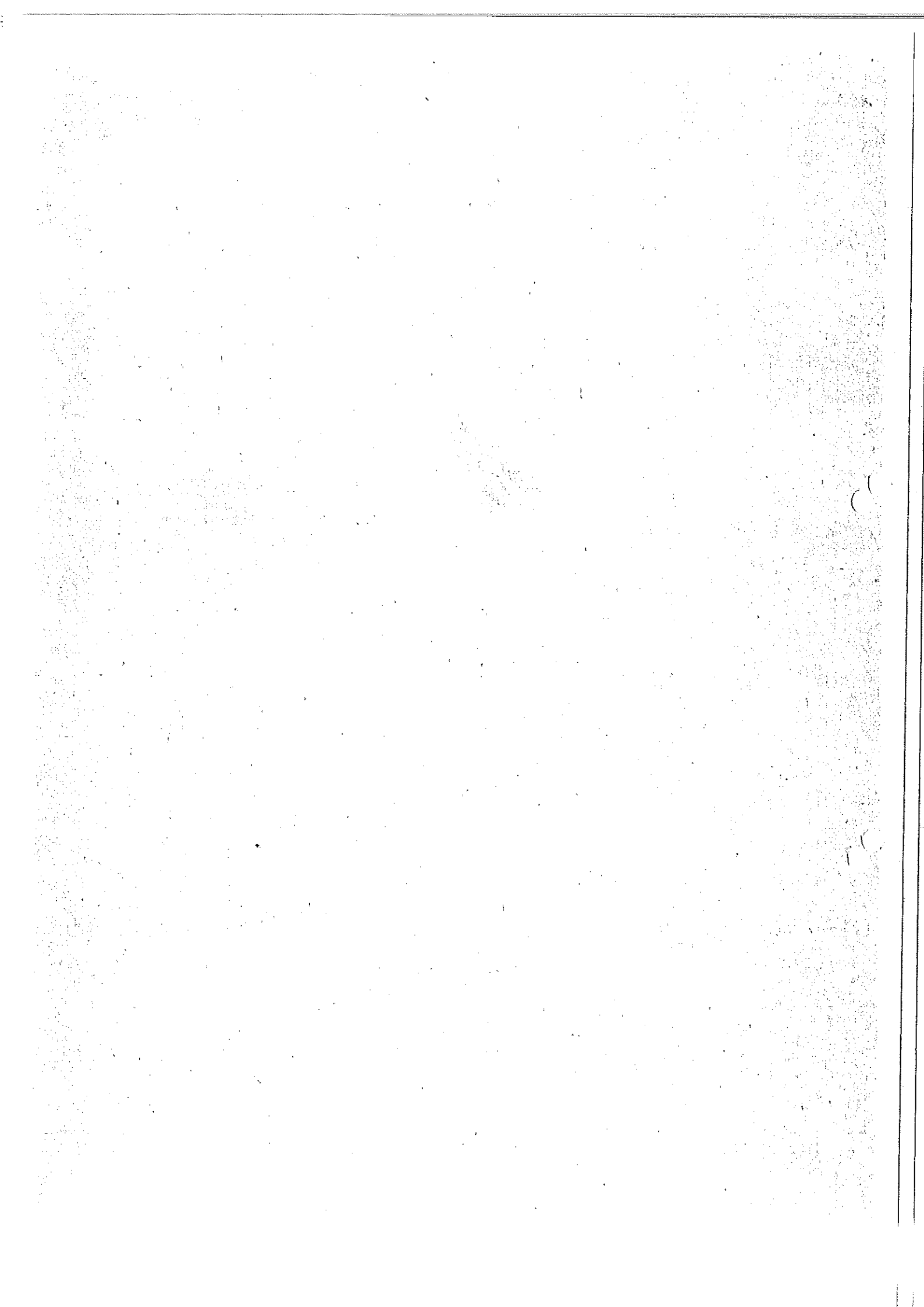
Observações:

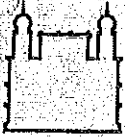
Em 09/05/2017,

Claudia Maria da Conceição
Coordenadora Técnica do INCCQS
Mat. nº 22112734
FIOCRUZ

Diretor
Mat.: 04626100

Contribuir para a promoção e recuperação da saúde e prevenção de doenças, atuando como referência nacional para as pesquisas científicas e tecnológicas relativas ao controle da qualidade de produtos, ambientes e serviços vinculados à Vigilância Sanitária.





Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



Laudo de Análise 1464.1P.0/2017

Número do protocolo: 001090

Modalidade de Análise: Orientação

Categoria de Produto: MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Produto: ASPARAGINASE 10.000UI

Nome Comercial: LEUGINASE

Quantidade Recebida: 20 FRASCOS

Data de Fabricação: 24/10/2016

Data de Validade: 23/10/2018

Número de lote: 2016100101

Responsável pela apreensão: SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL

Objetivo de apreensão: AVALIAÇÃO DA IDENTIDADE E ATIVIDADE DO PRODUTO

Registro: NÃO CONSTA NA EMBALAGEM

Representante: XETLEY DO BRASIL LTDA

Indústria: BEIJING SL PHARMACEUTICAL

Endereço: No 9 ZHONGYUAN ROAD, BADACHU HIGH TECH PARK - BEIJING, P.R.C. - China

Local de Coleta: SIA TRECHO4, BRASÍLIA DF

Endereço: Brasil

Requerente: MS/SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

Endereço: Distrito Federal - Brasil

Documento: NOTA TÉCNICA Nº 59/2017/GGCEAF/DAF/SCTIE/MS

Data de Entrada: 04/05/2017

Hora de Recebimento (Horário Local): 16:00

Temperatura de Recebimento: Refrigeração a 5 °C

Data de Coleta: 03/05/2017

Temperatura de Coleta: 5°C

Descrição da Amostra:

CAIXA CONTENDO FRASCO AMPOLA COM LIOFILO. O ROTULO DECLARA 10.000UI DE ASPARAGINASE. CONTÉM BULA

HARPYA 2.1.2455

04/05/2017

70



Laudo de Análise 1464.1P.0/2017

Unidade Analítica: DQ - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - 3 ensaios

Nome do Ensaio: DETERMINAÇÃO DA POTENCIA 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	(85-115)% do declarado

Método: Espectrofotometria

Resultado: 108,1 % do declarado.

Conclusão do Ensaio: SATISFATÓRIO

Nome do Ensaio: IDENTIFICAÇÃO POR SDS-PAGE

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

Método: Eletroforese em gel de poli-acrilamida

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 de peso molecular da proteína íntacta, utilizando a fonte de ionização do tipo electron spray e analisador do tipo quadrupolo-tempo de voo.

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

Unidade Analítica: DFT - DEPARTAMENTO DE FARMACO-TOXICOLOGIA - 1 ensaio

Nome do Ensaio: ENDOTOXINA BACTERIANA

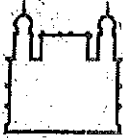
Data de Início: 08/05/2017 **Data Fim:** 08/05/2017

Referência	Valor de Referência
Pharmacopoeia of the People's Republic of China. 10ª ed., 2010	< ou = 0,016EU/UI de asparaginase

Método: Método de coagulação em gel

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

Conclusão do Ensaio: SATISFATÓRIO



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



Laudo de Análise 1464.1P.0/2017

Complemento: Não há monografia para a análise desse produto nos compêndios relacionados na Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa nº 37, de 6 de julho de 2009.

Cabe ressaltar que a eficácia e a segurança do produto são definidas somente através de estudo clínico.

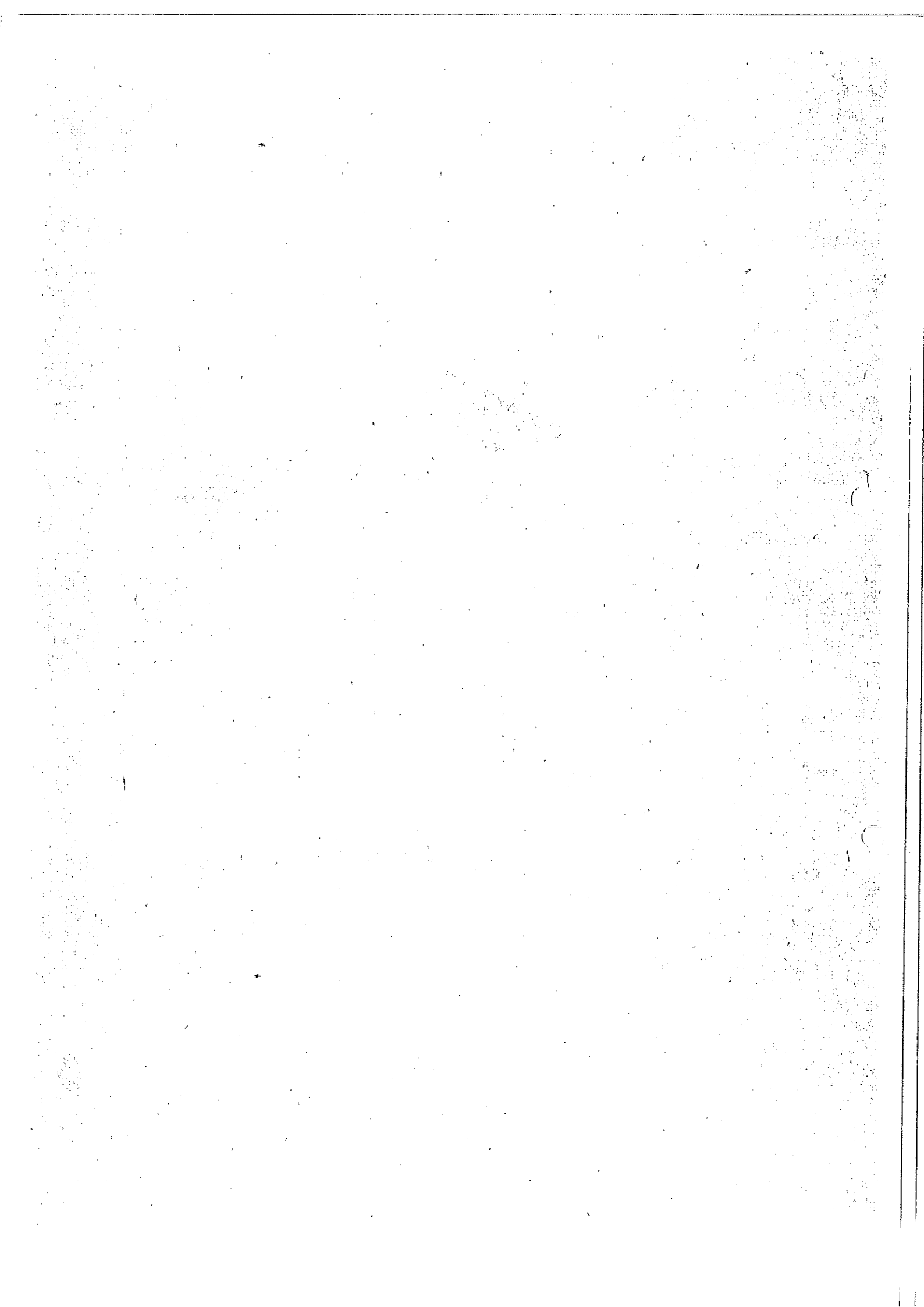
Em 09/05/2017,

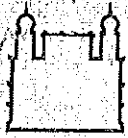
Claudia Maria da Conceição
Coordenadora Adjunta de IT-PQ
Mat. Sape nº 221497-3
INCCQS/FIOCRUZ

Missão:

Contribuir para a promoção e recuperação da saúde e prevenção de doenças, atuando como referência nacional para as atividades científicas e tecnológicas relativas ao controle da qualidade de produtos, ambientes e serviços vinculados à Vigilância Sanitária.

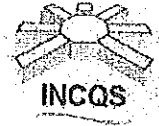
Eduardo Chaves Leal
Diretor
Matr.: 04626100
INCCQS / FIOCRUZ





Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde.



Laudo de Análise 1445.1P.0/2017

Número do protocolo: 001080
Modalidade de Análise: Orientação
Categoria de Produto: MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
Produto: ASPARAGINASE
Nome Comercial: AGINASA
Quantidade Recebida: 20 FRASCOS
Data de Fabricação: 19/06/2014
Data de Validade: 30/06/2017
Número de lote: F140328A
Registro: NÃO CONSTA
Fabricante: LABORATÓRIO BAGÓ DO BRASIL
Endereço: RUA CONEGO FELIPE 365 - Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - Brasil
Local de Coleta: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER
Endereço: Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - Brasil
Requerente: MS/SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
Endereço: Distrito Federal - Brasil
Data de Entrada: 04/05/2017
Hora de Recebimento (Horário Local): 16:00
Temperatura de Recebimento: 05°C
Descrição da Amostra: CAIXA CONTENDO 20 FRASCOS-AMPOLA CP, LIOFILO. O RÓTULO DECLARA 10.000UI DE ASPARAGINASE. CONTÉM BULA

HARPYA 2.1.2455

04/05/2017

04/05/2017

72



Laudo de Análise 1445.1P.0/2017

Unidade Analítica: DQ - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - 3 ensaios

Nome do Ensaio: DETERMINAÇÃO DA POTENCIA 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	(85-115)% do declarado

Método: Espectrofotometria

Resultado: 97,1% do declarado

Conclusão do Ensaio: SATISFATÓRIO

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 de peso molecular da proteína intacta, utilizando a fonte de ionização do tipo electron spray e analisador do tipo quadrupolo-tempo de voo.

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

Unidade Analítica: DET - DEPARTAMENTO DE FARMACO-TOXICOLOGIA - 1 ensaio

Nome do Ensaio: ENDOTOXINA BACTERIANA

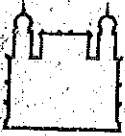
Data de Início: 05/05/2017 - Data Fim: 05/05/2017

Referência	Valor de Referência
Pharmacopoeia of the People's Republic of China. 10ª ed., 2010	< ou = 0,015EU/UI de asparaginase

Método: Método de coagulação em gel

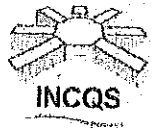
Resultado: < 0,000125 EU/UI de asparaginase

Conclusão do Ensaio: SATISFATÓRIO



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



Laudo de Análise 1445.1P.0/2017

Complemento: Não há monografia para a análise desse produto nos compêndios relacionados na Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa nº 37, de 6 de julho de 2009.

Cabe ressaltar que a eficácia e a segurança do produto são definidas somente através de estudo clínico.

Em 09/05/2017,

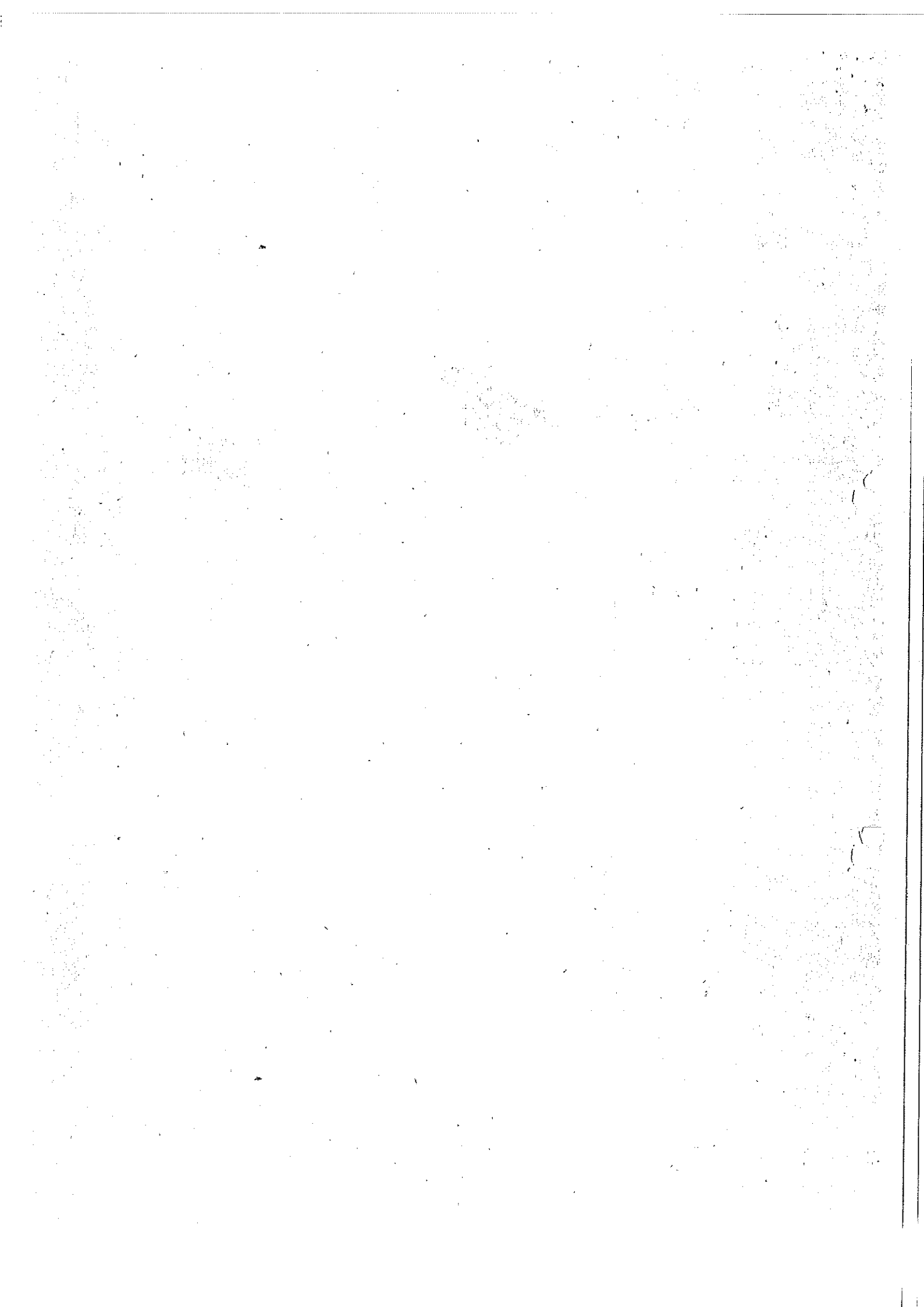
Claudia Maria da Conceicao
Coordenadora Adjunta do N1-PB
Mat. Siga nº 2211457-5
INCOS/FIOCRUZ

Eduardo Chaves Leal
Diretor
Mat. Siga nº 2211457-5
INCOS / FIOCRUZ

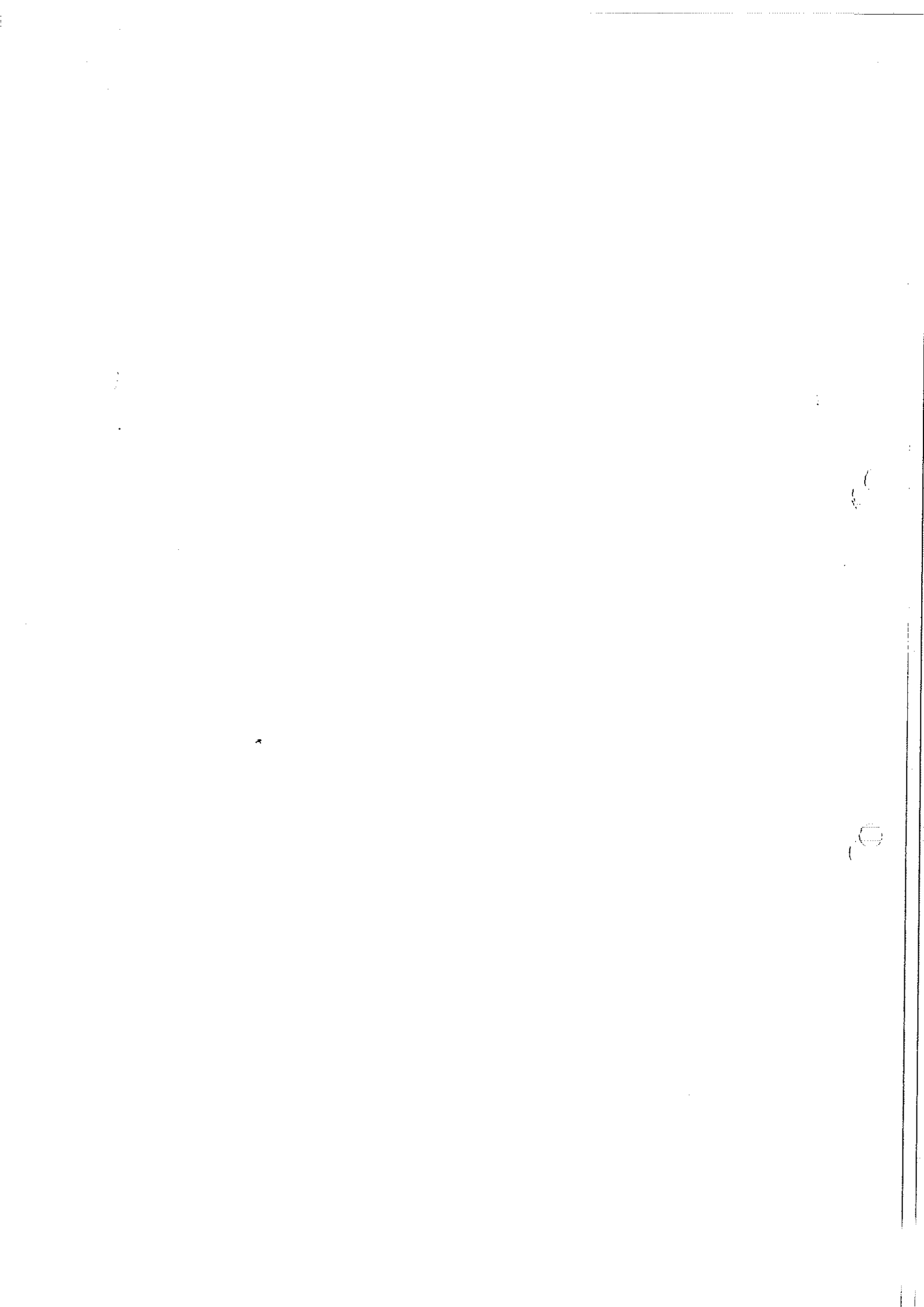
Missão:

Contribuir para a promoção e recuperação da saúde e prevenção de doenças, atuando como referência nacional para as questões científicas e tecnológicas relativas ao controle da qualidade de produtos, ambientes e serviços vinculados à Vigilância Sanitária. INCOS / FIOCRUZ

73



ANEXO 13

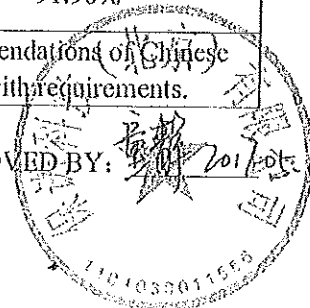


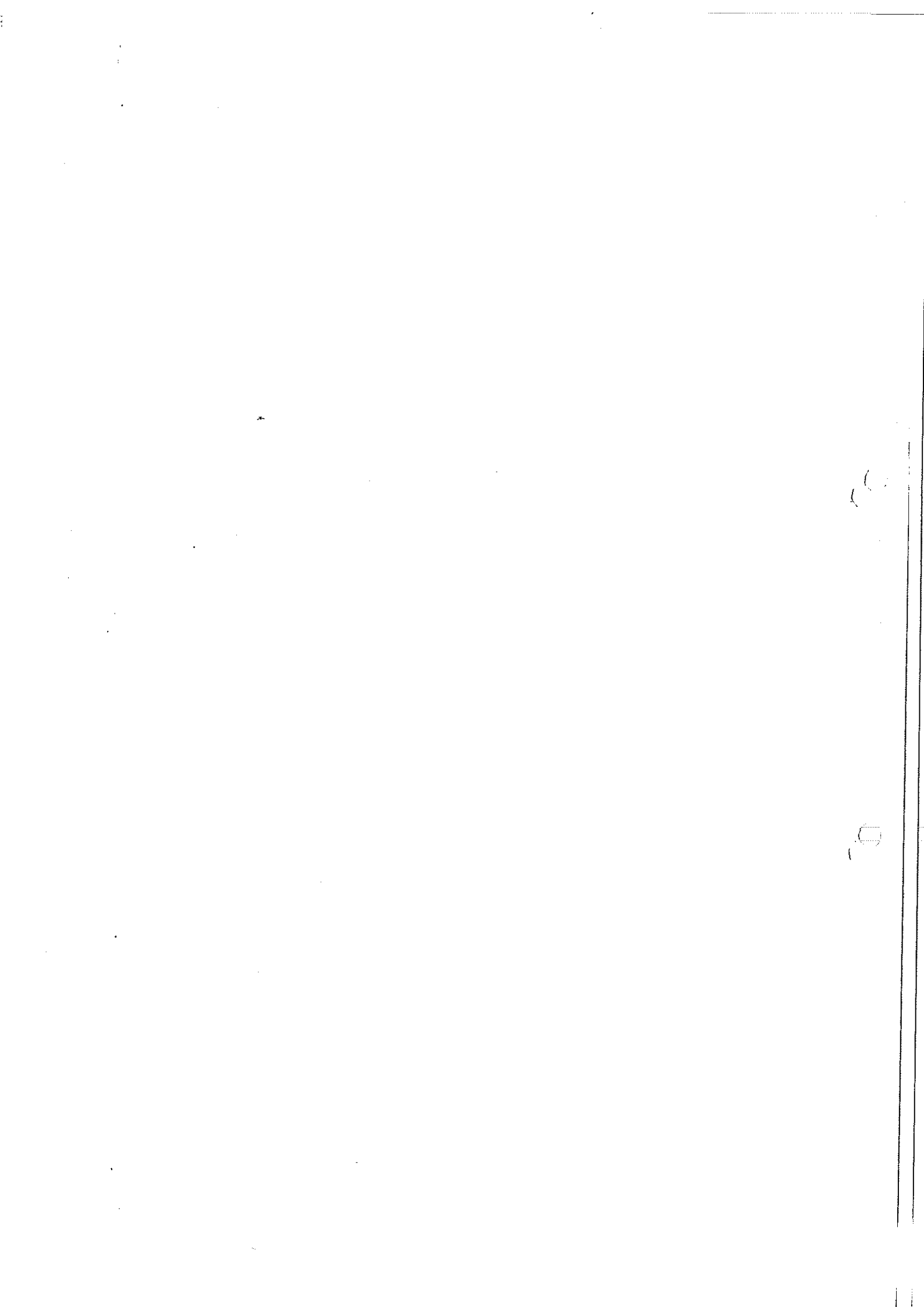
CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product	L-Asparaginase for injection		
Brand name	LeugiNase		
Batch No	2017010101	Strength	10000IU
Test Date	04 th May, 2017	Report Date	05 th May, 2017
Mfg. Date	23 th Jan., 2017	Exp. Date	22 th Jan., 2019
Manufacturer	Beijing SL Pharmaceutical Co., Ltd		
Test Standards	Chinese Pharmacopoeia 2015		

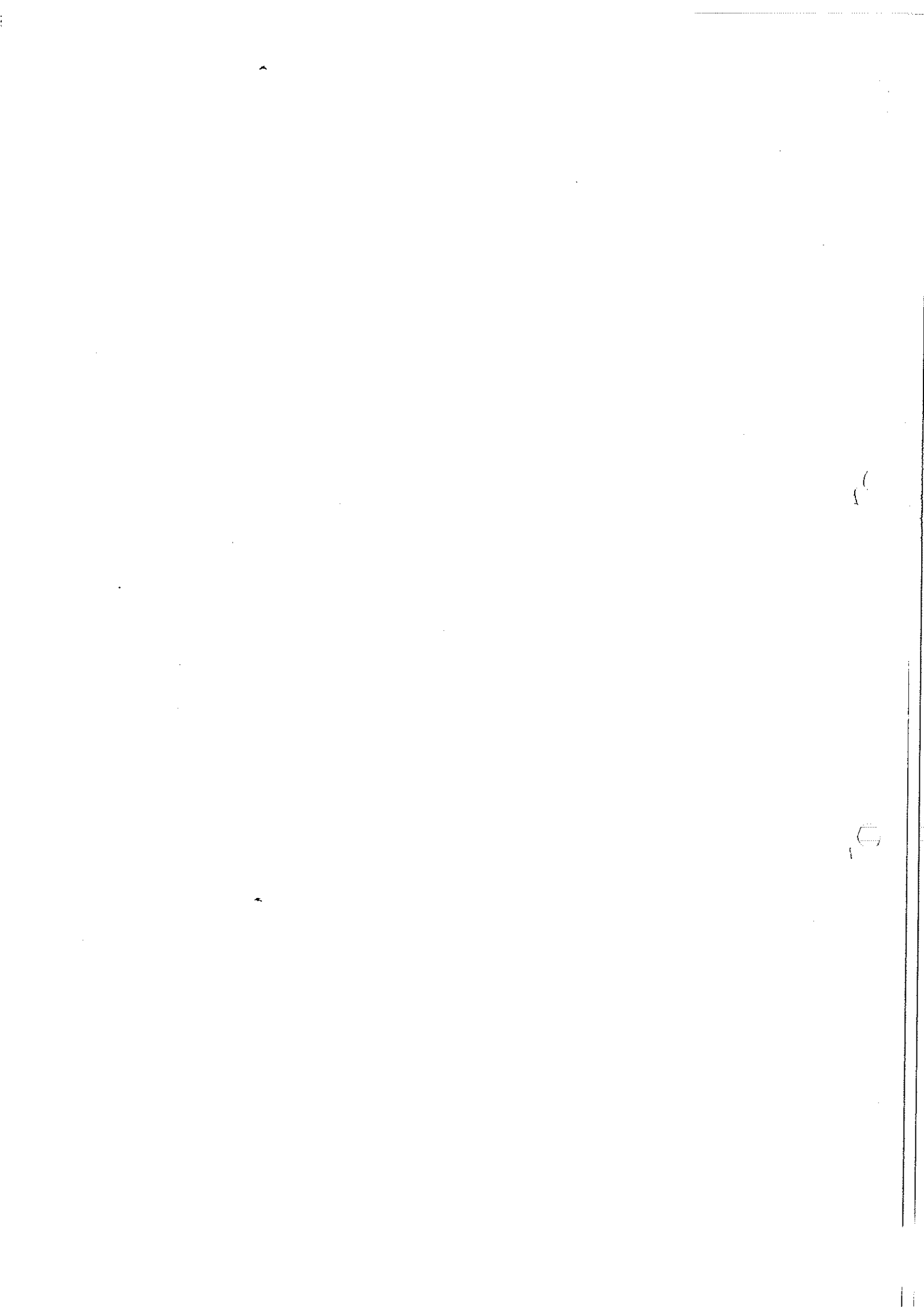
TEST ITEM	SPECIFICATION	OBSERVATIONS
Description	White lyophilized Lumps or powder	White lyophilized Lumps
Identification	Dissolve the contain of 1 bottle with 10ml water to obtain solution, move 1ml of solution to 10ml test tube, add 5ml of 20% sodium hydroxide solution and 1 drop of 10% copper sulfate, and mix up. Acceptance criterion: a blue and purple solution is formed.	Positive
	The retention time of the major peak of sample solution corresponds to that of the standard solution.	Conforms
pH	6.5~7.5	7.2
Purity	Not less than 95.0%	97.16%
Loss on drying	Not more than 5.0%	1.9%
Uniformity of mass	Not more than $\pm 10.0\%$	Minimum: -0.84% Maximum: +0.57%
Visible particulates in injections	Meets requirements for injections	Conforms
Particulate matter in injections	Meets requirements for injections	Conforms
Potency	8500~11500IU (85.0% to 115.0% of label claim)	91.98%
Conclusion	This product is tested according to the recommendations of Chinese Pharmacopoeia 2015. The results comply with requirements.	

ANALYSED BY: 谭海 2017-05-05
 CHECKED BY: 相中桂 2017-05-05
 APPROVED BY: 李静 2017-05-05





ANEXO 14





Ética a Serviço da Saúde

Laboratórios Bagó do Brasil



Rio de Janeiro, 16 de Junho de 2014.

Comunicado à:

Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica – SOBOP; Instituto de Oncologia
Pediátrica – IOP; Centro Infantil Boldrini; Associação Brasileira de Hematologia e
Hemoterapia – ABHH; Instituto Nacional do Câncer – INCA; Universidade Federal de
Minas Gerais – UFGM; Universidade de São Paulo – USP; Centro de Hematologia
Pediátrica – CEHOPE.

L-asparaginase

Registro Sanitário – Segurança e Eficácia

Prezada Dr (a),

LABORATÓRIOS BAGÓ DO BRASIL, presente em 47 países, tendo como principal
objetivo servir a classe médica e pacientes com excelência, esclarece a situação atual
do produto no país:

Após ter provido durante 18 meses o produto ao Ministério da Saúde e ingressado
com o registro na ANVISA, esperando a aprovação do mesmo, para dar seguimento a
comercialização do produto no país, de forma regular, dentro das normativas
brasileiras, informamos que o dossiê da Aginasa (L-asparaginase) está indeferido,
estando o processo de normalização em situação crítica.

ANVISA solicita o cumprimento da RDC 55/201, Seção II - Relatório Técnico do Produto
Biológico Novo e Produto Biológico

Art. 31. No ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico
novo ou produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar relatório
técnico contendo as seguintes informações:

*“item V - histórico do desenvolvimento do produto, apontando a finalidade de uso de
cada lote produzido (estudo de estabilidade, estudos pré-clínicos e clínicos)”.*

SAC - Bagó Brasil
sac@bago.com.br
0800 2826569

Laboratórios Bagó do Brasil S/A
Rua Cônego Felipe, 265
22713 - 010 Jacarepagua
Rio de Janeiro - RJ
Fax: (21) 2159 2624
www.bago.com.br



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.

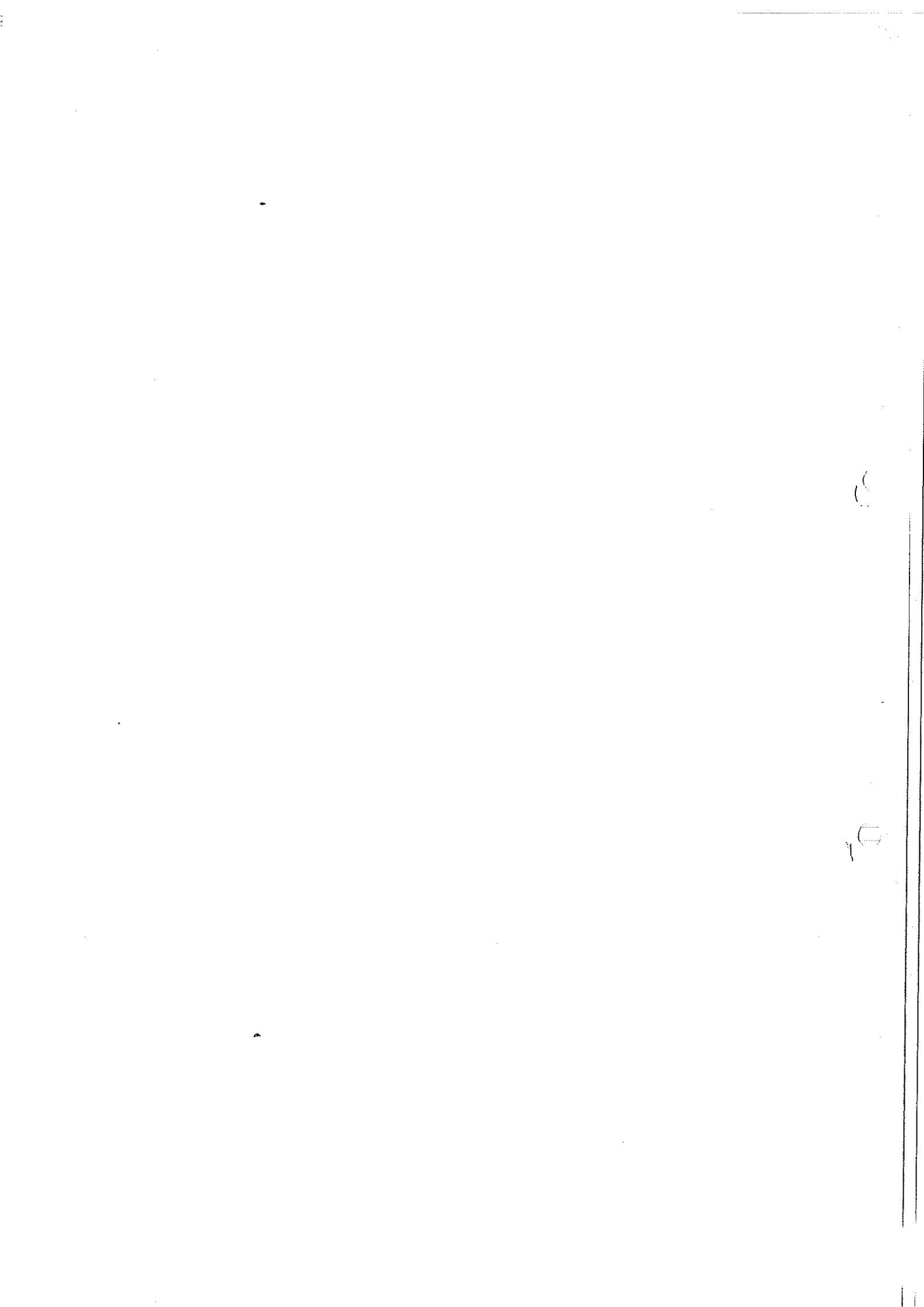
Um abraço,

Manuel Fernando Loaiza
Presidente
Laboratórios Bagó do Brasil S/A

SAC - Bagó Brasil
sac@bago.com.br
0800 2826569

Laboratórios Bagó do Brasil S/A
Rua Cônego Felipe, 205
22713 - 010 Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ
Fax: (21) 2159 2824
www.bago.com.br

ANEXO 15





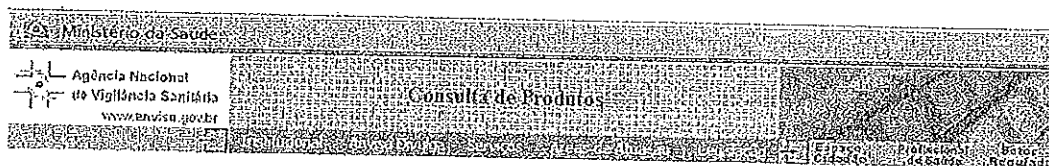
SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

OFICIO 012/2014/SP

São Paulo 17 de Julho de 2014.

Dra. Patricia Sampaio Chueiri
 Coordenadora Geral de Atenção as Pessoas com Doenças Crônicas
 Departamento de Atenção Especializada e Temática
 Secretária de Atenção à Saúde
 Ministério da Saúde
 SAF Sul, Trecho 02, Bloco F, Edifício Premium, Torre II
 Primeiro Andar, sala 103.
 Brasília- DF

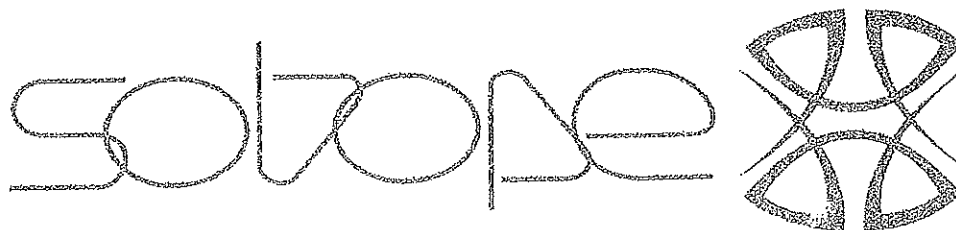
A Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica vem através deste ofício, informar ao órgão federal ANVISA que o medicamento L-Asparaginase (Registro de nº) é utilizado há décadas no Brasil. Desta forma, solicitamos com urgência um novo registro deste medicamento (já registrado), ou seja, não se trata de um novo registro. Segue abaixo a tabela que representa o registro segundo o princípio ativo.



