

## **VOTO Nº 242/2024/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.821958/2024-63  
Expediente nº 1524618/24-1

Analisa a solicitação de autorização, em caráter excepcional, para liberação da carga de medicamento interdita pelo Termo de Interdição para Devolução nº 64/2024/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA, a fim de evitar o risco de desabastecimento.

Área responsável: GGMed/ANVISA  
Relatora: Meiruze Sousa Freitas

### **1. RELATÓRIO**

Trata-se de pleito da empresa Eli Lilly do Brasil Ltda, de autorização, em caráter excepcional, para a liberação da carga do medicamento Jaypirce (pirtobrutinibe) 50 mg, a fim de evitar o risco de desabastecimento. A carga foi interdita no Aeroporto Internacional de Guarulhos por meio do Termo de Interdição para Devolução nº 64/2024/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA.

O Posto de Anuência de Importação de Medicamentos – PAFME procedeu o indeferimento do LPCO I2400363551 e em 26/07/2024, interditiou a carga referente ao medicamento JAYPIRCE, registrado sob número 1126002030026, uma vez que na inspeção física, verificou-se que na embalagem secundária do lote D746334, estavam indicados como fabricantes internacionais as empresas Hovione FarmaCiencia S.A. – Loures – Portugal e Lilly del Caribe, Inc. – Carolina – Porto Rico.

Para explicar as condições específicas que poderiam permitir a liberação do medicamento ou esclarecer detalhes sobre sua interdição, a empresa apresentou, no ofício, as informações sobre o medicamento Jaypirce, que foi interditiado. Conforme, se segue:

JAYPIRCE 50 MG (30 comprimidos)

Quantidade: 65 (sessenta e cinco) caixas

Lote: D746334 Fab/Exp: 02-2024 / 01-2026

Nº de regularização ANVISA: 1126002030026

Conhecimento de Carga: 047-33819413 / HAWB  
ES103084735

Fatura Comercial: 8461028200

Licenciamento de Importação (LI): 24/2073559-7 /  
LPCO I2400363551

Processo de importação: 25353.028001/2024-25

SEI/ANVISA: 25351.812080/2024-75

Para um melhor entendimento do pedido relacionado ao Jaypirce, seguem detalhes históricos:

1. Registro Inicial: O Jaypirce teve seu registro concedido pela Anvisa em 27/11/2023 para tratar linfoma de células do manto (LCM) em adultos em recaída ou refratário.
2. Exigências da GQMED: Antes da publicação, a GQMED exigiu que o fabricante do produto intermediário fosse incluído na bula.
3. Interdição e Pleito de Excepcionalidade: A empresa solicitou uma excepcionalidade para o produto, agora interditado pela PAF, visando esclarecer e justificar o pedido.

A carga do medicamento Jaypirce, ao chegar no Aeroporto Internacional de Guarulhos-SP em 23/06/2024, apresentou uma aparente inconsistência no rótulo em relação ao fabricante mencionado. Esse detalhe foi identificado durante a inspeção física realizada pelo servidor e gerou uma análise adicional para verificar a conformidade das informações com os dados regulamentares previamente aprovados pela Anvisa, considerando a importância de aderência às normas de rotulagem e identificação.

No processo, a PAFME questionou as áreas da GGEMED sobre a aparente inconsistência no fabricante mencionado no rótulo da carga de Jaypirce. Em resposta, a CPMEC, por meio do DESPACHO Nº 54/2024/SEI/CPMEC/GQMED/GGEMED/DIRE2/ANVISA, emitiu seu parecer sobre a questão, possivelmente analisando a conformidade e validando as informações de fabricação em relação aos registros regulatórios e aos requisitos de rotulagem. Em síntese, a CPMEC esclareceu que as empresas Lilly del Caribe, INC. (Porto Rico) e Lilly, S.A. (Madri) foram aprovadas como locais de fabricação para o medicamento, enquanto a empresa em Portugal é responsável pela produção de um intermediário do medicamento, que inclui os excipientes e revestimento. A CPMEC considera informações sobre fabricantes de intermediários como confidenciais, classificando-as como sigilosas, conforme o princípio da precaução, e não as registra publicamente como locais de fabricação de medicamento.

“Esta área foi consultada acerca dos locais de fabricação aprovados para o medicamento e informamos as empresas Lilly del Caribe, INC. (Porto Rico) e Lilly, S.A (Madrid). Esclarecemos que a empresa Hovione FarmaCiencia S.A. Quinta Sao Pedro Sete Casas 2674-506 Loures Portugal é a fabricante da dispersão sólida de pirtobrutinibe (pirtobrutinibe SDD), produto intermediário que compõe o medicamento juntamente com os excipientes e revestimento.

Como os locais de fabricação dos medicamentos são informações disponibilizadas publicamente; os produtos intermediários, apesar de fazerem parte do medicamento, são considerados um processamento do IFA e o fabricante do IFA é informação sigilosa; após reiterados questionamentos realizados pelo setor regulado acerca da publicidade dessa informação, pelo princípio da precaução, esta Coordenação trata os produtos intermediários de medicamentos como informação sigilosa e não cadastra como local de fabricação de medicamento - produto intermediário, colocando anotação no processo para, caso o intermediário seja recebido pela PAF, esta última consiga identificar o local aprovado para a fabricação deste.” (Extrato do DESPACHO Nº 54/2024/SEI/CPMEC/GQMED/GGEMED/DIRE2/ANVISA)

A GGMed, por meio do Despacho nº 996/2024/SEI/GGMed/DIRE2/ANVISA, também informou que o procedimento padrão é não registrar o local de fabricação de intermediários como sendo o local de fabricação do medicamento, considerando o sigilo industrial. Embora a empresa tenha listado o local do intermediário no rótulo, essa informação está conforme o registro aprovado e foi incluída no sistema Datavisa em um campo diferente, acessível internamente. Dessa forma, a informação pública está alinhada ao registrado e à solicitação da empresa no PPAM, garantindo confidencialidade no sistema.

