

VOTO Nº 122/2026/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.952098/2025-90

Expediente nº 0395555/26-4

	Analisa o pedido da empresa FARMARIN INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA, CNPJ: 58.635.830/0001-75, enquanto detentora do registro no Brasil do medicamento EVOFLUBINA® (fosfato de fludarabina) 50 mg pó liofilizado injetável, Registro Anvisa: 1.1688.0024, para importar, em caráter excepcional e temporário, lotes do medicamento registrado com mudança pós-registro ainda não aprovada, em razão da crise de desabastecimento no país. Posição da Relatora: Desfavorável
--	--

Área responsável: Gerência-Geral de Medicamentos

Relatora: Daniela Marreco Cerqueira

1. Relatório

Trata-se de pedido de excepcionalidade apresentado pela empresa FARMARIN INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA, CNPJ: 58.635.830/0001-75, enquanto detentora do registro no Brasil do medicamento EVOFLUBINA® (fosfato de fludarabina) 50 mg pó liofilizado injetável, Registro Anvisa: 1.1688.0024, para importar, em caráter excepcional e temporário, lotes do medicamento registrado com mudança pós-registro ainda não aprovada, em razão da crise de desabastecimento no país.

A solicitante informa que, em agosto de 2025, o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) e a Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO) emitiram documentos técnicos sobre o desabastecimento ressaltando a essencialidade da fludarabina, reafirmando que o fármaco é "insubstituível" em diversos protocolos de condicionamento vigentes. A fludarabina é um agente quimioterápico essencial no tratamento de diversas neoplasias hematológicas, em especial leucemias linfocíticas e mieloides agudas e crônicas, síndromes linfoproliferativas e nos protocolos de condicionamento para Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas(TCTH), sendo empregado em esquemas que associam o fosfato de fludarabina à medicamentos alquilantes (como melfalano, ciclofosfamida e outros). Além disso, a empresa alega que o fármaco é preditor de sobrevida pós-procedimento. Trata-se de um fármaco sem substitutos equivalentes em regimes de tratamento e de condicionamento para TCTH devido ao seu perfil único de eficácia, seletividade e segurança em pacientes imunocomprometidos. Sua ausência compromete não apenas a continuidade de terapias potencialmente curativas, mas também a viabilidade de transplantes hematopoéticos, uma vez que não existem alternativas equivalentes em termos de mecanismo de ação, toxicidade cumulativa e resposta hematológica.

Segundo a requerente, EVOFLUBINA® é fabricado no Uruguai pela empresa Fármaco Uruguayo S.A. e importado pela FARMARIN, atual detentora do registro, desde 2018. Em 2021, teve a importação/comercialização interrompida após o fabricante do IFA na Suíça (empresa Explora Laboratories S.A.) parar de fornecer esse insumo à Fármaco Uruguayo.

A Fármaco Uruguayo possui seu registro vigente no Uruguai e exporta o medicamento a diversos outros países com IFA de outro fabricante – a empresa Zhejiang HISUN Pharmaceutical Co. Ltda (HISUN). Contudo, somente em Outubro/2025 as empresas conseguiram chegar a um acordo para viabilizar comercialmente o fornecimento do IFA nas condições requeridas para o Brasil.

Considerando a situação supra exposta (SEI 4008511), a FARMARIN solicita a autorização excepcional e temporária desta ANVISA para importar lotes do medicamento EVOFLUBINA® com mudanças pós-registro ainda não aprovadas por esta ANVISA, a saber:

1. Um lote (1200 unidades) que poderá ser fabricado em Janeiro/2026 pela Fármaco Uruguayo com IFA da empresa Zhejiang HISUN;
2. Três lotes industriais (1200 unidades cada) a serem fabricados pela Fármaco Uruguayo para desenvolvimento do medicamento com IFA da empresa Wuhan BIOCAUSE;
3. Outros lotes (1200 unidades cada) que poderão ser fabricados pela Fármaco Uruguayo com IFA da empresa Zhejiang HISUN para suprir o mercado brasileiro, até que as alterações pós-registro submetidas pela FARMARIN sejam devidamente analisadas pela ANVISA.

2. **Análise**

A fludarabina é um agente quimioterápico essencial no tratamento de diversas neoplasias hematológicas, em especial leucemias linfocíticas e mieloides agudas e crônicas, síndromes linfoproliferativas e nos protocolos de condicionamento para Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas(TCTH), sendo empregado em esquemas que associam o fosfato de fludarabina a medicamentos alquilantes (como melfalano, ciclofosfamida e outros). Além disso, o fármaco é preditor de sobrevida pós-procedimento.

Para subsidiar a análise deste pedido, as seguintes áreas técnicas foram consultadas: Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED); Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS); e Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF).

