

VOTO Nº 237/2025/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.934644/2025-19

Expediente nº 1335960/25-2

Analisa solicitação de excepcionalidade protocolada pela empresa ADIUM S.A. para implementação de prazo de validade aprovado (36 meses), em lotes previamente embalados com prazo de validade anterior (24 meses) do medicamento DANYELZA® (naxitamabe).

Área responsável: Segunda Diretoria

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. Relatório

Trata-se de solicitação de excepcionalidade protocolada pela empresa ADIUM S.A., no processo SEI nº 25351.934644/2025-19, documento Sei 3804331, para implementação de prazo de validade aprovado (36 meses), em lotes previamente embalados com prazo de validade anterior (24 meses) do medicamento DANYELZA® (naxitamabe).

O pleito da empresa foi fundamentado na necessidade de alinhamento entre a decisão regulatória e o estoque existente do medicamento DANYELZA®, evitando perdas de medicamentos de alto valor agregado e, principalmente, garantindo o acesso contínuo de pacientes a um tratamento considerado essencial para uma doença grave e rara, o neuroblastoma de alto risco recidivado ou refratário.

O documento apresenta, inicialmente, o histórico regulatório do produto, ressaltando que o Danyelza® foi registrado em maio de 2023, sob a RDC 205/2017 e a RDC 55/2010, sendo indicado para tratamento de pacientes pediátricos a partir de um ano de idade e adultos em combinação com sargramostim. Trata-se de um anticorpo monoclonal

humanizado anti-GD2, fabricado na Holanda e nos Estados Unidos, importado e posteriormente acondicionado em embalagem secundária no Brasil pela Adium. A empresa destacou que, para a aprovação do aumento do prazo de validade de 24 para 36 meses, foram submetidos dados complementares de estabilidade que comprovaram a manutenção das especificações e dos resultados dentro dos limites exigidos, o que motivou a aprovação condicional, publicada em janeiro de 2025.

A argumentação técnica do pedido se apoiou na gravidade do neuroblastoma, doença rara, de alta mortalidade em estágios avançados, e para a qual há escassez de opções terapêuticas eficazes. Foram apresentados dados científicos e clínicos que reforçam a necessidade de manter disponível o Danyelza® para os pacientes, já que a sobrevida em casos refratários ou recidivados é extremamente baixa e novas terapias são urgentes.

No tocante ao estoque, a Adium informou que, em 28 de agosto de 2025, havia 702 unidades em sua posse, das quais 462 já estavam embaladas com prazo de validade de 24 meses e 240 ainda seriam submetidas ao processo de embalagem secundária. Esses lotes encontram-se com diferentes datas de fabricação e vencimento, variando entre setembro de 2025 e maio de 2026. A empresa ressaltou que, em média, cada criança necessita de cinco ciclos de tratamento, consumindo 45 frascos em função do peso médio de 30 kg. Nesse cálculo, o aproveitamento integral das 702 unidades disponíveis permitiria o tratamento completo de 16 pacientes pediátricos, justificando assim a relevância do pedido.

Dessa forma, a empresa solicitou que os lotes já embalados com validade de 24 meses sejam reembalados em cartuchos (**embalagem secundária**) com validade de 36 meses, se comprometendo a encaminhar aos estabelecimentos de saúde uma carta explicativa, assegurando que os profissionais que manipularem o medicamento compreendam o contexto da excepcionalidade. Reforçou, ainda, a manutenção integral das boas práticas de fabricação, incluindo rastreabilidade e controle de qualidade. Em relação aos lotes que ainda serão acondicionados, a empresa solicita a autorização para que sejam já embalados com a validade estendida de 36 meses.

Esse é o relato.

2. **Análise**

O neuroblastoma (NB) é um câncer raro e é o

segundo tumor sólido mais comum na infância. O NB ocorre ao longo do sistema nervoso simpático, mais frequentemente nas glândulas adrenais, mas também nos gânglios cervicais superiores, paraespinais e celíacos. O prognóstico do NB está intimamente relacionado com inúmeros fatores biológicos e clínicos, como idade, estágio do tumor e histologia, além de anormalidades genéticas e cromossômicas^[1]. O tratamento depende da estratificação em grupos de risco. A classificação de baixo, intermediário ou alto risco geralmente é feita no momento do diagnóstico e isso impulsiona as decisões de tratamento^[2]. Pacientes com NB de alto risco têm sobrevida limitada, principalmente no cenário de doença refratária e recidivada, sendo uma clara necessidade médica não atendida .