Resultado da Consulta de Produtos de Empresas - Medicamento

NOME COMERCIAL	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
ELSPAR	156260015	25351016731200780	LABORATORIOS BAGÓ DO BRASIL S.A. - 04.748.181/0001-90	Publicado Deferimento	09/2013
L-ASPARAGINASE	106460127	250000009459811	LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO BERGAMO LTDA - 61.282.661/0001-31	Publicado Deferimento	04/2003
ELSPAR	116650169	2599100674590	PRODOME QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA - 49.392.873/0001-32	Publicado Deferimento	05/2007
ELSPAR	100290145	25351045585200399	MERCK SHARP E DOHME FARMACEUTICA LTDA - 45.987.013/0001-34	Deferido	05/2012

A enzima L -Asparaginase é reconhecida como droga antileucêmica vital e vem sendo utilizada há mais de 40 anos. Com impacto indiscutível nos altos índices de remissão indutória obtidos na Leucemia Linfóide Aguda (LLA) de adultos e

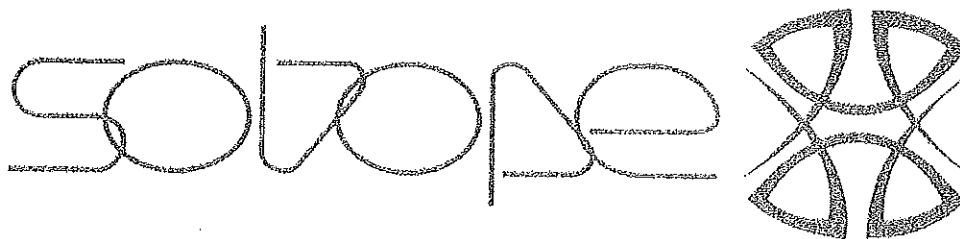


SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

crianças bem como em Linfoma não Hodgkin. Esta droga é utilizada como primeira linha em tratamento, assim como também desempenha um papel fundamental nos protocolos de resgate em casos de recidiva. Seu papel na depleção da asparagina (um aminoácido essencial para os linfoblastos), é único, e é considerado um agente ideal na combinação com outros agentes quimioterápicos.

Os estudos internacionais são inúmeros mostrando o impacto e importâncias da droga, segue abaixo alguns exemplos de referências:

1. Pui CH1, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, Onciu M, Coustan-Smith E, Kun LE, Jeha S, Cheng C, Howard SC, Simmons V, Bayles A, Metzger ML, Boyett JM, Leung W, Handgretinger R, Downing JR, Evans WE, Relling MV. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med.* 2009 Jun 25;360(26):2730-41.
2. Pui CH1, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2006 Jan 12;354(2):166-78
3. Moghrabi A1, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, Samson Y, Schorin M, Dalton VK, Lipshultz SE, Neuberg DS, Gelber RD, Cohen HJ, Sallan SE, Silverman LB. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2007 Feb 1;109(3):896-904. Epub 2006 Sep 26.
4. Conter V1, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, Aricò M, Zimmermann M, Mann G, De Rossi G, Stanulla M, Locatelli F, Basso G, Niggli F, Barisone E, Henze G, Ludwig WD, Haas OA, Cazzaniga G, Koehler R, Silvestri D, Bradtke J, Parasole R, Beier R, van Dongen JJ, Biondi A, Schrappe M. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute



SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA
lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000
study. Blood. 2007 Feb 1;109(3):896-904. Epub 2006 Sep 26.

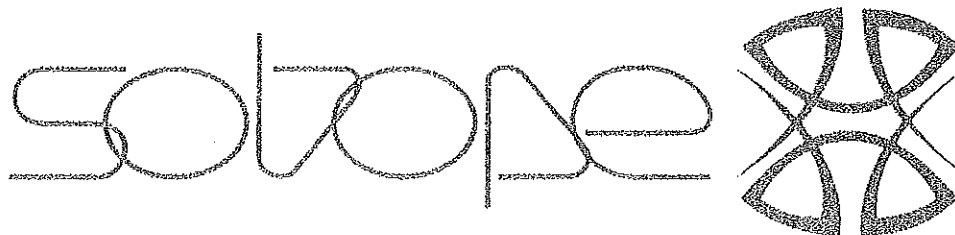
O Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda da Criança (GBTLI), coordenado pela Dra. Sílvia Regina Brandalise, iniciou estudos em 1980 e desde então elaborou 6 protocolos clínicos prospectivos e randomizados. Estes estudos nos quais a Asparaginase foi incorporada desde a fase de indução, caracterizou a experiência brasileira com o uso da droga.

Abaixo algumas publicações do GBTLI:

1. Brandalise, SR et al. J Clin Oncol 23: 810s, 2005 (suppl; abstr 8543)
2. Brandalise, SR et al. J. Clin Oncol 25: 529s, 2007 (abstr 9512)
3. Brandalise, SR. Gene Technology: Stem Cell and Leukemia Research. Berlin, Germany, Springer-Verlag, 1996. pp421-428
4. Brandalise, SR. World Congress of the International Society of Hematology, Punta del Este, Uruguay, March 20-24, 2007. Archivos de Medicina Interna 29: S92-S95, 2007 (suppl.1)
5. Brandalise, SR et al. J Clin Oncol 28(11):1911-1918, 20

Em indivíduos com idade inferior a 20 anos as neoplasias malignas mais frequentes são as Leucemias Linfóide Agudas (LLA) e o Linfoma Não Hodgkin (LNH). Em grupos de adultos com faixa etária reprodutiva, apesar de menos prevalente, também poderá ser afetados pela falta desta medicação.

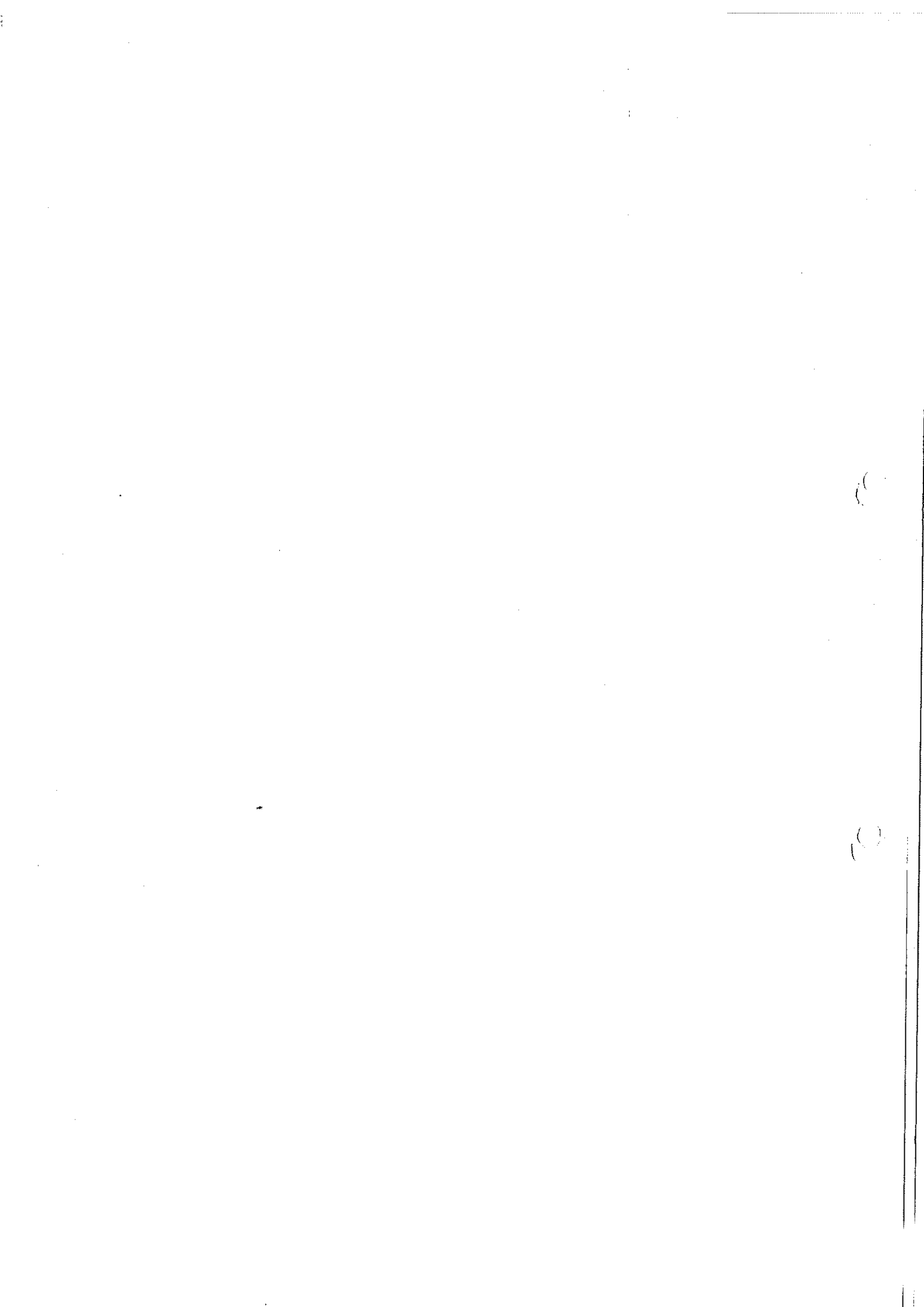
Neste momento mediante aos dados de literatura nacional e internacional consideramos desnecessária a realização Ensaio Clínico para registro desta medicação. Através destes resultados consideramos que o não acesso dos



SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA
pacientes a L- Asparaginase implicará em um problema de Saúde Pública. Este impacto negativo correlaciona o aumento no índice de recorrência e consequentemente aos óbitos associados com estas patologias. O que representará um retrocesso no tratamento equivalente a 40 anos.

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

ANEXO 16



Benefits of the Intermittent Use of 6-Mercaptopurine and Methotrexate in Maintenance Treatment for Low-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: Randomized Trial From the Brazilian Childhood Cooperative Group—Protocol ALL-99

Silvia R. Brandalise, Vitória R. Pinheiro, Simone S. Aguiar, Eduardo I. Matsuda, Rosemary Otubo, José A. Yunes, Waldir V. Pereira, Eny G. Carvalho, Lilian M. Cristofani, Marcelo S. Souza, Maria L. Lee, Jane A. Dobbins, Maria S. Pombo-de-Oliveira, Luiz F. Lopes, Katharina N.T. Melnikoff, Algemir L. Brunetto, Luiz G. Tone, Carlos A. Scrideli, Vera L.L. Moraes, and Marcos B. Viana

From the Serviço de Hematologia/Oncologia Pediátrica, Universidade Estadual de Campinas; Centro Infantil Boldrin, Campinas; Instituto da Criança, Universidade de São Paulo; Grupo de Apoio à Criança com Câncer; Hospital A.C. Camargo; Hospital Brigadeiro; Hospital das Clínicas, Ribeirão Preto, São Paulo; Hospital Universitário, Santa Maria; Instituto de Oncologia, Salvador; Hospital Regional, Campo Grande; Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro; Hospital das Clínicas, Porto Alegre; Hospital Oswaldo Cruz, Recife; and the Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

Submitted August 10, 2009; accepted November 12, 2009; published online ahead of print at www.jco.org on March 8, 2010.

Supported by Bank of Brazil Foundation (Child and Life Project) and São Paulo Research Foundation (Cancer Genoma Clinic Project 02/03182-8 to S.R.B. and 01/13206-9 to L.G.T.).

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Silvia R. Brandalise, MD, PhD, Universidade Estadual de Campinas, Rua Vital Brasil, 100 Cx Postal: 6141, Campinas, São Paulo 13083-970, Brazil; e-mail: silviarb@fcm.unicamp.br.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2811-1911/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.25.6115

ABSTRACT

Purpose

To describe event-free survival (EFS) and toxicities in children with low-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) assigned to receive either continuous 6-mercaptopurine (6-MP) and weekly methotrexate (MTX) or intermittent 6-MP with intermediate-dose MTX, as maintenance treatment.

Patients and Methods

Between October 1, 2000, and December 31, 2007, 635 patients with low-risk ALL were enrolled onto Brazilian Childhood Cooperative Group for ALL Treatment (GBTLI) ALL-99 protocol. Eligible children ($n = 544$) were randomly allocated to receive either continuous 6-MP/MTX (group 1, $n = 272$) or intermittent 6-MP (100 mg/m²/d for 10 days, with 11 days resting) and MTX (200 mg/m² every 3 weeks; group 2, $n = 272$).

Results

The 5-year overall survival (OS) and EFS were 92.5% \pm 1.5% SE and 83.6% \pm 2.1% SE, respectively. According to maintenance regimen, the OS was 91.4% \pm 2.2% SE (group 1) and 93.6% \pm 2.1% SE (group 2; $P = .28$) and EFS 80.9% \pm 3.2% SE (group 1) and 86.5% \pm 2.8% SE (group 2; $P = .089$). Remarkably, the intermittent regimen led to significantly higher EFS among boys (85.7% v 74.9% SE; $P = .027$), while no difference was seen for girls (87.0% v 88.8% SE; $P = .78$). Toxic episodes were recorded in 226 and 237 children, respectively. Grade 3 to 4 toxic events for groups 1 and 2 were, respectively, 273 and 166 for hepatic dysfunction ($P = .002$), and 772 and 636 for hematologic episodes ($P = .005$). Deaths on maintenance were: seven (group 1) and one (group 2).

Conclusion

The intermittent use of 6-MP and MTX in maintenance is a less toxic regimen, with a trend toward better long-term EFS. Boys treated with the intermittent schedule had significantly better EFS.

J Clin Oncol 28:1911-1918. © 2010 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

During the past two decades, progressive improvement in outcome for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) has been obtained through clinical trials that optimized postinduction treatment intensification.¹⁻³ In general, more intense myelosuppressive therapy has led to lower relapse rates, but an increase in treatment-related morbidities.⁴ The risk-benefit ratio of treatment intensification is of special concern for low or medium-income countries, because that may lead

to a substantial increase in toxic deaths and/or abandonment that could abrogate any potential reduction in relapse risk.⁵

Current risk-directed therapy is intended to improve not only the cure rates for ALL but also the patients' quality of life in terms of decreased acute morbidity and long-term sequelae.⁶ Treatment-related toxicities represent a major concern for children with ALL. Bacterial and viral infections, secondary to severe neutropenia and/or immunosuppression, contribute to significant morbidity, hospitalizations, and a 1.7% to 4.7% incidence of death in remission.⁷

The purine analog 6-mercaptopurine (6-MP), a cornerstone drug traditionally administered continuously during maintenance therapy, inhibits purine nucleotide synthesis by DNA and RNA incorporation, and is associated with hepatotoxicity and myelosuppression.⁸ Those toxicities frequently require chemotherapy dose reduction. Preliminary evidences from the literature suggested reduced rates of varicella and herpes zoster infections in children with ALL receiving intermittent 6-MP during maintenance therapy, with no effect on the event-free survival (EFS) rates.^{9,10} This therapeutic strategy was further investigated by Koizumi et al¹¹ in the early 1980s. The Japanese Children's Cancer and Leukemia Study Group 5811 study enrolled 131 children with standard-risk ALL who were randomly assigned to receive maintenance treatment with either intermittent intravenous (IV) methotrexate (MTX) plus 6-MP, or the continuous use of oral 6-MP and weekly intramuscular (IM) MTX. Patients treated on the continuous maintenance regimen exhibited a higher incidence of infectious episodes and a significant lower 4-year disease-free survival (DFS): $49.7\% \pm 7.3\%$ SE, compared with $75.1\% \pm 5.8\%$ SE in the intermittent group ($P < .01$).¹¹

Because contemporary ALL protocols typically use a more intensive schedule of chemotherapy than in the 1980s, it is important to address whether the IV MTX and intermittent 6-MP during maintenance therapy would result in a better therapeutic efficacy and/or decreased toxicity. In the trial reported here, children with ALL were randomly assigned to received IV MTX and intermittent 6-MP or standard IM MTX and continuous oral 6-MP.

PATIENTS AND METHODS

Treatment Protocol

Patients were treated on a phase III randomized trial Brazilian Childhood Cooperative Group for ALL Treatment (GBTLI) ALL-99 protocol for patients with ALL at lower risk (LR) of relapse, as described in Table 1. Patients were considered to be LR if they met all the following criteria: age ≥ 1.00 and up to 8.99 years; WBCs at diagnosis lower than $50,000/\mu\text{L}$; a rapid early response day 7 (WBC $< 5,000/\mu\text{L}$), day 14 (no peripheral blasts and $< 25\%$ blasts in bone marrow [BM]) and day 28 ($< 5\%$ blasts in BM) of induction therapy. The prognostic value of WBC count at day 7 was validated on the previous GBTLI ALL-93 protocol.¹² Mediastinal mass, CNS, or other extramedullary leukemic involvement, as well as immunophenotype and cytogenetics, were not considered for risk classification. Patients with mature B-cell ALL were excluded. BM specimens were collected on days 14 and 28 of induction. Three review laboratories located in the Southeastern region of Brazil (Campinas, Rio de Janeiro, and Ribeirão Preto) provided the diagnostic analysis.

Systemic chemotherapy was identical for all patients regardless of immunophenotype and cytogenetic findings (Table 1). All patients received a four-drug induction followed by a modified Berlin-Frankfurt-Munster protocol Ib. CNS-directed therapy consisted of an extended triple intrathecal chemotherapy with age adjusted MTX and cytarabine. Only patients with CNS-3 (WBC $\geq 5/\mu\text{L}$; blasts on cytospin) were eligible to receive radiation therapy consisting of a 18 Gy craniospinal radiation therapy delivered during late consolidation phase. After remission induction, patients received 8 weeks of intensification (four courses of MTX 2 g/m^2 at 2-week intervals) and 8 weeks of late consolidation therapy (modified Berlin-Frankfurt-Munster protocol II). At this point (week 22), patients were centrally randomly assigned to maintenance therapy either to group 1 (continuous 6-MP 50 mg/m^2 daily and intramuscular MTX $25 \text{ mg/m}^2/\text{week}$) or to group 2 (intermittent 6-MP 100 mg/m^2 daily for 10 days and 11 days rest, plus MTX 200 mg/m^2 as 6 hours IV infusion every 3 weeks, with leucovorin (LCV) rescue 5 mg/m^2 at hours 36 and 42). As in our previous studies (GBTLI

ALL-80, -82, -85, and -93), 6-MP was used at $50 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ (group 1). Pulses of vincristine/dexamethasone (DEXA) were delivered every 8 weeks (7 pulses) until week 78 of treatment. All maintenance chemotherapy was administered in an outpatient ambulatory basis. Previous hydration plus alkalinization was initiated during the morning period for 1 to 2 hours before MTX infusion (one tenth of the dose delivered IV in 30 minutes and the remaining nine tenths during 5.5 hours). Postinfusion oral hydration was then recommended. In few cases, if nausea or vomits persisted, patients were admitted to the hospital. LCV rescue (5 mg/m^2) was performed at hours 36 and 42. MTX levels were not routinely monitored. Total treatment duration was 2 years.

Patient Population

A total of 1,184 patients between 1.5 months and 18 years of age with newly diagnosed ALL were enrolled onto the GBTLI ALL-99 protocol, between October 1, 2000, and December 31, 2007. Before patient enrollment, the random assignment procedure and follow-up study was approved by the ethics committees of each participating institution and by the Brazilian National Ethics Committee. This was a multicenter trial involving 28 Brazilian institutions (Appendix, online only). Informed consent was obtained from parents or guardian before therapy.

A total of 635 patients (53.6%) treated on the GBTLI ALL-99 protocol were classified as LR patients, of whom 544 were randomly assigned to group 1 (continuous regimen, $n = 272$) or group 2 (intermittent regimen, $n = 272$) just before maintenance treatment. Reasons for patients' exclusion before random assignment are listed in Table 2. The CONSORT diagram is displayed in Figure 1.

Statistical Analysis

The low-risk GBTLI ALL-99 study was designed as a single randomized trial to compare the overall survival (OS), EFS (event defined as relapse or death), and toxicities according to the maintenance treatment regimen. Sample size was not calculated before the study, but the enrollment of 272 patients per arm provided sufficient power to detect a difference between arms of 10% with 90% power and two-sided significance test of 5%. Data was submitted to the study coordinator by all participating investigators. During maintenance therapy toxicities defined by National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2¹³ were registered every 3 weeks for group 2 patients (before MTX infusion, intermittent regimen) and every 8 weeks for group 1 patients (continuous regimen). Associations of nominal variables were tested by the χ^2 test (STAT Xact 3 for Windows Cytel Software Corp, Cambridge, MA) or the Fisher test when the expected number in a cell was lower than 10. The number of toxicity episodes in groups 1 and 2 were compared with the Mann-Whitney test. OS and EFS curves for groups 1 and 2, were constructed by the Kaplan-Meier's method¹⁴ by using SEs of Peto et al.¹⁵ Differences in survival curves were compared by the log-rank test. They were considered statistically significant if $P \leq .05$. SPSS software, version 17.0 (SPSS Institute, Chicago, IL) was used throughout. The cutoff date for statistical analysis was October 17, 2008. The median follow-up period for patients who did not have an event was 3.1 years (interquartile range, 3.9 years).

RESULTS

A total of 635 patients with LR-ALL were initially enrolled on the GBTLI ALL-99 study. Twelve patients (1.8%) were excluded from the analysis for the following reasons: acute myeloid leukemia diagnosis (seven patients), previous corticosteroid use (one patient), and wrong risk classification (four patients). Immunophenotyping analysis were performed in 93.5% of the cases, of which 3.4% ($n = 21$) were classified as T-cell ALL. Patients with mediastinal mass ($n = 4$), CNS-2 ($n = 23$), and CNS-3 ($n = 8$) were also included in the analysis. Cytogenetic studies were performed in 42.8% and molecular biology tests in 41.8% of the children, due to difficulties related to sample

Table 1. Therapy for Low-Risk Patients With ALL on GBTLI ALL-99 Protocol

Phase and Regimen	Length
Induction, first phase DEXA 6 mg/m ² /d orally for 28 days* VCR 1.5 mg/m ² /dose IV (maximum 2 mg); days 0, 7, 14 and 21 Daunomycin 25 mg/m ² /dose IV (1-hour infusion); days 0, 7, 14, and 21 L-asparaginase 5,000 U/m ² /dose IM; days 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, and 19 TIT† at days 0, 14, and 28; in addition, at day 7 and 21 if CNS+	4 weeks
Induction, second phase Cyclophosphamide 1 g/m ² IV (1-h infusion) with MESNA 300 mg/m ² /dose, hour 0 and 4 Cytarabine 75 mg/m ² /d SC × 4 doses weekly; days 29-32 and 36-40 6-MP 50 mg/m ² /d orally; days 28 to 42	4 weeks
Intensification Each 2 week MTX 2 g/m ² IV (6-hour infusion) with LCV rescue 16 mg/m ² /dose at hours 36, 42, 48, and 54 6-MP 50 mg/m ² /d orally for 8 weeks TIT† 1 week after systemic MTX infusion (×4)	8 weeks
Late consolidation, first phase DEXA 6 mg/m ² /d orally for 7 days; at weeks 14, 16, and 18 Vincristine 1.5 mg/m ² /dose IV weekly (maximum 2 mg); at weeks 14 through 18 Doxorubicin 30 mg/m ² /dose (1-hour infusion) at weeks 15 and 17 L-asparaginase 5,000 U/m ² /dose IM every other day for 4 doses; start week 15 TIT† at weeks 14 and 18	4 weeks
Late consolidation, second phase Cyclophosphamide 1 g/m ² IV (1-hour infusion) with MESNA 300 mg/m ² /dose; hour 0 and 4 Cytarabine 75 mg/m ² /d SC for 4 doses weekly; start weeks 19, 20, and 21 Thioguanine 60 mg/m ² /d orally for 21 days; start at week 19 TIT† week 22	4 weeks
Maintenance therapy randomization Group 1 6-MP 50 mg/m ² /d orally MTX 25 mg/m ² /dose IM weekly Group 2 6-MP 100 mg/m ² /d for 10 days (maximum, 175 mg) with 11 days rest, 24 hours after MTX infusion MTX 200 mg/m ² IV (6-h infusion) every 3 weeks with LCV rescue 5 mg/m ² /dose for 2 at hours 36 and 42 For both groups, pulses every 8 weeks until week 72 DEXA 4 mg/m ² every other day for 3 VCR 1.5 mg/m ² IV (maximum 2 mg) at day 1 TIT†	1.5 years

Abbreviations: GBTLI, Brazilian Childhood Cooperative Group for ALL Treatment; ALL, acute lymphoblastic leukemia; DEXA, dexamethasone; TIT, triple intrathecal chemotherapy (methotrexate, cytarabine, hydrocortisone); IV, intravenous; IM, intramuscular; SC, subcutaneous; 6MP, 6-mercaptopurine; MTX, methotrexate; VCR, vincristine; LCV, leucovorin.
 *Amendment on November 23, 2001, introduced prednisone 40 mg/m²/day orally × 28, instead of DEXA.
 †Dose according to age.

transportation to the referral laboratories. Five patients were Philadelphia chromosome positive. The demographic data of all 623 eligible patients with LR-ALL are listed in Table 3.

The remission rate for all LR patients was 95.1%. There were two induction failures and 26 deaths during induction. An amendment to the protocol was approved on November 23, 2001, for the use of prednisone (PRED) instead of DEXA during induction treatment. Induction deaths tended to be higher on DEXA ($P = .097$). There were nine induction deaths (7.2%) on DEXA ($n = 124$ patients) and 17 on PRED (3.8%; $n = 452$ patients). The incidence of bacteremia/sepsis was higher ($P = .057$) among patients on DEXA (13 of 121 patients) compared to those on PRED (23 of 401 patients). The median times of hospitalization during induction with DEXA and PRED were 14 days and 7 days, respectively ($P < .0001$, Mann-Whitney test). This difference was probably

related to infectious episodes as sepsis, more prevalent on the DEXA regimen, but results are not strictly comparable because treatments were sequential and not parallel randomized.

A total of 40 patients (6.4%) were classified as slow-responders: day 7 WBC higher than 5,000/ μ L (27 patients), day 14 positive peripheral blasts (three patients), day 14 BM with higher than 25% of blasts (seven patients), and day 28 BM with higher than 5% of blasts (three patients). These patients were transferred to the high-risk group at each evaluation point. Twelve patients had on-treatment protocol violations: nonrandom allocation to maintenance (group 1 = three patients; group 2 = two patients), and use of DEXA instead of PRED after the November 23, 2001 amendment (seven patients). These 12 patients were analyzed according to the intent to treat. Five patients were excluded: guardian refusal to random assignment (three patients) and major protocol violation (two patients).

Table 2. Clinical Evolution of Low-Risk Eligible Patients Onto GBTLI ALL-99 Protocol

Parameter	No.	%	Group 1 (continuous 6MP/MTX; 272)		Group 2 (intermittent 6MP/MTX; 272)	
			No.	%	No.	%
Total No. of registered patients	635					
Initially excluded patients	12					
Slow responders transferred to HR group	40	6.4				
Subsequently excluded patients	5	0.8				
Analyzed patients	578					
Induction failure						
Death during induction	26*	4.4				
Refractory disease	2					
Clinical complete remission	550	95				
Deaths in CCR before maintenance	3	0.5				
Lost to follow-up before maintenance	3	0.5				
Random allocation before maintenance			Group 1		Group 2	
Remission			No.	%	No.	%
Deaths			7	2.5	1	0.3
<i>P</i>					.028	
Patients in CCR			237	87	248	91
Relapse			28	10	20	7
BN, only			15		12	
CNS, only			7		5	
CNS + BM			3		2	
Testis			1		1	
Testis + BM			0		0	
Other			2		0	
Treatment abandon			0		2	
5-year survival %						
EFS				80.9		86.5
SE				3.2		2.8
<i>P</i>					.089	
OS				91.4		93.6
SE				2.2		2.1
<i>P</i>					.28	
Median follow-up time, years			3.18		3.21	

Abbreviations: GBTLI Brazilian Childhood Cooperative Group for ALL Treatment; ALL, acute lymphoblastic leukemia; HR, high risk; OS, overall survival; EFS, event-free survival; CCR, clinical complete remission; BM, bone marrow; 6MP, 6-mercaptopurine; MTX, methotrexate.
*Three point eight percent (17 of 452) for low-risk patients receiving prednisone and 7.2% (9 of 124) for those on dexamethasone.

A total of 544 children in complete clinical remission were centrally randomly assigned at week 22 to receive the continuous maintenance regimen (group 1, $n = 272$ patients) or the intermittent one (group 2, $n = 272$ patients). Groups 1 and 2 did not differ with respect to age, WBC at diagnosis, immunophenotype, and cytogenetic findings, but a nonexpected significant association with sex was found ($P = .028$; Appendix Table A1, online only), with no clear explanation for that.

The clinical outcome data for groups 1 and 2 are described in Table 3. Forty eight patients relapsed: 28 children in group 1 and 20 in group 2. As shown in Figure 2,¹⁶ patients allocated in the continuous 6-MP/MTX maintenance regimen (group 1) had a tendency toward lower 5-year EFS than those treated according to the intermittent regimen ($80.9\% \pm 3.2\% v 86.5\% \pm 2.8\%$; $P = .089$). The 5-year OS was $91.4\% \pm 2.2\%$ for group 1 and $93.6\% \pm 2.1\%$ for group 2 ($P = .28$). In all subgroups of patients (age between 1 and 2 years $v > 2$ years, male v female, WBC at diagnosis $< 10,000 v > 10,000$ to $50,000/\text{mm}^3$, pre-B CD10+ immunophenotype v others) children allocated to the intermittent group fared better than those in the continuous group, but not significantly, except for sex and immuno-

phenotype. Girls ($n = 256$) were not affected by the type of maintenance therapy ($P = .78$), but boys ($n = 288$) in the intermittent maintenance therapy had a significantly higher 5-year EFS than those in the continuous one ($85.7\% \pm 4.3\% v 74.9\% \pm 4.6\%$; $P = .027$; Fig 3). The 5-year OS for females was $93.6\% \pm 2.8\%$ (group 1) and $88.1\% \pm 4.0\%$ (group 2; $P = .41$). For boys the OS was $89.8\% \pm 3.2\%$ (group 1) and $99.1\% \pm 0.9\%$ (group 2; $P = .015$). In the subgroup of pre-B CD10+ common ALL (c-ALL) patients ($n = 467$), the estimated probabilities of 5-year EFS were $88.6\% \pm 2.8\%$ versus $80.2\% \pm 3.5\%$ for the intermittent and continuous groups, respectively ($P = .038$). However, when patients with c-ALL were stratified according to sex, significant difference was detected only in males ($P = .008$; $P = .88$ for females.).

Toxicity data monitored throughout maintenance therapy are listed in Table 4. Grade 3 and 4 hepatic and hematologic toxicities were higher in patients from group 1 ($P = .002$ and $.005$, respectively). Grade 3 and 4 renal/genitourinary toxicity was seen in very few patients. However, 326 episodes of grade 1 and 2 renal toxicities were registered among patients on the intermittent regimen compared to 175 in the continuous one ($P = .002$). Grade 3 and 4 infectious

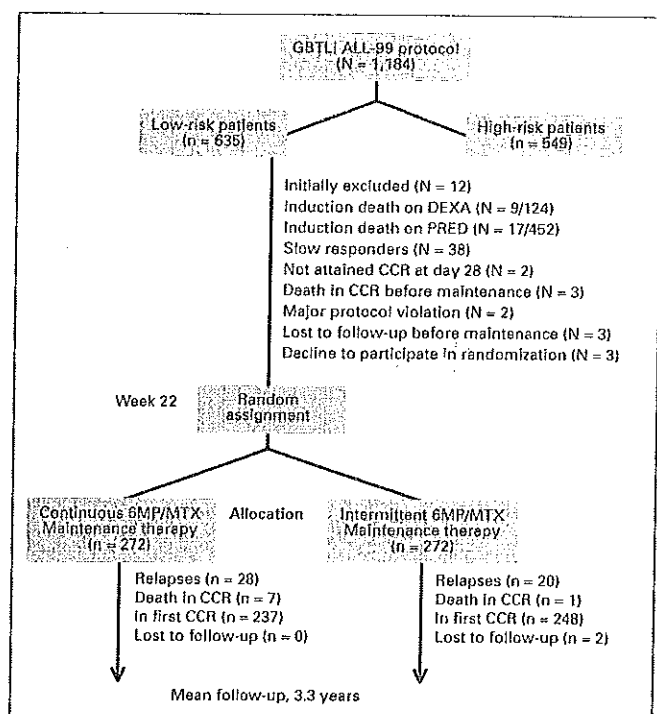


Fig 1. CONSORT diagram showing allocation of low-risk patients to maintenance therapy, reasons for nonparticipation in follow-up study, and final numbers of children participating in each arm of the trial. GBTLI, Brazilian Childhood Cooperative Group for ALL Treatment; ALL, acute lymphoblastic leukemia; DEXA, dexamethasone; PRED, prednisone; CCR, clinical complete remission; 6-MP, 6-mercaptopurine; MTX, methotrexate.

episodes were not statistically different among groups ($P = .21$). However, during the maintenance phase there were seven infection-related deaths among patients in group 1 compared to only one (also infection-related) death among patients from group 2 ($P = .028$, log-rank test). No secondary malignancy has been registered so far in this population.

DISCUSSION

Critical issues to be considered when designing ALL treatment protocols in medium-income countries include the covering limitations of the public health care system regarding inpatient facilities as well as intensive supportive care, the irregular availability of laboratory tests for leukemia diagnosis and minimal residual disease (MRD) evaluation, parental literacy, patient nutritional status, and social facilities for patient and family support.¹⁷⁻¹⁹

The therapeutic approach of the GBTLI ALL-99 protocol was based on modern intensive therapy, with the concept of early intensification with MTX $2 \text{ g/m}^2 \times 4$ and one delayed consolidation phase. The rationale for using more intensive therapy for LR patients was consistent with the inclusion of children with T-ALL, extramedullary leukemia at diagnosis, or unfavorable cytogenetic findings into the LR group, if other criteria (age, WBC count, and initial response to therapy) were favorable. L-asparaginase (L-asparaginase) during induction started on day 3 in the GBTLI ALL-99 protocol (Table 1) instead of day 29²⁰ for the GBTLI ALL-93 protocol. Significant toxicity was unfortunately registered with this schedule,

Table 3. Demographic Characteristics of Patients With Low-Risk ALL Treated According to the GBTLI ALL-99 Protocol

Characteristic	No.	%
No. of enrolled patients	635	
Initially excluded	12	
No. of analyzed patients	623	
Age at diagnosis, years		
> 1 ≤ 2	33	5.2
> 2 ≤ 5	359	57.6
> 5 < 9	231	37.0
Sex		
Male	327	52.4
Female	296	47.5
WBC count at diagnosis, $\times 10^3/\mu\text{L}$		
≤ 10,000	357	57.3
> 10,000 < 50,000	266	42.6
CNS involvement at diagnosis		
3	8	1.2
2	23	3.6
Mediastinal involvement at diagnosis	4	0.6
Testicular involvement at diagnosis	0	
Immunophenotyping		
B precursor	554	96.3
T cell	21	3.6
CD10 positive	544	95.4
CD10 negative	26	4.5
DNA index		
< 1.16	180	73.4
≥ 1.16	65	26.5
Cytogenetic tests		
Normal karyotype	127	47.5
Diploidy with structural abnormalities	55	20.5
Numerical abnormalities		
Hypodiploidy	5	1.8
Hyperdiploidy	60	22.4
High hyperdiploidy	20	7.4
Molecular biology tests		
Negative	172	65.9
t(9;22)190	3	1.1
t(9;22)210	0	
t(4;11)	1	0.3
t(1;19)	13	4.9
t(12;21)	72	27.5

Abbreviations: GBTLI, Brazilian Childhood Cooperative Group for ALL Treatment; ALL, acute lymphoblastic leukemia.

resulting in a two-fold increase in the induction mortality rate. On November 23, 2001, PRED was substituted for DEXA, without any modification in the L-asparaginase schedule. Subsequently the induction mortality rate was 3.8% for the low-risk group receiving PRED, comparing with 7.2% on DEXA regimen.

One of the main goals of protocol GBTLI ALL-99 was to decrease the 6% death rate of patients in complete clinical remission registered on the ALL-93 protocol.²⁰ Based on results obtained by the Japanese Children's Cancer and Leukemia Study Group 5811 protocol,¹¹ the GBTLI ALL-99 included an arm to test the intermittent use of IV MTX and intermittent 6-MP during maintenance therapy for LR patients. In the context of the GBTLI ALL-99 protocol, the IV MTX/intermittent 6-MP provided significantly fewer grade 3 and 4 toxicities and a significantly better long-term EFS for boys. Importantly, death

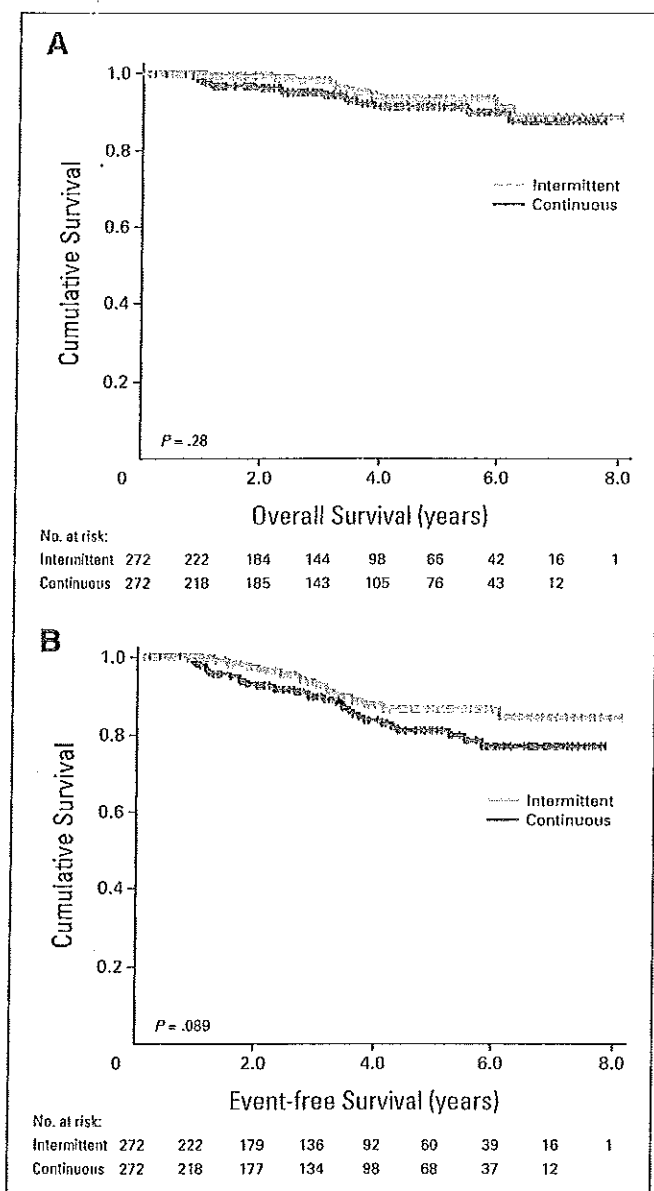


Fig 2. Patients' survival according to the allocated maintenance treatment regimen. (A) Overall survival and (B) event-free survival. Follow-up data after 5 years were presented elsewhere.¹⁵

rate in remission was 2.0% (11 of 547). Eight deaths occurred during the maintenance phase, mainly among patients on continuous regimen (seven in group 1 and one in group 2; $P = .028$). A striking finding was that no chemotherapy dose adjustments were necessary on the IV MTX/intermittent 6-MP regimen, with most courses administered with no or only minor delay. This might have resulted in a better antileukemic activity among patients receiving the intermittent schedule.

