

VOTO Nº 278/2024/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.824247/2024-41
Expediente nº 1657139/24-7

Analisa a solicitação de excepcionalidade para PRORROGAÇÃO do prazo para esgotamento de estoque de medicamento único frente ao prazo de implementação da nova rotulagem relacionada à transferência de titularidade do produto Ladogal (danazol) da empresa Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. para a Eurofarma Laboratórios S.A., publicada no DOU de 10/07/2023 (Resolução-RE Nº 2.481/2023).

Requerente: Eurofarma
Laboratórios S.A.
CNPJ: 61.190.096/0001-92

Área responsável: Gerência Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária (GGFIS)

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

Trata-se de avaliação da solicitação de excepcionalidade para prorrogação do prazo para esgotamento de estoque do medicamento Ladogal (danazol) considerando o prazo de implementação da nova rotulagem relacionada à transferência de titularidade do referido produto da empresa Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. para a Eurofarma Laboratórios S.A., publicada no DOU de 10/07/2023, por meio da Resolução - RE nº 2.481/2023 (SEI 3259268).

A requerente, empresa Eurofarma Laboratórios S.A., CNPJ 61.190.096/0001-92, justifica a necessidade de excepcionalidade para atendimento de 1.901 pacientes portadores de doença rara e para não haver desabastecimento do produto para atendimento das demandas do sistema público de saúde.

A transferência de titularidade do registro do produto Ladogal (danazol) da empresa Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. para a empresa Eurofarma Laboratórios S.A., foi publicada no DOU de 10/07/2023, por meio da Resolução - RE nº 2.481/2023, a qual entrou em vigor em 90 dias a partir da data da publicação, que se deu em 08/10/2023.

Sendo assim, as empresas sucessora e sucedida, durante a execução das atividades programadas, considerando

os prazos de esgotamento de materiais de embalagens e do medicamento previstos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 102/2016, quais sejam, 90 dias da publicação da transferência de titularidade para esgotamento de materiais de embalagem e 180 dias da vigência para esgotamento do medicamento fabricados sob a titularidade da empresa sucedida Sanofi, se depararam com a seguinte situação: a última fabricação do produto pelo fabricante europeu Zentiva foi realizada em 2023, e a previsão de novas fabricações passou para o ano de 2025, devido à falta da matéria-prima danazol.

Desta forma, ao transferir a marca e registro no Brasil do produto, a Eurofarma adquiriu da Sanofi o inventário remanescente do produto, disposto na tabela abaixo, que tem atendido apenas licitações críticas ou emergenciais, a fim de atender os pacientes exclusivos que dependem deste produto:

LMID	Description	Center	Store Location	Description	Batch	Stock	Expire Date
7491	LADOGAL 100MG 50 CAPS.	BR67	2010	Vendas	3330922	3.156	31/08/2025
7492	LADOGAL 200MG 30 CAPS.	BR67	2010	Vendas	3610223	849	31/01/2026
7492	LADOGAL 200MG 30 CAPS.	BR67	2010	Vendas	3660922	138	31/08/2025

A empresa destaca que o medicamento Ladogal (danazol) é único no mercado, sendo na prática, utilizado para tratamento de endometriose (*on label*) e para angioedema hereditário (*off label*), sendo que a última representa a maior parte da venda do produto (90-95%), visto que se trata de doença rara de origem genética com cerca de 1.901 pacientes no Brasil.

Apesar de existir outros tratamentos para profilaxia da crise de angioedema hereditário, o tratamento com danazol não consta do registro aprovado pela Anvisa, porém é a única indicação nas entidades de saúde pública, o que gera uma demanda para atender estes pacientes na rede pública, que retiram o medicamento via sistema público de saúde. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da CONITEC indica o medicamento como primeira opção para prevenção de crises de angioedema hereditário.

A empresa assevera, ainda, que a aquisição deste produto pela Eurofarma fez parte de uma compra realizada em 2023, que contemplava diversos outros produtos da outra farmacêutica, e que teve como um de seus objetivos ampliar o portfólio de produtos para oferecer aos pacientes novas opções de tratamento. Neste sentido, mesmo com o histórico de desabastecimento, a Eurofarma se comprometeu a trazer novos lotes desse medicamento ao Brasil, a fim de regularizar a distribuição do medicamento no segundo semestre de 2025 (conforme cronograma do fabricante europeu).