A GGMed confirmou o que foi detalhado no memorando da CBRES, indicando que o material de rotulagem submetido pela empresa foi formalizado no processo em 28/03/2024 (texto inicial de bula) e 03/04/2024 (notificação de alteração de rotulagem). Esses expedientes foram classificados como petições de implementação imediata e, portanto, não exigiram prévia autorização da Anvisa. A regulamentação vigente permite à empresa realizar uma autoavaliação e implementar mudanças diretamente, baseando-se na responsabilidade atribuída ao regulado.

Para corroborar com o exposto acima, abaixo registramos o extrato do DESPACHO Nº 996/2024/SEI/GGMed/DIRE2/ANVISA:

“tem por procedimento não cadastrar como local de fabricação "do medicamento" o local de fabricação de intermediários porque, conforme destacado posteriormente no Despacho nº 54/2024/SEI/CPMEC/GQMED/GGMed/DIRE2/ANVISA os locais de fabricação de intermediários de produção são frequentemente tratados pelas empresas com o mesmo nível de sigilo industrial que os locais de fabricação de IFA, de forma que o cadastro deste local no mesmo campo do Datavisa que o local de fabricação do medicamento poderia resultar em divulgação de informação protegida por sigilo industrial.

Em que pese a empresa ter, neste caso específico, informado o local de fabricação do intermediário em seu material de rotulagem (ainda que a informação seja, com frequência, tratada como sigilo industrial), entende-se que a informação está de acordo com o que foi aprovado no momento do registro. Ainda assim, o local de fabricação do intermediário não deverá ser cadastrado no Datavisa no mesmo campo de local de fabricação do medicamento, pelos motivos expostos. A informação já consta em anotação no Datavisa (campo diferente que não aparece no Consultas, mas pode ser verificado internamente conforme exposto no Memorando nº 69/2024/SEI/CBRES/GGMed/DIRE2/ANVISA) e, nesse caso específico, também foi incluída no PPAM mediante solicitação da empresa - ou seja, além da informação estar de acordo com o aprovado no registro do produto, nesse caso, também está de acordo com informação publicada no PPAM.

Quanto ao material de rotulagem ora apresentado pela empresa, reiteramos também o descrito no Memorando nº 69/2024/SEI/CBRES/GGMed/DIRE2/ANVISA, de que elas foram formalizadas no processo apenas nos expedientes 0389140/24-4 de 28/03/2024 (inclusão inicial de texto de bula) e 0419006/24-8 de 03/04/2024 (notificação de alteração de rotulagem). Os expedientes não foram avaliados por se tratar de petições de implementação imediata.”

Em 10/07/2024, a GGPAF solicitou que a Lilly apresentasse o expediente de inclusão e aprovação do fabricante

em Portugal (fabricante internacional Hovione FarmaCiencia S.A - Loures - Portugal) como produtor do Jaypirce. A empresa respondeu em 16/07/2024, esclarecendo que a unidade portuguesa Hovioene não é responsável pela fabricação do medicamento final, mas sim pela produção de um intermediário específico, a dispersão seca por pulverização (do inglês, spray dry dispersion, SDD), utilizada no processo de produção do Jaypirce.

Cabe enfatizar a informação que a empresa em Portugal (Hovione FarmaCiencia S.A) foi incluída como fabricante da dispersão seca por spray (SDD) de pirtobrutinibe amorfo em HPMCAS para o medicamento Jaypirce. Esse processo, que transforma pirtobrutinibe cristalino e o polímero dispersante HPMCAS em uma dispersão seca, faz parte das operações unitárias essenciais na produção do medicamento. Desde a submissão inicial do pedido de registro (expediente nº 4781771/22-2), aprovado pela Anvisa em 27/11/2023, a unidade portuguesa foi listada no processo de registro (expediente nº 4781771/22-2, aprovado pela ANVISA no Diário Oficial de União - Seção 1, nº 224, em 27/11/2023, através da Resolução-RE nº 4.508 de 24/11/2023), especificamente, como produtora desse intermediário.

Em 30/07/2024, a empresa recebeu um Termo de Interdição referente a 65 caixas do medicamento Jaypirce 50 mg, lote nº D746334. A justificativa apresentada para a interdição foi relacionada a "inconsistências na rotulagem," com a indicação incorreta do fabricante no rótulo, em particular no que se refere à empresa portuguesa, que fabrica o intermediário (dispersão seca por spray). A interdição foi formalizada pela Devolução nº 64/2024/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA em 26/07/2024, conforme se segue:

"O rótulo do cartucho do lote D746334 do medicamento JAYPIRCE apresenta a informação de que o medicamento é produzido por "Hovione FarmaCiencia S.A. - Loures - Portugal", entretanto, o detentor do registro não realizou nenhum protocolo de inclusão de local de fabricação do medicamento para amparar a sua inclusão."

Além da interdição das 65 caixas do medicamento Jaypirce 50 mg, a GGPAF também solicitou que o produto fosse devolvido ao país de origem. A medida foi tomada devido a dita "inconsistência na rotulagem do medicamento, especificamente no que se refere à indicação incorreta do fabricante do medicamento.

Dada a urgência da situação, a Lilly informou que protocolou a inclusão da empresa portuguesa (Hovione FarmaCiencia S.A) no sistema Datavisa e também encaminhou comunicados via Fale Conosco para esclarecer a questão da rotulagem. O objetivo era regularizar a informação referente à fabricação do intermediário, dado que a empresa de Portugal é responsável apenas pela produção da dispersão seca por pulverização e não pela fabricação do produto final.