Patients treated on the intermittent regimen received during maintenance therapy a cumulative dose of 5,200 mg/m² of MTX, compared with 1,950 mg/m² for patients allocated into group 1. As the total 6-MP dosage was the same for both groups, it is tempting to speculate that higher MTX levels might have contributed to the better EFS rate among patients treated on the intermittent therapy.²¹ Unex-

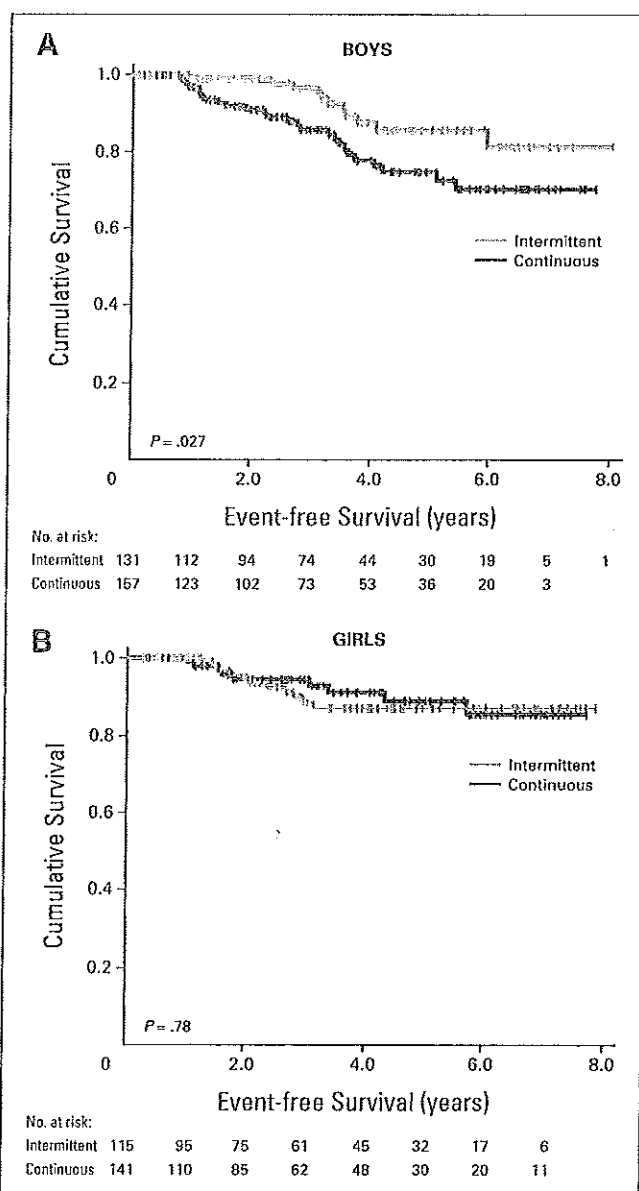


Fig 3. Event-free survival curves for boys and girls grouped according to the maintenance treatment regimen. (A) Boys ($n = 288$); (B) girls ($n = 256$).

pectedly, boys allocated in the continuous regimen had 10% lower EFS compared with those treated according to the intermittent schedule, while no differences were seen among girls. Similar results were found when T-ALL patients were excluded from analysis; hence differences cannot be attributed to the higher incidence of T-ALL among boys. In this study, one possible explanation for this finding is that higher doses of MTX on the intermittent regimen may have targeted occult testicular leukemia.^{22,23} Testicular relapse occurred in one patient in each group, and therefore does not explain the observed difference in EFS. Previous studies have found that most patients with occult testicular leukemia at diagnosis sustain isolated BM relapses.²⁴ Until now there is no definitive explanation for the sex-related difference in ALL outcome.²⁵ Another possibility could be a sex-related difference in MTX clearance that seems to be faster in boys.²⁶⁻²⁸ The

Table 4. Toxicities Registered During Maintenance Therapy (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 2) According to the Allocated Continuous or Intermittent Regimen Groups

Organ Toxicity	Group by Grade									
	1 (n = 226)		2 (n = 237)		P	1 (n = 226)		2 (n = 237)		P
	1	2	1	2		3	4	3	4	
Blood/bone marrow										
Hgb	57	32	29	48		38	23	53	20	
Neutrophils	5	32	1	9	.007	81	137	46	83	
WBC	44	215	39	238		365	99	343	53	
Platelets	19	6	18	6		20	9	33	5	
Total hematologic	125	285	87	301		504	268	475	161	.005
Hepatic	175	172	274	212		238	35	158	8	.002
Renal/genitourinary	156	19	284	42	.002	2	1	3	0	
Infection	246	175	272	147		185	7	193	2	.21
Neurology	44	2	59	5		18	0	6	0	
Hemorrhage	9	2	10	2		1	0	1	0	
Dermatology/skin	58	16	52	6		3	0	3	0	
Electrolytes	7	3	2	1	.027	3	0	1	0	
Gastrointestinal	156	19	284	42		10	2	23	0	
Coagulation	1	0	0	0		0	1	0	0	
Endocrine	1	0	1	0		0	0	1	1	
Constitutional symptoms	4	0	2	1		0	0	1	0	
Cardiovascular	2	0	4	0		0	2	0	0	
Pulmonary	2	0	5	2		0	0	0	0	

Abbreviation: Hgb, hemoglobin.

higher doses of MTX in the intermittent regimen may have counteracted the clearance differences between boys and girls. Our data show that utilizing IV MTX/intermittent 6-MP is more effective than the traditionally continuous way of delivering maintenance therapy for males and is less toxic for all patients. Interestingly, in the previous GBTLI ALL-93, sex had no influence on EFS of low-risk ALL patients.¹²

Finally, it is important to comment on the low incidence of treatment abandonment in this study (0.86%), compared with 3.5% in the former ALL-93 protocol²⁰ and even higher rates (10% to 48.3%) in other medium-income countries.²⁹⁻³¹ Factors that certainly contributed to this success were improvements in housing and transportation, and the free of charge medical care provided in our country in the last two decades.

Future trials for low and medium income countries should avoid drug intensification in the first week of treatment, mainly due to the limited number of available hospital beds. A prephase with corticosteroid for 7 days before the induction therapy would be advisable in order to achieve an improvement in patients' clinical condition. Secondly, the intermittent regimen for maintenance therapy has been proved to be feasible and safe. A decrease in hospital visits translates into benefits for children and their families. Transportation costs are reduced and the child does not miss classes. All these benefits will certainly translate into better treatment adherence. Future trials focusing on reduction of the MTX infusion time without LCV rescue are needed.

In summary, this randomized trial comparing two different maintenance regimens for patients with LR ALL demonstrated that children treated in an IV MTX/intermittent 6-MP schedule had lower severe grades 3 and 4 hepatic and hematologic toxicities and a lower

death rate in remission than those receiving the standard continuous schedule. Boys allocated to the intermittent regimen had significantly better EFS than those receiving the continuous schedule.

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

The author(s) indicated no potential conflicts of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Silvia R. Brandalise, Vitória R. Pinheiro, Waldir V. Pereira, Maria L. Lee, Marcos B. Viana

Provision of study materials or patients: Silvia R. Brandalise, Vitória R. Pinheiro, Simone S. Aguiar, Eduardo I. Matsuda, Rosemary Otubo, José A. Yunes, Waldir V. Pereira, Eny G. Carvalho, Lilian M. Cristofani, Marcelo S. Souza, Maria L. Lee, Jane A. Dobbin, Maria S. Pombo-de-Oliveira, Luiz F. Lopes, Katharina N.T. Melnikoff, Algemir L. Brunetto, Luiz G. Tone, Carlos A. Scrideli, Vera L.L. Morais, Marcos B. Viana

Collection and assembly of data: Silvia R. Brandalise

Data analysis and interpretation: Silvia R. Brandalise, José A. Yunes, Maria S. Pombo-de-Oliveira, Marcos B. Viana

Manuscript writing: Silvia R. Brandalise, José A. Yunes, Marcos B. Viana

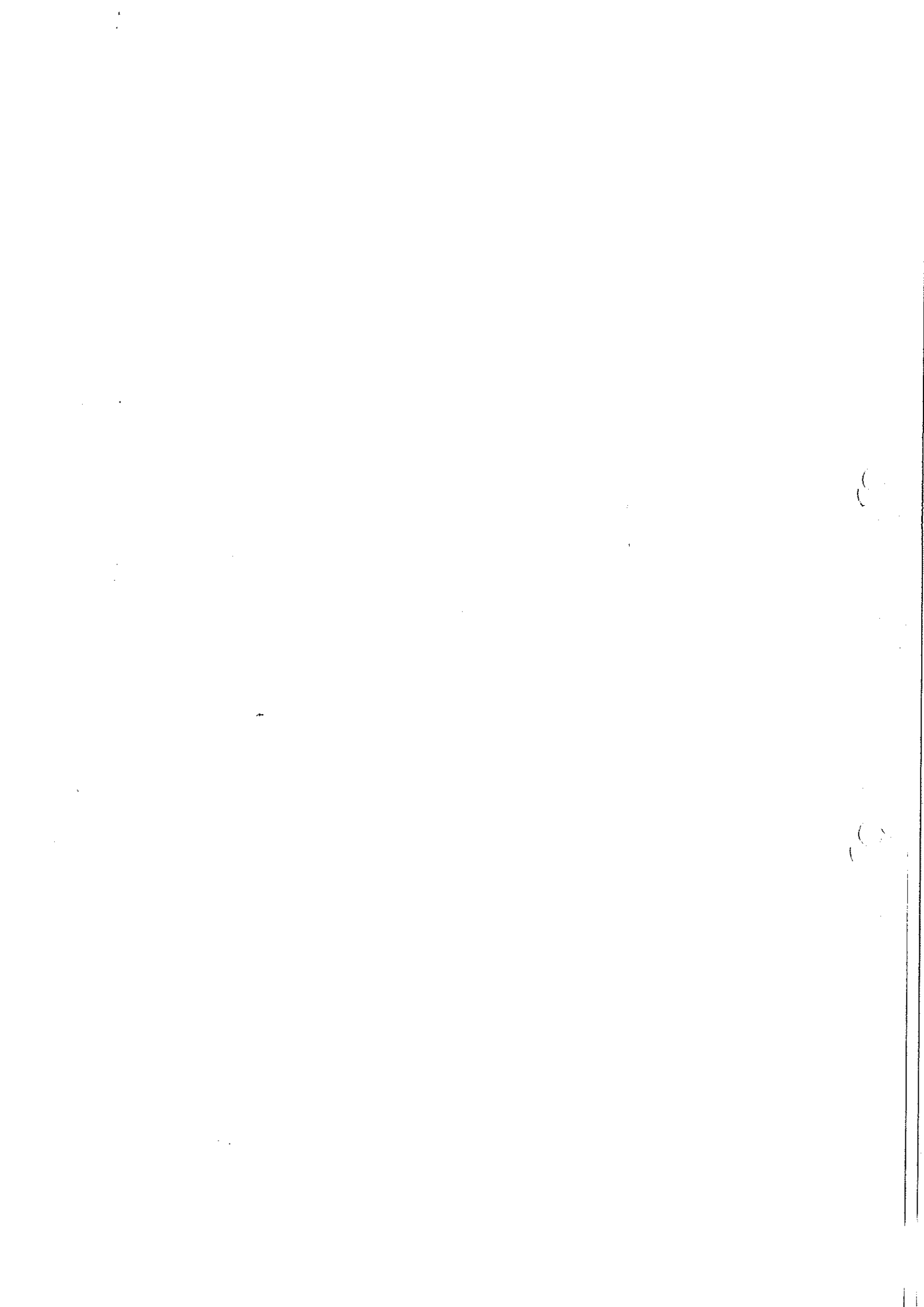
Final approval of manuscript: Silvia R. Brandalise, Vitória R. Pinheiro, Simone S. Aguiar, Eduardo I. Matsuda, Rosemary Otubo, José A. Yunes, Waldir V. Pereira, Eny G. Carvalho, Lilian M. Cristofani, Marcelo S. Souza, Maria L. Lee, Jane A. Dobbin, Maria S. Pombo-de-Oliveira, Luiz F. Lopes, Katharina N.T. Melnikoff, Algemir L. Brunetto, Luiz G. Tone, Carlos A. Scrideli, Vera L.L. Morais, Marcos B. Viana



1. Brandalise SR: Acute lymphoblastic leukemia in children. Presented at the World Congress of the International Society of Hematology, Punta del Este, Uruguay, March 20-24, 2007. *Archivos de Medicina Interna* 29: S92-S95, 2007 (suppl 1)
2. Schrappe M: Evolution of BFM trials for childhood ALL. *Ann Hematol* 83:S121-S123, 2004 (suppl 1)
3. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al: Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Blood* 111:2548-2555, 2008
4. Pui CH, Evans WE: Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 354:166-178, 2006
5. Hunger SP, Sung L, Howard SC: Treatment strategies and regimens of graduated intensity for childhood acute lymphoblastic leukemia in low-income countries: A proposal. *Pediatr Blood Cancer* 52:559-565, 2009
6. Pui CH, Robison LL, Look AT: Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 371:1030-1043, 2008
7. Hunger SP, Winick NJ, Sather HN, et al: Therapy of low-risk subsets of childhood acute lymphoblastic leukemia: When do we say enough? *Pediatr Blood Cancer* 45:876-880, 2005
8. Berkovitch M, Matsui D, Zipursky A, et al: Hepatotoxicity of 6-mercaptopurine in childhood acute lymphocytic leukemia: Pharmacokinetic characteristics. *Med Pediatr Oncol* 26:85-89, 1996
9. Peto J, Eden OB, Lilleyman J, et al: Improvement in treatment for children with acute lymphoblastic leukaemia: The Medical Research Council UKALL trials, 1972-84—Report to the Council by the Working Party on Leukaemia in Childhood. *Lancet* 1:408-411, 1986
10. Rapson NT, Cornbleet MA, Chessells JM, et al: Immunosuppression and serious infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: A comparison of three chemotherapy regimens. *Br J Haematol* 45:41-52, 1980
11. Koizumi S, Fujimoto T, Takeda T, et al: Comparison of intermittent or continuous methotrexate plus 6-mercaptopurine in regimens for standard-risk acute lymphoblastic leukemia in childhood (JCCLSG-S811): The Japanese Children's Cancer and Leukemia Study Group. *Cancer* 61:1292-1300, 1988
12. Brandalise SR: Prognostic value of day 8 peripheral blood response for children with acute lymphocytic leukemia, in Zander AR (ed): *Gene Technology: Stem Cell and Leukemia Research*. Berlin, Germany, Springer-Verlag, 1996, pp 421-428
13. National Cancer Institute: *Common Toxicity Criteria manual version 2.0 edition*. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 1999
14. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958
15. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient: II: Analysis and examples. *Br J Cancer* 35:1-39, 1977
16. Brandalise SR; Brazilian Cooperative Group: Comparison of intermittent versus continuous methotrexate plus 6-MP in maintenance regimen for standard-risk acute lymphoblastic leukemia in children (GBTLI ALL-99). *J Clin Oncol* 25:529s, 2007 (abstr 9512)
17. Antillon F, Baez FL, Barr R, et al: AMOR: A proposed cooperative effort to improve outcomes of childhood cancer in Central America. *Pediatr Blood Cancer* 45:107-110, 2005
18. Barr RD, Sala A, Wiernikowski J, et al: A formulary for pediatric oncology in developing countries. *Pediatr Blood Cancer* 44:433-435, 2005
19. Pedrosa F, Bonilla M, Liu A, et al: Effect of malnutrition at the time of diagnosis on the survival of children treated for cancer in El Salvador and Northern Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol* 22:502-505, 2000
20. Brandalise SR, Viana MB, Loggetto S, et al: Dexamethasone during induction, re-induction and maintenance pulses in low-risk ALL patients (Brazilian Cooperative ALL-93 Protocol: GBTLI ALL-93). *J Clin Oncol* 23:810s, 2005 (suppl; abstr 8543)
21. Matloub Y, Bostrom BC, Hunger SP, et al: Escalating dose intravenous methotrexate without leucovorin rescue during interim maintenance is superior to oral methotrexate for children with standard risk acute lymphoblastic leukemia (SR-ALL): Children's Oncology Group Study 1991. *Blood* 112: 9-10, 2008 (abstr 9)
22. Brecher ML, Weinberg V, Boyett JM, et al: Intermediate dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia resulting in decreased incidence of testicular relapse. *Cancer* 58:1024-1028, 1986
23. Buhner C, Henze G, Hofmann J, et al: Central nervous system relapse prevention in 1165 standard-risk children with acute lymphoblastic leukemia in five BFM trials. *Haematol Blood Transfus* 33:500-503, 1990
24. Miller DR, Leikin SL, Albo VC, et al: The prognostic value of testicular biopsy in childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 8:57-36, 1990
25. Pui CH, Boyett JM, Relling MV, et al: Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 17:818-824, 1999
26. Balis FM, Holcenberg JS, Poplack DG, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate and mercaptopurine in children with lower risk acute lymphoblastic leukemia: A joint Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Branch study. *Blood* 92:3569-3577, 1998
27. Lonnerholm G, Valsecchi MG, De LP, et al: Pharmacokinetics of high-dose methotrexate in infants treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 52:596-601, 2009
28. Wall AM, Gajjar A, Link A, et al: Individualized methotrexate dosing in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 14: 221-225, 2000
29. Bajel A, George B, Mathews V, et al: Treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in India using a BFM protocol. *Pediatr Blood Cancer* 51:621-625, 2008
30. Spinetta JJ, Masera G, Eden T, et al: Refusal, non-compliance, and abandonment of treatment in children and adolescents with cancer: A report of the SIOP Working Committee on Psychosocial Issues in Pediatric Oncology. *Med Pediatr Oncol* 38: 114-117, 2002
31. Tang Y, Xu X, Song H, et al: Long-term outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia treated in China. *Pediatr Blood Cancer* 51:380-386, 2008



ANEXO 17





Clinical Overview of Asparaginase for Injection

Overview of efficacy

Asparaginase for injection contains the enzyme L-asparagine amidohydrolase, type EC-2, derived from *Escherichia coli*. Asparaginase for injection activity is expressed in terms of International Units according to the recommendation of the International Union of Biochemistry. One International Unit of asparaginase is defined as that amount of enzyme required to generate 1 μmol of ammonia per minute at pH 7.3 and 37°C.

Asparaginase for injection is provided as a sterile, white lyophilized plug or powder. Each vial contains 10000 IU of asparaginase.

The mechanism of action of Asparaginase for injection is thought to be based on selective killing of leukemic cells due to depletion of plasma asparagine. Some leukemic cells are unable to synthesize asparagine due to a lack of asparagine synthetase and are dependent on an exogenous source of asparagine for survival. Depletion of asparagine, which results from treatment with the enzyme Asparaginase, kills the leukemic cells. Normal cells, however, are less affected by the depletion due to their ability to synthesize asparagine.

The pharmacological action of asparaginase mainly expressed as depressant effect to some cancers, especially to acute leucemia and malignant lymphoma. Clinical documents indicated that the CR and RR of children with ALL was respectively 57.1% and 85.7%; the CR and RR of adults with ALL was respectively 41.7% and 66.7%; the RR of AML was 57.1%. asparaginase has become the specific medicine of leukemia. It has no marrow suppression effects and no cross-resistance with other anticancer drug.



Asparaginase for injection was evaluated in an open-label, multi-center, single-arm study in which 823 patients less than 16 years of age with previously untreated acute lymphoblastic or acute undifferentiated leukemia received Elspar as a component of multi-agent chemotherapy for induction of first remission. Asparaginase for injection was administered at a dose of 6000 IU/m² intramuscularly 3 times a week for a total of 9 doses.

Of 815 evaluable patients, 758 (93%) achieved a complete remission. In a previous study, in a similar patient population, which utilized an initial induction chemotherapy regimen containing the same agents without Elspar, 429 of 499 (86%) patients achieved a complete remission.

Asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type.

There is no standard salvage regimen for patients with refractory and relapsed extranodal NK/T-cell lymphoma (NKTCL), nasal type. This study was conducted to evaluate the efficacy of Asparaginase-based regimen as a salvage regimen, on refractory and relapsed extranodal NKTCL, nasal type. Between March 1996 and March 2008, 45 patients with refractory and relapsed extranodal NKTCL, nasal type, were studied retrospectively. All patients were treated with Asparaginase-based salvage regimen. Thirty-nine patients also received primary involved-field radiation after Asparaginase-based chemotherapy. The complete response rate, partial response rate, and overall response rate for the whole group were 55.6%, 26.7%, and 82.2%, respectively. Both of 3-year and 5-year overall survival (OS) rates were 66.9%. The major adverse effects of Asparaginase were myelosuppression, liver dysfunction, hyperglycemia, and allergic reaction. In general, the side effects could be tolerated. On univariate analysis, age, the stage of disease, and performance status were found to be prognostic factors influencing OS. On multivariate analysis, the stage of disease and age were independent prognostic factors for OS. Asparaginase-based regimen was obviously effective for the patients with refractory and relapsed extranodal NKTCL, nasal type.



Preliminary study on the safety and pharmacodynamic action of low dose asparaginase

To investigate the safety and therapeutic effect of low dose (1000 U/m^2) asparaginase (L-Asp) in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Six patients were treated with low dose L-Asp after previously suffered severe side effects from standard dose L-Asp ($5000 - 10,000 \text{ U/m}^2$). Twenty-eight blood samples were obtained randomly from 5 of them.

Plasma asparagine concentration was detected by reverse phase-high performance liquid chromatography (RP-HPLC). All the patients treated with low dose L-Asp showed no any toxic symptoms. The plasma asparagine levels in the patients were all above 5 micromol/L except case 4 (4.91 micromol/L) before receiving L-Asp, and were all decreased below 0.5 micromol/L five days after receiving low dose L-Asp, except case 3 (3.70 micromol/L), the results being like that of receiving standard dose L-Asp. In conclusion, low dose L-Asp has definite efficacy for childhood ALL, while avoids serious side effects from standard dose L-Asp.

Research on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of asparaginase during its treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia

To investigate the changes in the activity of Escherichia coli asparaginase (L-asp) and the concentration of asparagines (ASN) in the plasma of the acute lymphoblastic leukemia (ALL) children receiving L-asp containing chemotherapeutic protocol to explore more reasonable usage of L-asp in the treatment of childhood ALL. L-asp containing chemotherapy regimen of VDLP was used, in which L-asp ($10,000 \text{ U/m}^2$) was administered intravenously every other day for 10

doses in 15 children with ALL. A total of 340 peripheral blood samples were collected at scheduled time points during the therapy and plasma L-asp activity (by spectrophotometric assay) and asparagines concentration (by RP-HPLC) were measured. During the administration of L-asp, the plasma L-asp activity was increasing gradually peaked after eight doses and then decreased gradually, while the plasma concentration of asparagines maintained in complete or



nearly complete depletion status. After the therapy courses finished, a plasma L-asp activity above 100 U/L with asparagines almost complete depletion status was lasting for about seven days. The current L-asp containing chemotherapeutic protocols in which L-asp was administered in a dose of 10000/m² intravenously every other day, are efficient enough for the depletion of plasma ASN.

Overview of safety

Use of Asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group.

Asparaginase is a hydrolase that catalyzes the conversion of L-asparagine--an endogenous amino acid necessary for the function of some neoplastic cells, such as lymphoblasts. In most human cells deficiency of L-asparagine can be compensated by alternative synthesis pathway through which L-asparagine is produced from aspartic acid and glutamine by asparagine synthetase. Depletion of L-asparagine from plasma by Asparaginase results in inhibition of RNA and DNA synthesis with the subsequent blastic cell apoptosis. Owing to the unique anti-cancer mechanism of action, Asparaginase has been introduced to the multi drug chemotherapy in children and adults with acute lymphoblastic leukemia, which has contributed to significant improvement of therapy outcomes and to achieve complete remission in about 90% of patients. Notwithstanding its high therapeutic efficacy, Asparaginase can increase the risk of thrombosis. Inhibition of protein synthesis causes most complications observed during treatment with a native and pegylated form of Asparaginase, including impaired functions of liver, kidneys or central nervous system. Thrombotic events occur as a result of inhibited synthesis of anticoagulant proteins (mainly antithrombin).



Toxicity of Asparaginase in children with advanced leukemia

Side effects related to asparaginase therapy, alone and combined with vincristine and prednisone, in 105 acute leukemia patients are described. Three different schedules were used, 2 of which involved simultaneous administration of vincristine and prednisone. Treatment was temporarily interrupted because of toxicity in 14 patients, and permanently discontinued in an additional 31. In 13 patients, this occurred before 10 doses of Asparaginase were given, while in the remaining 18 patients, therapy was stopped after remission was attained. The major toxicities were pancreatitis (fatal in 4 patients), hypersensitivity reactions, disturbances of liver function (fatal in 2 patients), and clinical and laboratory manifestations of central nervous system (CNS) dysfunction. Diabetic ketoacidosis was encountered in 2 patients and was fatal in one. Severe leukopenia ascribed to Asparaginase occurred in 2 patients, in one of whom it was the contributory cause of death. Toxicity was not clearly different with any of the 3 treatment schedules. Most of the patients with only laboratory evidence of toxicity had no associated clinical manifestations, and this did not appear to decrease the likelihood of obtaining a remission.

Tolerance evaluation of Asparaginase loaded in red blood cells.

A pilot clinical study was conducted to evaluate the toxicity of a single dose of Asparaginase loaded in red blood cells (RBCs). Thirteen patients received a single dose of Asparaginase in the range 30-200 i.u.kg-1. The enzyme was loaded in one autologous blood unit using a lysis-resealing process. A control population of 33 patients receiving Asparaginase intravenously were tested in parallel. IgG, IgM and IgE class anti-Asparaginase antibodies were detected using specific radioimmunoassays. Asparaginase pharmacodynamic parameters may be greatly improved by administration of the drug after internalisation in RBCs as compared to intravenous injection of free drug. The drug elimination was prolonged and similar to that of circulating carrier. After one injection of 30 i.u.kg-1, plasma L-asparagine was eliminated in 10 days and this was extended to 50 days for 150-200 i.u.kg-1. The drug was well tolerated and only transient



variations were observed for some of the biological parameters measured. We did not reach the maximum tolerable dose (MTD) of Asparaginase loaded in RBCs. No significant clinical toxicity was detected. In particular, no immune adverse effects were observed.

Fatal liver failure in an adult patient with acute lymphoblastic leukemia following treatment with Asparaginase.

Asparaginase is commonly used in combination chemotherapy of both pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia. The majority of adverse effects are hypersensitivity reactions, but serious liver injury may also occur. It has been shown that treatment with Asparaginase can be associated mainly with macrovesicular hepatic steatosis which may be accompanied by alterations in lipid metabolism. So far, the mechanism for liver injury associated with Asparaginase is not known. We report here an adult patient who developed mixed liver injury and predominantly microvesicular hepatic steatosis while being treated with Asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. The patient developed liver failure and died due to multiorgan failure. Both impaired liver mitochondrial function and alterations in very-low-density lipoprotein metabolism and secretion are discussed as two possible mechanisms explaining the findings observed in this patient.

Side effects of Asparaginase during therapies for remission induction and maintenance in children with acute lymphocytic leukemia

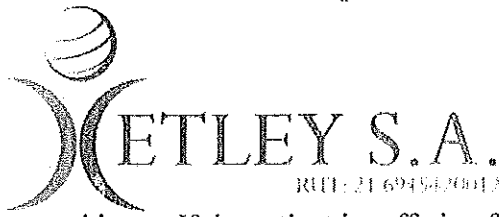
To investigate the possible side effects of Asparaginase (L-ASP) in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and to explore the correlation of these side effects at different therapeutic stages by means of retrospective analysis, so as to reduce the incidence of side effects and improve the safety of chemotherapy and the long-term survival of patients. The probability and severity of side effects related to use of L-ASP in 38 cases of ALL during remission induction therapy (VDLDex regimen) and 40 cases of ALL during maintenance

intensive therapy (VMLDex regimen) were compared. The results showed that allergic response, diabetes and drug-induced liver disease happened more frequently during maintenance therapy than during remission induction therapy, while defibrination, abnormal hemagglutinin, acute pancreatitis, hypoproteinemia, gastrointestinal reaction and infectious shock were observed more during remission induction therapy than those at maintenance therapy. In conclusion, the L-ASP showed some side effects especially for the patients during the remission induction therapy which should be paid enough attention. The regular and comprehensive monitoring can effectively reduce and avoid the side effects of L-ASP, to improve the safety of chemotherapy.

Adverse reactions

The adverse effects of adult are more than that of children.

The common adverse reactions are allergic response, hepatic lesion, pancreatitis, decreased food appetite and reduction of blood coagulation factor V, VII, VIII, IX and Fibrinogen. The main manifestations of allergic response are anhelation, articular pain, rash and facial edema. The patient with serious reaction may be distress of respiratory, circulatory collapse and even causing death. When administrating Asparaginase to children with advanced stage of leukemia, the incidence rate of mild allergic reaction is a little higher, but it is reported that the incidence rate of serious allergic reaction is lower than that by intravenous injection. Allergic reaction is easy to occur on the person with multiple and repeated injection. There was a patient whose cutantest result was negative but suffered the allergic reaction. There were some patients with allergic physique who occasionally suffered allergic reaction even being administrated the cutantest dose of Asparaginase. Hepatic lesion usually occurs in 2 weeks after the start of therapy, maybe including many kinds of abnormal liver function, such as increase of serum alanine aminotransferase [ALT (SGPT)], aspartate aminotransferase [AST (SGOT)] and bilirubin, and decrease of seralbumin. There was a patient who was proved suffering fatty liver lesion by liver



biopsy. If the patient is suffering from gravis upper abdominal pain along with nausea and vomit, it should be cautious occurring acute pancreatitis. It should be noted that fulminant pancreatitis is very danger and even maybe cause death. Other manifestations included nausea, vomit and diarrhea.

The uncommon adverse reactions are blood glucose elevation, hyperuricemia, ardent fever and nervous system abnormality. The patients with high blood glucose elevation have the symptom of urorrhagia, polydipsia and thirsty, whose osmotic pressure of plasma maybe increased but the concentration of blood ketone is normal. The symptom of hyperglycaemia will remit or disappeared when stopping the administration of Asparaginase, or administrating certain quantity of insulin and fluid infusion. But some patients with serious symptom may cause death. Hyperuricacidemia usually appears at the beginning of therapy because a large quantity of cancer cells are destroyed rapidly, and the decomposition of released nucleate resulted the increasing of acidum uricum. In case of serious symptom, the urate nephropathy and renal failure may occur. The manifestations of nervous system abnormalities are drowsiness, consciousness abaissement, mental disorder, agitation, illusion and occasional Parkinson's syndrome. Other manifestations includ white blood cell decrease, immunodepression and buccal cavity.

The rare adverse reactions are hypofibrinogenemia, bleeding due to the decrease of blood coagulation factor, hypolipaemia, intracranial hemorrhage or throm, lower limb vein thrombus and bone marrow depression. The decrease of blood coagulation factor is relative with the inhibition of this drug to protein.

Other reactions: blood ammonia increase, alopecie, platelet-reduction and anaemia.

The appearance of adverse reaction should be paid high attention and the character of adverse reaction should be analyzed carefully. If there is any symptom may result in serious consequence, Asparaginase should be stopped immediately and relevant treatment should be conducted according to the symptom. The critical symptom should be rescued actively.



Contraindications

Asparaginase for injection contraindicated as the following:

History of anaphylaxis or positive in the skin test of Asparaginase.

History of pancreatitis or present pancreatitis.

Patients with severe infection caused by chicken pox or shingles.

Precautions

- Cross allergy occasionally occurs between Asparaginase from E coli and from Erwinia carotora.

- Interference to diagnosis

Thyroid function test

In 2 days after the first administration of Asparaginase, the concentration of thyroid binding protein will decreased and returned to normal 4 weeks later of the last administration of Asparaginase.

Concentration of blood ammonia and urea nitrogen may be increased because of the decomposition of Asparamide.

Concentration of blood glucose, blood uric acid and acidum uricum in urine may be increased.

In the first 3 weeks of administration, partial thromboplastin time, prothrombin time and thrombin time may be prolonged and the blood platelets count may be increased.

The concentration of plasma fibrinogen, antithrombase, plasminogen and seralbumin of patients may be decreased because of the inhibition of Asparaginase to the synthesis of plasma protein.

If there is liver function disorder, it indicates hepatotoxicity and hepatic lesion.

Concentration of serum calcium may be decreased.

- Be cautious in the following situation:

Diabetes; Gout or history of urate calculus; Hepatic inadequacy and infection; Patients who have been treated with cytotoxicity drugs and radiotherapy.



- The following items should be followed up before and during therapy: Peripheral blood cell counting, plasma coagulation factors, blood glucose, serum amylase, blood uric acid, liver function, renal function, bone marrow analysis, serum calcium and function of central nervous system.

- Because Asparaginase can inhibit the immunologic function of patient further and enhance the proliferation ability, toxicity and adverse reaction of inoculated virus, the patient is not suitable to receive inoculation of live virus vaccine within 3 months after the administration of Asparaginase, and the time of oral polio vaccine should be delayed.

- Administration instruction:

The patient should be in hospital and receive the therapy under the direction of the doctor who has experience on tumor chemotherapy. The available rescue instruments and the anti-anaphylaxis drugs including Adnephirin, Antihistamine drug and steroid for intravenous injection, such as decaesadril should be prepared before each administration.

Cutantest should be conducted to the patient who is administrated Asparaginase for the first time, or has stopped the administration for one week or more than one week. The drug solution for cutantest can be prepared as follow: add 5 ml of WFI or NaCl injection into the vial to dissolve the Asparaginase of 10000 IU, take 0.1 ml (2000 IU/ml) and inject into another vial with 9.9 ml dilute solution to get the drug solution for cutantest with concentration of 20 IU/ml. Take 0.1 ml the drug solution (about 2.0 IU/ml) to conduct the cutantest and observe at least 1 hour. If there is red spot and wheal, it can be considered as positive reaction, only the patient whose reaction is negative can receive the administration of Asparaginase.

Administrate adequate fluid via vein, alkalify urine and apulonga orally to prevent hyperuricacidemia and urate nephropathy for the patient with leukemia and lymphoma..

Asparaginase is not suitable to be used as maintain therapy for the patients with Acute lymphocytic leukemia after release, because of the resistance of this drug.



Asparaginase can be administered by via intravenous drip, intravenous injection and intramuscular injection. Before intravenous injection, Asparaginase should be diluted with sterile WFI or NaCl injection, 5 ml per 10,000 IU. When administering via intravenous injection, Asparaginase should be injected via the side tube of the administration of NaCl injection and Glucose injection, and the time for intravenous injection should not be shorter than 0.5 hour. When administering via intravenous drip, Asparaginase should be firstly diluted by isotonic solution, such as NaCl injection or 5 % Glucose injection, then add into the diluted solution into NaCl injection or 5 % Glucose injection for administration.

When administering via intramuscular injection, add 2 ml NaCl injection into the vial of 10,000 IU Asparaginase to dilute the drug firstly, the volume of each injection site should not be more than 2 ml.

The diluted solution should be clear and be used within 8 hours after dilution when administered either by intravenous injection or intramuscular injection.

Pregnant and lactating woman

Because the potential action of teratogenic, mutagenesis and secondary carcinoma causing of asparaginase can not be excluded, so the pregnant should avoid using it in the first 3 months. Considering the harm to baby of this drug, the lactating woman should stop breastfeeding during treatment.

Drug interactions

When Asparaginase was administered with Prednisone, or Adrenocorticotropin, or Vincristine, it can increase the effect of hyperglycemia caused by Asparaginase and may increase the risk of neuropathy and erythropoiesis disorder. But it was reported that the toxicity was lower if administering Prednisone, Adrenocorticotropin and Vincristine before Asparaginase than using Asparaginase first or using at the same time.



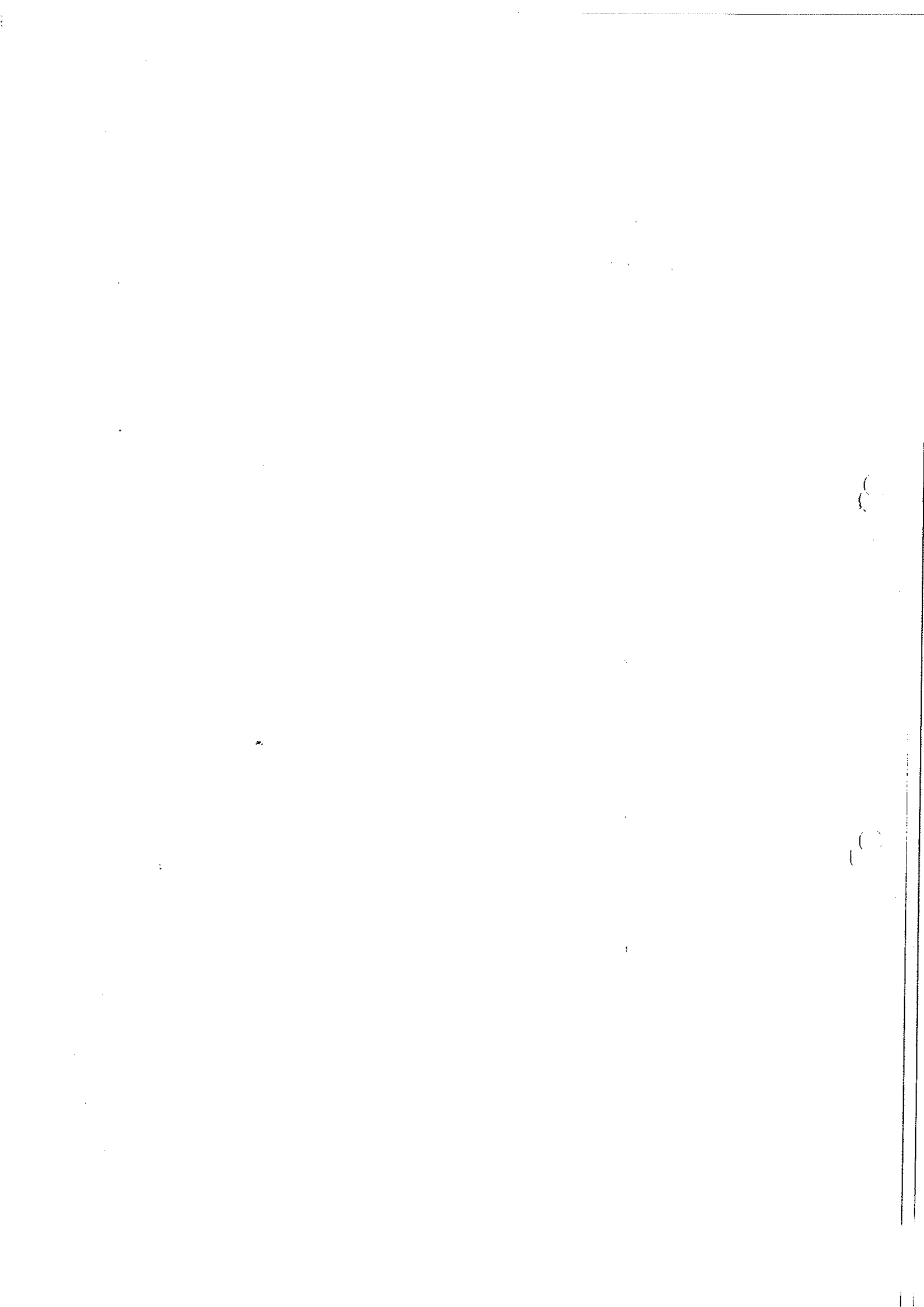
Asparaginase can increase the serum uric acid concentration. When it was administrated together with antipodagrics, such as Apulonga, Colchicine and Sulfinpyrazone, the dose of antipodagrics should be adjusted to control Hyperuricemia and Arthrolithiasis. Apulonga is often used because it can prevent or reverse the Hyperuricemia caused by Asparaginase.

