

VOTO Nº 217/2025/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.928076/2025-17

Expediente nº 1174432/25-0

Analisa pedidos de excepcionalidade protocolados pela empresa CHIESI Farmacêutica Ltda. para importação do produto LAMZEDE® (alfavelmanase).

Área responsável: Segunda Diretoria

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. Relatório

Trata-se de duas solicitações protocoladas pela empresa CHIESI Farmacêutica Ltda., no processo SEI nº 225351.928076/2025-17 (Sei 3728484) e no processo Sei 25351.928097/2025-24 (Sei 3728795), para autorização, em caráter excepcional, para importação de doses do produto LAMZEDE® (alfavelmanase) com o prazo de validade reduzido para 12 meses, sendo a condição registrada com prazo de validade de 36 meses, e para importação de doses do mesmo produto do México, com embalagem em espanhol e com prazo de validade aprovado de 24 meses, respectivamente.

Conforme esclarecido pela solicitante, a necessidade das excepcionalidades é decorrente da ocorrência de resultados fora de tendência na liberação de alguns lotes do produto acabado para um dos parâmetros de especificação (porcentagem de agregados de proteínas), o que tornou necessária a suspensão temporária da fabricação do medicamento, até que uma investigação mais detalhada confirmasse a causa raiz e as ações corretivas sejam implementadas.

A empresa protocolou notificação de descontinuação temporária de fabricação ou importação para o medicamento,

conforme expediente nº 0953634/25-6, em 22/07/2025, havendo risco de desabastecimento do produto.

A fim de encontrar alternativas para garantir a continuidade do tratamento para os pacientes, a empresa fez uma avaliação desta tendência nos lotes afetados e estabeleceu, para dois desses lotes, o prazo de 12 meses de validade como seguro para garantir a manutenção de sua qualidade (resultados dentro da especificação), eficácia e segurança do produto ao paciente e consequente liberação e distribuição do mesmo. Tal redução tornou-se necessária pois, embora se espere que, em geral, a porcentagem de agregados não aumente significativamente ao longo do tempo, devido à sua concentração inicial estar próxima do limite superior e devido à variabilidade relativamente alta do método analítico, não pode ser excluída a possibilidade de que a porcentagem de agregados exceda o limite superior da especificação, atualmente aprovada (1,5%) ao longo do prazo de validade (36 meses) para os lotes no escopo do desvio. Como o prazo de validade pleiteado é inferior ao prazo originalmente registrado, a viabilidade de importação e comercialização de unidades de um desses dois lotes depende da aprovação dessa excepcionalidade.

Adicionalmente, a empresa propôs a importação de unidades de um lote de LAMZEDE® que se encontram no México. As referidas unidades foram fabricadas em 28/11/2023, liberadas conforme especificação, estando fora do escopo do desvio acima mencionado. A apresentação disponível no México é distinta em quantidades de frascos em relação à apresentação comercializada no Brasil. No entanto, a concentração e volume por frasco-ampola são os mesmos em ambos os países. De acordo com o informado pela solicitante, embora o prazo de validade aprovado pela COFEPRIS seja inferior (24 meses) ao aprovado por todas as demais Autoridades Regulatórias (36 meses), excetuando-se essa única diferença, todas as condições produtivas (incluindo o site de fabricação – Patheon/TF Ferentino) e de armazenamento são padronizadas globalmente (mantido sob refrigeração de 2° a 8°C), sendo o produto idêntico tecnicamente em todos os mercados. Dessa forma, nesse pleito a empresa solicita a importação do produto com texto de rotulagem em espanhol e com a prazo de validade impresso na embalagem a ser estendido para 36 meses, conforme dados disponíveis e aprovados pela ANVISA no registro do produto, com a justificativa de que o lote em questão, quando mantido dentro de suas condições de armazenamento registradas, está apto a

ser comercializado até o final do prazo de validade aprovado no Brasil (36 meses).

A Segunda Diretoria (DIRE2), a Quinta Diretoria (DIRE5) e a Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas (GGBIO) participaram de uma reunião com a empresa Chiesi, dia 01/08/2025, para tratar sobre o tema. Na ocasião, foi solicitado que empresa apresentasse a análise técnica que embasou a definição da validade reduzida para 12 meses e apresentasse dados que vinculem os lotes semiacabados aos acabados, demonstrando que o produto enviado ao Brasil é o mesmo distribuído em outros países com validade de 36 meses, em vistas de subsidiar a ampliação da validade do lote do produto mexicano. Ademais, tendo em vista que o medicamento também é distribuído na rede pública, foi recomendada a apresentação de manifestação formal do Ministério da Saúde (MS) sobre o aceite em receber os produtos nas condições propostas, a fim de subsidiar a decisão da diretoria colegiada.