A GGMED esclareceu que a inclusão do fabricante do intermediário (empresa de Portugal) na bula foi uma medida excepcional, em alinhamento com a GQMED, devido ao tratamento sigiloso das informações sobre o local de fabricação de intermediários. A situação foi tratada com a devida cautela, conforme os procedimentos internos, e a inclusão dessas informações foi considerada uma exceção, com o objetivo de garantir a conformidade regulatória e evitar divulgação de dados considerados pela área técnica como protegidos.

A seguir a resposta ao protocolo 2024175995, do Fale conosco de 13/08/2024:

Prezado(a) Senhor(a),

Em atenção a sua solicitação, informamos que a empresa Hovione Farmacêutica S.A. - Loures - Portugal é fabricante do intermediário piributolol 500, que é o fármaco disperso, por spray dry que entra no medicamento. Ele não é considerado fabricante do medicamento, mas sim, fabricante do intermediário do IFA que entrará no medicamento.

**E praxe da Agência não cadastrar, tendo em vista que se enquadrar em informação sigilosa. Sua inclusão na bula foi uma medida excepcional alinhada com a GQMED.**

Por favor, avalie a resposta recebida acessando o link:  
[https://publicacao.com.br/https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php?qt=17217&req=PR&encod=7A\\_4532356VMS4WU00026VJ72706\\_8612G2qR0M7W1U1P7w102011013F6@700HXY\\_28R0paP7MM8R0aWV05S0004Fu-refmGX;ONDC?z:TA&#](https://publicacao.com.br/https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php?qt=17217&req=PR&encod=7A_4532356VMS4WU00026VJ72706_8612G2qR0M7W1U1P7w102011013F6@700HXY_28R0paP7MM8R0aWV05S0004Fu-refmGX;ONDC?z:TA&#)

Atenciosamente,  
Central de Atendimento  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
0800.643.0382

Registra-se que durante a análise do registro do medicamento, a GQMED/GGMED exigiu (nº 0465902/23-3, item 4), a atualização dos dizeres legais da bula para incluir a empresa de Portugal como fabricante do produto intermediário, conforme necessário para refletir a função da empresa portuguesa na produção da dispersão seca por pulverização, conforme demonstrado a seguir:

#### **FORMULAÇÃO DE EXIGÊNCIA**

**Exigência Nº: 0465902/23-3**

4. Bula - A empresa deve incluir na bula o nome e endereço do fabricante do produto intermediário dentre os fabricantes do produto.

Em resposta à exigência da ANVISA, a empresa atualizou as informações nos dizeres legais das bulas do paciente e do profissional de saúde, incluindo a empresa de Portugal como fabricante do produto intermediário. As atualizações foram enviadas pela empresa em 09/06/2023 (expediente nº 0589211234) como parte de sua resposta à exigência.

A empresa informou que, para garantir a consistência nas informações e evitar dúvidas, atualizou e protocolou em 03/04/2024 (expediente nº 0419006/24-8) as rotulagens do produto Jaypirce, incluindo os dizeres legais aprovados pela ANVISA. As rotulagens foram protocoladas em 03/04/2024, visando tanto o lançamento do produto quanto a adequação às normas RDC 768/2022, RDC 770/2022 e IN 200/2022.

A requerente esclareceu que a data de fabricação mencionada no processo refere-se ao semiacabado utilizado na produção de Jaypirce, fabricado em fevereiro de 2024. A embalagem final do produto ocorreu apenas em 21/05/2024, conforme documento da filial da Lilly, empresa responsável pela embalagem. Ressaltaram que a embalagem foi realizada após a notificação à Anvisa, destacando que houve conformidade com as exigências da agência antes do processo de embalagem.

Houve uma reunião realizada em 13/09/2024, entre a empresa Lilly, a GCPAF e a PAFME, os detalhes específicos podem ser encontrados na ata da reunião, que formaliza as ações e responsabilidades das partes envolvidas. Na ata da mencionada reunião, foi registrado que a carga importada do medicamento, fabricada em fevereiro de 2024, foi indeferida e interdita devido à falha na rotulagem, já que a informação do fabricante do intermediário ainda não constava conforme formalizado para a Anvisa. Contudo, considerando a dificuldade para novos lotes e o estoque insuficiente, foi sugerido que a empresa protocolasse

um processo SEI solicitando avaliação excepcional para liberação da carga, visto que não foram identificados problemas de qualidade no produto.

“7. Conforme consta no formulário de LPCO 12400363551 e fotos do produto submetidos à inspeção física, o medicamento importado foi fabricado em fevereiro/2024 e, portanto, anteriormente à formalização para a Anvisa de que na rotulagem do medicamento constaria a informação do fabricante do intermediário. Portanto, em análise regular a carga permanece indeferida e interdita. Considerando que a empresa informou em reunião a dificuldade que terá para novos lotes e que o estoque do medicamento não será suficiente para suprir a demanda, sugerimos que protocole processo SEI solicitando avaliação em caráter excepcional para liberação desta carga pela Diretoria da Anvisa. Não identificamos problemas de qualidade ou divergência com sua fabricação, mas há uma falha em relação a sua rotulagem, na data informada de sua fabricação.” (Extrato da ata da reunião de 13/09/2024).

Após essa tratativa, A empresa peticionou o pedido de excepcionalidade para a liberação da carga, argumentando que:

a) O Jaypirce é o único tratamento disponível para uma doença rara e grave, aprovado pela Anvisa;

b) A carga chegou em 23/06/2024 e a liberação é urgente para evitar desabastecimento a partir de novembro de 2024.

c) A devolução pode comprometer o tratamento, causando agravamento da doença.

d) Todos os trâmites de importação foram cumpridos, conforme os extratos de LCPO e Licença de Importação.