The diabetic patient should pay more attention to adjust the dose of oral antidiabetic drug and insulin when using or even after the administration of Asparaginase.

When Asparaginase is administrated together with Azathioprine, Chlorambucil, Cyclophosphamide, Ciclosporin, Mercaptopurine, Monoclonal antibody CD3, or radiation therapy, it can increase the clinical effect of this drug. Hence it should be considered to decreasing the dose of chemotherapeutics, immune depressant and radiation therapy.

When Asparaginase is administrated together with Methotrexate, the anti-cancer effect of Methotrexate can be intercepted by inhibiting the replication of cell. Some researches showed that it can avoid inhibiting the anticancer effect of Methotrexate and reduce the adverse reaction of Methotrexate on gastrointestinal tract and hematological system when administrating Asparaginase 9-10 days before Methotrexate or within 24 hours after Methotrexate.

ANEXO 18



Clinical Overview of Asparaginase for Injection

Overview of efficacy

Asparaginase for injection contains the enzyme L-asparagine amidohydrolase, type EC-2, derived from *Escherichia coli*. Asparaginase for injection activity is expressed in terms of International Units according to the recommendation of the International Union of Biochemistry. One International Unit of asparaginase is defined as that amount of enzyme required to generate 1 μmol of ammonia per minute at pH 7.3 and 37°C.

Asparaginase for injection is provided as a sterile, white lyophilized plug or powder. Each vial contains 10000 IU of asparaginase.

The mechanism of action of Asparaginase for injection is thought to be based on selective killing of leukemic cells due to depletion of plasma asparagine. Some leukemic cells are unable to synthesize asparagine due to a lack of asparagine synthetase and are dependent on an exogenous source of asparagine for survival. Depletion of asparagine, which results from treatment with the enzyme Asparaginase, kills the leukemic cells. Normal cells, however, are less affected by the depletion due to their ability to synthesize asparagine.

The pharmacological action of asparaginase mainly expressed as depressant effect to some cancers, especially to acute leucemia and malignant lymphoma. Clinical documents indicated that the CR and RR of children with ALL was respectively 57.1% and 85.7%; the CR and RR of adults with ALL was respectively 41.7% and 66.7%; the RR of AML was 57.1%. asparaginase has become the specific medicine of leukemia. It has no marrow suppression effects and no cross-resistance with other anticancer drug.

Asparaginase for injection was evaluated in an open-label, multi-center, single-arm study in which 823 patients less than 16 years of age with previously untreated acute lymphoblastic or acute undifferentiated leukemia received Elspar as a component of multi-agent chemotherapy for



induction of first remission. Asparaginase for injection was administered at a dose of 6000 IU/m² intramuscularly 3 times a week for a total of 9 doses.

Of 815 evaluable patients, 758 (93%) achieved a complete remission. In a previous study, in a similar patient population, which utilized an initial induction chemotherapy regimen containing the same agents without Elspar, 429 of 499 (86%) patients achieved a complete remission.

Asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type.

There is no standard salvage regimen for patients with refractory and relapsed extranodal NK/T-cell lymphoma (NKTCL), nasal type. This study was conducted to evaluate the efficacy of Asparaginase-based regimen as a salvage regimen, on refractory and relapsed extranodal NKTCL, nasal type. Between March 1996 and March 2008, 45 patients with refractory and relapsed extranodal NKTCL, nasal type, were studied retrospectively. All patients were treated with Asparaginase-based salvage regimen. Thirty-nine patients also received primary involved-field radiation after Asparaginase-based chemotherapy. The complete response rate, partial response rate, and overall response rate for the whole group were 55.6%, 26.7%, and 82.2%, respectively. Both of 3-year and 5-year overall survival (OS) rates were 66.9%. The major adverse effects of Asparaginase were myelosuppression, liver dysfunction, hyperglycemia, and allergic reaction. In general, the side effects could be tolerated. On univariate analysis, age, the stage of disease, and performance status were found to be prognostic factors influencing OS. On multivariate analysis, the stage of disease and age were independent prognostic factors for OS. Asparaginase-based regimen was obviously effective for the patients with refractory and relapsed extranodal NKTCL, nasal type.

Preliminary study on the safety and pharmacodynamic action of low dose asparaginase

To investigate the safety and therapeutic effect of low dose (1000 U/m²) asparaginase (L-Asp) in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Six patients were treated with low dose L-Asp after previously suffered severe side effects from standard dose L-Asp (5000 - 10,000 U/m²). Twenty-eight blood samples were obtained randomly from 5 of them.



Plasma asparagine concentration was detected by reverse phase-high performance liquid chromatography (RP-HPLC). All the patients treated with low dose L-Asp showed no any toxic symptoms. The plasma asparagine levels in the patients were all above 5 micromol/L except case 4 (4.91 micromol/L) before receiving L-Asp, and were all decreased below 0.5 micromol/L five days after receiving low dose L-Asp, except case 3 (3.70 micromol/L), the results being like that of receiving standard dose L-Asp. In conclusion, low dose L-Asp has definite efficacy for childhood ALL, while avoids serious side effects from standard dose L-Asp.

Research on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of asparaginase during its treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia

To investigate the changes in the activity of Escherichia coli asparaginase (L-asp) and the concentration of asparagines (ASN) in the plasma of the acute lymphoblastic leukemia (ALL) children receiving L-asp containing chemotherapeutic protocol to explore more reasonable usage of L-asp in the treatment of childhood ALL. L-asp containing chemotherapy regimen of VDLP was used, in which L-asp ($10,000 \text{ U/m}^2$) was administered intravenously every other day for 10 doses in 15 children with ALL. A total of 340 peripheral blood samples were collected at scheduled time points during the therapy and plasma L-asp activity (by spectrophotometric assay) and asparagines concentration (by RP-HPLC) were measured. During the administration of L-asp, the plasma L-asp activity was increasing gradually peaked after eight doses and then decreased gradually, while the plasma concentration of asparagines maintained in complete or nearly complete depletion status. After the therapy courses finished, a plasma L-asp activity above 100 U/L with asparagines almost complete depletion status was lasting for about seven days. The current L-asp containing chemotherapeutic protocols in which L-asp was administered in a dose of $10000/\text{m}^2$ intravenously every other day, are efficient enough for the depletion of plasma ASN.

Overview of safety

Use of Asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult



Leukemia Group.

Asparaginase is a hydrolase that catalyzes the conversion of L-asparagine--an endogenous amino acid necessary for the function of some neoplastic cells, such as lymphoblasts. In most human cells deficiency of L-asparagine can be compensated by alternative synthesis pathway through which L-asparagine is produced from aspartic acid and glutamine by asparagine synthetase. Depletion of L-asparagine from plasma by Asparaginase results in inhibition of RNA and DNA synthesis with the subsequent blastic cell apoptosis. Owing to the unique anti-cancer mechanism of action, Asparaginase has been introduced to the multi drug chemotherapy in children and adults with acute lymphoblastic leukemia, which has contributed to significant improvement of therapy outcomes and to achieve complete remission in about 90% of patients. Notwithstanding its high therapeutic efficacy, Asparaginase can increase the risk of thrombosis. Inhibition of protein synthesis causes most complications observed during treatment with a native and pegylated form of Asparaginase, including impaired functions of liver, kidneys or central nervous system. Thrombotic events occur as a result of inhibited synthesis of anticoagulant proteins (mainly antithrombin).

Toxicity of Asparaginase in children with advanced leukemia

Side effects related to asparaginase therapy, alone and combined with vincristine and prednisone, in 105 acute leukemia patients are described. Three different schedules were used, 2 of which involved simultaneous administration of vincristine and prednisone. Treatment was temporarily interrupted because of toxicity in 14 patients, and permanently discontinued in an additional 31. In 13 patients, this occurred before 10 doses of Asparaginase were given, while in the remaining 18 patients, therapy was stopped after remission was attained. The major toxicities were pancreatitis (fatal in 4 patients), hypersensitivity reactions, disturbances of liver function (fatal in 2 patients), and clinical and laboratory manifestations of central nervous system (CNS) dysfunction. Diabetic ketoacidosis was encountered in 2 patients and was fatal in one. Severe leukopenia ascribed to Asparaginase occurred in 2 patients, in one of whom it was the contributory cause of death. Toxicity was not clearly different with any of the 3 treatment schedules. Most of the patients with only laboratory evidence of toxicity had no associated



clinical manifestations, and this did not appear to decrease the likelihood of obtaining a remission.

Tolerance evaluation of Asparaginase loaded in red blood cells.

A pilot clinical study was conducted to evaluate the toxicity of a single dose of Asparaginase loaded in red blood cells (RBCs). Thirteen patients received a single dose of Asparaginase in the range 30-200 i.u.kg⁻¹. The enzyme was loaded in one autologous blood unit using a lysis-resealing process. A control population of 33 patients receiving Asparaginase intravenously were tested in parallel. IgG, IgM and IgE class anti-Asparaginase antibodies were detected using specific radioimmunoassays. Asparaginase pharmacodynamic parameters may be greatly improved by administration of the drug after internalisation in RBCs as compared to intravenous injection of free drug. The drug elimination was prolonged and similar to that of circulating carrier. After one injection of 30 i.u.kg⁻¹, plasma L-asparagine was eliminated in 10 days and this was extended to 50 days for 150-200 i.u.kg⁻¹. The drug was well tolerated and only transient variations were observed for some of the biological parameters measured. We did not reach the maximum tolerable dose (MTD) of Asparaginase loaded in RBCs. No significant clinical toxicity was detected. In particular, no immune adverse effects were observed.

Fatal liver failure in an adult patient with acute lymphoblastic leukemia following treatment with Asparaginase.

Asparaginase is commonly used in combination chemotherapy of both pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia. The majority of adverse effects are hypersensitivity reactions, but serious liver injury may also occur. It has been shown that treatment with Asparaginase can be associated mainly with macrovesicular hepatic steatosis which may be accompanied by alterations in lipid metabolism. So far, the mechanism for liver injury associated with Asparaginase is not known. We report here an adult patient who developed mixed liver injury and predominantly microvesicular hepatic steatosis while being treated with Asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. The patient developed liver failure and died due to multiorgan failure. Both impaired liver mitochondrial function and alterations in very-low-density lipoprotein



metabolism and secretion are discussed as two possible mechanisms explaining the findings observed in this patient.

Side effects of Asparaginase during therapies for remission induction and maintenance in children with acute lymphocytic leukemia

To investigate the possible side effects of Asparaginase (L-ASP) in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and to explore the correlation of these side effects at different therapeutic stages by means of retrospective analysis, so as to reduce the incidence of side effects and improve the safety of chemotherapy and the long-term survival of patients. The probability and severity of side effects related to use of L-ASP in 38 cases of ALL during remission induction therapy (VDLDex regimen) and 40 cases of ALL during maintenance intensive therapy (VMLDex regimen) were compared. The results showed that allergic response, diabetes and drug-induced liver disease happened more frequently during maintenance therapy than during remission induction therapy, while defibrination, abnormal hemagglutinin, acute pancreatitis, hypoproteinemia, gastrointestinal reaction and infectious shock were observed more during remission induction therapy than those at maintenance therapy. In conclusion, the L-ASP showed some side effects especially for the patients during the remission induction therapy which should be paid enough attention. The regular and comprehensive monitoring can effectively reduce and avoid the side effects of L-ASP, to improve the safety of chemotherapy.

Adverse reactions

The adverse effects of adult are more than that of children.

The common adverse reactions are allergic response, hepatic lesion, pancreatitis, decreased food appetite and reduction of blood coagulation factor V, VII, VIII, IX and Fibrinogen. The main manifestations of allergic response are anhelation, articular pain, rash and facial edema. The patient with serious reaction may be distress of respiratory, circulatory collapse and even causing death. When administrating Asparaginase to children with advanced stage of leukemia, the incidence rate of mild allergic reaction is a little higher, but it is reported that the incidence rate of serious allergic reaction is lower than that by intravenous injection. Allergic reaction is easy to



occur on the person with multiple and repeated injection. There was a patient whose cutantest result was negative but suffered the allergic reaction. There were some patients with allergic physique who occasionally suffered allergic reaction even being administrated the cutantest dose of Asparaginase. Hepatic lesion usually occurs in 2 weeks after the start of therapy, maybe including many kinds of abnormal liver function, such as increase of serum alanine aminotransferase [ALT (SGPT)], aspartate aminotransferase [AST (SGOT)] and bilirubin, and decrease of seralbumin. There was a patient who was proved suffering fatty liver lesion by liver biopsy. If the patient is suffering from gravis upper abdominal pain along with nausea and vomit, it should be cautious occurring acute pancreatitis. It should be noted that fulminant pancreatitis is very danger and even maybe cause death. Other manifestations included nausea, vomit and diarrhea.

The uncommon adverse reactions are blood glucose elevation, hyperuricemia, ardent fever and nervous system abnormality. The patients with high blood glucose elevation have the symptom of urorrhagia, polydipsia and thirsty, whose osmotic pressure of plasma maybe increased but the concentration of blood ketone is normal. The symptom of hyperglycaemia will remit or disappeared when stopping the administration of Asparaginase, or administrating certain quantity of insulin and fluid infusion. But some patients with serious symptom may cause death. Hyperuricacidemia usually appears at the beginning of therapy because a large quantity of cancer cells are destroyed rapidly, and the decomposition of released nucleate resulted the increasing of acidum uricum. In case of serious symptom, the urate nephropathy and renal failure may occur. The manifestations of nervous system abnormalities are drowsiness, consciousness abaissement, mental disorder, agitation, illusion and occasional Parkinson's syndrome. Other manifestations includ white blood cell decrease, immunodepression and buccal cavity.

The rare adverse reactions are hypofibrinogenemia, bleeding due to the decrease of blood coagulation factor, hypolipaemia, intracranial hemorrhage or throm, lower limb vein thrombus and bone marrow depression. The decrease of blood coagulation factor is relative with the inhibition of this drug to protein.



Other reactions: blood ammonia increase, alopecia, platelet-reduction and anaemia.

The appearance of adverse reaction should be paid high attention and the character of adverse reaction should be analyzed carefully. If there is any symptom may result in serious consequence, Asparaginase should be stopped immediately and relevant treatment should be conducted according to the symptom. The critical symptom should be rescued actively.

Contraindications

Asparaginase for injection contraindicated as the following:

History of anaphylaxis or positive in the skin test of Asparaginase.

History of pancreatitis or present pancreatitis.

Patients with severe infection caused by chicken pox or shingles.

Precautions

- Cross allergy occasionally occurs between Asparaginase from E coli and from Erwinia carotora.

- Interference to diagnosis

Thyroid function test

In 2 days after the first administration of Asparaginase, the concentration of thyroid binding protein will decreased and returned to normal 4 weeks later of the last administration of Asparaginase.

Concentration of blood ammonia and urea nitrogen may be increased because of the decomposition of Asparamide.

Concentration of blood glucose, blood uric acid and acidum uricum in urine may be increased.

In the first 3 weeks of administration, partial thromboplastin time, prothrombin time and thrombin time may be prolonged and the blood platelets count may be increased.

The concentration of plasma fibrinogen, antithrombase, plasminogen and serumalbumin of patients



may be decreased because of the inhibition of Asparaginase to the synthesis of plasma protein.

If there is liver function disorder, it indicates hepatotoxicity and hepatic lesion.

Concentration of serum calcium may be decreased.

- Be cautious in the following situation:

Diabetes; Gout or history of urate calculus; Hepatic inadequacy and infection; Patients who have been treated with cytotoxicity drugs and radiotherapy.

- The following items should be followed up before and during therapy: Peripheral blood cell counting, plasma coagulation factors, blood glucose, serum amylase, blood uric acid, liver function, renal function, bone marrow analysis, serum calcium and function of central nervous system.

- Because Asparaginase can inhibit the immunologic function of patient further and enhance the proliferation ability, toxicity and adverse reaction of inoculated virus, the patient is not suitable to receive inoculation of live virus vaccine within 3 months after the administration of Asparaginase, and the time of oral polio vaccine should be delayed.

- Administration instruction:

The patient should be in hospital and receive the therapy under the direction of the doctor who has experience on tumor chemotherapy. The available rescue instruments and the anti-anaphylaxis drugs including Adnephrin, Antihistamine drug and steroid for intravenous injection, such as decaesadriol should be prepared before each administration.

Cutantest should be conducted to the patient who is administrated Asparaginase for the first time, or has stopped the administration for one week or more than one week. The drug solution for cutantest can be prepared as follow: add 5 ml of WFI or NaCl injection into the vial to dissolve the Asparaginase of 10000 IU, take 0.1 ml (2000 IU/ml) and inject into another vial with 9.9 ml dilute solution to get the drug solution for cutantest with concentration of 20 IU/ml. Take 0.1 ml the drug solution (about 2.0 IU/ml) to conduct the cutantest and observe at least 1 hour. If there is



red spot and wheal, it can be considered as positive reaction, only the patient whose reaction is negative can receive the administration of Asparaginase.

Administrate adequate fluid via vein, alkalify urine and apulonga orally to prevent hyperuricacidemia and urate nephropathy for the patient with leucemia and lymphoma..

Asparaginase is not suitable to be used as maintain therapy for the patients with Acute lymphocytic leukemia after release, because of the resistance of this drug.

Asparaginase can be administrated by via intravenous drip, intravenous injection and intramuscular injection. Before intravenous injection, Asparaginase should be diluted with sterile WFI or NaCl injection, 5 ml per 10,000 IU. When administrating via intravenous injection, Asparaginase should be injected via the side tube of the administration of NaCl injection and Glucose injection, and the time for intravenous injection should not be shorter than 0.5 hour. When administrating via intravenous drip, Asparaginase should be firstly diluted by isotonic solution, such as NaCl injection or 5 % Glucose injection, then add into the diluted solution into NaCl injection or 5 % Glucose injection for administration.

When administrating via intramuscular injection, add 2 ml NaCl injection into the vial of 10,000 IU Asparaginase to dilute the drug firstly, the volume of each injection site should not be more than 2 ml.

The diluted solution should be clear and be used within 8 hours after dilution when administrated ether by intravenous injection or intramuscular injection.

Pregnant and lactating woman

Because the potential action of teratogenic, mutagenesis and secondary carcinoma causing of asparaginase can not be excluded, so the pregnant should avoid using it in the first 3 months. Considering the harm to baby of this drug, the locating woman should stop breastfeeding during treatment.

Drug interactions

When Asparaginase was administrated with Prednisone, or Adrenocorticotropin, or Vincristine, it can increase the effect of hyperglycemia caused by Asparaginase and may increase the risk of neuropathy and erythropoiesis disorder. But it was reported that the toxicity was lower if administrating Prednisone, Adrenocorticotropin and Vincristine before Asparaginase than using Asparaginase first or using at the same time.

Asparaginase can increase the serum uric acid concentration. When it was administrated together with antipodagrics, such as Apulonga, Colchicine and Sulfipyrazone, the dose of antipodagrics should be adjusted to control Hyperuricemia and Arthrolithiasis. Apulonga is often used because it can prevent or reverse the Hyperuricemia caused by Asparaginase.

The diabetic patient should pay more attention to adjust the dose of oral antidiabetic drug and insulin when using or even after the administration of Asparaginase.

When Asparaginase is administrated together with Azathioprine, Chlorambucil, Cyclophosphamide, Ciclosporin, Mercaptopurine, Monoclonal antibody CD3, or radiation therapy, it can increase the clinical effect of this drug. Hence it should be considered to decreasing the dose of chemotherapeutics, immune depressant and radiation therapy.

When Asparaginase is administrated together with Methotrexate, the anti cancer effect of Methotrexate can be intercepted by inhibiting the replication of cell. Some researches showed that it can avoid inhibiting the anticancer effect of Methotrexate and reduce the adverse reaction of Methotrexate on gastrointestinal tract and hematological system when administrating Asparaginase 9-10 days before Methotrexate or within 24 hours after Methotrexate.



List of Reference Literatures:

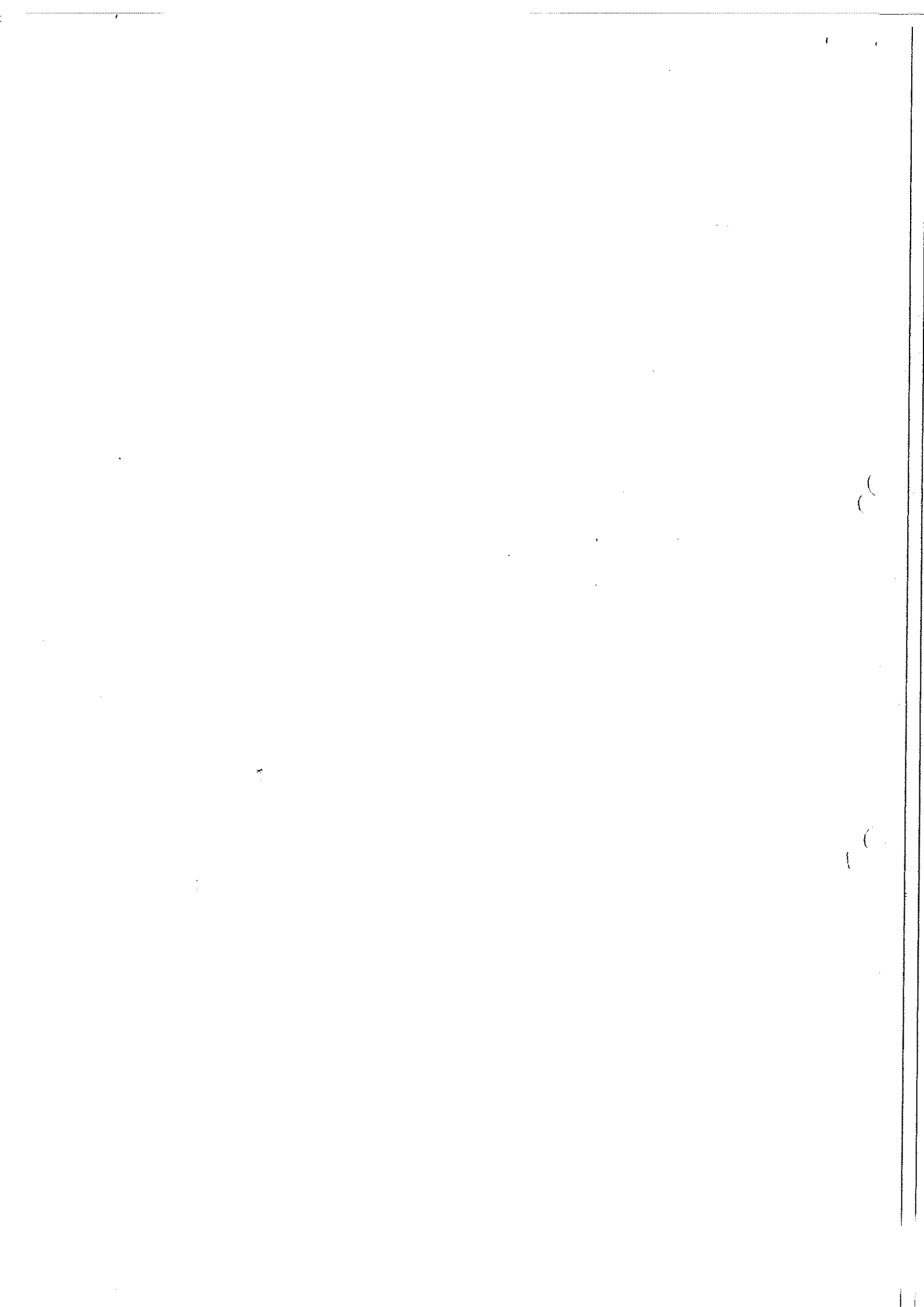
1. Wu Zi-liang; Chen Fu-xiong; Ye Tie-zhen; Lai Yong-hong; Cui Yan-qin; Zou Ya-wei; Lu Cheng-yu; Lan Shu-ling; Zhong Guo-yu; Guan Jing-ming; Wei Feng-gui; Zhang Hui. Preliminary study on the safety and pharmacodynamic action of low dose L-asparaginase. Chinese Journal of Hematology: 2006, 27(1)
2. Yong W; Zheng W; Zhu J. L-asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extranodal NK/T-cell lymphoma,nasal type. Annals of Hematology: 2009(07)
3. Chen Fuxiong; Cui Yanqin; Wu Ziliang; Ye Tiezhen; Zou Yawei; Lu Chenyu; Guan Jingming; Wei Fenggui; Zhang Hui. Research on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of L-asparaginase during its treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Chinese Journal of Hematology: 2005, 26(2)
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).
5. Piatkowska-Jakubas B; Krawczyk-Kuliś M; Giebel S; Adamczyk-Cioch M; Czyz A; Lech Marañda E; Paluszewska M; Palynyczko G; Piszcz J; Hołowiecki J; Polish Adult Leukemia Group. Use of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group. Pol Arch Med Wewn. 2008, Nov; 118(11):664-9.
6. Kravtsoff R; Colombat PH; Desbois I; Linassier C; Muh JP; Philip T; Blay JY; Gardenbas M; Poumier-Gaschard P; Lamagnere JP; Chassaigne M; Ropars C. Tolerance evaluation of L-asparaginase loaded in red blood cells. Eur J Clin Pharmacol. 1996; 51(3-4):221-5. [European journal of clinical pharmacology]



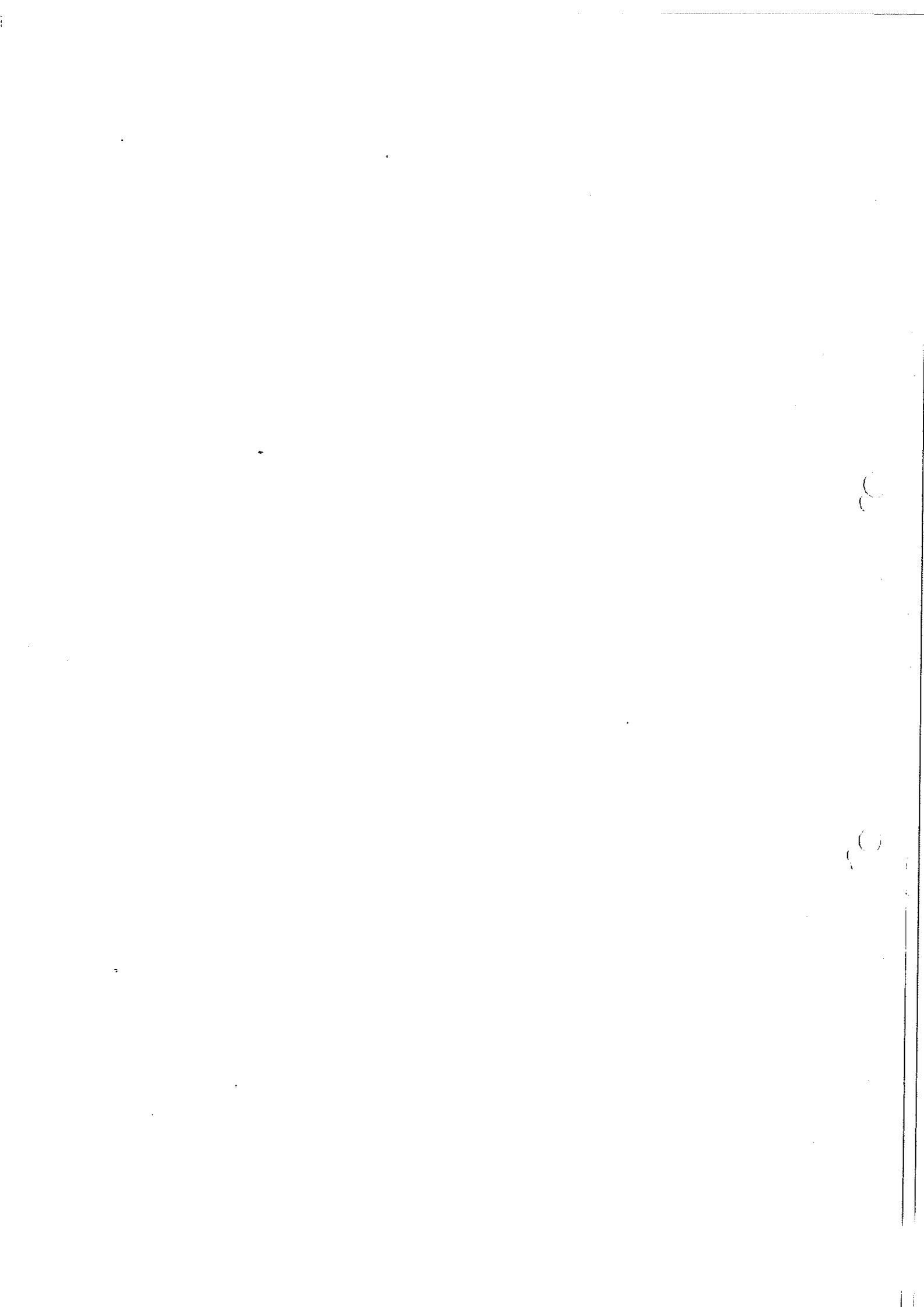
7. Bodmer M; Sulz M; Stadlmann S; Droll A; Terracciano L; Krähenbühl S. Fatal liver failure in an adult patient with acute lymphoblastic leukemia following treatment with L-asparaginase. *Digestion*. 2006; 74(1):28-32. [Digestion]

8. Wang H; Li D; Li JT; Wang XL; Hao LC. Side effects of L-asparaginase during therapies for remission induction and maintenance in children with acute lymphocytic leukemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2009, Jun; 17(3):739-41. [Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi / Zhongguo bing li sheng li xue hui = Journal of experimental hematology / Chinese Association of Pathophysiology]

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



ANEXO 19



ELSPAR®
asparaginase

Forma farmacêutica e Apresentação
Frasco-ampola de 10 ml com pó líofilo injetável

Via intravenosa e intramuscular – USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco de ELSPAR® contém:
asparaginase.....10.000 UI
excipientes q.s.p..... 1 ml
Excipientes: manitol

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

Em um número significativo de pacientes com leucemia aguda, particularmente a leucemia linfocítica, as células malignas dependem de uma fonte exógena de asparagina para sobreviver. As células normais, no entanto, são capazes de sintetizar asparagina de forma a serem menos afetadas pela rápida depleção produzida pelo tratamento com a enzima asparaginase. Este é um enfoque terapêutico único, com base em um defeito metabólico na síntese da asparagina de algumas células malignas. ELSPAR®, derivado da *Escherichia coli*, é eficaz na indução de remissões em alguns pacientes com leucemia linfocítica aguda.

Teste de Dependência à Asparagina

Um teste de dependência à asparaginase têm sido utilizado durante os estudos de investigação. Nesse teste foi demonstrado que as células leucêmicas obtidas de algumas culturas de medula óssea necessitavam de asparagina in vitro, indicando sensibilidade ao tratamento com asparaginase in vivo. Porém, dados atuais indicam que a correlação entre a dependência de asparagina nos referidos testes e a resposta final à terapia é suficientemente baixa para que o teste não seja recomendado como parâmetro para seleção de pacientes para tratamento.

Farmacocinética e Metabolismo

Em um estudo em pacientes com câncer metastático e leucemia, os níveis plasmáticos iniciais de L-asparaginase, em seguida a administração intravenosa, foram correlacionados à dose. A administração diária resultou em aumento cumulativo dos níveis plasmáticos. A meia-vida plasmática variou de 8 a 30 horas, não parecendo haver influência da posologia, seja única ou repetida, nem podendo ser correlacionada com sexo, idade, superfície corpórea, função hepática ou renal, diagnóstico ou extensão da doença. O volume de distribuição aparente foi de aproximadamente 70 a 80% do volume plasmático estimado. Houve um lento movimento da asparaginase extracelular do espaço vascular para o extravascular. Foi detectada L-asparaginase na linfa. Os níveis líquidos foram menores que 1% dos níveis plasmáticos. Apenas traços apareceram na urina. Em um estudo em que pacientes com leucemia e câncer metastático receberam L-asparaginase intramuscular, os níveis plasmáticos máximos de asparaginase foram alcançados 14 a 24 horas após a administração. A meia-vida plasmática foi de 39 a 49 horas. Não foi detectada asparaginase na urina.

Toxicologia Animal:

Um estudo de um mês quanto à toxicidade intravenosa de ELSPAR® em cães, nas doses de 250, 1.000 e 2.000 UI/Kg/dia, revelou redução da proteína total sérica e da albumina com perda de peso na dosagem mais alta e anorexia, vômitos e diarreia em todas as dosagens. Um estudo semelhante em macacos, nas dosagens de 100, 300 e 1.000 UI/kg/dia, também revelou redução das proteínas séricas totais e da albumina, acompanhada de perda de peso com a dose mais alta. Retenção de bromossulfaleína e alterações gordurosas do fígado foram observadas em macacos com as doses de 300 e de 1.000 UI/kg/dia. O coelho foi sensível de forma não habitual a ELSPAR®, uma vez que uma dose de 1.000UI/kg causou hipocalcemia associada a necrose das células da paratireóide, convulsões e óbito em cerca de um terço (1/3) dos animais. Alguns coelhos que morreram apresentavam pequenos nódulos hemorrágicos no timo e nos nódulos linfáticos e necrose dos centros germinativos dos nódulos linfáticos e do baço. A administração intravenosa de gluconato de cálcio melhorou ou até mesmo evitou os efeitos adversos.

Foram observadas alterações das ilhotas pancreáticas (não caracterizando pancreatite), variando de edema até necrose nos estudos de toxicidade intravenosa aguda em coelhos (doses de 12.500 a 50.000 UI/kg), mas não foram vistas nos coelhos que receberam 1.000 UI/kg. As alterações anatômicas e a hipocalcemia

encontradas nos coelhos não foram observadas em estudos subagudos em cães e macacos.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

ELSPAR® foi avaliado como parte da terapia de combinação para indução da primeira remissão em 823 pacientes da pediatria com leucemia linfoblástica aguda ou leucemia indiferenciada aguda previamente não tratada, a uma dose de 6.000 UI/m² administrada por via intramuscular, 3 vezes por semana, em um total de 9 doses⁴. Dos 815 pacientes avaliados, 758 (93%) obtiveram uma remissão completa. Essa taxa de resposta representa um aumento estatisticamente significativo no número de pacientes que conseguiram uma remissão completa quando comparado com os resultados de um estudo anterior em uma população semelhante de pacientes que utilizou os mesmos componentes da terapia de combinação sem o ELSPAR®²¹. O efeito adverso mais conveniente observado foi a L-asparaginase induzindo a hiperglicemia que ocorreu em, aproximadamente, 2,5% dos pacientes tratados. Outros efeitos adversos relatados incluíram pequenas reações alérgicas, hipofibrinogenemia e pancreatite aguda. Vinte e seis (3,2%) dos 815 pacientes avaliáveis morreram durante a fase de indução, principalmente devido à infecção. No entanto, a adição do ELSPAR® não aumentou de maneira significativa a taxa de morbidade ou de mortalidade do regime de indução padrão.

INDICAÇÕES

ELSPAR® é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica aguda. Este agente é principalmente útil em combinação com outros agentes quimioterápicos para a indução de remissões da enfermidade em pacientes pediátricos. ELSPAR® não deve ser usado como único agente de indução, a não ser que a terapia combinada seja considerada inapropriada. ELSPAR® não é recomendado para tratamento de manutenção.

CONTRA-INDICAÇÕES

ELSPAR® é contra-indicado para pacientes com pancreatite ou histórico de pancreatite. Têm sido relatados casos de pancreatite hemorrágica aguda, algumas vezes fatais, após o uso de asparaginase. A asparaginase também é contra-indicada para pacientes que tiveram reações anafiláticas prévias ao medicamento.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Dessensibilização

Deve ser realizada antes da administração da primeira dose de ELSPAR® no início do tratamento em reatores positivos e em casos de repetição de tratamento de qualquer paciente cujo tratamento é julgado necessário, após cuidadosa avaliação do aumento de risco de reações de hipersensibilidade. A dessensibilização rápida do paciente pode ser tentada com a administração intravenosa de ELSPAR® em quantidades aumentadas progressivamente, sendo que as devidas precauções devem ser tomadas para tratar uma reação alérgica aguda, caso ocorra. Um esquema relatado começa com um total de 1 UI por via IV, dobrando-se a dose a cada 10 minutos, desde que não tenha havido nenhuma reação, até que a quantidade total acumulada se iguale às doses planejadas para aquele dia.

Para conveniência, a seguinte tabela é incluída para calcular o número de doses necessárias para se atingir a dose total diária do paciente

INJEÇÃO NÚMERO	DOSE DE ELSPAR® EM U.I.	DOSE TOTAL ACUMULADA
1	1	1
2	2	3
3	4	7
4	8	15
5	16	31
6	32	63
7	64	127
8	128	255
9	256	511
10	512	1.023
11	1.024	2.047
12	2.048	4.095
13	4.096	8.191
14	8.192	16.383
15	16.384	32.767
16	32.768	65.535
17	65.536	131.071
18	131.072	262.143

Por exemplo:

Um paciente pesando 20 kg deve receber 200 UI/kg (dose total 4.000 UI) e tomar as injeções 1 a 12 durante a dessensibilização

Como um componente de esquemas de indução por agentes múltiplos selecionados, ELSPAR® pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular. Quando administrada por via intravenosa, essa enzima deve ser dada por um período não menor do que trinta minutos em via colateral de soro fisiológico já em uso ou de glicose 5%. ELSPAR® apresenta pouca tendência para flebite quando administrado por via intravenosa. Reações anafiláticas requerem o uso imediato de epinefrina, oxigênio e esteróides por via intravenosa. Quando ELSPAR® for administrado por via intramuscular, o volume máximo em cada local da injeção deve ser de 2 ml. Se o volume necessário for maior do que 2 mL, deverá então ser injetado em dois locais diferentes. Interações desfavoráveis de ELSPAR® têm ocorrido com alguns agentes antitumorais. Portanto, recomenda-se que ELSPAR® seja usado em esquemas de associação somente por médicos familiarizados com os benefícios e riscos de um dado esquema de tratamento. Durante o período da sua inibição da síntese protéica e da duplicação celular, ELSPAR® pode interferir com a ação de medicamentos, tais como o metotrexato, que requerem duplicação celular para seus efeitos letais. ELSPAR® pode ainda interferir na detoxificação enzimática de outras drogas, principalmente no fígado.

Esse medicamento pode ter propriedades tóxicas e deve ser manuseado e administrado com cuidado. Deve ser administrado por via intramuscular ou via intravenosa. A inalação de pós ou vapores e o contato com a pele e as mucosas, especialmente a dos olhos, devem ser evitados. Equipamento de proteção apropriado deve ser utilizado sempre que ELSPAR® for manuseado.

Os medicamentos para uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas em suspensão e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o frasco permitirem. Quando reconstituído, ELSPAR® deve ser uma solução límpida e incolor. Se estiver turva, descarte-a.