Informa que por tratar-se de um produto importado, existe a dependência dos trâmites de importação deste medicamento, produzido por uma terceira farmacêutica em âmbito mundial, o que traz também uma dificuldade de fornecimento do IFA (ingrediente farmacêutico ativo) para viabilizar um projeto para produção em território nacional, por exemplo.

Atualmente, a Eurofarma mantém o processo de importação do medicamento e está realizando todos os esforços necessários junto ao fabricante para não haver desabastecimento

(novas produções estimadas para 2025). Enquanto isso, estão priorizando o atendimento de processos licitatórios de secretarias de saúde e gerenciando o pequeno estoque disponível para mitigar um risco de desabastecimento, especialmente para os pacientes de quadros mais críticos.

Assim, a empresa solicita, em caráter excepcional e emergencial, a extensão da comercialização do estoque remanescente de produto acabado, cujas embalagens ainda apresentam os dizeres de rotulagem do antigo titular do registro (Sanofi), até o final do prazo de validade dos lotes. Essa medida visa garantir o atendimento e a assistência aos 1.901 pacientes com essa doença rara, evitando o risco de desabastecimento no sistema público de saúde. Apesar do histórico de irregularidades no fornecimento do produto pela Sanofi (antiga detentora) e seu fabricante europeu Zentiva, a Eurofarma está empenhada em assegurar novo abastecimento do produto no segundo trimestre de 2025.

A empresa ressalta que a solicitação para esgotar o medicamento com a rotulagem do antigo titular tem como principal objetivo garantir o atendimento aos pacientes que necessitam do produto. Como se trata apenas de uma mudança administrativa (titularidade do registro), não há qualquer risco sanitário para os pacientes. Pelo contrário, a não autorização desse esgotamento resultaria em desabastecimento imediato, deixando os pacientes sem assistência.

Este é o relatório. Passo, então, à análise.

2. **Análise**

A fim de subsidiar a análise do pleito, as áreas técnicas afetas ao tema se manifestaram por meio da Nota Técnica nº 375/2024/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 3261144), Despacho nº 114/2024/SEI/CBRES/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 3278104), Despacho nº 66/2024/SEI/CPMEC/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 3281767) e Nota Técnica nº 119/2024/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 3295739).

A Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial (CBRES) considera que **a autorização da excepcionalidade não ensejaria em risco sanitário iminente ao consumidor.**

A Coordenação de Pós-Registro de Medicamentos de Menor Complexidade (CPMEC), por meio do seu despacho, remete à manifestação constante na Nota Técnica nº 4/2024/SEI/CPMEC/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 3261942), a qual conclui que:

1. Apenas o medicamento Ladogal apresenta em sua formulação o fármaco danazol e encontra-se com registro legal e válido, sendo medicamento único com este fármaco;
2. A empresa Eurofarma passou a ter direitos sobre esse registro a partir de 08/10/2023, portanto, o prazo de esgotamento do estoque remanescente expirou em 05/04/2024, o que significa dizer que a partir dessa data não poderia haver mais o medicamento Ladogal disponível na condição aprovada referente a antiga detentora, empresa Sanofi Medley Farmacêutica Ltda;
3. Importante ressaltar que **o medicamento mantém**

as mesmas características já aprovadas e que os lotes objeto do pleito foram, teoricamente, fabricados em 08/2022 (antes da publicação da transferência de titularidade), visto o medicamento ter 36 meses de validade e expirar em 08/2025.

4. Portanto, o impedimento legal para a utilização desses lotes encontra amparo no Art. 40, parágrafo único da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 903, de 6 de setembro de 2024:

Art. 40. O estoque remanescente dos produtos acabados objetos da transferência de titularidade pode ser regularmente importado ou comercializado pelo novo titular do registro, desde que tenha sido produzido antes da entrada em vigor das Resoluções específicas de cancelamento e de transferência de titularidade de registros.