DANYELZA® (naxitamabe) é um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) IgG1 anti-GD2 (também denominado hu3F8), direcionado a GD2 em células de neuroblastoma. GD2 é um disialogangliosídeo que é superexpresso em células de neuroblastoma e outros tumores de origem neuroectodérmica. A indicação solicitada consiste em "em combinação com sargramostim, para o tratamento de pacientes pediátricos de 1 ano de idade ou mais e pacientes adultos que apresentam neuroblastoma de alto risco recidivado ou refratário nos ossos ou na medula óssea que apresentaram resposta parcial, resposta mínima ou doença estável à terapia anterior". A substância ativa naxitamabe é fabricada pela PATHEON BIOLOGICS B.V., na Holanda. O produto acabado é fabricado até a etapa de envase pela Patheon Manufacturing Services LLC Greenville - Estados Unidos da América. DANYELZA® é importado e acondicionado em sua embalagem secundária na planta da Adium S.A., em Pindamonhangaba - SP.

Diante da necessidade relatada, empresa solicita, em vista dos produtos que se encontram disponíveis para pronto atendimento, mas cujos lotes já se encontram embalados com validade de 24 meses, que:

1) 462 unidades sejam reembalados em cartuchos com validade de 36 meses, se comprometendo a encaminhar aos estabelecimentos de saúde uma carta explicativa, assegurando que os profissionais que manipularem o medicamento compreendam o contexto da excepcionalidade.

2) 240 unidades de lotes que ainda serão acondicionados em embalagem secundária, sejam já embalados com a validade estendida de 36 meses.

Na presente demanda Foram instadas a se manifestarem, num primeiro momento, a Gerência-Geral de

Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS), a Gerência Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançada (GGBIO) e a Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial (CBRES).

A Coordenação de Fiscalização de Desabastecimento de Medicamentos (CDMED/GIMED/GGFIS) se manifestou por meio da Nota Técnica nº 238/2025/SEI/CDMED/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei 3805023). De acordo com os dados de comercialização apresentados, somente há disponível no mercado o medicamento DANYELZA® contendo o princípio ativo naxitamabe, havendo comercialização no ano de 2024. Dessa forma, por ser único no mercado, considera-se que é provável o risco de desabastecimento com alto risco de impacto para a saúde pública pela indisponibilidade do medicamento DANYELZA® do laboratório Adium S.A.

A Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO/GGBIO) se manifestou por meio da Nota Técnica nº 51/2025/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (Sei 3828007), na qual ressaltou que a aprovação da excepcionalidade em tela deve estar condicionada à apresentação de dados técnicos e científicos que comprovem a manutenção da qualidade do produto até o fim do novo prazo de validade (36 meses), após a realização do processo de reembalagem, comprovando que o processo não compromete os parâmetros de qualidade, segurança e eficácia do produto.

Dessa forma, recomenda-se que a empresa apresente os seguintes documentos e informações:

- Descrição detalhada das condições de reembalagem, incluindo os cuidados adotados para evitar exposição prolongada fora da faixa de temperatura recomendada (2°C a 8°C);
- Estimativa de tempo necessário para a realização da reembalagem, contemplando todas as etapas envolvidas (remoção da embalagem original, manipulação e nova embalagem secundária);
- Dados que comprovem a manutenção da qualidade do produto durante o período em que este permanecer à temperatura ambiente, exclusivamente para fins de reembalagem;
- Estudos de estabilidade ou evidências equivalentes que comprovem que o produto reembalado mantém sua qualidade até o fim do novo prazo de validade;
- Garantia de rastreabilidade dos lotes reembalados, em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF).

Ainda, a área sugeriu consulta à GGFIS sobre condições específicas relacionadas às BPF para a realização de reembalagem, considerando que esta não é uma etapa prevista no processo de registro do produto.

Diante do questionamento direcionado à GGFIS, foi encaminhada manifestação pela Nota Técnica nº 31/2025/SEI/CCMED/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei 3848001), esclarecendo que a operação proposta pela empresa Adium S.A. restringe-se ao acondicionamento secundário, atividade prevista no escopo de fabricação e devidamente contemplada nas normas de BPF, desde que conduzida em ambiente controlado, com procedimentos documentados, qualificação de pessoal e sistemas adequados de rastreabilidade.

Diante das dúvidas suscitadas pela GPBIO, em relação à comprovação de que o processo de reembalagem do medicamento DANYELZA® (naxitamabe) não compromete os parâmetros de qualidade, segurança e eficácia do produto, a Adium foi instada a se manifestar em relação aos documentos e informações sugeridos pela GPBIO. Em resposta, a empresa encaminhou os aditamentos Sei 3849847 e Sei 3849848. Na documentação encaminhada a empresa apresentou: Descrição detalhada das condições de reembalagem, incluindo os cuidados adotados para evitar exposição prolongada fora da faixa de temperatura recomendada (2°C a 8°C); Estimativa de tempo necessário para a realização da reembalagem, contemplando todas as etapas envolvidas (remoção da embalagem original, manipulação e nova embalagem secundária); Dados que comprovem a manutenção da qualidade do produto durante o período em que este permanecer à temperatura ambiente, exclusivamente para fins de reembalagem; Estudos de estabilidade ou evidências equivalentes que comprovem que o produto reembalado mantém sua qualidade até o fim do novo prazo de validade; Garantia de rastreabilidade dos lotes reembalados, em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF).