Para Uso Intravenoso

Reconstituir com água estéril para injeção ou com cloreto de sódio para injeção. O volume recomendado para reconstituição é de 5 mL para ampolas de 10.000 UI. Não há inativação da enzima com agitação comum do frasco. A solução pode ser usada para administração intravenosa direta em um prazo de 8 horas

após sua preparação. Para a administração por infusão, as soluções devem ser diluídas em soluções isotônicas, cloreto de sódio ou glicose a 5%. Estas soluções também devem ser infundidas em um prazo de 8 horas e somente se estiverem límpidas. Ocasionalmente, pode surgir um número muito pequeno de partículas fibrosas gelatinosas. A filtração por meio de um filtro de 5 micra durante a administração removerá as partículas sem resultar em perda de potência. Alguma perda de potência foi observada com o uso de filtro de 0,2 micra.

Para Uso Intramuscular

Quando ELSPAR® for administrado por via intramuscular, de acordo com o programa citado no esquema de indução, a reconstituição é realizada acrescentando-se 2 mL de cloreto de sódio injetável a uma ampola de 10.000 UI. A solução resultante deve ser usada em um prazo de 8 horas e deve ser límpida.

Manuseios especiais

A L-asparaginase pode ser irritante aos olhos, à pele e ao trato respiratório superior. Foi também demonstrado ser embriotóxico e teratogênico por via intravenosa em estudos animais. Em razão das propriedades tóxicas potenciais do medicamento, precauções apropriadas, incluindo o uso de equipamento de segurança apropriado, são recomendadas para a preparação e para a administração de ELSPAR®. A inalação de pós ou vapores e o contato com a pele e as mucosas, especialmente a dos olhos, devem ser evitados. O Instituto Nacional de Saúde atualmente recomenda que a preparação de medicamentos antineoplásicos injetáveis deve ser feita em uma cabine de fluxo laminar de segurança biológica Classe II. Pessoas que preparam medicamentos dessa classe devem vestir roupas químico-resistentes, luvas impermeáveis, óculos de segurança, avental fechado na frente com punhos sanfonados e proteção para os pés. Roupas adicionais devem ser utilizadas com base na tarefa a ser realizada (por exemplo, mangas de proteção, aventais, luvas de proteção, roupas descartáveis) para evitar exposição da pele e inalação de vapores e pós. Técnicas apropriadas devem ser utilizadas para remover as roupas potencialmente contaminadas.

Várias outras diretrizes para manuseio e descarte adequados de medicações antineoplásicas têm sido publicadas e devem ser consideradas.

Medidas para contatos acidentais

Caso um contato acidental com os olhos ocorra, deve ser realizada imediatamente a irrigação abundante por no mínimo 15 minutos com água, solução oftálmica balanceada ou solução salina normal, seguida prontamente por uma consulta oftálmica. Caso um contato acidental com a pele ocorra, a parte afetada deve ser lavada imediatamente com água e sabão. Deve-se procurar avaliação médica. Se inalado, sair da área de exposição e procurar avaliação médica (veja Precauções Gerais).

Cuidados de Conservação

Manter sob refrigeração, em temperatura entre 2°C e 8°C. ELSPAR® não contém conservantes. A solução reconstituída, mas ainda não usada, deve ser mantida entre 2°C e 8°C e descartada após 8 horas ou antes, se houver turvação.

POSOLOGIA

Esquemas Recomendados de Indução

Quando em uso de agentes quimioterápicos combinados para obter remissões em pacientes com leucemia linfocítica aguda, procuram-se esquemas terapêuticos que ofereçam maior possibilidade de sucesso e que também evitem toxicidade cumulativa excessiva ou interações negativas entre os medicamentos. Um dos seguintes esquemas de combinação incluindo o ELSPAR® é recomendado para leucemia linfocítica aguda na infância.

Nos esquemas abaixo, o Dia 1 é considerado o 1º dia de tratamento.

Esquema 1

Prednisona: 40 mg/metro quadrado de superfície corpórea (m²), por dia, por via oral, divididos em 3 doses durante 15 dias, seguidas por diminuição progressiva das doses, como segue: 20 mg/m² durante 2 dias, 10 mg/m² durante 2 dias, 5 mg/m² durante 2 dias, 2,5 mg/m² durante 2 dias e então descontinuação total.

Sulfato de vincristina: 2 mg/m² por via intravenosa, 1 vez por semana, nos dias 1, 8 e 15 do período de tratamento. A máxima dose única não deve exceder 2,0 mg.

asparaginase: 1.000 UI/kg/dia por via intravenosa, durante 10 dias sucessivos, começando no dia 22 do período de tratamento.

Esquema 2

Prednisona: 40 mg/m², por dia, via oral, divididos em 3 doses durante 28 dias (a dose total diária deve ser próxima a 2,5 mg), sendo descontinuada gradativamente por um período de 14 dias.

Sulfato de vincristina: 1,5 mg/m² por via intravenosa, 1 vez por semana por 4 doses, nos dias 1, 8, 15 e 22 do período de tratamento. A dose única máxima não deve exceder 2,0 mg.

Asparaginase: 6.000 U.I./m², por via intramuscular, nos dias 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25 e 28 do período de tratamento.

Quando se obtém a remissão por qualquer dos esquemas acima, deve-se instituir o tratamento de manutenção apropriado. ELSPAR[®] não deve ser usado como parte do esquema de manutenção. Os esquemas acima não afastam a necessidade de tratamento especial, visando à prevenção de leucemia do sistema nervoso central.

Deve-se notar que ELSPAR[®] tem sido usado em outros esquemas de combinação, que não aqueles recomendados acima. É importante lembrar que quando ELSPAR[®] é administrado por via intravenosa simultânea ou imediatamente antes da aplicação de vincristina e prednisona, pode haver aumento de toxicidade. Os médicos, usando um dado esquema, devem estar minuciosamente familiarizados com seus benefícios e riscos. Não existem informações clínicas suficientes para recomendar o uso de esquemas de combinação em adultos. Há relato de maior toxicidade por asparaginase em adultos do que em crianças.

O uso de ELSPAR[®] como único agente de indução deve ser feito somente em uma situação pouco comum, quando o esquema combinado é inapropriado em razão de toxicidade ou outros fatores especificamente relacionados com determinado paciente ou em casos de refratariedade a outro tratamento. Quando ELSPAR[®] for usado como único agente de indução, tanto em crianças como em adultos, a posologia recomendada é de 200 UI/kg/dia por via intravenosa, durante 28 dias. Quando foram obtidas remissões completas com esse esquema, elas foram de curta duração: 1 a 3 meses. ELSPAR[®] tem sido usado como único agente de indução em outros esquemas. Os médicos que usarem um dado esquema terapêutico devem estar totalmente familiarizados com seus benefícios e seus riscos. Pacientes submetidos a tratamento de indução devem ser cuidadosamente monitorados e o esquema terapêutico ajustado de acordo com a resposta e a toxicidade. Tais ajustes devem sempre envolver diminuição das doses de um ou mais agentes ou mesmo a suspensão, dependendo do grau de toxicidade. Os pacientes que já receberam uma série de ELSPAR[®], se novamente tratados, têm maior risco de reações de hipersensibilidade. Portanto, a repetição do tratamento somente deve ser instituída quando o benefício for bem avaliado em relação ao aumento de risco.

Teste intradérmico

Em razão da ocorrência de reações alérgicas, o teste intradérmico deve ser realizado antes da administração inicial de ELSPAR[®] e quando ELSPAR[®] é dado após o intervalo de uma semana ou mais entre as doses. A solução para o teste intradérmico pode ser preparada como segue: reconstitua o conteúdo de uma ampola de 10.000 UI com 5 mL de diluente. Retire dessa solução (2000 UI/mL) 0,1 mL e coloque em outra ampola que contenha 9,9 mL de diluente, tendo portanto uma solução para teste intradérmico de aproximadamente 200 UI/mL. Use 0,1 mL desta solução (mais ou menos 2,0 UI) para o teste intradérmico. O local do teste deve ser observado pelo menos por uma hora até o aparecimento de pápula ou eritema, sendo que qualquer um dos dois indica uma reação positiva. Uma reação alérgica, mesmo a uma dose de teste intradérmico, pode ocorrer raramente em certos indivíduos sensibilizados. O teste intradérmico negativo não afasta a possibilidade de desenvolvimento de reações alérgicas.

Dose Máxima

A dose máxima recomendada para o uso seguro do ELSPAR[®] ainda não foi formalmente estabelecida nas experiências clínicas com humanos. Na experiência pós-comercialização, um relatório publicado descreve um caso de hepatotoxicidade severa não fatal em um paciente adulto com diabetes melittus que recebeu 1.000 UI/kg (80.000 unidades) por dia de ELSPAR[®] por 8 dias em combinação com a vincristina e a prednisona. Nos estudos pré-clínicos, a DL₅₀ intravenosa aguda do ELSPAR[®] nos camundongos foi de cerca de 500.000 UI/kg e nos coelhos foi de cerca de 22.000 UI/kg.

Vias de Administração

ELSPAR[®] deve ser administrado por via intramuscular ou via intravenosa.

Equivalência em peso entre o composto químico da apresentação farmacêutica com a substância terapeuticamente ativa

asparaginase ----- 10.000 UI/frasco
manitol ----- 80 mg/frasco

ADVERTÊNCIAS

ELSPAR® deve ser administrado a pacientes em hospitais sob supervisão médica, qualificada, com treinamento e experiência na administração de quimioterápicos para câncer, em razão da possibilidade de reações graves, incluindo anafilaxia e morte súbita. O médico deve estar preparado para tratar a anafilaxia a cada administração do medicamento. No tratamento de cada paciente, o médico deve analisar cuidadosamente a possibilidade de obter benefício terapêutico em relação ao risco de toxicidade. Procedimentos especiais de manuseio devem ser seguidos.

Reações alérgicas à asparaginase são freqüentes e podem ocorrer no ciclo inicial da terapia. Essas reações não são totalmente previsíveis com base no teste intradérmico. Têm havido casos de anafilaxia e óbito mesmo em recinto hospitalar com profissionais experientes. Uma vez que o paciente tenha recebido ELSPAR® como parte de um regime de tratamento, a repetição do tratamento com esse agente, posteriormente, aumenta o risco de reações de hipersensibilidade. Nos pacientes comprovadamente hipersensíveis à asparaginase, por meio do teste intradérmico e em pacientes que tenham sido tratados anteriormente com o medicamento, o tratamento somente deverá começar ou recomeçar após ter sido feita uma dessensibilização com êxito e, mesmo assim, só se o médico julgar que o possível benefício seja maior do que o elevado risco. A própria dessensibilização pode acarretar riscos (veja POSOLOGIA - Teste intradérmico). Em vista da imprevisibilidade das reações adversas à asparaginase, o seu uso deve ser realizado somente em recintos hospitalares. A asparaginase tem efeito adverso na função hepática na maioria dos pacientes. O tratamento com asparaginase pode agravar o comprometimento hepático preexistente, causado por tratamento prévio ou doença subjacente. Por isso, há uma possibilidade da asparaginase aumentar a toxicidade de outras medicações. A administração de ELSPAR® por via intravenosa simultaneamente ou logo antes do uso de vincristina e prednisona pode estar associada com toxicidade aumentada (veja POSOLOGIA, Esquemas Recomendados de Indução).

Não há estudos de ELSPAR® (asparaginase) administrado por vias não recomendadas. Portanto, para segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intramuscular ou via intravenosa.

ELSPAR® é um medicamento classificado na categoria de risco C na gravidez.

"Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista".

Precauções Gerais

Este medicamento pode ter propriedades tóxicas e tanto o pó como a solução devem ser manuseados e administrados com cautela. ELSPAR® pode ser irritante aos olhos, à pele e ao trato respiratório superior. A inalação do pó ou vapores e o contato com a pele e as mucosas, especialmente dos olhos, devem ser evitados. Em caso de contato, lave com grande quantidade de água, solução salina ou solução salina balanceada para irrigação oftálmica por 15 minutos, seguida de avaliação oftalmológica imediata. Se ocorrer contato com a pele, a parte afetada deve ser lavada imediatamente com água e sabão e o indivíduo deverá ser submetido à avaliação médica imediatamente. Em caso de inalação, remover o indivíduo da exposição e submetê-lo à avaliação médica imediatamente. Em experimentos com animais, foi relatado que a asparaginase tem atividade imunossupressora. Deve-se, portanto, considerar a possibilidade de que o uso no homem pode predispor a infecções. Foi relatado que a toxicidade da asparaginase pode ser maior em adultos de que em crianças. (veja POSOLOGIA).

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Idosos

Estudos clínicos com ELSPAR® não incluíram número suficiente de indivíduos com idade a partir de 65 anos para determinar se eles teriam resposta diferente dos indivíduos jovens. Não têm sido identificadas diferenças na resposta entre pacientes jovens e idosos, em relação a outros eventos clínicos relatados. Em geral, a escolha da dose para um indivíduo idoso deve ser realizada com cautela, geralmente iniciando com a menor dose do intervalo de dosagem utilizado, considerando a grande freqüência de doença hepática,

renal ou função cardíaca e de doenças concomitantes ou terapia com outros medicamentos.

Crianças

Foi reportada maior toxicidade da asparaginase em adultos que em crianças.

Gravidez

Em camundongos e ratos, ELSPAR® mostrou retardar o ganho de peso de mães e fetos, quando dado em dose acima de 1.000 UI/Kg (a dose humana recomendada). Foram observadas reabsorções, anormalidades grosseiras e anormalidades esqueléticas. A administração intravenosa de 50 -100 UI/kg (1/20 a 1/10 da dose humana) a coelhas prenhas no 8º e no 9º dia de gestação resultou em embriotoxicidade e anormalidades grosseiras dependentes da dose. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. ELSPAR® só deve ser usado na gravidez se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto.

Lactação

Não se sabe se o medicamento é secretado no leite materno. Como muitos medicamentos são eliminados desta forma e em razão do potencial para reações adversas graves em lactentes com ELSPAR®, deve-se escolher entre descontinuar a lactação ou medicamento, levando em conta a importância do medicamento para a mãe.

Testes Laboratoriais

A queda dos linfoblastos circulantes é freqüentemente muito marcante; as contagens de leucócitos, normais ou abaixo do normal, são freqüentemente observadas nos primeiros dias após o início da terapia. Estes valores podem estar acompanhados de elevação acentuada do nível sérico de ácido úrico. Deve-se ter em mente a possibilidade de se desenvolver nefropatia por ácido úrico. Medidas preventivas apropriadas devem ser tomadas como, por exemplo, alopurinol, aumento de ingestão hídrica e alcalinização da urina. Para orientação quanto aos efeitos da terapia, devem ser controlados freqüentemente o hemograma e o mielograma. As dosagens de amilase sérica devem ser feitas com freqüência para detectar sinais precoces de pancreatite. Se ocorrer pancreatite, o tratamento deve ser suspenso e não deve ser reiniciado. A glicemia deve ser controlada durante o tratamento com ELSPAR® pois pode ocorrer hiperglicemia.

Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição de Fertilidade

A injeção intraperitoneal de 2.500 UI/Kg/dia por 4 dias, em ratos suíços recém-nascidos, resultou em pequeno aumento nos adenomas pulmonares; a leucemia linfática não aumentou. L-asparaginase em concentrações de 152-909 UI/placa não foi mutagênica no teste de mutação microbiana AMES, com ou sem ativação metabólica. Não há estudos adequados sobre os efeitos da asparaginase sobre a fertilidade.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos com cultura de tecidos e estudos animais indicam que ELSPAR® pode diminuir ou mesmo abolir o efeito do metotrexato sobre células malignas. Esse efeito sobre a atividade do metotrexato persiste enquanto os níveis plasmáticos da asparagina estiverem suprimidos. Estes resultados tendem a contraindicar o uso clínico do metotrexato com ELSPAR® ou, mesmo, no período logo após o tratamento com ELSPAR®, quando os níveis plasmáticos de asparagina ainda estão abaixo do normal.

Interações com Exames Laboratoriais/Medicamentos

Foi relatada interferência da L-asparaginase na interpretação dos testes funcionais da tireóide, por meio da produção de rápida e acentuada queda nas concentrações séricas da globulina carreadora de tiroxina (TGB), no período de dois dias após a primeira dose. As concentrações séricas de TGB retornaram aos níveis de pré-tratamento no período de quatro semanas da última dose de L-asparaginase.

Interações com Alimentos/Álcool

Não foram descritas interações com alimentos e com álcool.

REAÇÕES ADVERSAS

Reações alérgicas, incluindo erupções cutâneas, urticária, artralgia, dispnéia e anafilaxia aguda têm sido relatadas (veja PRECAUÇÕES). Têm ocorrido reações agudas mesmo na ausência do teste intradérmico positivo e durante manutenção contínua de níveis séricos terapêuticos de ELSPAR®. Isto pode ocorrer em função de ELSPAR® ser uma proteína bacteriana que pode induzir a produção de anticorpos nos pacientes tratados com o medicamento. Em 2 experiências clínicas projetadas prospectivamente (N = 59 e 24), aproximadamente um quarto dos pacientes desenvolveram anticorpos que se uniram ao ELSPAR® conforme medido pelos ensaios imunossorventes ligados a enzima (ELISA). As reações de hipersensibilidade clínica ao ELSPAR® observadas nos estudos tiveram a variação comum de 32,5% a 75%. Nesses estudos, as

medicações concomitantes e os esquemas de dosagem variaram. Os pacientes com reações de hipersensibilidade foram mais passíveis de produzir anticorpos do que aqueles sem as reações de hipersensibilidade. As reações de hipersensibilidade foram associadas à depuração aumentada do ELSPAR®. A incidência de formação de anticorpos foi menor na primeira administração do ELSPAR® do que na segunda administração. A frequência da formação de anticorpos nos adultos com relação às crianças é desconhecida. Não existem informações suficientes para que se possa comentar sobre como neutralizar os anticorpos; no entanto, níveis mais elevados de anticorpos correlacionaram com uma diminuição da atividade da asparaginase. A incidência de anticorpos detectados depende muito da sensibilidade e especificidade do ensaio, as quais não foram totalmente avaliadas. Além disso, a incidência observada do anticorpo anti-asparaginase em um ensaio pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo amostragem do soro, ocasião, metodologia, medicações concomitantes, doença latente e grau de imunossupressão. Para essas reações, a comparação da incidência de anticorpos ao ELSPAR® com a incidência de anticorpos a outros produtos pode ser enganosa.

Em crianças com leucemia avançada, foi relatada incidência menor de anafilaxia com a administração intramuscular, embora houvesse uma incidência maior de reações de hipersensibilidade mais leve do que com a administração intravenosa. Hipertermia fatal tem sido relatada. Pancreatite, às vezes fulminante, já ocorreu durante ou após a terapia com ELSPAR®. Há referências de hiperglicemia com glicosúria e poliúria, embora em baixa incidência. Acetona, urínaria e sérica, geralmente estão ausentes ou insignificantes nestes pacientes; portanto, esta síndrome assemelha-se à hiperglicemia não cetótica hiperosmolar induzida por vários outros agentes. Geralmente esta complicação responde à suspensão de ELSPAR®, ao uso ponderado de líquidos intravenosos e insulina, mas pode eventualmente ser fatal. Além da hipofibrinogenemia, há relato de depressão de vários outros fatores da coagulação. Tem sido mais marcante a queda dos níveis séricos dos fatores V e VIII e a diminuição variável dos fatores VII e IX. Tem ocorrido, em incidência menor, diminuição das plaquetas circulantes que, com o aumento dos níveis séricos dos produtos de degradação da fibrina no soro, pode indicar o desenvolvimento de coagulopatia de consumo. Sangramentos têm sido um problema somente em uma minoria de pacientes com coagulopatia demonstrável. No entanto, têm sido relatadas hemorragias intracranianas e hemorragias fatais associadas a níveis baixos de fibrinogênio. Tem ocorrido também aumento da atividade fibrinolítica, aparentemente de natureza compensatória. Alguns pacientes têm apresentado efeitos no SNC que consistem de depressão, sonolência, fadiga, coma, confusão, agitação e alucinações, variando de alterações leves a graves. Raramente tem ocorrido uma síndrome tipo Parkinson, com tremores e aumento progressivo do tônus muscular. Estes efeitos colaterais geralmente cedem espontaneamente, após a suspensão do tratamento. O tratamento com ELSPAR® está associado ao aumento da amônia sanguínea pela conversão de asparagina em ácido aspártico pela enzima. Não existe correlação clara entre o grau de elevação dos níveis da amônia sanguínea e o aparecimento de alterações do SNC. Podem ocorrer: calafrios, febre, náuseas, vômitos, anorexia, cólicas abdominais, perda de peso, cefaléia e irritabilidade, mas geralmente leves. Azotemia, geralmente pré-renal, ocorre freqüentemente. Insuficiência renal aguda e insuficiência renal fatal têm sido relatadas durante o tratamento. Ocorreu proteinúria, mas não freqüentemente. Há referência a uma variedade de anormalidades da função hepática, incluindo elevações da TGO, TGP, fosfatase alcalina, bilirrubinas direta e indireta e diminuição da albumina sérica, do colesterol (total e ésteres) e do fibrinogênio plasmático. Têm ocorrido elevações e diminuições de lipídeos totais. Hipoalbuminemia acentuada associada a edema periférico foi relatada. Essas anomalias, no entanto, geralmente são reversíveis com a suspensão do tratamento e mesmo alguma reversão pode ocorrer durante o tratamento. Alterações gordurosas do fígado foram documentadas por biópsia. Síndrome da má absorção tem sido relatada. Raramente foi observada depressão transitória da medula óssea, evidenciada pelo atraso na normalização dos níveis de hematócrito e hemoglobina em pacientes em processo de remissão hematológica da leucemia. Há relato de leucopenia acentuada.

"Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para a comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico."

SUPERDOSE

A DL₅₀ aguda intravenosa de ELSPAR® para camundongos foi de aproximadamente 500.000 UI/kg e para coelhos, 22.000 UI/kg.

ARMAZENAGEM

Deve ser armazenado em temperatura entre 2°C e 8°C. ELSPAR® não contém conservantes. A solução reconstituída mas ainda não usada deve ser mantida entre 2°C e 8°C e descartada após 8 horas ou antes, se houver turvação.

-Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem externa.

Registro M.S.: 1.5626.0015.

Farmacêutica Responsável:

Patrícia Machado de Campos

CRF/RJ: 9817

Fabricado por: MERCK & CO., INC.,

770, Sumneytown Pike

West Point, PA, 19486, E.U.A.

Embalado por: Catalent Pharma Solutions,

3001 Red Lion Road, Philadelphia, PA, 19114, E.U.A.

Importado por: Laboratórios Bagó Ltda.

Rua Cônego Felipe, nº 365, Rio de Janeiro - RJ – CEP.: 22.713-010

CNPJ: 04.748.181/0001-90

Indústria Brasileira

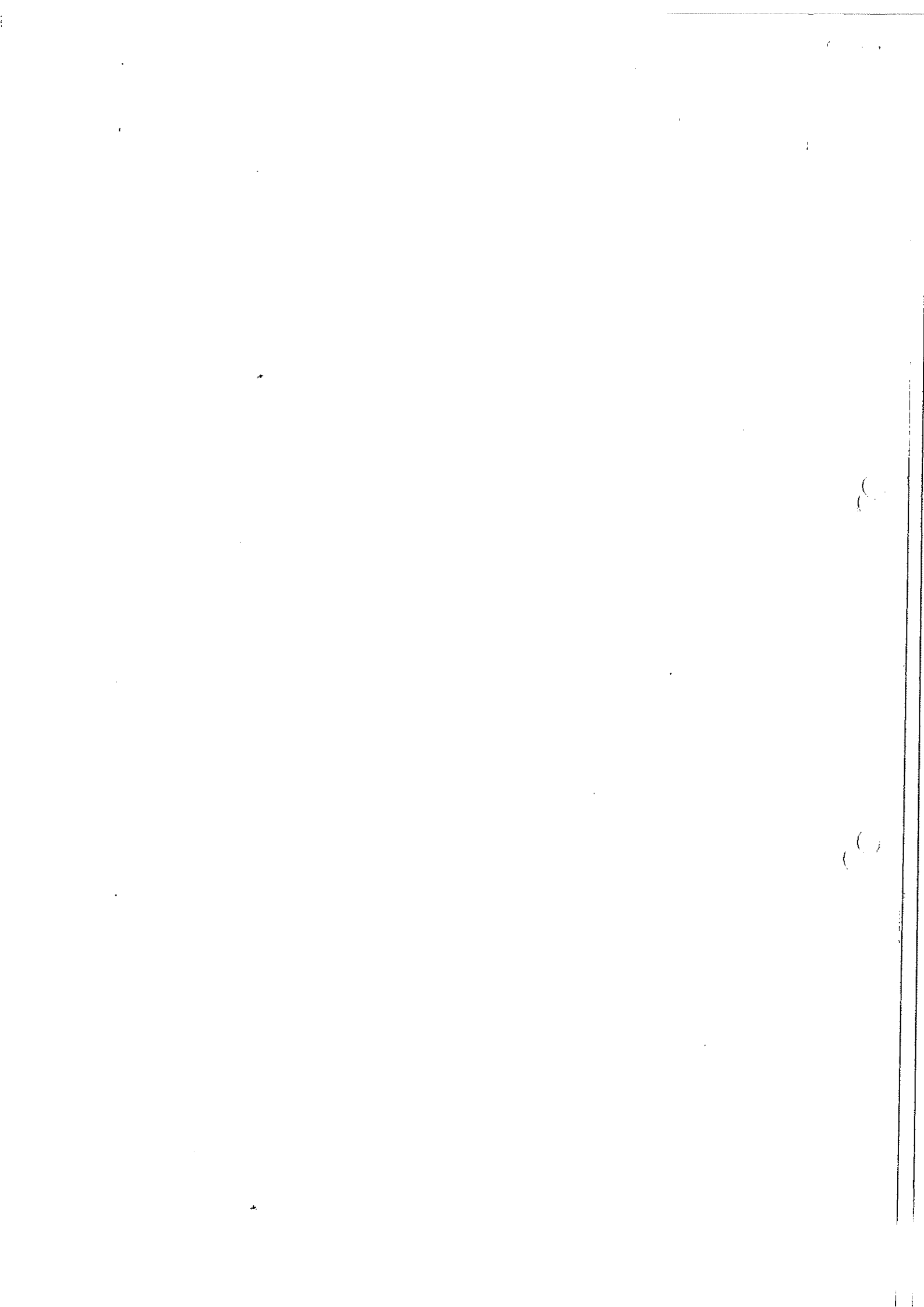
Sob licença da Ovation Pharmaceuticals, Deerfield, IL 60015, U.S.A.

“VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA”

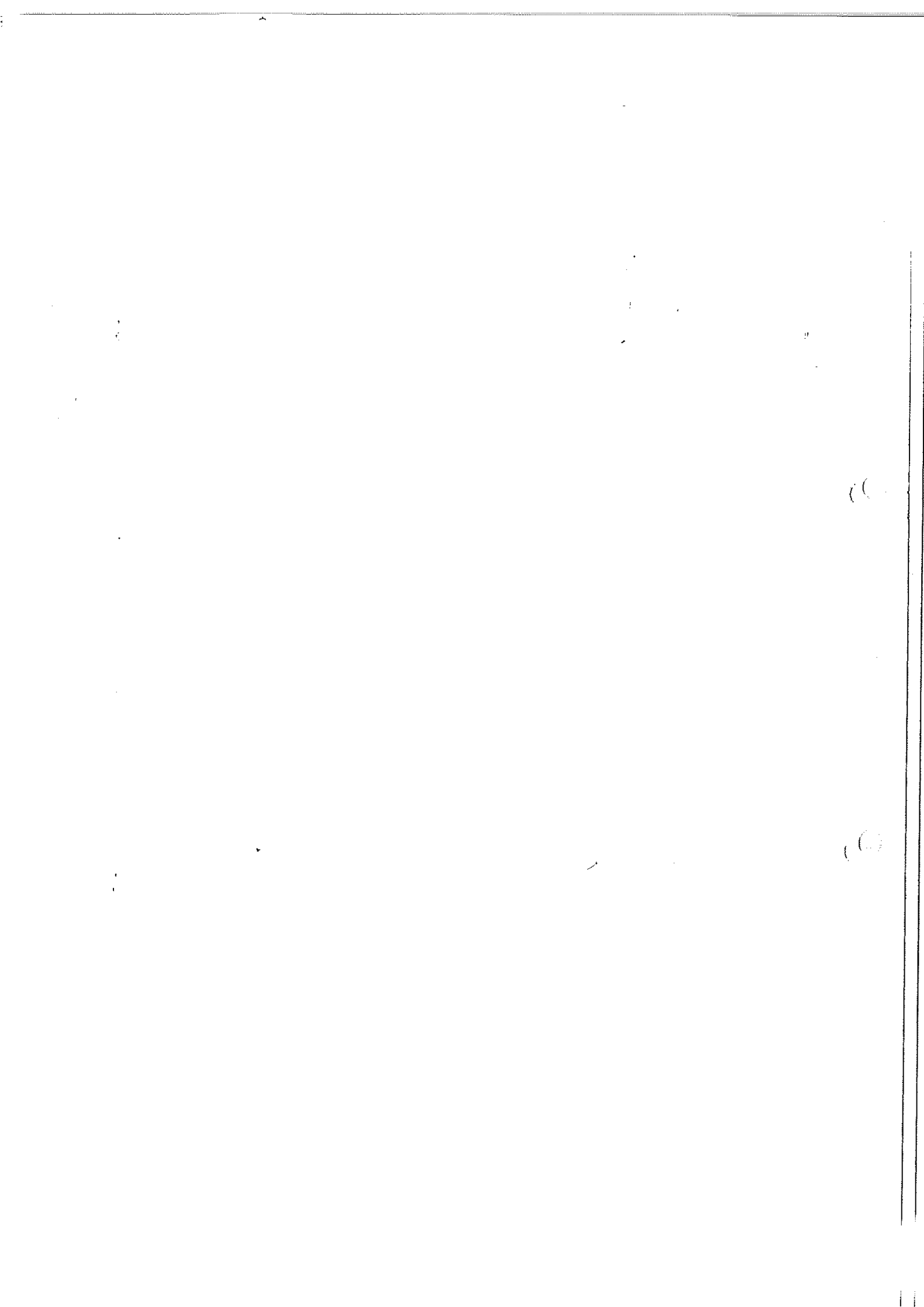
Uso Restrito a Hospitais.

Δ Bagó





ANEXO 20



AGINASA

L-asparaginase

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo frasco-ampola com pó liofilo injetável de 5.000 UI ou 10.000 UI.

VIA INTRAVENOSA E INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola de AGINASA contém o equivalente a 5.000 UI ou 10.000 UI de L-asparaginase.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

AGINASA é indicado como parte de uma terapia de combinação antineoplásica no tratamento de leucemia linfocítica aguda em crianças e adultos, bem como em linfomas não-Hodgkin em crianças.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

AGINASA foi avaliado como parte da terapia de combinação para indução da primeira remissão em 823 pacientes da pediatria com leucemia linfoblástica aguda ou leucemia indiferenciada aguda pré-variante não traçada, a uma dose de 6.000 UI/m² administrada por via intramuscular, 3 vezes por semana, em um total de 9 doses. Dos 815 pacientes avaliados, 758 (93%) obtiveram uma remissão completa. Essa taxa de resposta representa um aumento estatisticamente significativo no número de pacientes que conseguiram uma remissão completa quando comparado com os resultados de um estudo anterior em uma população semelhante de pacientes que utilizou os mesmos componentes da terapia de combinação sem o AGINASA. O efeito adverso mais conveniente observado foi a L-asparaginase induzindo a hiperglicemia que ocorreu em, aproximadamente, 2,5% dos pacientes tratados. Outros efeitos adversos relatados incluíram pequenas reações alérgicas, hipofibrinogenemia e pancreatite aguda. Vinte e seis (3,2%) dos 815 pacientes avaliáveis morreram durante a fase de indução, principalmente devido à infecção. No entanto, a adição do AGINASA não aumentou de maneira significativa a taxa de morbidade ou de mortalidade do regime de indução padrão.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Este medicamento não deve ser utilizado caso o paciente esteja amamentando.

O paciente não deve consumir bebidas alcoólicas durante o tratamento com AGINASA.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

Vincristina

A toxicidade aumentada e um aumento do risco de reações anafiláticas pode estar associada com administração de vincristina simultaneamente ou imediatamente antes do tratamento com L-asparaginase.

Prednisona

O uso concomitante de prednisona e L-asparaginase pode aumentar o risco de uma alteração nos parâmetros de coagulação (por exemplo, uma redução de fibrinogênio e os níveis de Antitrombina III).

Mezotretato, citarabina

Mezotretato e citarabina podem interferir de diferentes maneiras; a administração prévia destas substâncias podem sinergicamente aumentar o efeito da L-asparaginase. Administração subsequente destas substâncias podem antagonisticamente atenuar o efeito da L-asparaginase.

Anticoagulantes

A utilização de AGINASA pode levar a flutuação de fatores de coagulação. Este pode promover tendência para o sangramento e/ou trombose. O cuidado é, portanto, necessário quando os anticoagulantes, tais como cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteróides são administrados ao mesmo tempo.

Vacinação

Como um resultado de diversas situações e levando em consideração a combinação mais comum de quimioterapia e doença base, a concomitante imunização com vacinas vivas aumenta o risco de infecção grave. A imunização com vacinas vivas só deve ser realizada, portanto, 3 meses após o término do tratamento antileucêmico.

L-asparaginase pode aumentar a toxicidade de outros fármacos através do seu efeito sobre a função hepática.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Em um número significativo de pacientes com leucemia aguda, particularmente a leucemia linfocítica, as células malignas dependem de uma fonte exógena de asparagina para sobreviver. As células normais, no entanto, são capazes de sintetizar asparagina de forma a serem menos afetadas pela rápida depleção produzida pelo tratamento com a enzima asparaginase. Este é um enfoque terapêutico único, com base em um defeito metabólico na síntese da asparagina de algumas células malignas, e um medicamento (agente citostático) que diminui o nível de L-asparagina nas células tumorais, de modo que a síntese da proteína nestas células é inibida. AGINASA, derivado da *Escherichia coli*, é eficaz na indução de remissões em alguns pacientes com leucemia linfocítica aguda.

Em um estudo em pacientes com câncer metastático e leucemia, os níveis plasmáticos iniciais de L-asparaginase, em seguida à administração intravenosa, foram correlacionados à dose. A administração diária resultou em aumento cumulativo dos níveis plasmáticos. A meia-vida plasmática variou de 8 a 30 horas, não parecendo haver influência da posologia, seja única ou repetida, nem podendo ser correlacionada com sexo, idade, superfície corpórea, função hepática ou renal, diagnóstico ou extensão da doença. O volume de distribuição aparente foi de aproximadamente 70 a 80% do volume plasmático estimado. Houve um lento movimento da asparaginase extracelular do espaço vascular para o extravascular. Foi detectada L-asparaginase na urina. Os níveis líquidos foram menores que 1% dos níveis plasmáticos. Apenas traços apareceram na urina. Em um estudo que pacientes com leucemia e câncer metastático receberam L-asparaginase intramuscular, os níveis plasmáticos máximos de asparaginase foram alcançados 14 a 24 horas após a administração. A meia-vida plasmática foi de 39 a 49 horas. Não foi detectada asparaginase na urina.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

AGINASA é contra-indicado a pacientes que apresentaram reações alérgicas a L-asparaginase. AGINASA é contra-indicado para pacientes com pancreatite ou que possuam histórico de pancreatite. Têm sido relatados casos de pancreatite hemorrágica aguda, após o uso da L-asparaginase.

AGINASA não deve ser usado na gravidez, a menos que os benefícios potenciais compensem os riscos. AGINASA é um medicamento classificado na categoria de risco C na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

AGINASA não deve ser usado na gravidez, a menos que os benefícios potenciais compensem os riscos. AGINASA é um medicamento classificado na categoria de risco C na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em geladeira (temperatura entre 2°C e 8°C). Após reconstituição, a solução poderá ser mantida em temperatura ambiente (15°C a 30°C) por 6 horas. A solução restante deve ser descartada após 6 horas, ou antes se houver turvação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características organolépticas

AGINASA é um pó branco cristalino. Após reconstituição forma uma solução límpida, de incolor a opalescente, sem partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

AGINASA deve ser administrado a pacientes em hospitais sob supervisão médica, qualificada, com treinamento e experiência na administração de quimioterápicos para câncer, em razão da possibilidade de reações graves, incluindo anafilaxia e morte súbita. O médico deve estar preparado para tratar a anafilaxia a cada administração do medicamento. No tratamento de cada paciente, o médico deve analisar cuidadosamente a possibilidade de obter benefício terapêutico em relação ao risco de toxicidade.

Para reduzir o risco de uma reação de hipersensibilidade mediada possivelmente por IgE, um teste de picada (injetar na epiderme 1 gota de solução reconstituída, no lado palmar do antebraço, usando uma seringa estéril. Evite sangramento. Limpe a gota da preparação depois de 3 minutos. Após 20 minutos, observar a reação: se houver vermelhidão e vergões, abster-se do tratamento) ou de uma injeção intradérmica (aumentando concentração em uma diluição apropriada) deve ser realizada antes do tratamento ser iniciado ou reiniciado. Não apenas reações alérgicas mediada por IgE que são detectáveis por meio de testes de pele, mas também as sensibilizações mediadas por IgG e IgM. A utilização de uma dose de ensaio por via intravenosa antes da administração intravecosa também é recomendada (1000 UI IV como uma perfusão de 1 hora curta antes do tratamento). Salvo nos casos previstos, a dose intravenosa média diária em crian-

ças e adultos em monoterapia é de 200 UI por kg de peso corporal ou 6.000 UI por m². Ela pode ser aumentada para 1000 UI por kg de peso corporal ou mais, dependendo da resposta clínica individual. Doses únicas maiores (1500 UI/kg ou maior que 45000 UI/m²) são utilizadas, particularmente na administração não diária, cíclica (por exemplo, duas vezes por semana). Nesta gama de doses, a administração intravenosa é essencial. AGINASA é usualmente empregado como parte de protocolos de quimioterapia de combinação com outros citotóxicos. Orientações especiais devem abranger o método de administração, os níveis de dose única e a duração do tratamento. O intervalo de dose média para injeção intramuscular é de 100 a 400 UI por kg / dia, ou 3000-12000 UI por m² / dia. Não mais do que 5000 UI em 2 ml deve ser administrado por local de injeção. Se for necessário mais do que 5000 UI por dose única, vários locais de injeção devem ser escolhidos.

Método de administração

Para uma infusão contínua após a dissolução: a quantidade de L-asparaginase calculada é dissolvida em 250-300 ml de solução salina fisiológica e administrado por perfusão durante algumas horas. Para dissolver o pó, 2,0 ml (AGINASA 5.000 UI) ou 4,0 ml (AGINASA 10.000 UI) de água para injeção é injetada através de uma seringa não na própria substância mas contra a parede interior do frasco. O conteúdo é dissolvido através da agitação do recipiente, sem sacudi-la (evitar a criação de espuma). A solução preparada pode ser opalescente.

A solução preparada também pode ser injetada por via intramuscular, sem diluição adicional, dependendo o esquema de tratamento. Uma vez dissolvido (2,0 ml de água para injeção para AGINASA 5.000 UI ou 4,0 ml de água para injeção para AGINASA 10.000 UI), a substância pode ser mantida à temperatura ambiente durante 6 horas.

Duração da administração

Sozinho ou em terapia combinada, AGINASA deve ser administrado até o ciclo do tratamento ser completado. Se os efeitos colaterais ou lesões de órgãos que constituem uma contra-indicação a AGINASA ocorrer, a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

As seguintes situações de risco de vida podem surgir durante o tratamento: anafilaxia, estados hiperglicêmicos, que podem ser tratados com insulina, e alterações de coagulação que requerem potencialmente substituição com plasma fresco, a fim de reduzir o risco de sangramento.