Após o extenso relatório, passo a análise

## 2. ANÁLISE

Inicialmente, importante referenciar que o medicamento Jaypirce (comprimido revestido de uso oral) foi registrado pela Anvisa em 27 de novembro de 2023. Sua indicação principal é para o tratamento de adultos com linfoma de células do manto (LCM) que estejam em recaída ou que apresentem resistência ao tratamento, sendo especialmente direcionado para pacientes que já foram tratados com um inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK), mas que não responderam adequadamente ou tiveram uma recaída.<sup>[1]</sup> e <sup>[2]</sup>

O linfoma de células do manto é uma doença rara e agressiva. Ele pertence ao grupo dos linfomas não Hodgkin, afetando as células B, um tipo de glóbulo branco que é fundamental para o sistema imunológico. No LCM, há uma transformação maligna nas células do manto, uma área ao redor dos folículos linfáticos, o que resulta no crescimento descontrolado dessas células.<sup>[3]</sup>

Por ser raro, o LCM representa aproximadamente 6% dos linfomas não-Hodgkin e tem maior incidência em homens com mais de 60 anos. Essa doença costuma apresentar-se em estágio avançado ao diagnóstico, dificultando o tratamento e

aumentando sua gravidade, pois pode se espalhar rapidamente para outros tecidos e órgãos, como medula óssea, trato gastrointestinal e até o sistema nervoso central. [4]

O tratamento do LCM inclui, geralmente, uma combinação de imunoterapia, quimioterapia, e, em casos mais específicos, o uso de inibidores de BTK, que ajudam a interromper os sinais que promovem o crescimento das células do linfoma. Assim, o tratamento com pirtobrutinibe oferece uma opção importante para pacientes com LCM que esgotaram outras linhas terapêuticas, proporcionando uma nova alternativa para tentar controlar o avanço da doença.

A CBRES se manifestou no processo de solicitação de excepcionalidade, ressaltando que já havia se manifestado por meio do Memorando nº 69/2024/SEI/CBRES/GGMED/DIRE2/ANVISA (3146494), que constava no Parecer Público de Avaliação do Medicamento (PPAM) R1 de 11/12/2023, sobre os locais de fabricação, incluindo a empresa de Portugal responsável pela produção do intermediário. A informação estava alinhada com as diretrizes e registros da ANVISA, garantindo a transparência dos locais de fabricação envolvidos no processo.

“Constam no Parecer Público de Avaliação do Medicamento (PPAM) R1 11/12/2023 os seguintes locais de fabricação aprovados:

Os locais envolvidos na fabricação do medicamento estão descritos a seguir.

Razão Social	Endereço	País	Responsabilidade
Hovione FarmaCiencia S.A.	Quinta São Pedro, Sete Casas, Loures	Portugal	Fabricação da dispersão seca por pulverização (SDD)
Lilly del Caribe, Inc.	12.6 KM 65th Infantry Road (PR01) Carolina, Puerto Rico (PR)	EUA	Fabricação do medicamento
Lilly, S.A.	Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas, Madrid	Espanha	Embalagem primária e embalagem secundária
Eli Lilly do Brasil Ltda.	Av Morumbi nº 8264 – São Paulo/SP	Brasil	Importação