A Coordenação de Fiscalização de Desabastecimento de Medicamentos (CDMED/GIMED/GGFIS) manifestou-se por meio da Nota Técnica nº 370/2025/SEI/CDMED/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 4009572), por meio da qual verificou que somente o medicamento FLUDALIBBS teve comercialização nos anos de 2024 e primeiro semestre de 2025. Ressaltou que o medicamento EVOFLUBINA, contendo também o princípio ativo FOSFATO DE FLUDARABINA, números de registro: 1168800240015 e 1168800240023, respectivamente, não tiveram comercialização nos anos de 2024 e primeiro semestre de 2025. Adicionalmente, em consulta à lista de medicamentos descontinuados, no portal da Anvisa, no seguinte endereço eletrônico: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/mercado/descontinuacao-de-medicamentos>, verifica-se que a empresa FARMARIN INDUSTRIA E COMERCIO LTDA comunicou a descontinuação temporária de fabricação ou importação, na data de 22/12/2021, por motivação comercial, e até a data de 12/1/2026, não havia comunicado a reativação.

Em consulta à lista de medicamentos descontinuados, no portal da Anvisa, no seguinte endereço eletrônico: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/mercado/descontinuacao-de-medicamentos>, verifica-se que a empresa LIBBS FARMACÊUTICA LTDA. notificou a descontinuação temporária de fabricação ou importação na data de 11/7/2025 e, em 21/01/2026, a empresa notificou a reativação do medicamento.

O medicamento não faz parte de programas públicos oficiais, mas sua ausência impacta diretamente pacientes submetidos a transplantes de células-tronco hematopoéticas e tratamentos oncológicos. A empresa comprometeu-se com a reativação da fabricação em julho de 2025, mas enquanto isso não ocorrer, reconheceu que haverá desuniformidade de distribuição e risco de falhas no fornecimento. Diante do exposto, o laboratório (Libbs) foi questionado a respeito da previsão de data de reativação. Em resposta, informou que a previsão para a normalização da fabricação do medicamento Fludalibbs® seria em janeiro de 2026, quando estimam ter um abastecimento integral em seus estoques, sem desuniformidade do mercado. Ressaltaram que, apesar de constar com notificação de descontinuação temporária ativa, o produto permanece sendo fabricado e comercializado.

Ademais, a área técnica informa que, quanto ao Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), o laboratório Fármaco Uruguayo possui CBPF válido, aprovado pela Anvisa, para a linha de produtos estéreis, especificamente "Produtos estéreis: Soluções Parenterais de Grande Volume com Esterilização Terminal" e "Produtos estéreis: Pós Liofilizados; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica". No que se refere às Boas Práticas de Fabricação do insumo farmacêutico ativo (IFA) fosfato de fludarabina, manufaturado pela empresa Zhejiang Hisun, em consulta ao sistema Datavisa, verificou-se que o expediente nº 1547241/25-0, consultado em 12/01/2026 encontra-se com status "Distribuído para a área responsável". Por fim, a área técnica conclui que considera-se que é PROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com ALTO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do referido medicamento.

A GGPAF manifestou-se por meio do Despacho SEI 4011721, apontando que a referida importação não atenderia ao disposto na RDC nº 81/2008, uma vez que o produto estaria em desacordo com a legislação da Anvisa.

Adicionalmente, a Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) informou, por meio da Nota Técnica (SEI 4035197), que, especificamente quanto aos lotes com IFA da empresa Zhejiang HISUN, tendo em vista que a empresa já protocolou todas as provas requeridas para inclusão do IFA, a área técnica entende que um caminho regulatório alternativo à excepcionalidade seria:

1) A avaliação, pela GIMED, das petições de "Solicitação de priorização de petição de registro ou pós-registro por risco de desabastecimento (art. 7º RDC 204/2017)", sob expedientes 1565597/25-7, 1565675/25-8 e 1565753/25-9;

2) Caso o pleito fosse anuído, seriam priorizadas as petições pós-registro, bem como as solicitações de CADIFA (1497061/25-3) e de CBPF (1547241/25-0);

3) Conforme Lei 6360/76 (Inciso I, § 2º, Art. 17-A) e RDC 219/2018 (Inciso I, Art. 2º), o prazo máximo para a decisão final no processo de alteração pós-registro de medicamentos, para a categoria prioritária, é de sessenta dias, contados a partir da data do respectivo protocolo de priorização. Tendo em vista que o pedido de priorização se deu em 04/12/2025, o prazo de manifestação da ANVISA findaria em 02/02/2026;

4) Extinto o referido prazo, as petições poderiam ser objeto de aprovação condicional, nos termos da RDC 219/2018, desde que se enquadrem nos requisitos estabelecidos pela referida RDC. Além disso, para tal aprovação, faz-se necessário que a triagem da CADIFA (1497061/25-3) seja concluída, bem como o CBPF (1547241/25-0) esteja deferido. Ressalta-se que ainda se faz necessário o protocolo do assunto "11321 - SIMILAR - Aditamento - Aprovação condicional - RDC 219/2018" nas petições pós-registro correspondentes, nos termos do Art. 7º da RDC 219/2018.