Distúrbios metabólicos e nutricionais - aumento dos níveis de ácido úrico no sangue (hiperurcemia), hipersomnolência.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Distúrbios no Sistema Nervoso Central - Convulsões e alterações da consciência até coma grave. Síndrome de Leucoencefalopatia Pós-tór Reversível.

Distúrbios gastrointestinais - pancreatite hemorrágica ou necrotizante, parotidite.

Distúrbios renais e urinários - insuficiência renal aguda.

Distúrbios hepatobiliares - Colestase, icterícia, necrose hepatocelular e insuficiência hepática com desfecho fatal.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Distúrbios do sangue e sistema linfático - Anemia hemolítica.

Distúrbios no Sistema Nervoso Central - ligeiro tremor dos dedos.

Distúrbios gastrointestinais - pseudocistos do pâncreas, pancreatite letal, pancreatite aguda concomitante com parotidite.

Distúrbios endócrinos - hipotireoidismo secundário transitório, diminuição da globulina ligadora de tiroxina, hipoparatiroidismo.

Distúrbios gerais - hipertensão com risco de vida.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/foi/site/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, podem ocorrer os seguintes sintomas: reações de hipersensibilidade (urticária, edema, inchaço, febre, rashes cutâneos), hipalbuminemia, pancreatite.

A hipersensibilidade a L-asparaginase ocorre quando são administradas doses acima de 6000 UI/m² por dia, pela via intravenosa (IV) ao invés de intramuscular (IM).

Caso ocorra hipersensibilidade, interrompa a administração do fármaco.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6901 se você precisar de mais orientações.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Distúrbios gastrointestinais - sintomas gastrointestinais leves a moderadas como perda de apetite, náusea, vômito, cólicas abdominais, diarreia e perda de peso.

Distúrbios de pele - reações alérgicas de pele podem se manifestar.

Distúrbios metabólicos e nutricionais - mudança nos valores de gordura do sangue (aumento ou diminuição do colesterol, aumento dos triglicérides, aumento na fração do VLDL e diminuição no LDL, aumento da atividade da lipase lipoprotéica), na maioria dos casos sem sintomas clínicos, aumento de uréia no sangue devido ao desequilíbrio metabólico pré-renal.

Distúrbios gerais - dor no local da injeção e edema.

Distúrbios no sistema imunológico - reações alérgicas como eritema local, urticária, dificuldades de respiração.

Distúrbios hepatobiliares - mudança nos parâmetros hepáticos (como aumento da fosfatase alcalina, transaminases séricas, amônia, LDH e bilirrubina sérica), gordura no fígado, hipalbuminemia que pode, entre outras coisas, levar a edemas.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Aumento na amilase sérica.

Distúrbios do sangue e sistema linfático - mielossupressão ligeira a moderada de todas as três linhas de células. Dificuldade na coagulação devido à diminuição da síntese de proteínas; sangramento; entalugação intravascular disseminada ou trombose. Em casos de acidente vascular cerebral, convulsões, perda de consciência.

Distúrbios no Sistema Nervoso Central como agitação, depressão, alucinação, confusão e senôlentia (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.

Distúrbios gastrointestinais - pancreatite aguda, distúrbios na função exócrina do pâncreas com diarreia.

Distúrbios endócrinos - comprometimento da função do pâncreas endócrino como cetonaçidose diabética, hiperglicemia hiperosmolar.

Distúrbios gerais - febre, dor (dor nas costas, dor nas articulações, dor abdominal).

Distúrbios no sistema imunológico - choque anafilático e broncoespasmo.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

DIZERES LEGAIS

Farmacêutico responsável: Juliana Couto Carvalho de Oliveira
CRE-RJ nº 19835

Fabricado por: KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.
Fuji Plant - 1188 Shinjogari, Nagazumi-cho
Sunto-gu, Shizuoka - Japão

Embalado por: MEDAC GMBH
Theaterstr. 6 - D-22880 Wedel - Alemanha

Importado por: LABORATÓRIOS BAGO DO BRASIL S.A.
R. Cônego Felipe, 365 - Rio de Janeiro / RJ - CEP: 22713-010
CNPJ nº 04.748.181/0001-90

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO A HOSPITAIS

ME-X000030

REGISTRO
Nº 17
2014
7.1.3

Bago



ANEXO 21

70

(6)

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^{||}

A total of 105 patients with advanced acute leukemia in relapse received 123 trials of L-asparaginase. Three different schedules were used, two of which involved simultaneous administration of vincristine and prednisone. Treatment was temporarily interrupted because of toxicity in 14 patients, and permanently discontinued in an additional 31. In 13 patients, this occurred before 10 doses of L-asparaginase were given, while in the remaining 18 patients, therapy was stopped after remission was attained. The major toxicities were pancreatitis (fatal in four patients), hypersensitivity reactions, disturbances of liver function (fatal in two patients), and clinical and laboratory manifestations of central nervous system (CNS) dysfunction. Diabetic keto-acidosis was encountered in two patients and was fatal in one. Severe leukopenia ascribed to L-asparaginase occurred in two patients, in one of whom it was the contributory cause of death. Toxicity was not clearly different with any of the three treatment schedules. Most of the patients with only laboratory evidence of toxicity had no associated clinical manifestations, and this did not appear to decrease the likelihood of obtaining a remission.

THE ONCOLYTIC FACTOR FIRST DEMONSTRATED in guinea pig serum in 1951⁶ was later shown to be the enzyme L-asparaginase.² This enzyme has also been isolated from *Escherichia coli*.⁷ Clinical experience suggests that the major clinical application of the enzyme is in the treatment of acute leukemia of childhood.^{14,17,18} The toxicity of the drug and mechanisms to modify it have been investigated in a number of studies^{4,5,9-11,14,17-19} in which L-asparaginase was administered in

doses ranging from 200 I.U./kg/day to 5,000 I.U./kg/day or from 7,000 to 20,000 I.U./m²/week, for 4-5 weeks to children with acute leukemia.

The present investigation was undertaken by the Southwest Cancer Chemotherapy Study Group (SWCCSG) to evaluate, in a controlled study, the responses and the toxicity of L-asparaginase** in children with advanced leukemia in relapse. As reported previously,¹⁵ remissions were attained in 54% of evaluable cases when L-asparaginase was used alone and in 77% of evaluable cases when L-asparaginase was combined with vincristine and prednisone. The difference was statistically significant. It is our purpose here to detail the toxicity associated with each of three treatment schedules. Since the dose of L-asparaginase used for induction (200 I.U./kg/dose for a total of 15 doses) is smaller than the doses used in investigations cited above, and since despite this the toxicity encountered was appreciable, it seemed important to evaluate the relationship between the occurrence of the toxicity and the administration of the drug.

MATERIALS AND METHODS

Children with all cellular types of advanced acute leukemia in relapse, who had had at

This study was performed by The Southwest Cancer Chemotherapy Study Group and was supported by U.S. Public Health Service Grant Nos. 02501, 03161, 03713, 03754, 08033, and 11233. The drug was furnished by Cancer Therapy Evaluation Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Md.

* Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine, St. Louis, Mo.

† Department of Pediatrics, The University of Texas at Houston, M. D. Anderson Hospital & Tumor Institute, Houston, Tex.

‡ Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Tex.

§ Department of Pediatrics, University of Oklahoma Medical Center, Oklahoma City, Okla.

|| Department of Pediatrics, The University of Texas Medical School, San Antonio, Tex.

** Provided by Merck, Sharp and Dohme Research Laboratories, West Point, Pa., through the National Institutes of Health, Bethesda, Md., in vials of 10,000 I.U. each.

Address for reprints: The Southwest Cancer Chemotherapy Study Group, 6723 Bertner Drive, Houston, Tex. 77025.

Received for publication March 1, 1972.

least two prior induction courses with the combination of vincristine and prednisone and had not received L-asparaginase before, were admitted to the study. Each patient was randomly assigned to one of the three treatment schedules, as outlined in Table 1.

Laboratory and clinical evaluations of the patients for drug effect and toxicity were carried out immediately before the study, twice weekly during induction, monthly during the consolidation and maintenance phase, and at the termination of the study. More frequent monitoring was instituted if major toxicity occurred. The laboratory tests included complete hemograms, electroencephalograms (EEG's), urinalyses, and determinations of blood urea nitrogen, uric acid, fasting blood sugar, serum protein, bilirubin, alkaline phosphatase, liver enzymes, ammonia, amylase, and coagulation studies (usually fibrinogen level, partial thromboplastin time, and prothrombin time). The study was terminated in a patient if remission was not attained during the induction phase, relapse occurred after remission induction, toxicity was excessive, or other maintenance therapy was instituted. Apparent discrepancies in some of the summary tables are explained by the fact that some patients were taken off study for more than one kind of toxicity. In addition, when toxicities overlapped, i.e., the same toxicity being attributed to two drugs or toxicity to different drugs occurring simultaneously, they were tabulated as such. Discrepancies in numbers were also introduced by the fact that some patients had more than one trial on the drug.

The toxicity observed from the study report forms can be categorized in four major areas:

hypersensitivity reactions, derangement of liver function tests, central nervous system (CNS) abnormalities, and the occurrence of pancreatic dysfunctions manifested by pancreatitis, hyperglycemia or glucosuria, keto-acidosis or ketonuria. CNS dysfunction—chiefly EEG changes—and minimal personality disturbances were the most difficult aspects of toxicity to evaluate and quantitate. The degree of toxicity in each area was classified as follows:

- | | |
|----------------|--|
| | 0. No toxicity. |
| | 1. <i>Mild</i> toxicity. |
| | 2. <i>Moderate</i> toxicity. Definite clinical laboratory abnormality but dosage and schedule of administration not changed. |
| Major Toxicity | 3. <i>Severe</i> toxicity. Treatment temporarily discontinued or dosage and schedule altered. |
| | 4. <i>Life threatening</i> toxicity; treatment permanently discontinued. |
| | 5. Cause of death. |

RESULTS

Major toxic manifestations attributed to L-asparaginase occurred in 45 of the 110 children (41%) who received the drug (Table 4), including 21 of 40 patients who had 10 doses or less. In 31 of these cases, the trial was terminated (Table 2), while it was temporarily interrupted in an additional 14.

Toxicity of schedule A: Therapy was discontinued in 10 of 37 (27%) first trials on schedule A (Table 2). In the seven in whom remission had already been achieved, the causes of cessation of drug administration were hepatotoxicity (two), CNS problems (three),

TABLE 1. Treatment Schedules

	Induction phase		Consolidation phase
	L-asparaginase*	Vincristine* and prednisone	L-asparaginase
Schedule A	Days 1, 2, 4, 5, 6 Days 12, 13, 14, 15, 16 Days 22, 23, 24, 25, 26	Begun on day 1	Days 41 and 42; 51 & 52 61 and 62; 71 & 72 81 and 82
Schedule B	Every other day × 15 doses, starting on day 1.	Begun on day 1	
Schedule C	Every other day × 15 doses, starting on day 1.	Not given	Not given

* Doses:

L-asparaginase—200 I.U./kg/dose I.V.

Vincristine—2 mg/m²/week × 5 I.V.

Prednisone—2.2 mg/kg/day × 28 p.o. in 4 divided doses.

TABLE 2. Toxicity Data Summary

	Remission induction attempt on L-asparaginase	No. of trials	Early death (< 30 days secondary to disease) †	No. removed because of toxicity before 10 doses*	No. removed because of toxicity after 10 doses or re- mission attained
Schedule A	1st	37	10	3	7
	2nd	8		1	1
	3rd	1		1	
39 Patients		46	10	5	8
Schedule B	1st	33	13	4	6
	2nd	6			1
	3rd	2			
36 Patients		41	13	4	7
Schedule C	1st	34	6	3	3
	2nd	2		1	
	3rd				
35 Patients		36	6	4	3
Total Patients: 110†		123	29	13	18

* Ten doses were considered the minimum for the induction schedule used in this study.

† Includes five patients counted twice because their repeat treatment schedule was not the same as the first.

leukopenia (one), and hypersensitivity (one). Three patients died of side effects before 10 doses could be given. One patient, who died on day 23, had a seizure shortly prior to death. On postmortem examination, there was no evidence of leukemia, and a massive "fatty liver" was noted. Another patient died on the 20th day of study with ketoacidosis and increased pre-beta lipoproteins. There was no postmortem examination. The third patient died in bone marrow relapse on the 10th day of study with acute hemorrhagic pancreatitis which was felt to be the immediate cause of death.

Two of eight (25%) children on their second trial on schedule A were taken off the study because of a hypersensitivity reaction and disorientation, respectively. The only child receiving L-asparaginase for the third time on schedule A died on the 12th day of the course with acute hemorrhagic pancreatitis. He was in bone marrow relapse.

Toxicity of schedule B: Ten of 33 children (30%) on their first trial on schedule B were removed from study because of toxicity, four of these during the induction period. One patient had a hypersensitivity reaction with the 8th injection of L-asparaginase on day 16. The other three died and were thought to have died as a direct result of the drug toxicity. One died on day 13 in relapse and with severe leukopenia. Another died on day 15 in remission with postmortem findings of a "fatty liver." The third patient died on day 16 in re-

lapse with postmortem findings of both acute and chronic pancreatitis. An additional six first trials on schedule B were stopped during remission because of toxicity. Three patients had hypersensitivity reactions; two had marked disturbances in liver function tests, and one had severe hypertension and edema. Only one of the six second trials on schedule B was interrupted because of toxicity. This child had abnormal liver function tests, and a liver biopsy showed fatty metamorphosis.

Toxicity of schedule C: Three of 34 (10%) children on their first trial on schedule C did not complete the study because of hypersensitivity reactions. An additional three patients were removed from study during remission also because of toxicity (hypersensitivity in two and liver dysfunction in one). Thus, 17% (6 of 34) first trials on schedule C were permanently halted by drug toxicity. One of the two second trials on schedule C was halted by the fatal complication of acute hemorrhagic pancreatitis during attempted induction.

Relation of toxicity to cumulative dose: Major toxicity (requiring alteration or cessation of therapy) had no obvious relationship to total cumulative dose or number of doses given on any of the three treatment programs. For example, therapy was discontinued in 11 patients because of hypersensitivity reactions; four of these occurred during the induction phase and seven during the consolidation or maintenance phase (Table 3).

Hypersensitivity: Table 4 details the hyper-

TABLE 3. Number of Patients Showing Major Toxicity in Relation to Cumulative Doses of L-Asparaginase

Toxicity	Cumulative doses of L-asparaginase administered					
	1 to 5	6 to 10	11 to 15	16 to 21	22 to 25	>25
Pancreatitis		2 (2)				2 (2)
Hypersensitivity-anaphylactoid		4	2	1		
Hypersensitivity-atopic			2	2		
Hyperglycemia	2 (1)	2				
Liver dysfunction and/or pathologic changes	3 (2)	4	2	2		3
CNS abnormality		3	2	3		1
Severe leukopenia	1 (1)			1		
Hypertension and edema			1			
Total with major toxicity: 45 patients	6 (4)	15 (2)	9	9	0	6 (2)
Total number of patients with indicated cumulative doses: 110*	15	25	34	15	8	13

* Five patients counted twice because of repeated trials on different schedules. Fatalities shown in parentheses.

sensitivity reactions. Compared with the other treatment schedules, the number of hypersensitivity reactions was greatest on schedule C (5 of 35 trials) in which L-asparaginase was given every other day without added vincristine and prednisone. Skin testing did not appear to be of predictive value in cases of hypersensitivity occurring among the early patients on the study. For example, in one patient, a skin test was negative just prior to an allergic reaction elicited by the 15th dose of the drug on the 40th day of the treatment course with L-asparaginase; in a second patient, the skin test

showed slight erythema at 30 min., but was negative at one hour. However, the patient developed urticaria when the full dose was given intravenously shortly thereafter. The two patients with hypersensitivity reactions at the lowest number of doses, six and seven respectively, were from the same institution. These reactions occurred within 2 days of each other, and L-asparaginase from the same lot was used in both cases. In one, desensitization was attempted without success. In the other, the skin test was strongly positive 11 days after the hypersensitivity reaction. However, no skin test prior to L-asparaginase administration was done. Two other patients (one on the second trial of schedule A and the other on the third trial of schedule A) had positive skin tests during the course of therapy but had no hypersensitivity reactions.

Pancreatic toxicity: The data on patients who were considered to have pancreatic changes secondary to L-asparaginase therapy are summarized in Table 5. These patients had evidence of pancreatitis at autopsy (six patients) or elevated serum amylase levels only (13 patients). The seven patients who had increased serum amylases on schedule A did so only after an average number of doses (34) of L-asparaginase that was much greater than those causing elevated amylases or pathologic abnormalities in patients on either of the two other treatment regimens (11 and 13 doses on schedules B and C, respectively). In no patient was the drug discontinued or the schedule modified solely because of the elevated amylase.

TABLE 4. Major Hypersensitivity Reactions

Patient	Schedule	No. of doses given	Day of treatment
<i>Anaphylactoid reactions</i>			
D.V.	A(2nd)	11	23
G.W.	B	8	16
W.M.	B	17	59
G.H.	C	7	13
C.E.	C	14	28
A.F.	C	6	13
C.S.	C	7	13
<i>Atopic reactions</i>			
S.St.	A	18	58
C.S.	B	15	40
B.L.	B	17	51
S.S.	C	15	29
Total number of drug trials			
Schedule A		46	
Schedule B		41	
Schedule C		36	

TABLE 5. Pancreatic Involvement

Schedule	No. of patient trials	† Amylase and/or pancreatitis on postmortem	Average no. of doses in patients with † amylase and/or pancreatitis	Amylase † mild (150-250 Somogyi units)	Amylase † severe (>250 Somogyi units)
A	46	7 (1)	34	4	3
B	41	6 (2)	11	3	1
C	36	6 (1)	13	3	0
TOTAL	123	19 (4)		10	4

Deaths due to pancreatitis are in parentheses.

With one exception, the serum amylase was not predictive of the finding of hemorrhagic pancreatitis on postmortem examination; the patient died one day after the serum amylase was determined at 400 Somogyi units (normal value < 150 u). In the other three patients with fatal acute hemorrhagic pancreatitis, the last amylase determinations (done 3, 3, and 12 days, respectively, prior to death) were normal. In two other patients with mild pancreatitis on postmortem examination, the last amylase determinations (both done the day prior to death) were normal.

Hepatotoxicity: At least one liver function test (SGOT, alkaline phosphatase, bilirubin, cholesterol, albumin and/or BSP) was noted to be abnormal (Table 6) in a majority of patients on L-asparaginase (76 of 123 trials). There appeared to be no difference in the numbers of patients with abnormal liver function tests on any of the three regimens. Only 8 of 76 cases with abnormal liver function tests were taken off the study because of hepatotoxicity—six during the consolidation phase and two during induction. (These latter two are the fatalities referred to earlier in this section.) The most consistently abnormal liver function tests were lowered serum albumin

levels and elevated SGOT levels. The bilirubin was increased in a total of 16 patients. (The upper limit of normal for total bilirubin was between 1.0 and 1.5 mg/100 ml.) Clinical icterus clearly attributed to L-asparaginase was demonstrated in three patients. L-asparaginase therapy was withheld for 3 weeks during induction in one patient on schedule B because of altered liver function tests and clinical icterus. Evidence of hepatotoxicity did not recur when the drug was continued, and there was less evidence of biochemical hepatotoxicity on a subsequent second course of L-asparaginase. In 12 of 18 patients with marked fatty infiltration of the liver on postmortem examinations, liver function tests during life were never abnormal on repeated occasions.

Coagulopathy: The coagulation abnormalities are shown in Table 7. Sixty-four of 123 trials had abnormal coagulation tests. There was a slight increased incidence of abnormalities on schedule C (58% vs. 48% and 50% on B and A, respectively). Abnormal fibrinogen levels were noted much more frequently (55/64 trials) than abnormal PTT (22/64 trials) or prothrombin time (24/64 trials). There were no instances on any treatment schedule in which the clinical diagnosis of

TABLE 6. Liver Toxicity

Schedule	Total no. of trials	Abnormal LFT'S				Total no. of autopsies
		No. of trials	Drug discontinued permanently	Drug discontinued temporarily	Fatty changes on postmortem	
A	46	27	3 (1)	1	6*	16
B	41	24	4 (1)	2	7†	20
C	36	25	1	0	5‡ + 1**	8
TOTAL	123	76	8	3	18‡ + 1**	44

* 5/6 patients had no clinical or biochemical evidence of liver toxicity.

† 6/7 patients had no clinical or biochemical evidence of liver toxicity.

‡ 1/5 patients had no clinical or biochemical evidence of liver toxicity.

§ 12/18 patients had no clinical or biochemical evidence of liver toxicity.

** Fatty metamorphosis on liver biopsy.

Deaths due to hepatotoxicity are in parentheses.

TABLE 7. Coagulation Abnormalities

Schedule	Total of trials	No. abnormal trials	Moderate abnormality			Severe abnormality		
			FIB	PTT	PRO-TIME	FIB	PTT	PRO-TIME
			100-200 mg/100 ml	50-75 sec.	20-50%	<100 mg/100 ml	>75 sec.	<20%
A	46	23	17	6	8	5	0	0
B	41	20	14	3	8	2	1	0
C	36	21	11	8	7	4	4	1
TOTAL	123	64	42	17	23	13	5	1

FIB: Fibrinogen; PTT: Partial thromboplastin time; PRO-TIME: Prothrombin time.

disseminated intravascular coagulation could be made in conjunction with the abnormalities of any of the coagulation tests. No patient was removed from the study specifically because of a coagulation abnormality, although such abnormalities were often mentioned as part of abnormal liver function tests, in cases in which patients were removed from study because of the latter reason.

CNS toxicity: As can be seen from Table 8, there was a slight increase in the incidence of CNS toxicity in patients receiving L-asparaginase without additional vincristine and prednisone (schedule C). CNS toxicity occurred in 10 of 36 (27.8%) trials on schedule C vs. 7 of 41 (17.1%) and 9 of 46 (19.6%) on B and A, respectively. This difference is more apparent than real in view of the fact that the asparaginase therapy was not altered in 9 of the 10 patients with toxicity on schedule C. EEG changes were the main indication of CNS toxicity. However, pre-study EEG's were reported as showing "minimal" abnormalities in 25% of the patients, but with no evidence of a preexisting seizure pattern in any patient. There was no correlation with whether the patient had had previous central nervous system leukemia. EEG changes were present in 19 of the 26 patients (73.1%) who were assessed by their physicians to have had CNS problems related to L-asparaginase administration. In only 3 of these 19 patients were the

EEG changes judged severe enough to cause alteration of therapy. Somnolence, lethargy, disorientation, convulsions and/or coma occurred in 11 of the 26 patients with CNS problems. (Seizures occurred in patients on all these treatment schedules.) Asparaginase therapy was discontinued or temporarily withheld in seven of these patients. Neuropathy attributed to vincristine occurred in 4 of 87 courses (schedules A + B), and the vincristine dose was decreased or stopped in three, as compared with its cessation, in an earlier study by the SWCCSG,¹⁰ in 2 of 23 patients receiving vincristine for the first time.

Elevation of blood ammonia: Data from serial determinations were available in 81 patients. The upper limits of normal ranged from 48 to 150 μ g/100 ml. Forty-seven of the 81 patients had elevation of serum ammonia levels—21 of 31 on schedule A, 10 of 24 on schedule B, and 16 of 26 on schedule C. Mild elevations (up to twice the upper limits of normal) occurred in 10 of the 81 patients (3, 3, and 4, on schedules A, B, and C, respectively). Moderate elevations (from two to three times the upper limits of normal) occurred in 16 of the 81 evaluable patients (4, 5, and 7 on schedules A, B, and C, respectively). Marked elevations (more than three times normal) occurred in 21 patients (14, 2, and 5 on schedules A, B, and C, respectively). In most cases, the elevation was transient and, in no case, was the drug stopped because of the elevated ammonia level. Elevation of blood ammonia occurred in 18 of the 26 patients who were presumed to have central nervous system toxicity because of the drug. Only three of nine patients with major CNS toxicity had moderate or marked elevations. Conversely, some of the highest elevations of blood ammonia occurred in patients with no reported CNS toxicity.

Hyperglycemia: Only one patient (on sched-

TABLE 8. CNS Toxicity

Schedule	Total no. of trials	Trials with toxicity	Drug regimen altered	Drug continued
A	46	9	6	3
B	41	7	2	5
C	36	10	1	9
TOTAL	123	26	9	17

ule A) died with diabetic keto-acidosis while on study. That patient received only four doses of L-asparaginase of 200 I.U./kg each, and the last dose was given 4 days before the patient died. No postmortem examination was performed. Four other patients had significant elevations of the blood glucose while they were on L-asparaginase—three on schedule B and one on schedule C. In three of these patients, the hyperglycemia was transient and did not recur after asparaginase was omitted for less than one week before resumption. In the fourth patient (on schedule B), L-asparaginase was continued in spite of the hyperglycemia, glucosuria, and keto-acidosis. However, after the prednisone was tapered and stopped, the abnormal findings disappeared within one week. The hyperglycemia did not recur on a second course of L-asparaginase given with a lower daily dose of prednisone to this same patient.³ However, diabetic keto-acidosis recurred on high-dose prednisone given as part of a subsequent chemotherapy regimen.

Other toxicity: Twelve patients had blood urea nitrogen values greater than 20 mg/100 ml with a simultaneous normal uric acid. L-asparaginase therapy was not changed because of this abnormality. In nine, the elevation was classified as mild (20 to 40 mg/100 ml), and in three as moderate (40 to 60 mg/100 ml). Falling hemoglobin values, nausea and vomiting, vague abdominal pain, weight loss and/or fever were mentioned at various times as possible manifestations of L-asparaginase toxicity. It was too difficult to evaluate these complaints, since they could have been due to progressive disease, infection and/or hemorrhage, unrelated to the drug therapy.

Remission reinduction using L-asparaginase was attempted a second time in 16 patients. Three of these had a third induction attempt

after a second successful attempt. It can be seen in Table 9 that major toxicity developed in five of these 16 patients, with three deaths as a result of drug toxicity. The patient with the largest cumulative dosage in the entire study had no toxicity at all; this patient (on schedule B) received a total of 665,000 I.U. over a one-year period, in a total of 65 doses on three separate trials.

DISCUSSION

Although the dose of L-asparaginase used in this study (200 I.U./kg) was lower than that administered by many others,^{4,5,9-11,14,17-19} remissions have been attained from doses as low as 10 I.U./kg/day.¹⁷ Life threatening or fatal toxicity in the present study (Table 2) occurred in 24 of 87 trials (27%) in which L-asparaginase was used in combination with vincristine and prednisone (schedules A and B), and in 7 of 36 trials (19%) in which L-asparaginase was the only chemotherapeutic agent used (schedule C), $p > 0.05$. Early death due to disease occurred in 23 of 75 patients (31%) on schedules A and B as opposed to 6 of 35 patients (17%) on L-asparaginase alone (Table 2), $p > 0.05$. These data do not suggest that L-asparaginase enhanced the frequency or severity of known toxic effects of the other chemotherapeutic agents—vincristine and prednisone—a possibility which has been suggested.³ As Table 3 indicates, major toxicity of various kinds occurred at cumulative L-asparaginase doses in a random manner. Indeed, only 5 of 16 repeat reinductions with L-asparaginase were associated with major toxicity (Table 9).

Unfortunately, the occurrence of anaphylactoid reactions in treatment regimens utilizing L-asparaginase have been noted with every

TABLE 9. Occurrence of Major Toxicity during Repeat Reinduction Treatment Using L-Asparaginase

Patient	First L-asparaginase regimen			Second L-asparaginase regimen		
	Schedule	No. of doses L-asparaginase given	Interval from last dose of L-asparaginase	Schedule	No. of doses to toxicity	Description of toxicity
D.V.	NOT KNOWN		1 year	A	11	Anaphylaxis
C.H.	A	25	13 weeks	A	16	Disorientation
N.E.	C	10	4 weeks	B	15	Fatty metamorphosis of liver
J.N.	C	25	1 week	C	13	Pancreatitis†
K.F.*	A	50	7 weeks†	A	5	Pancreatitis‡

* Third reinduction.

† Interval between 2nd and 3rd course.

‡ Cause of death.

preparation so far utilized. Nesbit et al.⁹ have reported success in reducing the incidence of anaphylactoid reactions associated with L-asparaginase provided by another supplier, by adding 6-mercaptopurine to the treatment regimen. Jaffe et al.⁵ documented hypersensitivity in 13 of 29 patients receiving L-asparaginase from two other suppliers. Although a few of their 29 patients received corticosteroids in the presence of thrombocytopenia, the authors do not state how many of the 13 patients developing hypersensitivity reactions were on corticosteroids at that time. In the present study, hypersensitivity reactions (Table 4) occurred in 6 of 87 patients receiving L-asparaginase in association with vincristine and prednisone (6%) as contrasted with their occurrence in 5 of 36 patients (13%) receiving L-asparaginase alone. Although this difference is not statistically significant ($p > 0.05$), hypersensitivity reactions tended to occur earlier in those patients receiving L-asparaginase alone. In schedule A, 2 doses of L-asparaginase preceded the administration of vincristine and prednisone in an attempt to reduce the frequency of hypersensitivity reactions by committing the clones of cells which would become antigenically responsive to L-asparaginase.¹⁰ However, comparison with schedule B, in which all medications were started simultaneously, shows that the numbers of hypersensitivity reactions (2 of 46 trials in schedule A vs. 4 of 41 trials in schedule B) are too small to make a statistical comparison.

In three out of four trials associated with fatal hemorrhagic pancreatitis (Table 5), prednisone was also being administered at the time of death. Pancreatitis associated with corticosteroid therapy has been reported,^{1,8,12} as being associated with pancreatic epithelial proliferation, inspissated secretions, and dilated and atrophic acini, probably secondary to an increased quantity and viscosity of pancreatic secretions. Pancreatitis has been reported previously as a complication of L-asparaginase therapy.^{10,14,10} Histologic examination of the pancreas in the four patients in the present study who had fatal pancreatitis revealed diffuse hemorrhagic necrosis. There was no evidence of the ductal dilatation or inspissated secretions, which have been reported in pancreatitis induced by corticosteroids. Thus, it would appear that the addition of prednisone has no relationship to the occurrence of pancreatitis in this study.

While chemical evidence of hepatotoxicity

(Table 6) occurred in 76 of 123 trials, in very few instances were these the cause of discontinuance of L-asparaginase therapy. However, in 42% (19 of 45) of cases in which microscopic examination of the liver was performed (all were postmortem except one which was a biopsy), diffuse fatty metamorphosis was noted. It is somewhat disturbing that 12 of the patients with histologic evidence of hepatic dysfunction had no clinical or biochemical evidence of such. In the series of Oettgen et al.¹⁰ fatty metamorphosis of the liver was recorded in 40 of 55 cases (73%). It is difficult to attribute the histologic changes as phenomena secondary to biochemical disturbances caused by L-asparaginase alone, since 11 of the 12 patients with clinically unsuspected fatty metamorphosis received L-asparaginase in combination with vincristine and prednisone (schedule A or B). Conversely, although prednisone has been associated with fatty metamorphosis, 6 of the total of 18 patients with this pathologic finding received L-asparaginase alone. Pratt and Johnson¹³ have recently reported fatty metamorphosis in 27 of 31 (87%) children receiving L-asparaginase as contrasted with its findings in 43 of 84 (51%) children with acute leukemia who had had similar clinical courses and chemotherapy, except for not having had L-asparaginase. In asparaginase-treated patients, the fatty changes were first seen around the central veins, whereas they were most often peri-portal in patients who had not received L-asparaginase. Further information about the lobular location of fatty liver changes in our patients is not available at present.

L-asparaginase is an interesting compound because its mode of action in acute leukemia differs from that of other effective agents. However, it is a less predictable agent for clinical use because the side effects, for the most part, are unrelated to the dosage. Hypersensitivity is a most dangerous side effect because of the ever present possibility of life-threatening anaphylaxis. The usual tests for monitoring liver function do not seem to have much predictive value for hepatotoxicity. Similarly, pancreatitis may be mild or severe (and fatal) without accompanying serum amylase changes. For these reasons, L-asparaginase is a drug that must be used with the greatest caution. Its priority in the therapeutic armamentarium against acute leukemia of childhood is yet to be firmly defined, because of the formidable toxicity.

REFERENCES

1. Anderson, M. C., and Bergen, J. J.: Significance of vascular injury as a factor in the pathogenesis of pancreatitis. *Ann. Surg.* 154:58-67, 1961.
2. Broome, J. D.: Evidence that the L-asparaginase activity of guinea pig serum is responsible for its anti-lymphoma effect. *Nature* 191:1114-1115, 1971.
3. Grundmann, E., and Oettgen, H. F., Ed.: Experimental and Clinical Effects of L-asparaginase. New York-Heidelberg-Berlin, Springer-Verlag, 1970.
4. Haskell, C. M., Canellos, G. P., Leventhal, B. G., Carbone, P. P., Serpick, A. A., and Hansen, H. H.: L-asparaginase toxicity. *Cancer Res.* 29:974-975, 1969.
5. Jaffe, N., et al.: L-asparaginase in the treatment of neoplastic diseases in children. *Cancer Res.* 31:942-949, 1971.
6. Kidd, J. G.: Regression of transplanted lymphomas induced *in vivo* by means of normal guinea pig serum. I. Course of transplanted cancers of various kinds in mice and rats given guinea pig serum, horse serum, or rabbit serum. *J. Exp. Med.* 98:565-581, 1953.
7. Mashburn, L. T., and Wriston, J. C. Jr.: Tumor inhibitory effect of L-asparaginase from *Escherichia coli*. *Arch. Biochem.* 105:450-452, 1964.
8. Nelp, W. B., Banwell, J. C., and Hendrix, T. R.: Pancreatic function and the viscosity of pancreatic juice before and during cortisone administration. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 109:222-361, 1961.
9. Nesbit, M., Chard, R., Ertel, I., Lahey, E., Karon, M., and Hammond, G. D.: Reduction of sensitivity reactions produced by L-asparaginase by combination with 6-mercaptopurine. Abstract 154, Am. Soc. for Clinical Oncology, April 1971.
10. Oettgen, H. F., et al.: Toxicity of *E. coli* L-asparaginase in man. *Cancer* 25:253-278, 1970.
11. Ohno, R., and Hersh, E. M.: Immuno-suppressive effects of L-asparaginase. *Cancer Res.* 30:1605-1611, 1970.
12. Oppenheimer, E. H., and Boitnott, J. K.: Pancreatitis in children following adrenal corticosteroid therapy. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 107:297-306, 1960.
13. Pratt, C. B., and Johnson, W. W.: Duration and severity of fatty metamorphosis of the liver following L-asparaginase therapy. *Cancer* 28:361-364, 1971.
14. Pratt, C. B., Simone, J. V., Zee, P., Auv, R. J. A., and Johnson, W. W.: Comparison of daily vs weekly L-asparaginase for the treatment of childhood acute leukemia. *J. Pediatr.* 77:474-483, 1970.
15. Sutow, W. W., Garcia, F., Starling, K. A., Williams, T. E., Lane, D. M., and Gehan, E. A.: L-asparaginase therapy in children with advanced leukemia. *Cancer* 28:819-824, 1971.
16. Sutow, W. W., Vietti, T. J., Fernbach, D. J., Lane, D. M., Donaldson, M. H., and Berry, D. H.: Combination of vincristine and prednisone in therapy of acute leukemia in children. *J. Pediatr.* 73:426-430, 1968.
17. Tallal, L., et al.: *E. Coli* L-asparaginase in the treatment of leukemia and solid tumors in 131 children. *Cancer* 25:306-320, 1970.
18. Whitecar, J. P., Jr., Bodey, G. P., Harris, J. E., and Freireich, E. J.: L-asparaginase. *N. Engl. J. Med.* 282:732-734, 1970.
19. Whitecar, J. P., Jr., Bodey, G. P., Hill, C. S., Jr., and Samaan, N. A.: Effect of L-asparaginase on carbohydrate metabolism. *Metabolism* 19:581-586, 1970.

CC

CC

ANEXO 22

((

((

Beijing Food and Drug Administration
Drug Re-registration Approval Document

Original No.: 11050319

Acceptance No.: CYHZ1603218J

Approval Document No.: 2016R000549

Name of Drug	Generic Name of Drug: Asparaginase for Injection English/Latin Name: Asparaginase for Injection Pinyin: Zhusheyong Mendongxian'anmei		
Form of Drug	Injection (lyophilized powder for injection)		
Specification	10000IU	Category of Drug	Chemical Drug
Standard of Drug	Second Addition of Chinese Pharmacopoeia in 2015	Validity Period of Drug	24 months
Drug Producing Enterprise	Name: Beijing SL Pharmaceutical Co., Ltd. Producing Address: No. 9 Zhongyuan Road, Badachu High Tech. Park, Shijingshan District, Beijing, P.R. China		
Conclusion of Review	Upon Review, the drug meets the relevant provisions as stipulated in Administrative Measures on Drug Registration, therefore we agree to re-register it.		
Drug Approval Document No.	G.Y.Z.Zi, H20065348	Expiration Date of Drug Approval Document No.	Sep. 4, 2021
Annexure	---		
Att.	Beijing SL Pharmaceutical Co., Ltd.		
Submitted to	China Food and Drug Administration		
CC.	Beijing Haidian Food and Drug Administration		
Remark	Source of API: Asparaginase, G.Y.Z.Zi, H20057371, Beijing S ^l Pharmaceutical Co., Ltd.		