No memorando referenciado acima, a CBRES também fez referência à anotação no processo de registro do medicamento, no DATAVISA, onde consta a informação sobre o fabricante português, responsável pela produção do intermediário. Essa anotação confirma que a empresa de Portugal foi devidamente registrada e autorizada desde a concessão de registro publicado no Diário Oficial de União – Seção 1, nº 224, em 27/11/2023, através da Resolução-RE nº 4.508 de 24/11/2023), atendendo a regulamentação da Anvisa, ou seja, a inclusão como fabricante do intermediário já foi validada e concedida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Detalhes do Documento																									
Tipo	: Processo																								
Nº Processo	: 25351.424978/2022-28																								
Expediente	: 4781771/22-2																								
Nº Conhecimento	: 202210040008PR																								
Data de Entrada	: 04/10/2022																								
Empresa	: <a href="#">ELI LILLY DO BRASIL LTDA - 43.940.618/0001-44</a>																								
Assunto	: 11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo																								
Produto	: <a href="#">JAYPIRCE</a>																								
Categoria	: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS																								
Classe Terapêutica	: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS																								
Categoria Regulatória	: NOVO																								
Referência	:																								
Venc. Registro	: 11/2026																								
Situação do Registro	: Ativo																								
Anotações	: CADASTRO SANEADO PELA CPMEC SEGUNDO A APROVAÇÃO DA ÁREA TÉCNICA (PARECER Nº 865/2023/GQMED/GMED/DIREZ/ANVISA) - CLERIA LIMA - 13/11/2023 Classificação estabelecida conforme orientação do CDEP - MARIA SOL - 13/11/2023 Informantes que o local de fabricação aprovado para o intermediário PIRTOBRUTINIBE SDD é a empresa Hovione FarmaCiencia S.A. Quinta Sao Pedro Sete Casas 2674-506 Loures Portugal - MARIA SOL - 13/11/2023 Instituiu processo SCI 25351-923003/2023-40 para a celebração de termo de compromisso - RAQUEL PEREIRA - 18/07/2023 Expediente 4781771/22-2, de 04/10/2022, de solicitação de Registro de Medicamento Novo teve fluxo acelerado anuído em conformidade à RDC 205/2017, Cap II, Art. 4º, por se tratar de medicamento destinado ao tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCLM) que tenham sido previamente tratados com um inibidor de tirosina quinase de Bruton (BTK), considerada doença rara conforme dados apresentados pelo requerente. - FLAVIA SOBRAL - 11/11/2022 SANEAMENTO INICIAL DO CADASTRO FEITO PELA CPMEC SEGUNDO INFORMAÇÕES SUBMETIDAS PELA EMPRESA - DANIELA MACHADO - 10/11/2022																								
Local de Fabricação:	<table border="1"> <tbody> <tr> <td><b>Razão Social</b></td> <td>- LILLY DEL CARIBE, INC.</td> </tr> <tr> <td><b>Rua</b></td> <td>- 65TH INFANTRY ROAD KM 12,6 - CAROLINA, PR 00985 - PUERTO RICO</td> </tr> <tr> <td><b>Cidade</b></td> <td>- CAROLINA</td> </tr> <tr> <td><b>País</b></td> <td>- PORTO RICO (ESTADOS UNIDOS)</td> </tr> <tr> <td><b>Tipo de Fabricante</b></td> <td>- Internacional</td> </tr> <tr> <td><b>Etapas de fabricação:</b></td> <td>- Granel</td> </tr> <tr> <td><b>Razão Social</b></td> <td>- LILLY, S.A</td> </tr> <tr> <td><b>Rua</b></td> <td>- AVDA DE LA INDUSTRIA, 30, ALCOBENDAS 28108 (MADRID)</td> </tr> <tr> <td><b>Cidade</b></td> <td>- MADRID</td> </tr> <tr> <td><b>País</b></td> <td>- ESPANHA</td> </tr> <tr> <td><b>Tipo de Fabricante</b></td> <td>- Internacional</td> </tr> <tr> <td><b>Etapas de fabricação:</b></td> <td>- Embalagem primária e secundária</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Razão Social</b>	- LILLY DEL CARIBE, INC.	<b>Rua</b>	- 65TH INFANTRY ROAD KM 12,6 - CAROLINA, PR 00985 - PUERTO RICO	<b>Cidade</b>	- CAROLINA	<b>País</b>	- PORTO RICO (ESTADOS UNIDOS)	<b>Tipo de Fabricante</b>	- Internacional	<b>Etapas de fabricação:</b>	- Granel	<b>Razão Social</b>	- LILLY, S.A	<b>Rua</b>	- AVDA DE LA INDUSTRIA, 30, ALCOBENDAS 28108 (MADRID)	<b>Cidade</b>	- MADRID	<b>País</b>	- ESPANHA	<b>Tipo de Fabricante</b>	- Internacional	<b>Etapas de fabricação:</b>	- Embalagem primária e secundária
<b>Razão Social</b>	- LILLY DEL CARIBE, INC.																								
<b>Rua</b>	- 65TH INFANTRY ROAD KM 12,6 - CAROLINA, PR 00985 - PUERTO RICO																								
<b>Cidade</b>	- CAROLINA																								
<b>País</b>	- PORTO RICO (ESTADOS UNIDOS)																								
<b>Tipo de Fabricante</b>	- Internacional																								
<b>Etapas de fabricação:</b>	- Granel																								
<b>Razão Social</b>	- LILLY, S.A																								
<b>Rua</b>	- AVDA DE LA INDUSTRIA, 30, ALCOBENDAS 28108 (MADRID)																								
<b>Cidade</b>	- MADRID																								
<b>País</b>	- ESPANHA																								
<b>Tipo de Fabricante</b>	- Internacional																								
<b>Etapas de fabricação:</b>	- Embalagem primária e secundária																								

Na bula e na rotulagem aprovadas no registro do medicamento Jaypirce, constam as seguintes informações:

#### Na bula:

Fabricado por:  
Lilly del Caribe, Inc. – Carolina – Porto Rico  
Embalado por:  
Lilly, S.A. – Alcobendas – Espanha  
Importado por:  
Eli Lilly do Brasil Ltda.  
Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP  
CNPJ 43.940.618/0001-44

#### Na rotulagem:

Fabricado por: Lilly del Caribe, Inc. – Carolina – Porto Rico  
Embalado por: Lilly, S.A. – Alcobendas – Espanha  
Importado por: Eli Lilly do Brasil Ltda.  
Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP  
CNPJ 43.940.618/0001-44

A RDC nº 768/2022 estabelece requisitos claros para a rotulagem de medicamentos, incluindo a obrigatoriedade de informar na embalagem secundária, o nome e a localização das empresas responsáveis pela fabricação e importação do produto. Essa normativa visa garantir que os consumidores e profissionais de saúde possam identificar com clareza os responsáveis pela produção e distribuição, ajudando na rastreabilidade e na segurança do medicamento no mercado.

O Art. 5º da RDC nº 768/2022 exige a inclusão do nome do fabricante, seguido da expressão "Produzido por", a cidade e o país. No entanto, a norma não especifica a necessidade de detalhar os locais das diferentes etapas de fabricação, apenas o local final de produção. Já o Art. 7º menciona que a inclusão do local de embalagem é opcional. Essas disposições visam assegurar a rastreabilidade, mas sem



obrigar informações detalhadas ou excessivas sobre cada fase/etapa do processo produtivo.

Art. 5º As seguintes informações são obrigatórias em uma das demais faces do rótulo da embalagem secundária (posterior, laterais, inferior ou superior):

(...)

IV - o nome da empresa fabricante quando o medicamento for importado, citando a cidade e o país precedidos pela frase "Produzido por" e da empresa importadora precedidos pela frase "Importado por:". No caso da empresa detentora do registro ou da notificação ser a responsável pela importação utilizar "Importado e Registrado por:" ou "Importado e Notificado por:". No caso da empresa detentora do registro ou da notificação diferir da empresa importadora, utilizar a frase "Importado por:" e as frases "Registrado por" ou "Notificado por:"; (grifo nosso)

O Art. 7º da RDC nº 768/2022 permite, de forma facultativa, incluir na embalagem secundária o nome e o endereço da empresa responsável pela embalagem ou comercialização do medicamento, caso essa empresa seja diferente da fabricante. Quando a empresa é estrangeira, devem ser mencionados a cidade e o país, com os dados precedidos por "Embalado por" ou "Comercializado por". Essa informação visa acrescentar transparência sobre os responsáveis pela etapa final de distribuição do produto.