Parágrafo único. As empresas têm um prazo máximo de cento e oitenta dias, após a entrada em vigor das Resoluções específicas de cancelamento e de transferência de titularidade de registros, para esgotamento de estoque remanescente dos produtos acabados. (grifo nosso)

Por sua vez, a Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) informa que o Ladogal é o único medicamento registrado que apresenta em sua formulação o fármaco danazol e encontra-se com registro legal e válido. Pondera ainda sobre a disposição do art. 40 da RDC nº 903, de 6 de setembro de 2024, acerca do prazo de esgotamento de estoque dos produtos objetos de transferência de titularidade. Destaca que o prazo de esgotamento do estoque remanescente com dizeres de rotulagem do antigo titular do registro (Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.), expirou em 05/04/2024. No entanto, **pondera que o medicamento mantém as mesmas características já aprovadas e que os lotes objetos do pleito foram fabricados em 08/2022** (antes da publicação da transferência de titularidade). Considerando que a data de fabricação não foi informada, esta foi estimada a partir da data de validade (08/2025), uma vez que o medicamento tem o prazo de validade de 36 meses.

Por fim, a Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (Gimed) informa que o medicamento Ladogal (danazol) está enquadrado na classe terapêutica G3X - OUTROS HORMÔNIOS SEXUAIS E PRODUTOS SIMILARES, a qual é considerada **sensível para fins de análise de risco de desabastecimento**. Destaca que o princípio ativo danazol está listado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2022) do Ministério da Saúde, a qual é a referência para a execução dos programas de assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Em consulta a lista de medicamentos descontinuados no portal da Anvisa, no seguinte endereço eletrônico: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/descontinuacao-de-medicamentos>, a Gimed verificou que não há registro de notificação temporária/definitiva protocolada pelas empresas Eurofarma Laboratórios S.A./Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. referente aos medicamentos com apresentações ativas.

Assim, a Gimed **conclui que é PROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com ALTO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento Ladogal, uma vez que trata-se de medicamento único no mercado, contendo o princípio ativo danazol.**

Além das manifestações das áreas técnicas, faço as seguintes considerações.

Inicialmente, é importante frisar que o produto ora em debate foi fabricado na vigência do registro, portanto, de forma regular, não havendo quaisquer razões sanitárias para que seu uso não seja recomendado. Fosse esse o caso, as autoridades sanitárias deveriam editar medidas para coibir o consumo e o comércio no varejo desse medicamento, inclusive daqueles que foram distribuídos pela detentora antes da publicação do cancelamento do registro em nome da empresa sucedida e que permanecem dentro do prazo de validade de fabricação.

Esse racional certamente está em consonância com o pretendido pela RDC nº 903, de 6 de setembro de 2024, que estabelece os procedimentos para a transferência de titularidade de registro de produtos sujeitos à vigilância sanitária e que prevê, em seu art. 40, permissão para comercialização do estoque remanescente dos produtos acabados, fabricados antes do cancelamento do registro antigo pelo novo titular do produto, pelo prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias, após a entrada em vigor das Resoluções de cancelamento e de transferência de titularidade de registros.

Ocorre que, no caso em tela, a empresa declara que, ao transferir a marca e registro no Brasil do produto, a Eurofarma adquiriu da Sanofi o inventário remanescente do produto, que tem atendido apenas licitações críticas ou emergenciais a fim de atender os pacientes exclusivos que dependem deste produto.

A empresa assevera que o Ladogal (danazol) é único no mercado, sendo, na prática, utilizado para tratamento de endometriose (*on label*) e para angioedema hereditário (*off label*), indicação que representa a maior parte das vendas do medicamento (90-95%), por tratar-se de doença rara de origem genética que acomete cerca de 1.901 pacientes no Brasil.

Informa, ainda, que como se trata de um produto importado, existe a dependência dos trâmites de importação deste medicamento, produzido por uma terceira farmacêutica em âmbito mundial, o que também traz uma dificuldade de fornecimento do IFA para viabilizar, por exemplo, um projeto para produção em território nacional.

Por fim, reitera-se que a empresa aduz que, atualmente, mantém o processo de importação do medicamento e está realizando todos os esforços necessários junto ao fabricante para não haver desabastecimento. Enquanto isso, priorizam o atendimento de processos licitatórios de secretarias de saúde e gerenciam o pequeno estoque disponível para mitigar um risco de desabastecimento, especialmente para os pacientes de quadros mais críticos.

Embora à primeira vista pareça se tratar de pedido de caráter estritamente comercial, considerando as alegações apresentadas pela empresa, chamo atenção para os aspectos

sanitários do pleito, em atendimento à missão e finalidade institucional desta Anvisa, a fim de subsidiar a decisão do Colegiado.