Sep. 5, 2016

Seal of Beijing Food and Drug Administration

10

10



Registration certificates of Asparaginase for injection are as following:

Registration certificate for Honduras [®]

Dirección General de Regulación Sanitaria

CERTIFICADO DE REGISTRO SANITARIO

El suscrito Director (a) de la Dirección General de Regulación Sanitaria

CERTIFICA

La suscrita Directora General de Vigilancia del Marco Normativo por medio de la presente CERTIFICA la Resolución que literalmente dice: **RESOLUCIÓN No. P12454, SECRETARÍA DE ESTADO EN EL DESPACHO DE SALUD, SUB-SECRETARÍA DE REGULACIÓN, DIRECCIÓN GENERAL DE VIGILANCIA DEL MARCO NORMATIVO**, Tegucigalpa M.D.C. JUEVES, 01 DE OCTUBRE DE 2015. El Suscrito Director General de Vigilancia del Marco Normativo en uso de las facultades que le confiere el acuerdo 08 del 4 de Noviembre de 2005, VISTO Y ANALIZADO: El expediente No. P44127 contenido de solicitud de REGISTRO SANITARIO para el Producto MEDICAMENTO denominado L-ASPARAGINASA, siendo su Titular BEIJING SL PHARMACEUTICAL CO LTD, Domicilio CHINA y su fabricante BEIJING SL PHARMACEUTICAL CO LTD, Domicilio CHINA presentado por la abogada ALEYDA SUYAPA BARAHONA, apoderado legal del señor RICARDO JOSE GIRON VALLECILLO Representante Legal de la sociedad mercantil registrante denominada DROGUERÍA LABORATORIO Y DISTRIBUIDORA AMERICANA S. DE R.L DE C.V. CONSIDERANDO: Que corresponde a la Secretaría de Estado en el Despacho de Salud por medio de la Dirección General de Vigilancia del Marco Normativo, y sus dependencias organizadas de conformidad a la ley, garantizar a la población el Suministro de Productos, Servicios y Establecimientos de Interés Sanitario, seguros y de calidad, aptos para el uso y consumo humano. CONSIDERANDO: Que todo Producto de Interés Sanitario, previo a su comercialización requiere de Registro Sanitario, otorgado por la Dirección General de Vigilancia del Marco Normativo. CONSIDERANDO: Que es responsabilidad de la Dirección General de Vigilancia del Marco Normativo, otorgar, denegar, suspender o cancelar el Registro Sanitario a los Productos, así como efectuar las acciones de vigilancia y control de los mismos, en el territorio nacional. CONSIDERANDO: Que la vigencia del Registro Sanitario será de cinco (5) años, contados a partir de la fecha de su otorgamiento, salvo que por las infracciones a las normas y leyes sanitarias o reglamentarias, la autoridad competente resuelva la cancelación del mismo. CONSIDERANDO: Que el Departamento de Vigilancia del Marco Normativo Sanitario procedió a emitir DICTAMEN LEGAL en fecha JUEVES, 01 DE OCTUBRE DE 2015, dictaminó que es PROCEDENTE OTORGAR la solicitud de REGISTRO SANITARIO con Expediente No. P44127 al Producto MEDICAMENTO, denominado: L-ASPARAGINASA, con nombre genérico y concentración: ASPARAGINASA/10000 UI, Vía de Administración INTRAVENOSA, Forma Farmacéutica POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, Titular: BEIJING SL PHARMACEUTICAL CO LTD, Domicilio: CHINA, Fabricante: BEIJING SL PHARMACEUTICAL CO LTD, Domicilio: CHINA, Descripción de envase: primario: VIAL y secundario: CARTÓN, en su Presentación de CAJA CONTENIENDO UN VIAL CON POLVO LIOFILIZADO PARA PREPARAR SOLUCIÓN INYECTABLE, Modalidad de Registro: IMPORTAR, VENDER; Grupo Farmacéutico: OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS, Clasificación por Riesgo: RIESGO C. POR TANTO: La Suscrita Directora General de Vigilancia del Marco Normativo, dependiente de la Secretaría de Estado en el Despacho de Salud, en uso de las facultades de que está investido y en aplicación a los 80, 145 y 146 de la Constitución de la República; RTCA 11.03.59.11 Anexo 1 de la Resolución COMIECO 333-2013; RTCA 11.01.02.04 Anexo de la Resolución COMIECO 275-2011; RTCA 11.01.04.10 Anexo de la Resolución COMIECO 256-2010; Artículos 1, 2, 3, 19, 28 y 29 numeral 5) de la Ley General de la Administración Pública; Artículos 1, 2, 3, 53, 54, 56, 57, 60, 61, 62 y 64 de la Ley de Procedimiento Administrativo; Artículos 1, 2, 3, 133 y 240 del Código de Salud; Artículos 1, 2, 3, 29 y 30 numeral 4, Del Reglamento de Organización, Funcionamiento y Competencias del Poder Ejecutivo; Artículos 1, 2, 3, 5, 7, 160 y 243 del Reglamento para el Control Sanitario de Productos, Servicios y Establecimientos de Interés Sanitario RESUELVE: PRIMERO: Que es PROCEDENTE la solicitud de REGISTRO SANITARIO al producto MEDICAMENTO, denominado: L-ASPARAGINASA, con nombre genérico y concentración: ASPARAGINASA/10000 UI, Vía de Administración INTRAVENOSA, Forma Farmacéutica: POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, Titular: BEIJING SL PHARMACEUTICAL CO LTD, domicilio: CHINA, Fabricante: BEIJING SL PHARMACEUTICAL CO LTD, domicilio: CHINA, Empresa Registrante DROGUERÍA LABORATORIO Y DISTRIBUIDORA AMERICANA S. DE R.L DE C.V /Representante Legal: RICARDO JOSE GIRON VALLECILLO, Domicilio: , Descripción de envase



Dirección General de Regulación Sanitaria

CERTIFICADO DE REGISTRO SANITARIO

El suscrito Director (a) de la Dirección General de Regulación Sanitaria

CERTIFICA

primario: VIAL y secundario CARTÓN, en su Presentación de: CAJA CONTENIENDO UN VIAL CON POLVO LIOFILIZADO PARA PREPARAR SOLUCION INYECTABLE, Modalidad de Registro: IMPORTAR, VENDER; Grupo Farmacéutico: OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS; Clasificación por Riesgo: RIESGO C; Expediente No. P44127, presentado por la abogada ALEYDA SUYAPA BARAHONA, en calidad de apoderado legal de la sociedad mercantil Registrante denominada DROGUERÍA LABORATORIO Y DISTRIBUIDORA AMERICANA S. DE R.L DE C.V /- Representante Legal: RICARDO JOSE GIRON VALLECILLO/- por cumplir con los requisitos Técnicos y Legales establecidos en la normativa jurídica vigente.- SEGUNDO: OTORGAR EL REGISTRO SANITARIO por el término de cinco (5) años a partir de JUEVES, 01 DE OCTUBRE DE 2015 hasta JUEVES, 01 DE OCTUBRE DE 2020 con el número de registro sanitario M-21288.- TERCERO: Notificar la presente resolución al interesado y comunicar al Departamento de Vigilancia del Marco Normativo Sanitario, para que a través de Inspectoría ejecuten las acciones de vigilancia y control que en ley corresponda. Extiéndase la respectiva Certificación. NOTIFIQUESE.- (Firma y Sello) DIRECTORA GENERAL DE VIGILANCIA DEL MARCO NORMATIVO.

Extendida en TEGUICIGALPA, JUEVES, 01 DE OCTUBRE DE 2015



DRA. GLADYS PARODI ZICHI
DIRECTORA GENERAL DE VIGILANCIA DEL MARCO NORMATIVO

Registration certificate for Peru:



DECRETO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERÚ
"Año de la Diversificación Productiva y del Fortalecimiento de la Educación"



Certificado N° SC 4494-1
DAS

R.D. N° 5549 2015-DIGEMID/DAS/ERPF

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima, 16 MAR. 2015

Visto, la Solicitud Única de Comercio Exterior (SUCE) N° 2013098767 del 02 de Octubre del 2013 (13-067354-1 del 02 de Octubre del 2013, Escrito N° 1 de fecha 05 de Setiembre del 2014, Escrito N°2 del 19 de Diciembre del 2014, Escrito N° 3 del 12 de Marzo del 2015, Escrito N° 4 del 13 de Marzo del 2015, Escrito N° 5 del 13 de Marzo del 2015 y Escrito N° 6 del 13 de Marzo del 2015), presentado por la Sr (a). GREY SOTO SUE, Representante Legal de la Empresa Droguería GREY INVERSIONES S.A.C., con domicilio en Calle Islas Canarias, Urb. Isla Verde 130 Pueblo Libre Lima- Lima, solicitando la INSCRIPCIÓN en el Registro Sanitario de la ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA EXTRANJERA: ASPARAGINASA 10 000 UI Polvo Liofilizado para Inyección.

CONSIDERANDO:

Que, con Oficio N° 11866-2014- DIGEMID-DAS-ERPF/MINSA del 18 de Julio del 2014, está Dirección comunicó al recurrente las observaciones detectadas en el expediente 13-067354-1 del 02 de Octubre del 2013, a fin que sean subsanadas, en cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 125° de la Ley N° 27444, Ley Procedimiento Administrativo General modificado por el artículo 1° del Decreto Legislativo N° 1029.

Que, mediante el(los) expediente(s) Escrito N° 1 del 05 de Setiembre del 2014, Escrito N° 2 del 19 de Diciembre del 2014, Escrito N° 3 del 12 de Marzo del 2015, Escrito N° 4 del 13 de Marzo del 2015, Escrito N° 5 del 13 de Marzo del 2015 y Escrito N° 6 del 13 de Marzo del 2015, la empresa subsanó las observaciones realizadas en el referido Oficio, por lo que corresponde autorizar la inscripción solicitada;

De conformidad a lo dispuesto por la Resolución Ministerial N° 233-2010-MINCETUR/DM, Decreto Supremo N° 013-2002-SA, Decreto Supremo N° 023-2005-SA, Decreto Supremo N° 013-2009-SA y modificatorias, Decreto Supremo N° 016-2011-SA y modificatoria, Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Ley N° 27444, Ley del Procedimiento Administrativo General y modificatoria aprobada por Decreto Legislativo N° 1029;

Estando a lo informado por el Equipo de Registro de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud;

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- Autorizar con el número EE-00832, la INSCRIPCIÓN en el Registro Sanitario de la ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA EXTRANJERA: ASPARAGINASA 10 000 UI Polvo Liofilizado para Inyección, caja de cartón por 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 y 1000 viales de vidrio tipo I incoloro, para venta con receta médica, elaborado por Laboratorio BEIJING SHUANGLU PHARMACEUTICAL Co. Ltd. -- CHINA.

Artículo 2°.- Notifíquese la presente Resolución al interesado.

Fecha de Autorización del Registro Sanitario : 13-03-2015
Fecha de Vencimiento del Registro Sanitario : 13-03-2020

Regístrese, Comuníquese y Cúmplase.

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS
D.F. ERICA YUKIKO NISHIHARA
Directora Ejecutiva
Dirección de Autorizaciones Sanitarias



EYN/YDP/PMF/pmf

www.digemid.minsa.gob.pe

Av. Parque de las Leyendas Cdra. 1 Mz. 1-3 Lt. 2
Urb. Pando - San Miguel, Lima 32 - Perú
T(511) 631-4300

Registration certificate for India:

6-4/FF/01/2011-DC(Re-Reg-2014)
Directorate General of Health Services
Office of Drugs Controller General (India)
(Import & Registration Division)

FDA Bhawan, Kotla Road
New Delhi-110002
Phone No.-011-23236965.
Fax: 23236973

Date: 11 MAY 2015


To: M/s. Chandra Bhagat Pharma Pvt. Ltd.
Flat No. 1-2, Gr. Flr. Bhagat Bhuvan, 323-F,
Dr. Ambedkar Rd Matunga (E)
Mumbai Tal: Matunga (Mumbai-Zone2)-400019

Sub: Import Licence under the Drugs and Cosmetics Act and Rules thereunder.

Dear Sir/Sirs,

With reference to your application for import license forwarded to this office with your letter No. Nil Dated 06/04/2015 received by this office vide diary no. 10659 Dt. 06/04/2015, I enclose licence(s) No. FF-611-29690 dated 10.5.15. This/These licence(s) has/have been issued under the Drugs and Cosmetics Act and Rules thereunder.

1. I am to point out the provisions of Drugs Act, 1940 are in addition to and not derogation of any other law for the time being in force and as such the licenses issued under Drugs Act will be in addition to and distinct from any licenses which may be necessary under the Import Trade Control Regulations made of the Government of India, Ministry of Commerce.
2. The import license(s) mentioned in para (1) above will not accordingly to itself/themselves be sufficient authority for import of Drugs covered by that/the license if under the Import Trade Control Regulations of the Commerce Ministry separate licenses are required for import of such drug(s).
3. I am therefore, to advise you to obtain, where necessary licenses for import of drugs in question under the Import Trade Control Regulations.
4. Any literature or packing accompanying the drug or any matter stated on the label should not contravene the provisions of the Drugs and Magic Remedies (Objectionable Advertisement) Act.
5. The Assistant Drugs Controller (India) and Technical Officer of the Central Organization at the ports will be Officers authorized to inspect the premises of importers establishments for the purpose of Rule 26 of the Drugs Rules.
6. Please acknowledge receipt of this letter and its enclosures.


LICENSING AUTHORITY

Seal/Stamp

No. 6-4/FF/01/2011-DC(Re-Reg-2014)

Copy together with copy of Licence No. FF-611-29690 dated 10.5.15

1. Assit. Drugs Controller (India), New Customs, Fort, Mumbai.
2. Assit. Drugs Controller (India), Customs House, Kolkata.
3. Assit. Drugs Controller (India), Customs House, Chennai.
4. Assit. Drugs Controller (India), IGA, New Delhi.

6-4/FF/01/2011-DC(Re-Reg-2014)

FORM 10

(See rules 23 and 27)

Licence to import drugs (excluding those specified in Schedule X) to the Drugs and Cosmetic Rules, 1945

Licence Number FF-611-29690

Date 11 MAY 2015

1. M/s. Chandra Bhagat Pharma Pvt. Ltd., Flat No. 1-2, Gr. Flr. Bhagat Bhuvan, 323-F, Dr. Ambedkar Rd Matunga (E) Mumbai Tal: Matunga (Mumbai Zone 2)-400019 is hereby licensed into India during the period for which this licence is in force, the drugs specified below, manufactured by M/s. Beijing SL Pharmaceutical Co. Ltd. Room 1103-1105, Jinyu Building No. 100, Xisanhuan North Road, Beijing P.R.China having factory premises at M/s. Beijing SL Pharmaceutical Co. Ltd. No. 9 Zhongyuan Road, Badaohu High Tech. Park, Beijing P.R.China and any other drugs manufactured by the said manufacturer as may from time to time be endorsed on this licence.

2. This licence shall be in force from 22/04/2015 to 30/11/2017 unless it is sooner suspended or cancelled under the said rules.

Names of drugs to be imported


1. Asparaginase for Injection 5000 IU

2. Asparaginase for Injection 10000 IU

Items (Two) Only

Place: New Delhi

Date: _____


LICENSING AUTHORITY

Seal/Stamp

Conditions of Licence

1. A photocopy of licence shall be displayed in a prominent place in a part of the premises, and the original licence shall be produced, whenever required.
2. Each batch of drug imported into India shall be accompanied with a detailed batch test report and a batch release certificate, duly signed and authenticated by the manufacturer with date of testing, date of release and date of forwarding such reports. The imported batch of each drug shall be subjected to examination and testing as the licensing authority deems fit prior to its marketing.
3. The licensee shall be responsible for the business activities of the manufacturer in India along with the registration holder and his authorised agent.
4. The licensee shall inform the licensing authority forthwith in writing in the event of any change in the constitution of the firm operating under the licence. Where any change in the constitution of the firm takes place, the current licence shall be deemed to be valid for a maximum period of three months from the date on which the change takes place unless, in the meantime, a fresh licence has been taken from the licensing authority in the name of the firm with the changed constitution.

(1)

(1)

GMP

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO PARA PRODUTOS FARMACÊUTICOS
REPÚBLICA POPULAR DA CHINA

Certificado Nº CN20140322

Fabricante: Beijing SI. Pharmaceutical Co., Ltd.



Endereço: Nº 9 Zhongyuan Kou, Badacht: High Tech Park, Beijing, R.P. China

Nº 2 Li Xiang Road, Technical Zoon, Changping

Distrito, Beijing, R.P. China

Alcance da Inspeção: Pa habilitado para a produção farmacéutica unitária e em solução. Soluções parenterais de
pequeno volume, injetáveis, ampolas e plásticos.

Pa habilitado para a produção. Soluções parenterais de grande volume.

Este documento serve para certificar que o fabricante acima mencionado cumpre os requisitos das Boas Práticas de Fabricação Chinesa para Produtos Farmacêuticos.

Este certificado se mantém válido até 19/08/2014

Emitido por

Data de Emissão 19/08/2014

ADMINISTRAÇÃO DE COMIDA E MEDICAÇÃO DE CHINA

ANTONIO JOSÉ GUERREIRO GORDINHO
INTÉRPRETE PÚBLICO



É tradução fiel do original anexo, escrito no idioma inglês, que faço a pedido da parte interessada, em fé do qual assino e carimbo a presente, em Caracas, hoje, a 06 de Junho de 2016.-




ANTÓNIO JOSÉ GUERREIRO GORDINHO

Intérprete Público

中华人民共和国 药品GMP证书



CERTIFICATE OF GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS
PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

证书编号: CN20140322
Certificate No.

企业名称:

北京双鹭药业股份有限公司

Manufacturer:

Beijing SL Pharmaceutical Co., Ltd.

地址:

北京市石景山区八大处高科技园区中园路9号; 北京市昌平区科技园区利祥路2号
No.9 Zhongyuan Road, Badachu High Tech. Park, Beijing, P.R. China; No.2 Li Xiang Road, Technical Zoon, Changping District, Beijing, P.R. China

Address:

认证范围:

冻干粉针剂(北京市石景山区八大处高科技园区中园路9号(抗肿瘤药)、北京市昌平区科技园区利祥路2号)、小容量注射液(北京市石景山区八大处高科技园区中园路9号, 抗肿瘤药)、大容量注射液(北京市昌平区科技园区利祥路2号)
Lyophilized powder for injection (Antineoplastic drugs), Small volume parenteral solutions (Antineoplastic drugs),
Lyophilized powder for injection, Large volume parenteral solutions

Scope of Inspection:

经审查, 符合中华人民共和国《药品生产质量管理规范》要求。

特发此证。

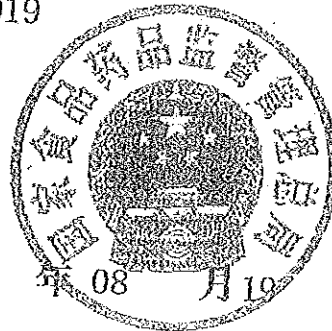
This is to certify that the above-mentioned manufacturer complies with the requirements of Chinese Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products.

有效期至 2019 年 08 月 18 日

This certificate remains valid until 18/08/2019

发证机关:

Issued By



Date for Issuing 19/08/2014

2014

年 08 月 19 日

国家食品药品监督管理总局制

CHINA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

100

100

100

ANEXO 23

(C)

(C)



Boldrini

PARECER TÉCNICO

O inteiro teor do resultado da análise de espectrometria de massa da Leuginase realizada pelo Laboratório Nacional de Biociências (LNBio, <http://lnbio.cnpem.br/>), entidade vinculada ao Ministério de Ciência e Tecnologia do Governo Federal, foi examinado pelos pesquisadores do Centro Infantil Boldrini. Tal exame permitiu chegar às seguintes conclusões:

1. O princípio ativo é o esperado: a L-asparaginase presente na Leuginase não apresenta mutações na sua sequência de aminoácidos (Figura 1).
2. A Leuginase contém muito mais impurezas: além da L-asparaginase, a Leuginase apresenta outras 41 proteínas de *E. coli*, que são diversas do princípio ativo; sendo, portanto, proteínas contaminantes (Figura 2 e Tabela 1). A mesma droga, produzida por outro fabricante sob o nome de Aginasa, apresentou 6 proteínas contaminantes.
3. Em termos quantitativos, a análise da Leuginase detectou uma média de 658 peptídeos (pedaços de proteína) de L-asparaginase e 398 peptídeos das proteínas contaminantes (Tabela 2). A mesma droga, comercializada como Aginasa, apresentou em média 743 peptídeos de L-asparaginase e apenas 3 peptídeos de proteínas contaminantes.

Outrossim, esclarecemos que as análises de espectrometria de massa realizadas são de natureza proteômica e nada dizem sobre outros potenciais contaminantes não-proteicos, tais como lipídios. Portanto, não é possível descartar a existência de contaminações adicionais de natureza não-proteica, indetectáveis pela metodologia utilizada. Ainda, considerando o perfil de impurezas da Leuginase, a simples busca do princípio ativo ou mesmo a análise de sua atividade enzimática não são suficientes para garantir a segurança e eficácia da droga.

Conclusão final: os resultados confirmam a identidade da L-asparaginase presente na Leuginase, mas evidenciam um elevado grau de impurezas associadas ao produto.

Campinas, 25 de Abril de 2017.

José Andrés Yunes
Pesquisador-Sênior e Coordenador
do Laboratório de Biologia Molecular
Centro Inf. 'il Boldrini

Pedro Otavio de Campos Lima
Pesquisador-Sênior e Coordenador
do Laboratório de Imunoengenharia
Centro Infantil Boldrini

Util. Publ. Municipal Lei nº 4967
 Util. Publ. Estadual Dec. nº 22.018
 Util. Publ. Federal Dec. nº 88.747
 Registro no CNSS nº 23.002.000.591/04-0
 Inscr. Estadual: Isento
 CNPJ: 50.046.887/0001-77
 Rua Dr. Gabriel Pardo, 1270 - Cj. Universidade - Campinas, SP
 Cep: 13083-210 | Tel: (45) 3787-5000
 www.001d11-018-01

001
 002
 003

Figura 1. Cobertura de sequência de aminoácidos da proteína L-asparaginase identificada no medicamento Leugimase. Análise de espectrometria de massas da amostra digerida com a enzima trypsin. Foram analisados dois frascos de Leugimase do mesmo lote, em duplicatas técnicas. O banco de dados do Uniprot foi utilizado nessa análise e a proteína L-asparaginase 2 com número de acesso P00805 foi identificada. Em verde, sequência de aminoácidos identificadas pela análise de massas

Protein Name	Accession	Score	Identified
Asparaginase 2	P00805	11.0	0
Asparaginase 1	P00804	10.0	0
Asparaginase 3	P00806	9.0	0
Asparaginase 4	P00807	8.0	0
Asparaginase 5	P00808	7.0	0
Asparaginase 6	P00809	6.0	0
Asparaginase 7	P00810	5.0	0
Asparaginase 8	P00811	4.0	0
Asparaginase 9	P00812	3.0	0
Asparaginase 10	P00813	2.0	0

Protein Name	Accession	Score	Identified
Asparaginase 11	P00814	1.0	0
Asparaginase 12	P00815	0.5	0
Asparaginase 13	P00816	0.2	0
Asparaginase 14	P00817	0.1	0
Asparaginase 15	P00818	0.0	0

Protein Name	Accession	Score	Identified
Asparaginase 16	P00819	0.0	0
Asparaginase 17	P00820	0.0	0
Asparaginase 18	P00821	0.0	0
Asparaginase 19	P00822	0.0	0
Asparaginase 20	P00823	0.0	0

Protein Name	Accession	Score	Identified
Asparaginase 21	P00824	0.0	0
Asparaginase 22	P00825	0.0	0
Asparaginase 23	P00826	0.0	0
Asparaginase 24	P00827	0.0	0
Asparaginase 25	P00828	0.0	0

Boldini





Boldrini

Tabela 1. Lista completa das proteínas encontradas no medicamento Leuginase e Aginasa (medicamento de um outro vendedor). É apresentado o número de acesso do banco de dados Unipro e o nome da proteína. Mesmo experimento da Figura 2.

Aginasa	
P00805	L-asparaginase 2 OS=Escherichia coli
P05846	Transposon Tn7 transposition protein TnsC OS=Escherichia coli
P0AAZ5	Replication-associated recombination protein A OS=Escherichia coli
P15069	Protein TraH OS=Escherichia coli
P75693	Uncharacterized membrane protein YahN OS=Escherichia coli
P0A9M1	Lon protease OS=Escherichia coli
Q8FHF8	Protein YdeP OS=Escherichia coli
Leuginase	
P00805	L-asparaginase 2 OS=Escherichia coli
P05846	Transposon Tn7 transposition protein TnsC OS=Escherichia coli
P0AAZ5	Replication-associated recombination protein A OS=Escherichia coli
P0A963	Uncharacterized membrane protein YahN OS=Escherichia coli
P0A9B2	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase A OS=Escherichia coli
Q46845	Disulfide-bond oxidoreductase YghU OS=Escherichia coli
P62593	Beta-lactamase TEM OS=Escherichia coli
P0AEG7	Thiol:disulfide interchange protein DsbC
P0AC16	Regulatory protein AsnC OS=Escherichia coli
P0AE22	Class B acid phosphatase OS=Escherichia coli
P0A869	Transaldolase A OS=Escherichia coli
P0AEK2	3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] reductase FabG OS=Escherichia coli
P00448	Superoxide dismutase [Mn] OS=Escherichia coli
P0ABZ8	Chaperone SurA OS=Escherichia coli
P0AGD3	Superoxide dismutase [Fe] OS=Escherichia coli
P0AF93	2-iminobutanoate/2-iminopropanoate deaminase OS=Escherichia coli
P05458	Protease 3 OS=Escherichia coli
P33363	Periplasmic beta-glucosidase OS=Escherichia coli
P0A956	KHG/KDPC aldolase OS=Escherichia coli
B7L799	Adenylate kinase OS=Escherichia coli
A7ZSD0	Malate dehydrogenase OS=Escherichia coli
P37648	Protein YhjJ OS=Escherichia coli
A8A391	Autonomous glycyl radical cofactor OS=Escherichia coli
P0AFH9	Osmotically-inducible protein Y OS=Escherichia coli

Util. Públ. Municipal Lei nº 4967

Util. Públ. Estadual Dec. nº 22.018

Util. Públ. Federal Dec. nº 88.747

Registro no CNSS nº 23.002.0001591784-0

Inscr. Estadual Isento

CNPJ: 50.046.887/0001-27

Rua Dr. Gabriel Porto, 1270 - Cid. Universitária - Campinas/SP

Cep: 13083-240 - Tel: (51-19) 3789-5000

Boldrini

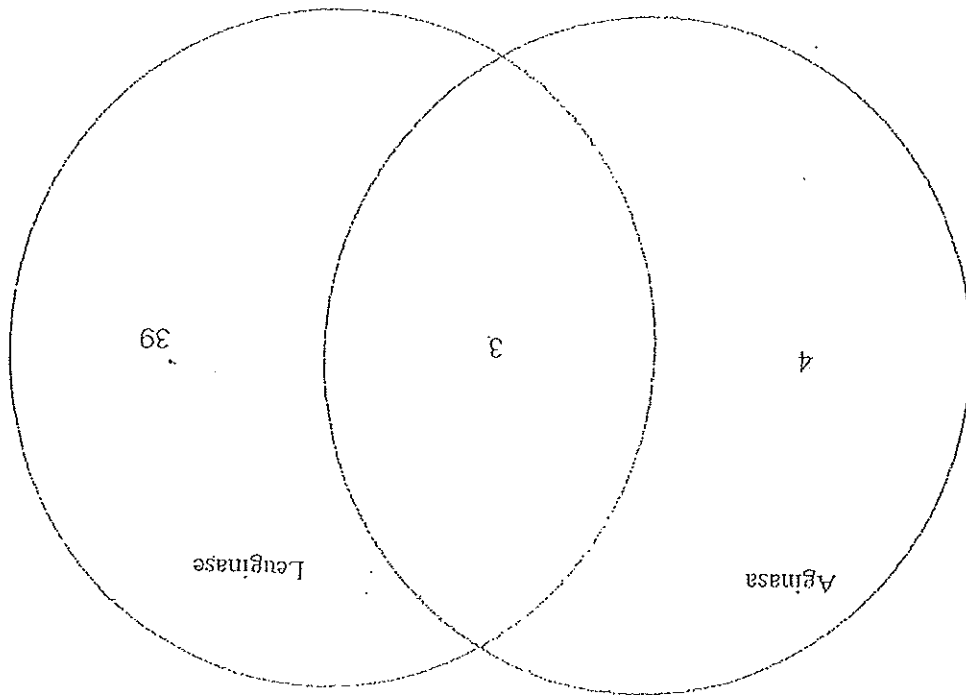


Figura 2. Diagrama de Venn das proteínas comuns e exclusivas para a Leugimase e o medicamento de um outro vendedor, de nome comercial Aginasa. O princípio ativo, a proteína L-asparaginase, está entre as 3 proteínas comuns a Leugimase e Aginasa. Resultado cumulativo da análise de uma amostra de Aginasa, em triplicatas, e dois frascos de Leugimase, em triplicatas. Análise de espectrometria de massas das proteínas digeridas com a enzima tripsina.

Utl. Públ. Municipal Lei nº 4967
Utl. Públ. Estadual Dec. nº 2.018
Utl. Públ. Federal Dec. nº 88.747

Registro no CNSS nº 231002.000.591/84-01

Inscr. Estadual

CNPJ: 50.046.887/0001-27

639

Rua Dr. Gabriel Porto, 1270 - Cid. Universitária - Campinas, SP
Cep: 13083-210 | Tel: (51) 3787-5000
www.boldrini.com.br

Handwritten signature



Boldrini

Tabela 2. Número médio de peptídeos das proteínas encontradas na Leuginase e Aginasa, digeridas com tripsina e analisadas por espectrometria de massas. Mesmo experimento da Fig 2.

Número de peptídeos	Aginasa
743	L-asparaginase 2 OS=Escherichia coli
1,3	Transposon Tn7 transposition protein TnsC OS=Escherichia coli
0,7	Replication-associated recombination protein A OS=Escherichia coli
0,3	Protein TraH OS=Escherichia coli
0,3	Uncharacterized membrane protein YahN OS=Escherichia coli
0,3	Lon protease OS=Escherichia coli
0,3	Protein YdeP OS=Escherichia coli
Número de peptídeos	Leuginase
657,7	L-asparaginase 2 OS=Escherichia coli
0,8	Transposon Tn7 transposition protein TnsC OS=Escherichia coli
0,3	Replication-associated recombination protein A OS=Escherichia coli
0,5	Uncharacterized membrane protein YahN OS=Escherichia coli
9,7	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase A OS=Escherichia coli
4,0	Disulfide-bond oxidoreductase YghU OS=Escherichia coli
50,8	Beta-lactamase TEM OS=Escherichia coli
4,3	Thiol:disulfide interchange protein DsbC
13,2	Regulatory protein AsnC OS=Escherichia coli
4,3	Class B acid phosphatase OS=Escherichia coli
35,7	Transaldolase A OS=Escherichia coli
1,0	3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] reductase FabG OS=Escherichia coli
5,2	Superoxide dismutase [Mn] OS=Escherichia coli
3,8	Chaperone SurA OS=Escherichia coli
3,0	Superoxide dismutase [Fe] OS=Escherichia coli
14,3	2-iminobutanoate/2-iminopropanoate deaminase OS=Escherichia coli
9,3	Protease 3 OS=Escherichia coli
37,0	Periplasmic beta-glucosidase OS=Escherichia coli
10,8	KHG/KDPG aldolase OS=Escherichia coli
2,8	Adenylate kinase OS=Escherichia coli
44,5	Malate dehydrogenase OS=Escherichia coli
1,5	Protein YhjJ OS=Escherichia coli
6,3	Autonomous glycyl radical cofactor OS=Escherichia coli
13,5	Osmotically-inducible protein Y OS=Escherichia coli

Util. Públ. Municipal Lei nº 4967

Util. Públ. Estadual Dec. nº 22.018

Util. Públ. Federal Dec. nº 88.747

Registro no CNSS nº 23.002.000.5917/84-0

Inscr. Estadual Isento

CNPJ: 50.046.887/0001-27

Rua Dr. Gabriel Porto, 1270 - Cid. Universitária - Campinas - SP

Cep.: 13083-210 | Tel.: (55-19) 33787-5001

www.boldrini.org.br

Boldrim



A7ZP31	Ecotin OS=Escherichia coli
P23847	Periplasmic dipeptide transport protein OS=Escherichia coli
P19926	Glucose-1-phosphatase OS=Escherichia coli
P33790	Protein TraG OS=Escherichia coli
P23843	Periplasmic oligopeptide-binding protein OS=Escherichia coli
P45523	FKBR-type neptidyl-prolyl cis-trans isomerase Rkpa OS=Escherichia coli
P0AFM2	Glycine betaine/proline betaine-binding periplasmic protein OS=Escherichia coli
C4ZVG4	Gluc: s biosynthesis protein D OS=Escherichia coli
P0ABN0	L-cystine-binding protein Rly OS=Escherichia coli
P0A4L6	Thiol:disulfide interchange protein Dsba OS=Escherichia coli
P0C0L2	Peroxiredoxin OsmC OS=Escherichia coli
P0ADU3	Probable quinol monooxygenase Ygin OS=Escherichia coli
P0ADX2	Protein YhfA OS=Escherichia coli
P58320	Thiol:disulfide interchange protein DsbG OS=Escherichia coli
P58297	Flagellar hook-associated protein 2 OS=Escherichia coli
P75694	Uncharacterized protein Yaho OS=Escherichia coli
B61928	3-hydroxydecanoyl-[acyl-carrier-protein] dehydratase OS=Escherichia coli
P15032	Exodeoxyribonuclease 8 OS=Escherichia coli

Util. Públ. Municipal Lei nº 4967
Util. Públ. Estadual Dec. nº 22.018
Util. Públ. Federal Dec. nº 09.747

Registro no CNSS nº 23.002.000.591/0410

Insc. Estadual: 115616

CNPJ: 50.046.887/0001-27

Rua Dr. Gabriel Porto, 1270 - Cid. Universitária - Goiânia, SP
Cep: 13083-210 - Fone: (19) 3787-5000
www.boldrim.com.br

2005



Boldrini

1,7	Ecotin OS=Escherichia coli
29,3	Periplasmic dipeptide transport protein OS=Escherichia coli
3,0	Glucose-1-phosphatase OS=Escherichia coli
11,5	Protein TraG OS=Escherichia coli
39,8	Periplasmic oligopeptide-binding protein OS=Escherichia coli
21,8	FKBP-type peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FkpA OS=Escherichia coli
1,3	Glycine betaine/proline betaine-binding periplasmic protein OS=Escherichia coli
8,3	Glucans biosynthesis protein D OS=Escherichia coli
1,0	L-cystine-binding protein FliY OS=Escherichia coli
0,7	Thiol:disulfide interchange protein DsbA OS=Escherichia coli
0,3	Peroxi-redoxin OsmC OS=Escherichia coli
0,3	Probable quinol monooxygenase YgiN OS=Escherichia coli
0,2	Protein YhfA OS=Escherichia coli
0,5	Thiol:disulfide interchange protein DsbG OS=Escherichia coli
0,2	Flagellar hook-associated protein 2 OS=Escherichia coli
0,3	Uncharacterized protein YahO OS=Escherichia coli
0,3	3-hydroxydecanoyl-[acyl-carrier-protein] dehydratase OS=Escherichia coli
0,2	Exodeoxyribonuclease 8 OS=Escherichia coli

Util. Públ. Municipal Lei nº 4967

Util. Públ. Estadual Dec. nº 22.018

Util. Públ. Federal Dec. nº 88.747

Registro no CNSS nº 23.002.000.591/84-0-1

Inscr. Estadual nº 15810

CNPJ nº 50.046.887/0001-07

Rua Dr. Gabriel Porto, 1270 - Cid. Universitária - Campinas, SP

Cep: 13083-210 - Tel: (19) 3101-2265

1000

10

10

ANEXO 24

10

10



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Brasília, 18 de abril de 2017.

Prezados,

Em resposta aos questionamentos levantados sobre a possibilidade de importação de medicamentos não regularizados, ou seja, que não possuam registro no país, e dos critérios que possibilitam à Anvisa conceder autorização em caráter excepcional para essas importações, e depois de ouvidas as áreas técnicas a que o tema está afeto, informo que nos casos de importação pelo Ministério da Saúde, são observadas disposições contidas tanto na Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 quanto no Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013.

Estabelecem o § 5º do art. 8º da Lei e o § 4º do art. 7º do Decreto que a *Anvisa poderá dispensar de registro os inseticidas, imunobiológicos, medicamentos e outros insumos estratégicos quando adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas.*

Adicionalmente, o § 5º do art. 7º do Decreto nº 8.077/2013 estabelece que, *em casos de grave risco à saúde e, desde que comprovada a indisponibilidade no mercado nacional de substitutos terapêuticos registrados, a Agência poderá estabelecer procedimentos simplificados para viabilizar o fornecimento de medicamentos pelo SUS.*

Ademais, a Anvisa possui normas que preveem situações especiais em que são permitidas importações de medicamentos não regularizados junto à Agência, e está prevista na Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008, que Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Bens e Produtos Importados para fins de Vigilância Sanitária, a importação de medicamentos em caráter excepcional (não regularizados junto a agência) **por Unidade Hospitalar ou Estabelecimento e Assistência à Saúde**, conforme se transcreve:

RDC 81/2008.

“Capítulo IX – Importação por Unidade Hospitalar ou Estabelecimento e Assistência à Saúde

3. As importações de medicamentos, alimentos especiais e produtos médicos não regularizados na ANVISA destinadas a tratamento clínico, deverão submeter-se a parecer prévio da área técnica competente e apreciação e autorização pela Diretoria Colegiada da ANVISA.

3.1. A importação de que trata este item deverá ser subsidiada por relatório técnico justificando a indicação terapêutica ou diagnóstica, assinado pelo profissional responsável;



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

3.1.1. Excluir-se-á do disposto no subitem anterior a importação destinada à instituição pública integrante do Sistema Único de Saúde que deverá apresentar declaração justificando a importação assinada pelo Responsável ou Representante Legal.

3.2. A importação de que trata este item dar-se-á em conformidade com o disposto no Capítulo XXXIX deste Regulamento.

4. Será proibido qualquer ato de comércio dos produtos de que trata este Capítulo. ”

Para as solicitações que se enquadrem nesta modalidade, RDC 31/2008, é necessário para análise do pleito junto a Agência os seguintes documentos:

- a) - o requerente deve registrar o Licenciamento de Importação (LI) no Siscomex;*
- b) - apresentar o certificado ou comprovante de registro do medicamento no país de origem;*
- c) - apresentar relatório técnico-científico contendo justificativa da necessidade da importação;*
- d) - apresentar comprovação de eficácia e segurança do medicamento por meio de literatura técnico-científica indexada.*

Subsidiariamente e visando agilizar o processo de importações de medicamentos não regularizados perante a agência e atender necessidades médicas não assistidas com os medicamentos disponibilizados no mercado nacional, a **Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 8, de 28 de fevereiro de 2014**, dispõe a autorizar a importação dos medicamentos constantes na lista de medicamentos liberados em caráter excepcional destinados unicamente, a uso hospitalar ou sob prescrição médica, **cuja importação esteja vinculada a uma determinada entidade hospitalar e/ou entidade civil representativa ligadas à área de saúde**, para seu uso exclusivo, não se destinando à revenda ou ao comércio, vejamos:

“Art. 1º. Aprovar, em caráter excepcional, mediante deferimento de Licença de Importação, a importação dos medicamentos constantes na Instrução Normativa que dispõe sobre a lista de medicamentos liberados para importação em caráter excepcional, destinados unicamente a uso hospitalar ou sob prescrição médica, cuja importação esteja vinculada a uma determinada entidade hospitalar e/ou entidade civil representativa ligadas à área de saúde, para seu uso exclusivo, não se destinando à revenda ou ao comércio.

Parágrafo único. Para efeito desta norma será considerada a nomenclatura Denominação Comum Brasileira (DCB) ou Denominação Comum Internacional (DCI) para atualização da lista de medicamentos liberados para importação em caráter excepcional. ”



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Conforme o art. 3º da referida RDC, são critérios para inclusão de medicamentos na lista de medicamentos liberados para importação em caráter excepcional:

“Art. 3º. São critérios para inclusão de medicamentos na lista de medicamentos liberados para importação em caráter excepcional:

I - Indisponibilidade do medicamento no mercado brasileiro;

II - Ausência de opção terapêutica para a indicação (ões) pleiteada (s);

III - Comprovação de eficácia e segurança do medicamento por meio de literatura técnico-científica indexada;

IV - Comprovação de que o medicamento apresenta registro no país de origem ou no país onde está sendo comercializado, na forma farmacêutica, via de administração, concentração e indicação (ões) terapêutica (s) requerida (s). ”

Para as solicitações que se enquadram nesta modalidade, RDC 8/2014, a liberação sanitária do medicamento se encontra condicionada a apresentação de comprovação de registro do medicamento no país de origem ou no país onde está sendo comercializado, no momento do desembarque aduaneiro, nos termos do art. 9º:

“Art. 9º. A liberação sanitária na importação dos medicamentos constantes na lista de medicamentos liberados para importação em caráter excepcional, estará condicionada a apresentação de comprovação de registro do medicamento no país de origem ou no país onde está sendo comercializado, no momento do desembarque aduaneiro. ”

Importa destacar que a Instrução Normativa de que trata a RDC 8/2014, atualmente, IN nº 1, de 28 de fevereiro de 2014, dispõe sobre a lista de medicamentos liberados para importação em caráter excepcional, objetivando maior agilidade nos casos onde se faz necessária a importação por excepcionalidade. Cabe ressaltar assim, que a RDC 8/2014 e, por conseguinte, a lista, cuida não do medicamento propriamente dito, e sim, do seu princípio ativo. Assim é, que o parágrafo único do art. 1º da RDC expressa que *“Para efeito desta norma será considerada a nomenclatura Denominação Comum Brasileira (DCB) ou Denominação Comum Internacional (DCI)”*.