*Art. 7º A inclusão em uma das demais faces da embalagem secundária (posterior, laterais, inferior ou superior) é facultativa para as seguintes informações:*

*I - o nome e endereço da empresa farmacêutica responsável pela embalagem ou comercialização do medicamento, quando ela diferir da empresa fabricante, citando a cidade e o estado ou, se estrangeira, a cidade e o país, precedidos pela frase "Embalado por:" ou "Comercializado por:";*

A RDC nº 768/2022, em seu Art. 95, determina que empresas com medicamentos registrados até a data de publicação da norma devem solicitar a "Notificação de Alteração de Rotulagem" para adequação à resolução no prazo de 24 meses a partir de sua vigência. O § 2º estabelece que essa alteração deve ter implementação imediata. Isso significa que, ao apresentar a notificação, a empresa deve ajustar os rótulos de forma imediata, garantindo conformidade com as novas exigências regulamentares.

*Art. 95. As empresas detentoras de medicamentos regularizados até a data de publicação dessa norma devem peticionar o assunto "Notificação de Alteração de Rotulagem - Adequação a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 768" no prazo de 24 (vinte e quatro) meses, contados a partir da vigência desta Resolução.*

(...)

*§ 2º O assunto a que se refere o caput será de implementação imediata.*

A empresa também protocolou o expediente nº 0419006/24-8 para a "Notificação de Alteração de Rotulagem - Adequação à RDC nº 768/2022", conforme o Art. 95 da resolução, permitindo a implementação imediata. A alteração incluiu as informações de dois fabricantes no rótulo atualizado: Hovione

FarmaCiencia S.A., em Loures, Portugal, e Lilly del Caribe, Inc., em Carolina, Porto Rico. A notificação foi apresentada sem necessidade de análise prévia, conforme exigido pela norma.

A importação e o registro do medicamento no Brasil são de responsabilidade da Eli Lilly do Brasil Ltda., com CNPJ 43.940.618/0001-44. A empresa é a responsável pela comercialização e distribuição do produto no país, conforme a regulamentação da Anvisa.

A RDC nº 47/2009, que trata das bulas de medicamentos, exige que o rótulo inclua a informação sobre o fabricante com o termo "Produzido por" antes do nome da empresa. No entanto, assim como a RDC nº 768/2022, não especifica que é necessário detalhar os locais de todas as etapas do processo de fabricação, mas apenas o nome e endereço da empresa responsável pela produção. Essa diretriz também visa garantir clareza e transparência para os consumidores e profissionais de saúde

Em 03/04/2024, a empresa protocolou o expediente (nº 0419028/24-2), o assunto: 10451, referente à "Notificação de Alteração de Texto de Bula", conforme a RDC nº 60/12. Neste expediente, foram incluídas as informações sobre a atualização das bulas, com detalhes sobre as alterações feitas, como a inclusão do fabricante responsável pelo intermediário (Hovione FarmaCiencia S.A.), além da adequação ao que foi solicitado pela ANVISA para garantir a conformidade com as regulamentações em vigor. Na petição, também consta:

Produzido por:  
Hovione FarmaCiencia S.A. - Loures - Portugal  
e  
Lilly del Caribe, Inc. - Carolina - Porto Rico  
Importado e Registrado por:  
Eli Lilly do Brasil Ltda.  
Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP  
CNPJ 43.940.618/0001-44

A CBRES, no Memorando nº 69/2024/SEI/CBRES/GGMED/DIRE2/ANVISA, reafirmou que as informações dos locais de fabricação indicadas na seção "Produzido por" da bula estão em conformidade com os dados de aprovação do medicamento e estão amparadas pela normativa vigente, ou seja, a inclusão tanto de Hovione FarmaCiencia S.A. quanto de Lilly del Caribe, Inc. no rótulo segue as diretrizes da Anvisa, cumprindo as regulamentações aplicáveis para garantir a conformidade com a legislação.

A CBRES também esclareceu que a inclusão de ambos os locais de fabricação na seção "Produzido por" está de acordo com as normas vigentes, uma vez que as etapas produtivas ocorrem em ambos os locais indicados. A empresa optou por detalhar esses locais para garantir maior rastreabilidade do produto, sem violar as normativas de bula e rotulagem. A ausência de informações sobre o local de embalagem também está conforme a RDC nº 768/2022, que torna facultativa a inclusão desse dado. As informações foram formalizadas nos expedientes de 28/03/2024 e 03/04/2024. Assim, segundo o Memorando nº 69/2024/SEI/CBRES/GGMED/DIRE2/ANVISA, temos que:

*".....ambos os locais de fabricação apontados na seção "Produzido por" estariam de acordo com os dados de aprovação do medicamento e encontram amparo na normativa atualmente vigente. A empresa optou por*

*informar ambos os locais onde ocorrem as etapas produtivas do medicamento e não são excludentes - as etapas produtivas ocorrem necessariamente em ambos os locais de fabricação apontados -, por isso estão conectados pelo "E". A empresa fornece maior detalhamento dos locais de fabricação, o que permite maior rastreamento do produto, e não descumpra as normativas relacionadas à bula e rotulagem de medicamentos. A inclusão do local de embalagem é facultativa, portanto, a ausência da sua descrição também está de acordo com a RDC 768/2022.*

Assim, as informações presentes na seção "produzido por" relativas aos locais de fabricação do medicamento estão de acordo com os dados de aprovação do medicamento e não contrariam as diretrizes da normativa atualmente vigente de rotulagem de medicamentos, mas foram formalizadas no processo apenas nos expedientes 0389140/24-4 de 28/03/2024 (inclusão inicial de texto de bula) e 0419006/24-8 de 03/04/2024 (notificação de alteração de rotulagem). O expediente não foi avaliado por se tratar de Notificação de Alteração de Rotulagem para adequação à RDC 768/2022, que é de implementação imediata."