Em resposta à solicitação, a empresa acostou aos autos do processo informações adicionais, como a apresentação feita na reunião do dia 01/08/2025 (Sei 3767935), o Relatório Interino de Investigação (Sei 3767940) e atualizações (Sei 3767943), informações sobre o lote do produto mexicano (Sei 3767953), embalagem secundária do medicamento Lamzede (alfavelmanase) (Sei 3767955), e-mail encaminhado ao Ministério da Saúde (Sei 3767962) e a respectiva resposta (Sei 3778815).

De acordo com a troca de e-mails apresentada com o MS, foi informado ser inviável o recebimento do lote do produto mexicano, tendo em vista que o vencimento ocorrerá em novembro de 2025. Quanto ao lote com validade reduzida para 12 meses, o MS informou que, com a devida apresentação da carta de troca, não há impedimentos para o recebimento.

Este é o relato.

2. **Análise**

A alfa-manosidose é uma doença hereditária autossômica recessiva monogênica, ultrarrara que consiste na deficiência da enzima alfa-manosidase, a qual é altamente expressa nos pulmões, rins, pâncreas e leucócitos do sangue periférico. O efeito da deficiência enzimática é o bloqueio da

degradação de glicoproteínas, que resulta no acúmulo de oligossacarídeos ricos em manose em todos os tecidos. O acúmulo progressivo de metabólitos não degradáveis nos lisossomos resulta em disfunção celular e tecidual generalizada e patologias multissistêmicas. Clinicamente, é caracterizada por imunodeficiência, anomalias faciais e esqueléticas, perda auditiva e deficiência intelectual.

Atualmente, LAMZEDE® é a única opção para o tratamento da alfa-manosidose mundialmente. A terapia com LAMZEDE® envolve infusões semanais do produto. O medicamento tem uso restrito a estabelecimentos de saúde e é administrado exclusivamente por profissionais de saúde. A interrupção do tratamento pode acarretar agravamento do quadro clínico em pacientes com saúde já comprometida.

Conforme apresentado pela empresa, foi identificado que 6 lotes do produto acabado, recentemente produzidos, apresentaram resultados fora da tendência (OOT – Out of Trend) para o parâmetro de agregados de proteínas (com limite de especificação de 1,5%) durante o controle de qualidade para liberação do produto. Embora se espere que, em geral, a porcentagem de agregados não aumente significativamente ao longo do tempo, devido à sua concentração inicial estar próxima do limite superior e devido à variabilidade relativamente alta do método analítico, não pode ser excluída a possibilidade de que a porcentagem de agregados possa exceder o limite superior da especificação atualmente aprovada (1,5%) ao longo do prazo de validade (36 meses) para os lotes no escopo do desvio. A empresa ressalta que:

- Não há resultados fora de especificação até o momento para esses 6 lotes;
- Uma investigação estendida foi conduzida para avaliar o impacto potencial do presente evento nos outros lotes LAMZEDE fabricados anteriormente. Especificamente, a investigação foi estendida a todos os lotes de LAMZEDE fabricados de junho de 2024 a fevereiro de 2025 e nenhum problema semelhante foi identificado. Assim, não há risco potencial para os lotes de LAMZEDE atualmente no mercado. No momento, a empresa está realizando uma investigação profunda para entender a causa raiz desse evento, bem como uma avaliação de risco para verificar a possibilidade de liberação desses lotes ao mercado, considerando a relação benefício-risco para os pacientes. Adicionalmente, as operações de fabricação do produto acabado foram temporariamente interrompidas até que a investigação seja concluída, e

serão retomadas após a confirmação da causa raiz e implementação de ações corretivas adequadas. Portanto, é possível que haja impacto global no suprimento de LAMZEDE, incluindo o Brasil. No momento:

- Pacientes Mercado Privado: Os estoques disponíveis no Brasil são suficientes para garantir o fornecimento de LAMZEDE até o final do ano para os pacientes cujo tratamento já se encontra em curso.
- Pacientes Públicos - Ministério da Saúde: Não há novos pedidos realizados pelo MS pendentes de entrega pela empresa. No entanto, há previsão de novas demandas para as próximas semanas e, com isso, é possível que o suprimento para o Ministério da Saúde seja afetado. A empresa enfatiza que está totalmente empenhada em encontrar alternativas para garantir a continuidade do tratamento para todos os pacientes.