Assim, na expectativa de ter contribuído para dirimir as dúvidas suscitadas, coloco a Anvisa à disposição para quaisquer informações sobre o tema, julgadas pertinentes.

Atenciosamente,

(1)

(0)



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Of. 35/2017-CG-GADIP/ANVISA

Brasília, 24 de janeiro de 2017.

A Senhora
Ana Paula Teles Ferreira Barreto
Chefe de Gabinete
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE
Ministério da Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 8º andar
70.058-900 – Brasília – DF

Assunto: Importação, em caráter excepcional, do medicamento L-asparaginase

Referência: Ofício nº 128/2017/SCTIE/MS (Expediente nº 078309/17-9)

Senhora Chefe de Gabinete,

Com meus cordiais cumprimentos, faço referência ao Ofício nº 128/2017/SCTIE/MS por meio do qual esse Ministério da Saúde (MS) informa da decisão para a aquisição de 30.660 frascos ampolas do medicamento L-asparaginase 10.000 UI, nome comercial Leuginase, fabricado pelo laboratório Beijing SL Pharmaceutical Co. Ltd, e importado pela empresa Xentley S.A., representante daquele laboratório no Brasil.

O Ofício supracitado encaminha a Nota Técnica nº 020/2017/DAF/SCTIE/MS, a qual assevera a necessidade de solicitar a autorização da Anvisa para a importação, em caráter excepcional, do medicamento em tela, uma vez que o mesmo não possui registro no país.

Por meio da Nota Técnica supracitada, essa SCTIE/MS informou que o medicamento é utilizado para o tratamento de pacientes portadores de linfoma linfoblástico ou de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), em tratamento poliquimioterápico, atendidos pelo SUS no âmbito da Política Nacional para Prevenção e Controle do Câncer do MS e que a aquisição se faz necessária, pois se trata do único medicamento disponível para o tratamento da LLA, apresentando regressão de até 70% dos casos tratados. Conclui a referida Nota que é imprescindível que seja autorizada, excepcionalmente, a importação da quantidade a ser adquirida pelo MS, para o atendimento da Rede SUS, em caráter emergencial, por 180 dias.

Ao analisar a solicitação desse MS, concluiu a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos desta Anvisa que importação em caráter excepcional atende aos critérios estabelecidos pela RDC nº 8/2014.

Assim, considerando todo o exposto e o fato de que há pacientes que atualmente estão em tratamento com o medicamento L-asparaginase, bem como a afirmação desse MS de que se trata do único medicamento disponível para o tratamento da LLA, apresentando



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

regressão de até 70% dos casos tratados;

Considerando o interesse público e a missão desta Anvisa, bem como o impacto potencial que o não fornecimento do produto poderá acarretar à saúde dos pacientes que fazem uso do mesmo, e considerando, ainda, que a agência não possui as informações técnicas necessárias para emitir parecer conclusivo sobre o medicamento, mas que a Lei nº 9.782/99 estabelece que a Anvisa “poderá dispensar de registro os imunobiológicos, inseticidas, medicamentos e outros insumos estratégicos quando adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas”, informo, de ordem, que **fora autorizada pelo Diretor-Presidente, em caráter excepcional, a importação de 30.660 frascos ampolas do medicamento L-asparaginase 10.000 UI**, nome comercial Leuginase, fabricado pelo laboratório Beijing SL Pharmaceutical Co. Ltd, nos termos do Ofício nº 128/2017/SCTIE/MS.

Ressalto, contudo, que a autorização em tela fica condicionada à adoção das seguintes medidas por esse Ministério da Saúde:

- a) **Monitoramento, pós-distribuição no SUS, do uso do respectivo medicamento;**
- b) **Ações de farmacovigilância;**
- c) **Recebimento e acompanhamento de queixas técnicas;**

Finalmente, considerando as condições acima elencadas, cabe ainda destacar que a autorização em comento poderá ser reavaliada a qualquer tempo, caso o monitoramento do uso do produto indique qualquer sinal de risco sanitário, que demande a adoção de medidas visando a sua mitigação.

Atenciosamente,

LEONARDO BATISTA PAIVA
Chefe de Gabinete

ANEXO 25

2

15



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

Explanation for the classification of the protein as chemical drug product instead of biological product in china

Due the differences in Chinese legal tradition, medical care system and many other factors, the Chinese Pharmaceutical legislation contents several differences with regard to that of western countries. ⁽¹⁾

While the US Pharmaceutical regulatory system can be referenced as one of the world's most complete and old regulatory systems and has become a reference model for other regulatory agencies, the Chinese regulatory system is relative new and still evolving to adapting the fast growing market. ⁽¹⁾

Rationale in classification of a biological product as a Chemical drug product: An example taking US regulatory system as reference ⁽²⁾

In a letter dated June 20, 2003, FDA notified sponsors that the regulatory responsibility, review, and continuing oversight for many biological products would be transferred from the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) to Center for Drug Evaluation and Research (CDER). This change in regulatory responsibility resulted in the transfer of applications for the affected product classes. This consolidation initiative was undertaken to provide greater opportunities to further develop and coordinate scientific and regulatory activities between CBER and CDER, leading to a more efficient, effective and consistent review program for human drugs and biologics.

As part of the U.S. Food and Drug Administration (FDA), CDER regulates over-the-counter and prescription drugs, **including biological therapeutics** and generic drugs CDER carefully evaluates the benefits and risks of drugs and ensures that consumers



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

have access, as quickly as possible, to promising new treatments. The Center oversees the research, development, manufacture and marketing of drugs.

The change in regulatory responsibility resulted in the transfer of applications to CDER for products belonging to the following product classes:

- Monoclonal antibodies for in-vivo use;
- Proteins intended for therapeutic use, including cytokines (e.g., interferons), enzymes (e.g., thrombolytics), and other novel proteins, except for those that are specifically assigned to CBER (e.g., vaccines and blood products). This category includes therapeutic proteins derived from plants, animals, or microorganisms, and recombinant versions of these products;
- Immunomodulators (nonvaccine and nonallergenic products intended to treat disease by inhibiting or modifying a preexisting immune response); and
- Growth factors, cytokines, and monoclonal antibodies intended to mobilize, stimulate, decrease or otherwise alter the production of hematopoietic cells in vivo.

Part of the rationale for the transfer was that many of the indications for the affected biologic products were similar to those of conventional drugs and it was felt that consolidation would really help to facilitate consistent review of the clinical studies for these products with similar indications.⁽³⁾

The two new CDER offices established for review of the therapeutic biologics included the OND, Office of Drug Evaluation VI (ODE VI), and the OPS, Office of Biotechnology Products (OBP). Within ODE VI, the following divisions were established: Division of Therapeutic Biological Oncology Products, Division of Therapeutic Biological Internal Medicine Products, and Division of Review Management and Policy. Within OBP, the following divisions were established: Division of Monoclonal Antibodies and Division of Therapeutic Proteins. The delegations of authority for CBER and CDER, which give officials in the Centers the legal authority needed to take substantive action and perform



certain functions of the Commissioner of Food and Drugs were revised to reflect these changes. ⁽³⁾ Table 1 shows the biological products that were transferred to CDER.

Table 1: Biological products that were transferred to CDER

Product name	Trade name	Product name	Trade name
Abciximab	ReoPro	Infliximab	Remicade
Adalimumab	Humira	Interferon alfa-2a	Roferon A
Agalsidase beta	Fabrazyme	Interferon alfa-2b	Intron A
Aldesleukin	Proleukin	Interferon alfacon-1	Infergen
Alefacept	Amevive	Interferon alfa-n3 (Human Leukocyte Derived)	Aferon N
Alemtuzumab	Campath	Interferon beta-1a	Avonex
Alteplase	Activase	Interferon beta-1a	Rebif
Anakinra	Kineret	Interferon beta-1b	Betaseron
Anistreplase	Eminase	Interferon gamma-1b	Actimmune
Arcitumomab	CEA-Scan	Laronidase	Aldurazyme
Asparaginase	Elspar	Muromonab-CD3	Orthoclone OKT3
Basliximab	Simulect	Nofetumomab	Verluma
Becaplermin	Regranex	Oprelvekin	Neumega
Becaplermin Concentrate	-----	Palivizumab	Synagis
Botulinum Toxin Type A	BOTOX; BOTOX COSMETIC	Pegaspargase	Oncaspar
Botulinum Toxin Type B	MYOBLOC	Pegfilgrastim	Neulasta
Capromab Pendetide	ProstaScint	Peginterferon alfa-2a	Pegasys



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

Collagenase	Santyl	Peginterferon alfa-2b	PEG-Intron
Daclizumab	Zenapax	Rasburicase	Elitek
Darbepoetin alfa	Aranesp	Reteplase	Retavase
Denileukin difitox	Ontak	Rituximab	Rituxan
Dornase alfa	Pulmozyme	Rituximab Formulated Bulk	For Further Manufacturing Use
Drotrecogin alfa (Activated)	Xigris	Sargramostim	Leukine
Epoetin alfa	Epogen	Satumomab Concentrate	For Further Manufacturing Use
Epoetin alfa	Eprex	Satumomab Pendetide	OncoScint CR/OV
Etanercept	Enbrel	Streptokinase	Streptase
Filgrastim	Neupogen	Tenecteplase	TNKase
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	Trastuzumab	Herceptin
		Urokinase	Abbokinase

Source: FDA 2003

The following biological product classes remained at CBER:

- Cellular products, including products composed of human, bacterial or animal cells (such as pancreatic islet cells for transplantation), or from physical parts of those cells (such as whole cells, cell fragments, or other components intended for use as preventative or therapeutic vaccines);
- Allergenic extracts used for the diagnosis and treatment of allergic diseases and allergen patch tests;
- Antitoxins, antivenins, and venoms;



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

- Vaccines (products intended to induce or increase an antigen specific immune response for prophylactic or therapeutic immunization, regardless of the composition or method of manufacture);
- Blood, blood components, plasma derived products (e.g., albumin, immunoglobulins, clotting factors, fibrin sealants, proteinase inhibitors), including recombinant and transgenic versions of plasma derivatives (e.g., clotting factors), blood substitutes plasma volume expanders, human or animal polyclonal antibody preparations including radiolabeled or conjugated forms, and certain fibrinolytics such as plasma-derived plasmin, and red cell reagents. In this category are classified our product L- ASPARAGINASE in them branded LEUGINASE.

Therefore, many of the products considered as biological products by other regulatory agencies, are under the jurisdiction of the FDA's Center for Drug Evaluation and Research without this having an impact on the quality of regulatory evaluation that is made. The safety and efficacy of products must be established before the product can be approved for commercialization.

CDER carefully evaluates the benefits and risks of these biological products and ensures that consumers have access, as quickly as possible, to promising new treatments. The Center oversees the research, development, manufacture and marketing of drugs.

Drug Registration in China

Currently, Drug registration in China is ruled by the Provisions for Drug Registration which are formulated for the purpose of ensuring safety, efficacy and quality of drugs. It also has the purpose of regulating Drug registration in accordance with the Drug Administration Law of the People's Republic of China, which is one of the major drug laws in china. Also, to the initiate the process registration under one of two existing category Chemical drug product & Medical device; in order to centralize the process. This does not



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

mean that once the dossier their would not conducted to the appropriated test. Once all testing for quality, toxicity, efficacy and safety are approved like a biological product, it is approved as a CHEMICAL DRUG in the L-ASPARAGINASE case. That is the reason why our product L- ASPARAGINASE has a registration like a CHEMICAL PRODUCT, however its registration and evaluation is like a biological product for our National Regulatory Agency.

Provisions for Drug registration set the following definitions for the registration process ⁽⁴⁾

Article 3 Drug registration refers to the process of review and approval on which the State Food and Drug Administration, in accordance with the official procedures, evaluates the safety, efficacy and quality of the drugs applied for marketing, and decides whether or not to approve such an application.

Article 11 Drug registration applications include applications for new drugs, generic drugs, import drugs and their supplementary applications as well as re-registration applications.

Applications of domestic applicants shall be handled according to the procedures and requirements for new drugs or generic drugs; whereas applications of overseas applicants shall be handled according to those for import drugs.

Article 12 Application for new drugs refers to application for registration of drugs that have not been marketed within the territory of People's Republic of China.



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

Application for changing dosage form or route of administration, or claiming a new indication for marketed drugs, shall be submitted as the process of new drug application.

Application for generic drugs refers to registration application for producing the drugs having existing national drug standard which is approved to be marketed by the State Food and Drug Administration, whereas the application for biological products shall be submitted as the process of new drug application.

Application for import drugs refers to registration application for drugs manufactured abroad to be marketed within the territory of the People's Republic of China.

Supplementary application refers to application for variation, addition, or cancellation of the items or contents approved in the original application for new drug, generic drug or import drug.

Re-registration application refers to application for continued production or importation of a drug after the expiration of the valid term of the drug approval document.

Distinction between Chemical Drug Products and Biological Products by Chinese Regulatory Authority

Despite the regulation states that generic drugs, new drugs and biological products should be generically submitted as a new drug application it also clearly indicates that after a preliminary review of the information The State Food and Drug Administration will notify the National Institute For The Control of Pharmaceutical and Biologic Products to conduct specific analysis, depending on the type of product.

Article 86 The State Food and Drug Administration shall conduct the preliminary review of the application dossiers, and issue an acceptance



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

notice of drug registration application and notify the National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products to conduct testing for registration of samples from three batches if requirements are met; or issue a non-acceptance notice of drug registration application with reasons if requirements are not met.

Article 130 The testing for registration of the following drugs shall be conducted by the National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products or the drug testing institutes designated by the State Food and Drug Administration:

- (1) drugs prescribed in subparagraph (1) and (2) of Article 45 of the Provisions;*
- (2) biological products and radioactive pharmaceuticals; and*
- (3) other drugs specified by the State Food and Drug Administration. ⁽⁴⁾*

Following preliminary review of the application dossiers done by The State Food and Drug Administration the testing and evaluation for registration is carried out by Chinese National Institute for Food and Drug Control (NIFDC) (previously called National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products) which is a subordinate agency of the State Food and Drug Administration (SFDA) with more than 50 departments and divisions in charge of quality control of pharmaceutical products and medical devices.

NIFDC is the Collaborating Centre on Drug Quality Assurance for the World Health Organization (WHO) and the Collaborating Centre on Biological Products for the WHO.

The Division of Recombinant Biological Products is in charge of establishing quality standards and evaluation methods for biotechnology drugs. Additionally, it is also NIFDC's responsibility to develop, distribute and manage the national reference standards.



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

Furthermore, NIFDC takes responsibility for controlling batch releases of all vaccines in China to ensure the quality of all commercially available human vaccines. ⁽⁵⁾

NIFDC tests more than 10 000 batches of various types of drugs, biological products and medical equipments annually. It also provides more than 2900 reference substances for national drugs, biological products and medical devices. ⁽⁵⁾

NIFDC conducted systematic standardization research to solve difficulties exist in evaluating the biological activities of class I innovative drugs. It applied, for the first time worldwide, more than 10 methods to the quality assessment of national class I innovative drugs. These methods included the endothelial cell migration method for detecting the activity of recombinant endostatin, a factor IX gene knockout mouse method for determining the activity of gene therapy drug AAV2/F IX and the enzyme-linked immunosorbent assay for detecting the activity of recombinant neuregulin kinase receptor activation. ⁽⁵⁾

Thus, in many cases, the mechanism by which national authorities confirm the assurance of quality, safety and efficacy of a product can depend also on the resources available and the internal organization of processes.

Conclusions

According to the World Health Organization ⁽⁶⁾, National Regulatory authority have the obligation to ensure that pharmaceutical products, whether imported or manufactures locally are of the required quality. The Authority is responsible for establishing adequate procedures for assuring the biological products intended for use are of adequate quality efficacy and safety. The mechanism by which National Authorities establish their procedures can depend also on the resources available and the internal organization of their processes.



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

The consolidation initiative carried out by FDA regarding the transfer of biological products from the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) to the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) is an example of how a National Authority can rearrange their internal processes to facilitate development and coordination of scientific and regulatory activities between centers, leading to a more efficient, effective and consistent review program for human drugs and biologics without this having a negative impact on the quality of regulatory evaluation that is made.

The Chinese national authority through its subordinated agency (NIFDC) makes possible to confirm (by testing and evaluations) that the biotechnological product manufacturer is adhering to the national standards of quality (analytical, GMP, etc) safety and efficacy parameters, specific for each product.

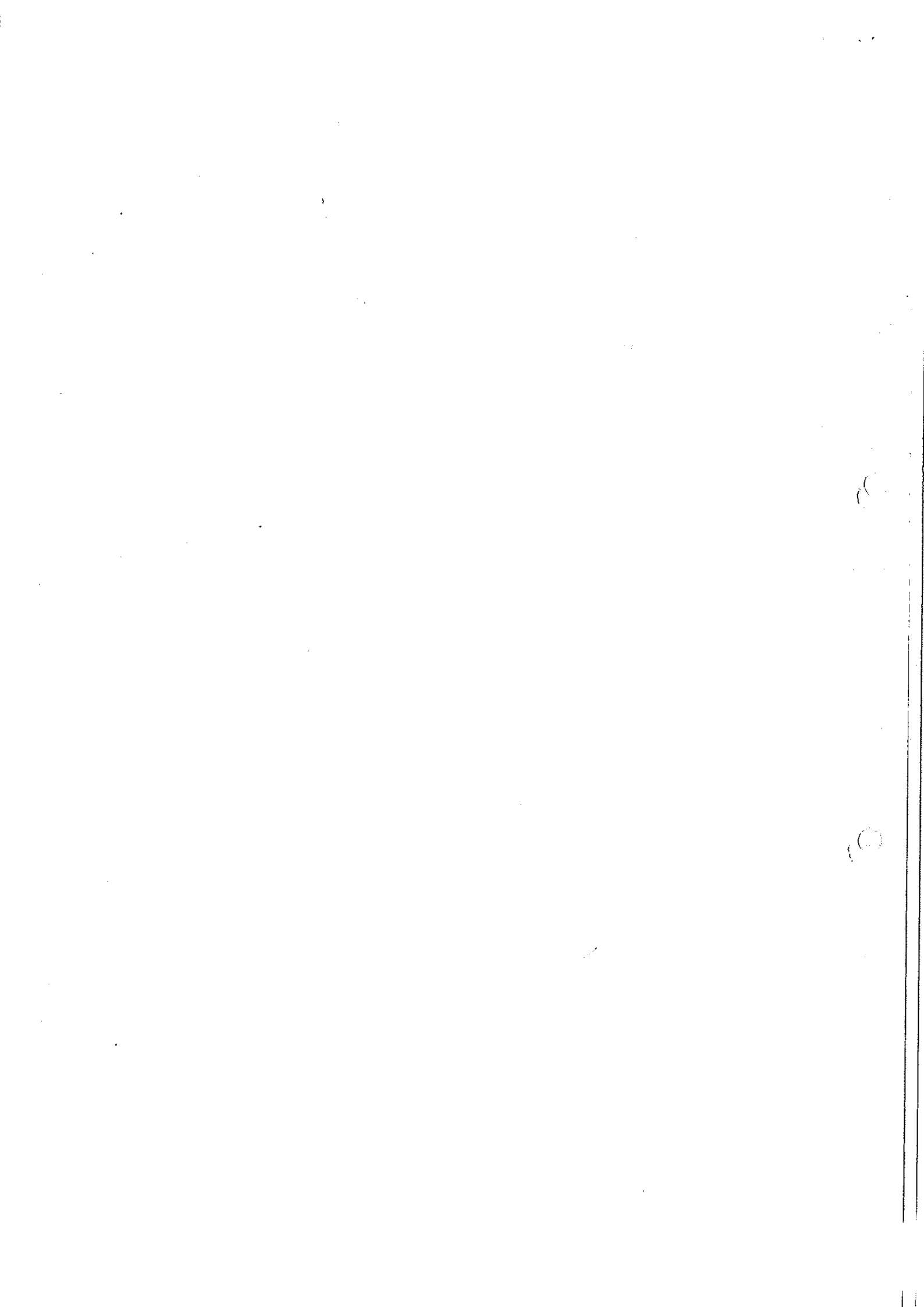
Although current Chinese regulation states that generic drugs, new drugs and biological products should be generically submitted as a new drug application it also clearly indicates that after a preliminary review of the information, specific paths are taken in order to ensure that the product meet the requirements for granting the marketing authorization for the population that would be use the products.

All relevant analysis and proper evaluation are carried out to ensure the product meets the required safety, quality and efficacy standards to be distributed to the population.

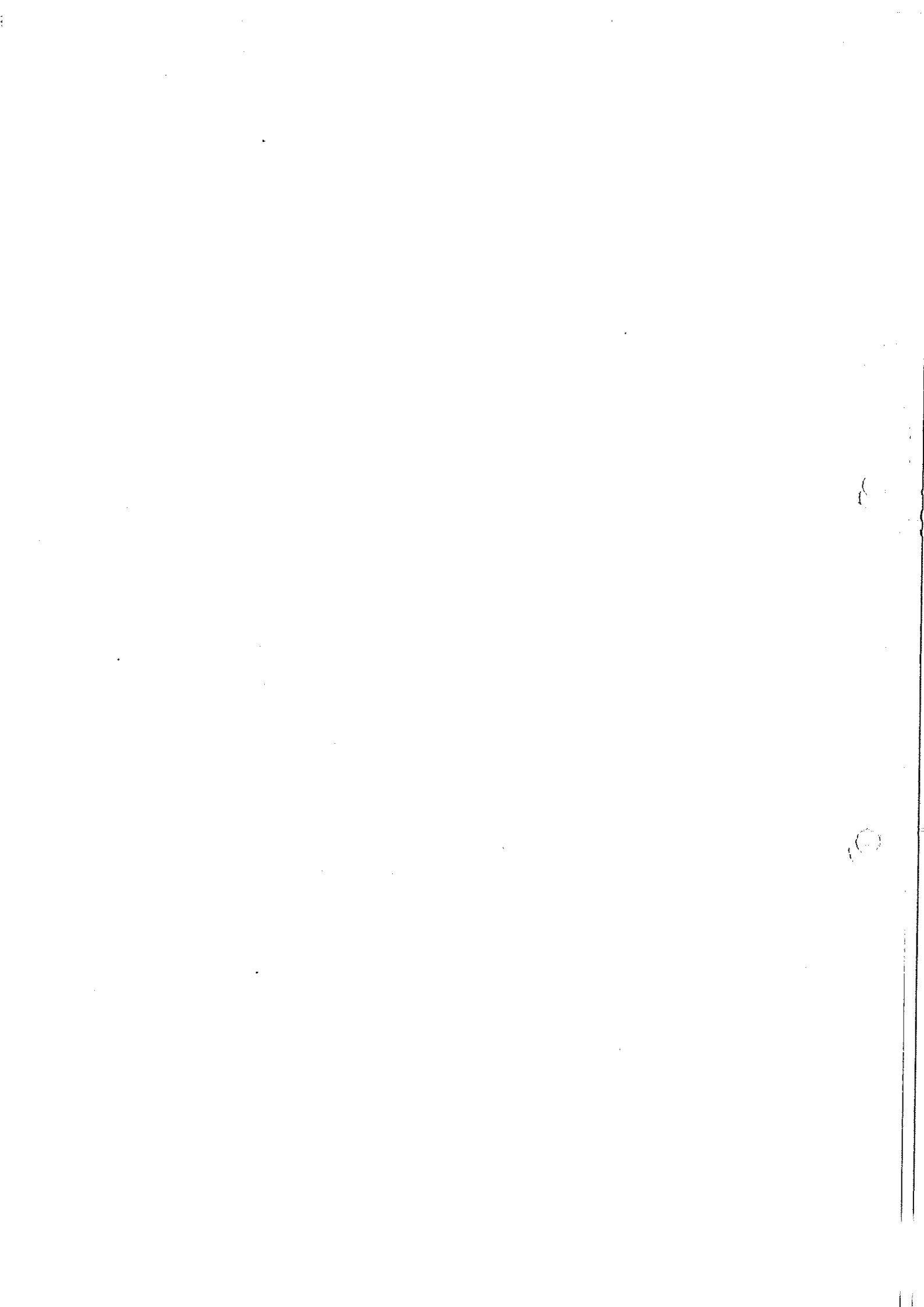


References

- (1) Approaching China's Pharmaceutical Market: A Fundamental Guide to Clinical drug development. Edited by Ming Q. Lu Springer international Publishing. Switzerland 2015.
- (2) Food and Drug Administration (FDA) Federal Register/ Vol. 70, No. 56 / Thursday, March 24, 2005 / Rules and Regulations available at: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/05-5780.pdf>
- (3) Pamela Holland-Moritz **Moving Biotech Products from CBER to CDER: A Work in Progress**. Pharmaceutical Regulatory Guidance Book. July 2006. Available at: www.Advanstar.com
- (4) China Food and Drug Administration (SFDA Order No. 28) Provisions for Drug Registratio. Available at: <http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0768/61645.html>
- (5) Zhenglun Liang, Qunying Mao, Yiping Wang, Changgui Li, Kai Gao and Junzhi Wang. **Regulatory science accelerates the development of biotechnology drugs and vaccines by NIFDC**. Emerging Microbes and Infections (2014) 3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26038758>
- (6) WHO Technical Report Series TRS N° 822 Title: Guidelines for National authorities on quality assurance for biological products; Adopted 1992, , Annex 2 available at: www.who.int/biologicals/.../trs/areas/.../WHO_TRS_822_A2.pdf



ANEXO 26





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

Explanation for the classification of the protein as chemical drug product instead of biological product in china

Due the differences in Chinese legal tradition, medical care system and many other factors, the Chinese Pharmaceutical legislation contents several differences with regard to that of western countries. ⁽¹⁾

While the US Pharmaceutical regulatory system can be referenced as one of the world's most complete and old regulatory systems and has become a reference model for other regulatory agencies, the Chinese regulatory system is relative new and still evolving to adapting the fast growing market. ⁽¹⁾

Rationale in classification of a biological product as a Chemical drug product: An example taking US regulatory system as reference ⁽²⁾

In a letter dated June 20, 2003, FDA notified sponsors that the regulatory responsibility, review, and continuing oversight for many biological products would be transferred from the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) to Center for Drug Evaluation and Research (CDER). This change in regulatory responsibility resulted in the transfer of applications for the affected product classes. This consolidation initiative was undertaken to provide greater opportunities to further develop and coordinate scientific and regulatory activities between CBER and CDER, leading to a more efficient, effective and consistent review program for human drugs and biologics.

As part of the U.S. Food and Drug Administration (FDA), CDER regulates over-the-counter and prescription drugs, **including biological therapeutics** and generic drugs CDER carefully evaluates the benefits and risks of drugs and ensures that consumers



have access, as quickly as possible, to promising new treatments. The Center oversees the research, development, manufacture and marketing of drugs.

The change in regulatory responsibility resulted in the transfer of applications to CDER for products belonging to the following product classes:

- Monoclonal antibodies for in-vivo use;
- Proteins intended for therapeutic use, including cytokines (e.g., interferons), enzymes (e.g., thrombolytics), and other novel proteins, except for those that are specifically assigned to CBER (e.g., vaccines and blood products). This category includes therapeutic proteins derived from plants, animals, or microorganisms, and recombinant versions of these products;
- Immunomodulators (nonvaccine and nonallergenic products intended to treat disease by inhibiting or modifying a preexisting immune response); and
- Growth factors, cytokines, and monoclonal antibodies intended to mobilize, stimulate, decrease or otherwise alter the production of hematopoietic cells in vivo.

Part of the rationale for the transfer was that many of the indications for the affected biologic products were similar to those of conventional drugs and it was felt that consolidation would really help to facilitate consistent review of the clinical studies for these products with similar indications.⁽³⁾

The two new CDER offices established for review of the therapeutic biologics included the OND, Office of Drug Evaluation VI (ODE VI), and the OPS, Office of Biotechnology Products (OBP). Within ODE VI, the following divisions were established: Division of Therapeutic Biological Oncology Products, Division of Therapeutic Biological Internal Medicine Products, and Division of Review Management and Policy. Within OBP, the following divisions were established: Division of Monoclonal Antibodies and Division of Therapeutic Proteins. The delegations of authority for CBER and CDER, which give officials in the Centers the legal authority needed to take substantive actions and perform



mean that once the dossier their would not conducted to the appropriated test. Once all testing for quality, toxicity, efficacy and safety are approved like a biological product, it is approved as a CHEMICAL DRUG in the L-ASPARAGINASE case. That is the reason why our product L- ASPARAGINASE has a registration like a CHEMICAL PRODUCT, however its registration and evaluation is like a biological product for our National Regulatory Agency.

Provisions for Drug registration set the following definitions for the registration process ⁽⁴⁾

Article 3 Drug registration refers to the process of review and approval on which the State Food and Drug Administration, in accordance with the official procedures, evaluates the safety, efficacy and quality of the drugs applied for marketing, and decides whether or not to approve such an application.

Article 11 Drug registration applications include applications for new drugs, generic drugs, import drugs and their supplementary applications as well as re-registration applications.

Applications of domestic applicants shall be handled according to the procedures and requirements for new drugs or generic drugs, whereas applications of overseas applicants shall be handled according to those for import drugs.

Article 12 Application for new drugs refers to application for registration of drugs that have not been marketed within the territory of People's Republic of China.



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

- Vaccines (products intended to induce or increase an antigen specific immune response for prophylactic or therapeutic immunization, regardless of the composition or method of manufacture);
- Blood, blood components, plasma derived products (e.g., albumin, immunoglobulins, clotting factors, fibrin sealants, proteinase inhibitors), including recombinant and transgenic versions of plasma derivatives (e.g., clotting factors), blood substitutes plasma volume expanders, human or animal polyclonal antibody preparations including radiolabeled or conjugated forms, and certain fibrinolytics such as plasma-derived plasmin, and red cell reagents. In this category are classified our product L- ASPARAGINASE in them branded LEUGINASE.

Therefore, many of the products considered as biological products by other regulatory agencies, are under the jurisdiction of the FDA's Center for Drug Evaluation and Research without this having an impact on the quality of regulatory evaluation that is made. The safety and efficacy of products must be established before the product can be approved for commercialization.

CDER carefully evaluates the benefits and risks of these biological products and ensures that consumers have access, as quickly as possible, to promising new treatments. The Center oversees the research, development, manufacture and marketing of drugs.

Drug Registration in China

Currently, Drug registration in China is ruled by the Provisions for Drug Registration which are formulated for the purpose of ensuring safety, efficacy and quality of drugs. It also has the purpose of regulating Drug registration in accordance with the Drug Administration Law of the People's Republic of China, which is one of the major drug laws in china. Also, to the initiate the process registration under one of two existing category Chemical drug product & Medical device; in order to centralize the process. This does not



certain functions of the Commissioner of Food and Drugs were revised to reflect these changes. ⁽³⁾ Table 1 shows the biological products that were transferred to CDER.

Table 1: Biological products that were transferred to CDER

Product name	Trade name	Product name	Trade name
Abciximab	ReoPro	Infliximab	Remicade
Adalimumab	Humira	Interferon alfa-2a	Roferon A
Agalsidase beta	Fabrazyme	Interferon alfa-2b	Intron A
Aldesleukin	Proleukin	Interferon alfacon-1	Infergen
Alefacept	Amevive	Interferon alfa-n3 (Human Leukocyte Derived)	Alferon N
Alemtuzumab	Campath	Interferon beta-1a	Avonex
Alteplase	Actlyase	Interferon beta-1a	Rebif
Anakinra	Kineret	Interferon beta-1b	Betaseron
Anistreplase	Eminase	Interferon gamma-1b	Actimmune
Arcitumomab	CEA-Scan	Laronidase	Aldurazyme
Asparaginase	Elspar	Muromonab-CD3	Orthoclone OKT3
Basiliximab	Simulect	Nofetumomab	Verluma
Becaplermin	Regranex	Oprelvekin	Neumega
Becaplermin Concentrate	-----	Palivizumab	Synagis
Botulinum Toxin Type A	BOTOX; BOTOX COSMETIC	Pegaspargase	Oncaspar
Botulinum Toxin Type B	MYOBLOC	Pegfilgrastim	Neulasta
Capromab Pendetide	ProstaScint	Peginterferon alfa-2a	Pegasys



Collagenase	Santyl	Peginterferon alfa-2b	PEG-Intron
Daclizumab	Zenapax	Rasburicase	Elitek
Darbepoetin alfa	Aranesp	Retepase	Retavase
Denileukin diftitox	Ontak	Rituximab	Rituxan
Dornase alfa	Pulmozyme	Rituximab Formulated Bulk	For Further Manufacturing Use
Drotrecogin alfa (Activated)	Xigris	Sargramostim	Leukine
Epoetin alfa	Epogen	Satumomab Concentrate	For Further Manufacturing Use
Epoetin alfa	Eprex	Satumomab Pendetide	OncoScint CR/OV
Etanercept	Enbrel	Streptokinase	Streptase
Filgrastim	Neupogen	Tenecteplase	TNKase
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	Trastuzumab	Herceptin
		Urokinase	Abbokinase

Source: FDA 2003

The following biological product classes remained at CBER:

- Cellular products, including products composed of human, bacterial or animal cells (such as pancreatic islet cells for transplantation), or from physical parts of those cells (such as whole cells, cell fragments, or other components intended for use as preventative or therapeutic vaccines);
- Allergenic extracts used for the diagnosis and treatment of allergic diseases and allergen patch tests;
- Antitoxins, antivenins, and venoms;



Application for changing dosage form or route of administration, or claiming a new indication for marketed drugs, shall be submitted as the process of new drug application.

Application for generic drugs refers to registration application for producing the drugs having existing national drug standard which is approved to be marketed by the State Food and Drug Administration, whereas the application for biological products shall be submitted as the process of new drug application.

Application for import drugs refers to registration application for drugs manufactured abroad to be marketed within the territory of the People's Republic of China.

Supplementary application refers to application for variation, addition, or cancellation of the items or contents approved in the original application for new drug, generic drug or import drug.

Re-registration application refers to application for continued production or importation of a drug after the expiration of the valid term of the drug approval document.

Distinction between Chemical Drug Products and Biological Products by Chinese Regulatory Authority

Despite the regulation states that generic drugs, new drugs and biological products should be generically submitted as a new drug application it also clearly indicates that after a preliminary review of the information The State Food and Drug Administration will notify the National Institute For The Control of Pharmaceutical and Biologic Products to conduct specific analysis, depending on the type of product.

Article 86 The State Food and Drug Administration shall conduct the preliminary review of the application dossiers, and issue an acceptance



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

notice of drug registration application and notify the National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products to conduct testing for registration of samples from three batches if requirements are met; or issue a non-acceptance notice of drug registration application with reasons if requirements are not met.

Article 130 The testing for registration of the following drugs shall be conducted by the National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products or the drug testing institutes designated by the State Food and Drug Administration:

- (1) drugs prescribed in subparagraph (1) and (2) of Article 45 of the Provisions;*
- (2) biological products and radioactive pharmaceuticals; and*
- (3) other drugs specified by the State Food and Drug Administration. ⁽⁴⁾*

Following preliminary review of the application dossiers done by The State Food and Drug Administration the testing and evaluation for registration is carried out by Chinese National Institute for Food and Drug Control (NIFDC) (previously called National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products) which is a subordinate agency of the State Food and Drug Administration (SFDA) with more than 50 departments and divisions in charge of quality control of pharmaceutical products and medical devices.

NIFDC is the Collaborating Centre on Drug Quality Assurance for the World Health Organization (WHO) and the Collaborating Centre on Biological Products for the WHO.

The Division of Recombinant Biological Products is in charge of establishing quality standards and evaluation methods for biotechnology drugs. Additionally, it is also NIFDC's responsibility to develop, distribute and manage the national reference standards.



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

The consolidation initiative carried out by FDA regarding the transfer of biological products from the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) to the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) is an example of how a National Authority can rearrange their internal processes to facilitate development and coordination of scientific and regulatory activities between centers, leading to a more efficient, effective and consistent review program for human drugs and biologics without this having a negative impact on the quality of regulatory evaluation that is made.

The Chinese national authority through its subordinated agency (NIFDC) makes possible to confirm (by testing and evaluations) that the biotechnological product manufacturer is adhering to the national standards of quality (analytical, GMP, etc) safety and efficacy parameters, specific for each product.

Although current Chinese regulation states that generic drugs, new drugs and biological products should be generically submitted as a new drug application it also clearly indicates that after a preliminary review of the information, specific paths are taken in order to ensure that the product meet the requirements for granting the marketing authorization for the population that would be use the products.

All relevant analysis and proper evaluation are carried out to ensure the product meets the required safety, quality and efficacy standards to be distributed to the population.



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

Furthermore, NIFDC takes responsibility for controlling batch releases of all vaccines in China to ensure the quality of all commercially available human vaccines. ⁽⁵⁾

NIFDC tests more than 10 000 batches of various types of drugs, biological products and medical equipments annually. It also provides more than 2900 reference substances for national drugs, biological products and medical devices. ⁽⁵⁾

NIFDC conducted systematic standardization research to solve difficulties exist in evaluating the biological activities of class I innovative drugs. It applied, for the first time worldwide, more than 10 methods to the quality assessment of national class I innovative drugs. These methods included the endothelial cell migration method for detecting the activity of recombinant endostatin, a factor IX gene knockout mouse method for determining the activity of gene therapy drug AAV2/F IX and the enzyme-linked immunosorbent assay for detecting the activity of recombinant neuregulin kinase receptor activation. ⁽⁵⁾

Thus, in many cases, the mechanism by which national authorities confirm the assurance of quality, safety and efficacy of a product can depend also on the resources available and the internal organization of processes.

Conclusions

According to the World Health Organization ⁽⁶⁾, National Regulatory authority have the obligation to ensure that pharmaceutical products, whether imported or manufactures locally are of the required quality. The Authority is responsible for establishing adequate procedures for assuring the biological products intended for use are of adequate quality efficacy and safety. The mechanism by which National Authorities establish their procedures can depend also on the resources available and the internal organization of their processes.



References

- (1) Approaching China's Pharmaceutical Market: A Fundamental Guide to Clinical drug development. Edited by Ming Q. Lu Springer international Publishing. Switzerland 2015.
- (2) Food and Drug Administration (FDA) Federal Register/ Vol. 70, No. 56 / Thursday, March 24, 2005 / Rules and Regulations available at: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/05-5780.pdf>
- (3) Pamela Holland-Moritz **Moving Biotech Products from CBER to CD ER: A Work in Progress**. Pharmaceutical Regulatory Guidance Book. July 2006. Available at: www.Advanstar.com
- (4) China Food and Drug Administration (SFDA Order No. 28) Provisions for Drug Registratio. Available at: <http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0768/61645.html>
- (5) Zhenglun Liang, Qunying Mao, Yiping Wang, Changgui Li, Kai Gao and Junzhi Wang. **Regulatory science accelerates the development of biotechnology drugs and vaccines by NIFDC**. Emerging Microbes and Infections (2014) 3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26038758>
- (6) WHO Technical Report Series TRS N° 822 Title: Guidelines for National authorities on quality assurance for biological products; Adopted 1992, , Annex 2 available at: www.who.int/biologicals/.../trs/areas/.../WHO TRS 822_A2.pdf