No entanto, A PAFME manteve a interdição do medicamento, argumentando que a rotulagem com o fabricante intermediário Hovione FarmaCiencia S.A; teria apenas sido notificada à Anvisa em 03/04/2024, enquanto o medicamento foi fabricado em 02/2024. Segundo a PAFME, a rotulagem com a inclusão desse fabricante intermediário não estava formalizada na data de fabricação, PAFME considerou que o produto não cumpre a regulamentação da RDC nº 768/2022, justificando a manutenção da interdição.

### **Considerações da Relatoria**

Antes de seguir, é preciso ter em mente que a interrupção ou o atraso na entrega do medicamento Jaypirce, fundamental para pacientes com doença rara e clinicamente agressiva, pode resultar em sérios prejuízos à saúde dos pacientes. Isso inclui a perda do benefício terapêutico ou o agravamento do quadro clínico, uma vez que, no cenário atual, não existem alternativas terapêuticas igualmente eficazes e prontamente disponíveis. Esse contexto reforça a necessidade de agilidade na liberação do produto para evitar danos à saúde dos pacientes.

Aparentemente, parece haver um conflito interpretativo em relação à regularização do local de fabricação do intermediário do medicamento e à aplicação da RDC 768/2022. Embora a norma exija clareza na rotulagem, ela não especifica a obrigatoriedade de incluir todos os locais envolvidos em etapas intermediárias da fabricação. Nesse contexto, a Anvisa já havia validado a etapa produtiva realizada na empresa portuguesa.

A GGMed, ao avaliar o processo de registro e as petições subsequentes, reconheceu que a inclusão do intermediário Hovione FarmaCiencia S.A. como local de fabricação está conforme as diretrizes da Anvisa. Eles destacaram que não houve descumprimento por parte da empresa, uma vez que o local de fabricação foi devidamente validado. A avaliação da GGMed reforça que a empresa está cumprindo com as normas regulatórias, inclusive em relação à bula e rotulagem do medicamento.

A PAFME, ao fazer inferências sobre a data de

fabricação do medicamento e sua regularização com o registro, agiu com excesso de zelo, uma vez que a área responsável por avaliar e decidir sobre o registro de medicamentos, como as regulamentações de bula e rotulagem, é a GGMED. Essa gerência geral já se manifestou sobre a conformidade do processo e da documentação apresentada pela empresa, portanto, as conclusões da PAFME foram conflitantes com a análise técnica realizada pela área competente.

A empresa, pela avaliação da área de registro, seguiu as normativas, incluindo a notificação de alteração de rotulagem conforme a RDC nº 768/2022, e a interdição, neste caso, parece ser excessiva, dado o não comprometimento da qualidade ou segurança do produto. A Anvisa, após os esclarecimentos formais, deve sopesar mais o benefício do acesso ao medicamento registrado e a urgência no atendimento das necessidades dos pacientes, especialmente, em casos de doenças raras e graves.

Repiso que as informações sobre o fabricante intermediário já eram conhecidas pela Anvisa desde a concessão do registro do medicamento em 2023, conforme a documentação presente nos autos e os registros no sistema Datavisa. A inclusão do nome do fabricante intermediário, Hovione FarmaCiencia S.A., foi formalizada e validada como parte do processo de registro, o que torna a exigência de um ajuste posterior na rotulagem um ponto que pode ser considerado posteriormente, especialmente, dado o contexto da urgência da liberação do medicamento.

As manifestações das áreas técnicas CPMEC, CBRES e GGMED confirmam que a etapa de fabricação do produto intermediário na empresa portuguesa, Hovione FarmaCiencia S.A., foi devidamente avaliada durante o processo de registro do medicamento.

De acordo com as normas que regulam a bula e a rotulagem de medicamentos, a inclusão do local de fabricação do intermediário é uma informação facultativa, não sendo obrigatória. A legislação não exige o registro detalhado de cada etapa do processo produtivo, incluindo a fabricação do intermediário, mas permite que essas informações sejam incluídas caso a empresa opte por fazê-lo. Assim, a inclusão do fabricante do intermediário na rotulagem, embora opcional, estar em conformidade com as normas vigentes.

A GGMED, inicialmente, considerou que a informação sobre o local de fabricação do intermediário poderia ser tratada como sigilosa. No entanto, a GGMED solicitou, de forma excepcional, que essa informação fosse incluída na bula do medicamento. Essa solicitação, no entendimento desta relatoria, visa garantir maior transparência e rastreabilidade, alinhando-se com as exigências regulamentares, especialmente considerando a presença do fabricante intermediário Hovione FarmaCiencia S.A. em Portugal, sem contrariar as normativas da Anvisa para bula e rotulagem de medicamentos.

Além de constar registrada na anotação do sistema Datavisa, a informação sobre o nome da empresa portuguesa Hovione FarmaCiencia S.A.; também foi incluída no parecer de avaliação do medicamento publicado pela ANVISA, essas informações registram nome do local de fabricação do intermediário, o que demonstra que a Anvisa já tinha conhecimento dessa etapa do processo produtivo, a qual foi submetida no dossiê técnico do registro do medicamento.