Diante da necessidade relatada, a empresa Chiesi solicitou a importação de 280 (duzentas e oitenta) unidades do lote de número 1209421, com o prazo de validade reduzido, de 12 meses (fabricado em 06/04/2025, válido até 05/04/2026), com o compromisso contínuo de garantir a qualidade e eficácia dos seus produtos, bem como a segurança de seus pacientes e a transparência perante a ANVISA. A CHIESI informou, ainda, que está realizando um estudo de estabilidade com *timepoints* mensais para acompanhar de forma frequente e rigorosa o comportamento do lote em questão. Adicionalmente, como medida de garantir o pleno entendimento dos pacientes e profissionais de saúde acerca da situação, a empresa propõe:

1. Incluir uma Carta de Esclarecimento, a ser enviada em conjunto com a carga do medicamento, para esclarecer a situação e que, exclusivamente para o lote em questão, o prazo de validade foi reduzido para 12 meses.
2. Informar aos profissionais de saúde envolvidos no tratamento com as unidades em questão acerca da situação;
3. Garantir o controle de qualidade e de temperatura das cargas durante o transporte;
4. Notificar a Anvisa ao término do episódio.

Foram instadas a se manifestarem a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e a Gerência Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançada (GGBIO).

A Coordenação de Fiscalização de Desabastecimento de Medicamentos (CDMED) da GGFIS se manifestou por meio da

Nota Técnica nº
194/2025/SEI/CDMED/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei 3739748). De acordo com os dados levantados pela CDMED, o medicamento Lamzede foi comercializado em 2024, mas está temporariamente descontinuado, não tendo sido informado cronograma para reativação. A coordenação ainda destaca que a empresa fabricante possui CBPF vigente.

Após a apresentação do material complementar pela empresa, a Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO) da GGBIO se manifestou por meio da Nota Técnica nº 44/2025/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (Sei 3788446). Na manifestação, a área técnica destaca que os estudos de tendência apresentados demonstram que os níveis de agregados observados nos lotes impactados do produto LAMZEDE® permanecem dentro dos limites especificados durante o período de 12 meses. A redução do prazo de validade foi definida com base nesses dados, de forma a refletir o tempo estimado em que o produto manteria níveis de agregados equivalentes aos observados em produtos liberados com validade de 36 meses, sendo essa abordagem considerada tecnicamente aceitável, estando respaldada por dados de estabilidade que demonstram a manutenção da qualidade do produto ao longo do período proposto. Trata-se de uma medida prudente e eficaz, que assegura que os pacientes receberão medicação com níveis aceitáveis de agregados, compatíveis com os padrões estabelecidos para produtos com validade de 36 meses.

Para o pleito relacionado à aquisição do medicamento LAMZEDE® do México, foram instadas a se manifestarem a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS), a Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF), a Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial (CBRES) e a Gerência Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançada (GGBIO).

A Coordenação de Fiscalização de Desabastecimento de Medicamentos (CDMED) da GGFIS se manifestou por meio da Nota Técnica nº
196/2025/SEI/CDMED/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei 3739850), com teor idêntico ao da Nota Técnica nº
194/2025/SEI/CDMED/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei 3739748).

A GGPAF se manifestou por meio do Despacho nº 1162/2025/SEI/GGPAF/DIRE5/ANVISA (Sei 3732867) esclarecendo que, caso a autorização excepcional seja concedida, esta deve ser anexada ao dossiê de importação, para justificar a situação “de não conformidade com a legislação” que será identificada no momento da anuência de importação.

A CBRES se manifestou por meio da Nota Técnica nº 45/2025/SEI/CBRES/GGMED/DIRE2/ANVISA (Sei 3744550). Na manifestação, a área não discutiu o mérito da diferença entre os prazos de validade dos medicamentos e dos argumentos apresentados pela empresa para utilizar o prazo aprovado no Brasil. Houve, no entanto, manifestação favorável para importação de lotes de LAMZEDE® provenientes do México com material de rotulagem em espanhol e com prazo de validade diferente do registrado no Brasil, desde que sejam adotadas as medidas de mitigação de risco propostas pela empresa acrescidas das sugeridas por esta Coordenação.

