

VOTO Nº 240/2025/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.928097/2025-24

Expediente nº 1339644/25-8

Analisa o pedido de excepcionalidade protocolado pela empresa CHIESI Farmacêutica Ltda. para importação do produto LAMZEDE® (alfavelmanase) do México, com embalagem em espanhol e com prazo de validade aprovado de 24 meses.

Área responsável: Segunda Diretoria

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. Relatório

Trata-se de solicitação protocolada pela empresa CHIESI Farmacêutica Ltda., no processo Sei 25351.928097/2025-24 (Sei 3728795), para autorização, em caráter excepcional, de importação de doses do produto LAMZEDE® (alfavelmanase) do México, com embalagem em espanhol e com prazo de validade aprovado de 24 meses.

Conforme esclarecido pela solicitante, a necessidade da excepcionalidade 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 fossem 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.

Nesse sentido, a empresa propôs a importação de 110 unidades do lote de número 1187935 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, estaria apto a ser comercializado até o final do prazo de validade aprovado no Brasil (36 meses).

O pleito inicial da empresa contemplava (SEI 3806939), além da solicitação de importação do produto do México, a utilização do produto fabricado no Brasil, mas com validade de 12 meses, conforme tratado no processo Sei 25351.928076/2025-17. 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 vinculassem os lotes semiacabados aos acabados, demonstrando que o produto enviado ao Brasil seria 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® (Sei 3767955), e-mail encaminhado ao MS (Sei 3767962) e a respectiva resposta (Sei 3778815).

Tendo em vista que a Diretoria Colegiada da Anvisa decidiu, por unanimidade, nos termos do voto do relator – Voto nº 217/2025/SEI/DIRE2/Anvisa (SEI 3806939): I) NÃO AUTORIZAR a importação de doses do produto LAMZEDE® do México, em embalagem em espanhol e com prazo de validade aprovado de 24 (vinte e quatro) meses; II) AUTORIZAR, em caráter excepcional, a importação e utilização de 280 (duzentas e oitenta) unidades do medicamento LAMZEDE®, com o prazo de validade reduzido, de 12 (doze) meses, a empresa CHIESI apresentou documentação adicional em um pedido de reconsideração para a utilização do lote do produto do México (Sei 3833015, 3833016 e 3833017).

De modo a esclarecer dúvidas referentes ao presente pleito, a DIRE2 atendeu a empresa novamente em uma reunião virtual em 24/09/2025. Adicionalmente, cumprindo com o compromisso firmado de esclarecer qualquer dúvida necessária durante o processo de análise da solicitação excepcional, foram solicitados mais esclarecimentos à empresa por e-mail (Sei 3852019), os quais foram prontamente prestados, com o aditamento de novos documentos no processo (Sei 3857420, 3857421, 3857422 e 3857423).

No curso do processo, juntamente com a documentação técnica, a empresa encaminhou comunicação recebida da mãe de um paciente que visava a aquisição de LAMZEDE®, manifestando interesse em obter o produto o mais rápido possível, se prontificando a receber o produto proveniente do México (Sei 3810289 e 3810290). Adicionalmente, a empresa informou que recebeu Mandado de Intimação, cujo objetivo é “a obtenção da informação quanto à estimativa da data prevista à

regularização e disponibilidade do remédio, por se tratar da fornecedora exclusiva da substância, alfavelmanase”. Tal intimação ocorreu em razão de um Procedimento Civil de autoria da mãe do paciente interessada em obter o produto LAMZEDE® vindo do México. Na última reunião feita com a empresa, em 24/09/2025, foi informado que o lote do produto do México seria destinado aos pacientes privados, visto que o quantitativo que obteve aprovação, nos termos do Voto nº 217/2025/SEI/DIRE2/Anvisa, foi destinado ao Ministério da Saúde.

A empresa encaminhou, recentemente, um ofício informativo (Sei 3871095), comunicando que a causa raiz do desvio observado foi identificada, havendo a reativação da fabricação do medicamento, além de compartilhar o relatório final das investigações (Sei 3871096). Destaca, no entanto, que, como a situação de risco de desabastecimento é global, já que a produção se manteve interrompida por aproximadamente 3 meses, mesmo que a produção já tenha sido retomada há poucas semanas, ainda será necessário um tempo para regularizar os estoques e permitir que os países possam ter suas demandas plenamente atendidas, sendo o pedido de excepcionalidade ora em análise crucial para garantir o quantitativo necessário aos pacientes até a normalização completa da situação.