Com efeito, a Anvisa autorizou a importação do referido medicamento, em nome da antiga detentora, a Sanofi Medley Farmacêutica Ltda., e permitiu sua venda por considerar se tratar de produto seguro, com qualidade e eficácia devidamente comprovados por meio dos aspectos apresentados em registro e pela verificação das condições de Boas Práticas de Fabricação do medicamento.

Isso posto, não me parece razoável que, cancelado seu registro por transferência de titularidade e estando o produto ainda próprio para consumo, considerando que o mesmo se encontra dentro do prazo de validade estabelecido a partir da data de fabricação, não possa a empresa proceder ao esgotamento do estoque remanescente.

Não se trata, portanto, de comércio de produto sem registro, mas sim do esgotamento do estoque de produto que foi importado e fabricado enquanto registrado pela Anvisa, por ser considerado próprio para consumo e que atualmente se encontra nessa mesma condição. Trata-se, pois, de aplicação dos princípios da razoabilidade e proporcionalidade, considerando principalmente o fato de tratar do único medicamento disponível no país com o princípio ativo danazol e que é utilizado para tratamento de doença rara, sendo imprescindível destacar que, em caso de negativa ao pleito em tela, dever-se-á proceder à destruição dos produtos, os quais, reitero, permanecem próprios ao consumo.

Não obstante, resta ainda a preocupação premente quanto ao fato de que a disponibilização dos produtos no mercado possa incorrer em confusão frente aos profissionais de saúde, pacientes, agentes de fiscalização e área técnica, posto que, ao consultar o número de registro (M.S.) impresso na embalagem no site desta Agência, a situação encontrada é de cancelamento, podendo ser levantada, inclusive, a hipótese de se tratar de medicamento falsificado.

Sendo assim, vislumbro que a comercialização de produtos em tal situação somente seria possível se associada a planos de mitigação de risco para evitar equívocos como os mencionados, sendo essa opção preferível à hipótese de destruição dos medicamentos.

Assim, considerando: a) que o caso em tela se refere à extensão de um prazo de comercialização já autorizado pela RDC nº 903/2024, em que há na rotulagem uma informação desatualizada quanto a empresa detentora do registro; b) que não há qualquer alteração dos parâmetros de qualidade, eficácia e segurança do medicamento; c) que a falta do respectivo medicamento causará desabastecimento de mercado, com alto impacto para a saúde pública; e d) os princípios da precaução, razoabilidade e proporcionalidade, entendo que os **benefícios se sobrepõe aos riscos** para a aprovação da excepcionalidade, atendendo, portanto, ao **interesse público**.

3. **Voto**

Tendo em vista o exposto, manifesto-me de forma **FAVORÁVEL** à solicitação, em caráter excepcional, apresentada pela empresa Eurofarma Laboratórios S.A., CNPJ 61.190.096/0001-

92, alusiva à concessão de prazo adicional para o esgotamento de estoque de lotes do medicamento acabado Ladogal (danazol), até o final dos respectivos prazos de validade abaixo descritos:

LMID	Description	Center	Store Location	Description	Batch	Stock	Expire Date
7491	LADOGAL 100MG 50 CAPS.	BR67	2010	Vendas	3330922	3.156	31/08/2025
7492	LADOGAL 200MG 30 CAPS.	BR67	2010	Vendas	3610223	849	31/01/2026
7492	LADOGAL 200MG 30 CAPS.	BR67	2010	Vendas	3660922	138	31/08/2025

O esgotamento deverá ser realizado mediante a adoção das seguintes medidas de mitigação:

a) a empresa deverá se certificar de que todos os lotes liberados devem ser documentados no Sistema de Qualidade para fins de rastreabilidade, o que permitirá acompanhar e monitorar eventos adversos e reclamações técnicas recebidos do mercado através do sistema de Farmacovigilância e Reclamação Técnica;

b) a empresa deverá assegurar que o serviço de atendimento receba treinamento, o qual deve estar registrado no Sistema de Qualidade da empresa, para que seja capaz de informar ao usuário sobre a situação do registro do produto de forma adequada, caso seja realizado contato pelo consumidor.

Encaminho a decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do Circuito Deliberativo.

Rômison Rodrigues Mota
Diretor
Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 04/12/2024, às 19:07, 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 **3312633** e o código CRC **494A742C**.

Referência: Processo nº
25351.824247/2024-41

SEI nº 3312633