Diante do exposto, tendo em vista a existência de outras áreas envolvidas na questão (GIMED, COIFA e CFMED), a GQMED considera relevante a consulta a essas áreas para apreciação do pleito e da estratégia regulatória exposta.

Caso entenda-se que o caminho alternativo não seria efetivo no sentido de dirimir os impactos do desabastecimento do medicamento, entende-se que a excepcionalidade poderia ser concedida, tendo em vista: que a empresa já possui e protocolou todas as provas requeridas para inclusão do IFA; conforme apresentado na petição, a empresa declara que *"a avaliação demonstra que a incorporação do novo fornecedor de IFA não impacta negativamente os atributos críticos de qualidade do ingrediente ativo ou do produto acabado. O processo de fabricação permaneceu robusto e foi validado sob os mesmos parâmetros, garantindo a segurança, a eficácia e a qualidade do medicamento"*; as ações descritas no Plano de Gerenciamento de Risco (PGR); e o fato de o fabricante HISUN já ser usado em "diversos outros países".

Quanto ao segundo fabricante de IFA proposto, a empresa Wuhan BIOCAUSE Pharmaceutical Development Co., Ltd, há de se considerar que: ainda não houve protocolo de todas as provas requeridas para inclusão do IFA; a empresa não apresentou qualquer informação a respeito desse fabricante, incluindo aspectos relacionados a sua qualificação, bem como a eventuais diferenças em relação aos outros fabricantes; ao contrário do fabricante Zhejiang HISUN Pharmaceutical Co. Ltda (HISUN), não há informação a respeito do uso desse fabricante em outros países.

Portanto, a QGMED entende que a excepcionalidade para importação de lotes com esse fabricante não seria razoável, em razão do risco sanitário envolvido.

Posteriormente, em 29/01/2026, de forma complementar, a GGFIS informou que os expedientes 1565597/25-7, 1565675/25-8 e 1565753/25-9 referentes ao assunto 11531-Solicitação de priorização de petição de registro ou pós-registro por risco de desabastecimento (art. 7º RDC 204/2017) foram anuídos. Portanto, os expedientes 1563151/25-6, 1563236/25-9 e 1563254/25-7 se encontrariam com status "Petição priorizada e aguardando análise técnica".

Diante desse novo cenário, a QGMED informou que, a respeito das petições Inclusão de novo DIFA sem CADIFA (1563151/25-6), Alteração maior do processo de produção do medicamento (1563236/25-9) e Inclusão maior de equipamento (1563254/25-7), o prazo estabelecido para a decisão final no processo de alteração pós-registro de medicamentos, para a categoria prioritária, é de sessenta dias, contados a partir da data do respectivo protocolo de priorização. Tendo em vista que o pedido de priorização se deu em 04/12/2025, o prazo de manifestação da ANVISA findou em 02/02/2026. A QGMED verificou que as petições pós-registro em tela cumprem os critérios para Aprovação Condicional, nos termos da RDC 219/2018. Entretanto, a aprovação somente seria possível após deferimento do CBPF (1547241/25-0), que atualmente está "em exigência". A triagem da CADIFA (1497061/25-3) já foi realizada, conforme verificado no histórico de status no DATAVISA. Assim, a área técnica conclui que a aprovação condicional das petições seria possível tão logo o CBPF (1547241/25-0) fosse deferido pela CCMED/GGFIS.

A GGFIS informou que o expediente nº 1547241/25-0, referente ao pedido de Certificação de Boas Práticas de Fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo, foi devidamente analisado pela área técnica e que foi necessário realizar o agendamento de inspeção, seguindo a priorização de agendamento de inspeção com as possibilidades de agendamento para 20/04/2026; 01/06/2026 ou 29/06/2026. A empresa optou pela realização da inspeção na semana de 29/06 a 03/07/2026, ou seja, na última das datas disponibilizadas pela GGFIS.