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.

Diante do primeiro pleito, se manifestaram 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), conforme expresso no VOTO Nº 217/2025/SEI/DIRE2/ANVISA (Sei 3822069).

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 pleito da empresa, após o pedido de reconsideração e do encaminhamento de esclarecimentos adicionais, a GGBIO se manifestou por meio da Nota Técnica nº 60/2025/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (Sei 3858708). De acordo com a manifestação da área, a documentação apresentada permite esclarecer pontos críticos da análise anterior:

- Origem do lote: O lote mexicano foi produzido a partir do mesmo lote de produto semiacabado utilizado em países que possuem validade aprovada de 36 meses. Isso indica uniformidade na produção e estabilidade do insumo farmacêutico.
- Local de fabricação: Conforme consta no registro sanitário mexicano e na declaração da empresa, o local de fabricação do produto acabado é Patheon/TF Ferentino, o mesmo aprovado no registro brasileiro, atendendo ao requisito de conformidade regulatória.
- Registro sanitário: O produto possui registro vigente na COFEPRIS, com indicação terapêutica compatível e fabricante autorizado. A diferença de validade (24 meses no México vs. 36 meses em outros países) decorre de decisões locais de registro, não de divergência técnica ou de qualidade.
- Estabilidade e segurança: Embora o prazo impresso seja de 24 meses, há evidências de que o mesmo lote foi aprovado com 36 meses de validade em outros mercados regulados, inclusive o Brasil, o que reforça a viabilidade técnica da extensão solicitada.

Dessa forma, a área se manifestou favorável ao pedido de importação das 110 unidades do produto LAMZEDE®, fabricado no México, desde que mantidas as condições de armazenamento e transporte sob refrigeração (2º a 8ºC), e que seja garantida a rastreabilidade do lote importado.

Tem-se que o pedido de excepcionalidade protocolado pela empresa tem a intenção de garantir a manutenção da disponibilidade da medicação para os pacientes com alfa-manosidose, em um contexto de doença grave e

ultrarrara, sem alternativas terapêuticas. Conforme se verifica nos autos do processo e nas manifestações das áreas técnicas, após os devidos esclarecimentos, trata-se de um medicamento produzido no mesmo local de fabricação do produto destinado ao Brasil e, embora o prazo impresso seja de 24 meses, há evidências de que o mesmo lote foi aprovado com 36 meses de validade em outros mercados regulados, inclusive o Brasil, o que reforça a viabilidade técnica da extensão solicitada.

Em reação à rotulagem e bula em idioma espanhol, não há indicação de riscos altos a serem enfrentados em sua utilização, considerando ser um produto de uso exclusivo por profissionais de saúde, desde que as medidas de mitigação de risco adequadas sejam tomadas.

Dessa forma, são identificados no pleito subsídios para tratamento excepcional da solicitação, uma vez que o risco da não aprovação de importação do medicamento LAMZEDE® pode levar a uma situação de agravo à saúde pública, gerando um cenário de interrupção de tratamento para os pacientes com alfa-manosidose.

3. **Voto**

Por todo exposto, voto pela **APROVAÇÃO** do pedido de de excepcionalidade da empresa CHIESI Farmacêutica Ltda. para importação de 110 (cento e dez) frascos-ampola, ou seja, 22 cartuchos com 5 frascos-ampola cada, do lote de número 1187935, do medicamento LAMZEDE® (alfavelmanase) com texto de rotulagem em espanhol e com a prazo de validade impresso na embalagem de 24 meses, sendo estendida para 36 meses, desde que mantidas as condições de armazenamento e transporte sob refrigeração (2º a 8ºC), e que seja garantida a rastreabilidade do lote importado.

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, 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;

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.

5. Enviar comunicado por vias eletrônicas aos profissionais e pacientes afetados pela situação.

6. 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.

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 10/10/2025, às 10:24, 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 **3869647** e o código CRC **30B90D71**.

Referência: Processo nº
25351.928097/2025-24

SEI nº 3869647