Após avaliação da documentação adicional apresentada pela empresa Adium, a GPBIO se manifestou por meio da Nota Técnica nº 59/2025/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (Sei 3854679). De acordo com a área, a reembalagem dos lotes previamente acondicionados possui embasamento técnico, desde que limitada às condições descritas e com monitoramento rigoroso da temperatura e tempo de exposição, tendo em vista que os estudos de estabilidade e ciclagem térmica forneceram evidência científica suficiente para suportar a manutenção da qualidade,

segurança e eficácia do produto até o novo prazo de validade de 36 meses. Ademais, a rastreabilidade estaria assegurada conforme os procedimentos descritos.

A CBRES se manifestou por meio da Nota Técnica nº 51/2025/SEI/CBRES/GGMED/DIRE2/ANVISA (Sei 3843397), informando que não se opõe à solicitação de excepcionalidade para a reembalagem com rótulo contendo o novo prazo de validade, considerando: a aprovação condicional; o envio da documentação técnica e científica que comprove a manutenção da qualidade do produto até o fim do novo prazo de validade (36 meses), após a execução da reembalagem; que seja possível confirmar o prazo de validade no momento da administração do medicamento; a utilização das embalagens aprovadas para o produto. Nesse contexto, a CBRES sugere que seja confirmada a informação da impressão do mesmo prazo de validade – 36 meses – tanto na embalagem primária quanto na secundária do medicamento.

Diante do exposto, a despeito de a CBRES ter sugerido a impressão do prazo de validade também na embalagem primária, foram identificados elementos que configuram um baixo risco associado ao presente pleito, o qual solicita alteração de prazo na embalagem secundária. Tal conclusão se baseia na gravidade da doença e na carência de novos tratamentos eficazes para NB primário refratário e recidivado de alto risco; na manifestação da GPBIO e GGFIS de que a apresentação de evidência científica foi suficiente para suportar a manutenção da qualidade, segurança e eficácia do produto até o novo prazo de validade de 36 meses; e por se tratar de um medicamento restrito a ambiente hospitalar. Logo, entende-se que há subsídios para tratamento excepcional da presente solicitação, de modo a possibilitar a utilização de 702 unidades do medicamento DANYELZA® (naxitamabe), beneficiando 16 pacientes pediátricos.

A empresa deixou claro que os lotes disponíveis já se encontram com embalagem primária com prazo de validade antigo, de 24 meses. Entretanto, se propõe a proceder com as orientações necessárias, conforme citação abaixo, além da inclusão de embalagem secundária com o prazo de validade correto, e assegurar a rastreabilidade dos lotes em questão.

No que se refere a informação de validade presente no rótulo da embalagem primária, a empresa ADIUM se compromete a disponibilizar aos estabelecimentos de saúde que adquirirem os lotes supracitados uma carta explicativa informando ao profissional da saúde que manipulará o medicamento todo o contexto da excepcionalidade do prazo de validade.

3. **Voto**

Diante do exposto, Voto pela **APROVAÇÃO** da solicitação excepcional da empresa ADIUM S.A., para implementação de prazo de validade aprovado (36 meses) na embalagem secundária, em lotes previamente embalados com prazo de validade anterior (24 meses) do medicamento DANYELZA® (naxitamabe), nos seguintes quantitativos e lotes:

Estoque Danyelza no Brasil (situação em 28/08/2025)

Lote	Fabricação	Vencimento	Quantidade
AU9721C-3	OUT'23	SET'25	14
AU9721C-4	OUT'23	SET'25	99
AW2713B-1	JUN'24	MAI'26	194
AW2713B-2	JUN'24	MAI'26	149
AW2713B-3	JUN'24	MAI'26	119
		Total	462

Estoque Danyelza a ser acondicionado, embalagem secundária (situação em 28/08/2025)

Lote	Fabricação	Vencimento	QTD
AW2713B	JUN'24	MAI'26	240
		Total	240

Reforço, para os devidos fins, que a empresa deverá disponibilizar aos estabelecimentos de saúde que adquirirem os lotes supracitados uma carta explicativa informando ao profissional da saúde que manipulará o medicamento todo o contexto da excepcionalidade do prazo de validade.

Esta é a decisão de submeter à apreciação da

Diretoria Colegiada.

Por fim, solicito inclusão no Circuito Deliberativo.

Referências Bibliográficas:

[1] Disponível em:
<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2014.59.4648>

[2] Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rpp/a/bQWwcQQgs75y4tw7xj9YJqG/?lang=pt>



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 09/10/2025, às 16:44, 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/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **3861561** e o código CRC **5F5F5638**.

Referência: Processo nº
25351.934644/2025-19

SEI nº 3861561