Em relação à avaliação de risco de concessão da excepcionalidade diante da ausência do CBPF, a GGFIS (SEI 4208187) destacou os trechos abaixo do parecer técnico que levou ao agendamento de inspeção:

a) Empresa enviou declaração datada de 14/02/2026 que não há diferenças entre o IFA destinado ao mercado dos EUA e o destinado ao mercado brasileiro em relação a

matérias-primas, processo produtivo e métodos analíticos, sendo as especificações muito semelhantes;

b) Encaminhado o relatório de inspeção da USFDA de 06/2024. Houve inspeção no SGQ, instalações e equipamentos, produção, materiais e laboratórios, sendo ainda avaliado o CAPA da inspeção anterior de 2019;

c) Encaminhada lista de 10 IFAs que são produzidos para o mercado dos EUA, mas não há registro do IFA fludarabina;

d) Foram elencados os blocos produtivos, não sendo contemplado o Y37, embora tenham sido avaliados outros IFAs citotóxicos como citarabina. Foram visitados os blocos Y10, Y52, Y53, Y67, Y55, Y58.

e) **CONCLUSÃO** : Considerando que o bloco não foi coberto por nenhuma inspeção, que apesar de ter mencionado que o IFA é regularizado nos EUA ele não é destinado a esse mercado, que a empresa possui histórico internacional desfavorável, que é notório o fato de haver diferenças significativas entre blocos e graus de qualidade nas empresas chinesas, que houve pouca produção de lotes não sendo possível atestar a consistência do processo, sugere-se agendamento de inspeção.

Portanto, observa-se que, apesar do cenário de risco de desabastecimento de medicamentos à base de FLUDARABINA no mercado brasileiro, a pendência do CBPF para o novo fabricante do IFA persiste e é um ponto balizador de qualidade do produto, não sendo adequado suprimir esse requisito sanitário em prol da antecipação dos efeitos de petições que encontram-se pendentes de conclusão técnica pela Anvisa, para as quais entende-se residir potencial risco sanitário.

Ademais, consta dos autos a informação da reativação de fabricação de outro produto contendo esse princípio ativo, da empresa Libbs, já devidamente regularizado na Anvisa, que pode suprir a necessidade do mercado brasileiro.

Por oportuno, cabe destacar que a Anvisa já dispõe de mecanismo regulatório excepcional para prover o acesso a medicamentos em contexto de indisponibilidade ou desabastecimento dos produtos regularizados, por meio da RDC nº 488/2021, aplicável às importações de produtos por unidades de saúde e RDC nº 203/2017 para as importações pelo Ministério da Saúde.

Cabe destacar que, em 28/07/2023, a Procuradoria Federal junto à ANVISA emitiu o PARECER n. 00141/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 2505168) com o seguinte entendimento:

a) não se configura situação de excepcionalidade a utilização de uma norma para disciplinar/deliberar uma circunstância cujo conteúdo já se encontra regulamentado por outra norma, nem **tampouco se configura excepcionalidade o tratamento do tema de forma contrária ao que se encontra expressamente disciplinado em uma norma, sob pena de incorrer em ilegalidade**; e

b) pedido de excepcionalidade só é viável juridicamente de análise no âmbito desta Agência **na hipótese de não haver norma para tratar da matéria ou na hipótese de haver norma, mas a mesma ser silente no trato do tema específico objeto do pleito.** (grifo nosso)

Nesse sentido, a concessão da excepcionalidade em questão resta prejudicada, visto que o pedido da empresa consiste no não cumprimento do disposto na RDC 73/2016, que determina que esse tipo de mudança requer aprovação prévia da ANVISA para sua implementação.

Assim, entendo que os benefícios da concessão da excepcionalidade pleiteada não superam os riscos, sendo necessária a conclusão das petições sob análise da Anvisa para

a devida regularização do produto previamente à sua importação, especialmente, a realização da inspeção para fins de CBPF, cuja inspeção será realizada em junho deste ano. Adicionalmente, repiso que o acesso aos medicamentos à base de fludarabina pode ser alcançado pelo Ministério da Saúde ou por unidades hospitalares, por meio das referidas normas que dispõem de procedimentos excepcionais para a importação de medicamentos não regularizados em contexto de comprovada indisponibilidade de alternativas regularizadas no país.

3. Voto

Diante do exposto, **VOTO de forma DESFAVORÁVEL** ao pedido apresentado pela empresa FARMARIN INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA, CNPJ: 58.635.830/0001-75, enquanto detentora do registro no Brasil do medicamento EVOFLUBINA® (fosfato de fludarabina) 50 mg pó liofilizado injetável, Registro Anvisa: 1.1688.0024, para importar, em caráter excepcional e temporário, lotes do medicamento registrado com mudança pós-registro ainda não aprovada, em razão da crise de desabastecimento no país.

É o Voto que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada por meio de Circuito Deliberativo



Documento assinado eletronicamente por **Daniela Marreco Cerqueira, Diretora**, em 23/04/2026, às 22:24, 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 **4216593** e o código CRC **E090947F**.

Referência: Processo nº 25351.952098/2025-90

SEI nº 4216593