Como medidas de mitigação de risco, a empresa propôs:

1. Incluir uma Carta de Esclarecimento, a ser enviada em conjunto com a carga do medicamento, esclarecendo:
 - a. a diferença do idioma no cartucho e bula do lote específico, bem como seu número de lote e quantitativo de doses;
 - b. imagem dos rótulos da embalagem secundária e bula em espanhol [ressaltamos que o produto é comercializado globalmente com o rótulo do frasco embalagem primária - em inglês (também aprovado pela ANVISA por excepcionalidade no ato do registro do produto, mediante inclusão do texto do rótulo em português no topo de sua bula)];
 - c. bula do profissional da saúde em idioma português, aprovada pela Anvisa;
 - d. rotulagem do cartucho em português, aprovada pela Anvisa;
 - e. link para consulta da bula em português no Bulário Eletrônico da Anvisa;
 - f. concessão de maior destaque na carta quanto à diferença entre os prazos de validade nas rotulagens do México (24 meses) e Brasil (36 meses), assim como a diferença da data de validade a ser considerada para o medicamento (28/11/2026), em relação ao que foi previamente impresso em sua embalagem para o México (28/11/2025);
2. Informar aos profissionais de saúde envolvidos no tratamento com as unidades em questão acerca da

situação

3. Garantir o controle de qualidade e de temperatura das cargas durante o transporte;
4. Notificar a Anvisa ao término do episódio.

Esta CBRES está de acordo com as medidas de mitigação de risco propostas pela empresa. Sugere, adicionalmente:

1. Enviar comunicado por vias eletrônicas aos profissionais e pacientes afetados pela situação;
2. Garantir que o SAC oriente e informe corretamente os pacientes e profissionais da saúde sobre a rotulagem e bula em idioma estrangeiro e a data de validade.

Após a apresentação do material complementar pela empresa, a GPBIO se manifestou por meio da Nota Técnica nº 47/2025/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (Sei 3798714), não recomendando a aprovação do pedido de excepcionalidade nos termos propostos, tendo em vista a proximidade do vencimento e a ausência de dados técnicos complementares suficientes, que permitam confirmar a qualidade, segurança e eficácia do lote fabricado no México, em especial, informações detalhadas sobre os estudos de estabilidade, controle de agregados de proteínas, ou histórico de produção que permitam validar o uso do produto até o prazo de validade pretendido.

Diante do exposto, observa-se que, foram realizados dois pedidos distintos, com subsídios distintos para justificar as importações excepcionais do medicamento LAMZEDE®. Considerando o risco iminente de desabastecimento e a ausência de alternativas terapêuticas para a alfamanosidose, tem-se uma situação que cabe tratamento excepcional. No entanto, é necessário a realização de uma análise de risco e benefício, tendo em vista a necessidade de garantir a qualidade dos medicamentos disponibilizados à população.

Dessa forma, a proposta de utilização de lote do medicamento do México, com prazo de validade distinto do aprovado no Brasil, não foi considerada adequada, pela ausência de dados técnicos que garantam que o lote mantenha sua estabilidade após o vencimento, que ocorrerá em novembro de 2025. Por outro lado, a estratégia de utilização do lote brasileiro com prazo de validade reduzido, para 12 meses, teve abordagem considerada tecnicamente aceitável pela área técnica, estando devidamente fundamentada. Dessa forma, em uma análise benefício risco, considerando a importância da manutenção do tratamento dos pacientes que possuem o LAMZEDE® como única

opção de tratamento, foram identificados no pleito subsídios para tratamento excepcional da solicitação.

3. **Voto**

Por todo exposto, voto pela **NÃO APROVAÇÃO** do pedido de de excepcionalidade da empresa CHIESI Farmacêutica Ltda. para importação de doses do produto LAMZEDE® (alfavelmanase) do México, em embalagem em espanhol e com prazo de validade aprovado de 24 meses.

Por outro lado, voto pela **APROVAÇÃO** do pedido de excepcionalidade da empresa CHIESI Farmacêutica Ltda. para importação e utilização de 280 (duzentas e oitenta) unidades do medicamento LAMZEDE® (alfavelmanase), lote de número 1209421 (fabricado em 06/04/2025), com o prazo de validade reduzido, de 12 meses.

Ressalto que, como medida de garantir o pleno entendimento dos pacientes e profissionais de saúde acerca da situação, a empresa deverá cumprir o proposto:

1. Incluir uma Carta de Esclarecimento, a ser enviada em conjunto com a carga do medicamento, para esclarecer a situação e que, exclusivamente para o lote em questão, o prazo de validade foi reduzido para 12 meses.
2. Informar aos profissionais de saúde envolvidos no tratamento com as unidades em questão acerca da situação;
3. Garantir o controle de qualidade e de temperatura das cargas durante o transporte;
4. Notificar a Anvisa ao término do episódio.

Esta é a decisão que submeto a apreciação pela Diretoria Colegiada.

Por fim, solicito a inclusão em Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 04/09/2025, às 15:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **3806939** e o código CRC **4F55749E**.

Referência: Processo nº
25351.928076/2025-17

SEI nº 3806939