Não é demais registrar que a administração pública deve agir com legalidade, mas também deve considerar a

razoabilidade e evitar sobrecarregar, sem necessidade, a administração. Ao aplicar os regulamentos, é essencial que a Anvisa leve em conta o contexto, garantindo que as exigências sejam cumpridas, mas sem criar obstáculos desproporcionais que não atendem claramente o interesse público.

Considerar a data de fabricação anterior à notificação de implementação imediata como motivo para impedir a importação é desarrazoado, pois, desde a concessão do registro em 2023, a empresa de Portugal já estava autorizada como local de etapa de fabricação do processo produtivo do medicamento. É razoável reconhecer que as notificações de bula e rotulagem são petições de implementação imediata, e o peticionamento da empresa demonstra uma ação proativa em atender à normativa vigente. A empresa, ao seguir o processo de adequação regulatória, está agindo de maneira responsável, e isso deve ser considerado ao avaliar a razoabilidade da continuidade da importação, sem onerar desnecessariamente a administração e o regulado, já que a autorização da etapa de fabricação na empresa de Portugal foi dada desde a concessão do registro.

Dado que estamos tratando de um medicamento para doença rara e a empresa está legalmente regularizada no Brasil, com registro válido para o medicamento, a postura da Anvisa deve ser equilibrada entre o cumprimento das normativas e a garantia do acesso contínuo ao tratamento. A empresa demonstrou proatividade na adequação às exigências do registro, da bula e da rotulagem, e desde o início a informação de fabricação do intermediário do medicamento era de conhecimento da Agência, o que reforça a razoabilidade em permitir a importação sem interrupção de tratamentos.

Considerando que elementos relevantes foram apresentados e a questão está fundamentada, entendo que não há necessidade de tratar este caso como uma excepcionalidade pela Diretoria Colegiada. A situação é clara e a PAFME deve seguir os trâmites administrativos para liberar os lotes que já estão aguardando há mais de 100 dias na Anvisa. Contudo, para pacificar o tema e estabelecer um precedente para futuras situações, o assunto está sendo levado para apreciação da DICOL. A intenção é fornecer um exemplo que possa ser seguido em casos similares, assegurando a clareza e a regularidade dos processos administrativos, sem criar entraves desnecessários à liberação de lotes, especialmente, considerando o contexto de medicamentos para doenças raras e a situação já bem documentada.

Por fim, trazer o tema à deliberação da Diretoria Colegiada, permite que a Anvisa avalie o caso com uma perspectiva equilibrada, considerando tanto a urgência dos pacientes, que dependem de medicamento, quanto a necessidade de conformidade regulatória. A discussão em colegiado permite uma visão abrangente e possibilita um consenso sobre a aplicabilidade e interpretação das regulamentações em contextos como este, onde há impacto direto na saúde pública e onde a empresa parece ter agido proativamente para atender às exigências normativas, minimizando riscos legais e judiciais.

### **3. VOTO**

Diante do exposto, para encerrar o caso de forma técnica e fundamentada, proponho seguir com os trâmites administrativos para a liberação dos lotes, considerando os

pontos a seguir:

1. **Competência da GGMED:** A GGMED, como área responsável pelo registro e avaliação técnica, concluiu que a empresa está em conformidade com as normas de rotulagem e bula, conforme a RDC 768/2022 e outras regulamentações aplicáveis.

2. **Implementação Imediata das Notificações:** A empresa notificou adequadamente a alteração na rotulagem e bula conforme permitido para medicamentos de implementação imediata. A inclusão do fabricante intermediário na rotulagem foi feita em conformidade e transparência, cumprindo a RDC 768/2022.

3. **Risco para Pacientes:** Dado o caráter raro e agressivo da doença tratada pelo medicamento Jaypirce, qualquer atraso pode prejudicar os pacientes devido à falta de alternativas terapêuticas eficazes. Portanto, manter o produto indisponível seria contrário ao interesse público e ao princípio da razoabilidade.

4. **Amparo Legal:** Basear-se nos artigos da RDC 768/2022 e da RDC 47/2009, que não exigem detalhamento dos locais de fabricação intermediários, e na Lei nº 9.784/1999, que rege o processo administrativo federal, permitindo decisões baseadas em razoabilidade e proporcionalidade.

Portanto, amparada na fundamentação técnica da GGMED e na urgência do tratamento para pacientes, trazendo o tema à Dicol para pacificar o entendimento e evitar interpretações similares em futuros casos, voto pela liberação da carga do medicamento Jaypirce (pirtobrutinibe) 50 mg, lote D746334 da empresa Eli Lilly interdita no Aeroporto Internacional de Guarulhos

Para o aprimoramento dos procedimentos da Agência, indico que este caso sirva de exemplo para uma padronização clara na avaliação dos processos, assegurando que todas as áreas estejam alinhadas quanto ao entendimento de exigências para medicamentos, especialmente, com base em dados já submetidos e aprovados. Importante também abrir um canal de diálogo direto com a empresa para demonstrar transparência na tomada de decisão e, caso necessário, adotar a rápida solução que permita a liberação do medicamento, desde que cumpridos os requisitos regulatórios fundamentais. Essas ações não só reforçam a legalidade e a razoabilidade, como também ajudam a preservar a imagem da Anvisa, evitando possíveis desgastes e litígios que possam comprometer a confiança na atuação regulatória.

Sendo este o voto que submeto a deliberação pela Diretoria Colegiada.

Por fim solicito a inclusão em Circuito Deliberativo.

[1] <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q?nomeProduto=jaypirce> e <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q?numeroRegistro=112600203>

[2] <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q?numeroRegistro=112600203>

[3] <https://rarediseases.org/rare-diseases/mantle-cell-lymphoma/>

[4] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137924008290>



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 11/11/2024, às 18:21, 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](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 **3269707** e o código CRC **174E68A3**.

---

**Referência:** Processo nº  
25351.821958/2024-63

SEI nº 3269707