

**VOTO Nº 153/2022/SEI/DIRE3/ANVISA**

Processo nº 25351.552748/2007-19

Expediente nº 3244914/21-7

Recurso administrativo. Medicamento Genérico. Alteração pós-registro. Alteração menor de excipiente. Perfil de dissolução em desacordo com o inciso VI do Art. 26 da RDC nº 31/2010. CONHECER E NEGAR PROVIMENTO.

Área responsável: CRES1/GGREC

Relator: Cristiane Rose Jourdan Gomes

**1. Relatório**

Trata-se de recurso interposto sob o expediente nº 3244914/21-7 pela empresa HIPOLABOR FARMACÊUTICA LTDA. em desfavor da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na 26ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 28/7/2021, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER do recurso interposto sob o expediente nº 0422339/14-0 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita no voto nº 165/2021 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA

Em 27/9/2007, a recorrente protocolou pedido de registro de medicamento genérico AMINOFILINA por meio do processo nº 25351.552748/2007-19.

Em 21/3/2012, a recorrente protocolou pedido de Alteração menor de Excipiente, sob expediente nº 0237231/12-2.

Em 19/5/2014, foi publicado, no Diário Oficial da União (DOU) nº 93, o indeferimento da petição de Alteração menor de excipiente do medicamento genérico AMINOFILINA, por meio da Resolução Específica (RE) nº 1841, de 15/5/2014.

Em 19/5/2014, a Coordenação de Pós – Registro enviou ofício eletrônico nº 0322141145, informando os motivos de indeferimento.

Em 28/5/2014, a recorrente interpôs recurso administrativo contra a referida decisão de indeferimento, por meio do expediente nº 0422339/14-0.

Em 4/6/2014, foi emitido despacho de não retratação, por meio do qual a área técnica se manifestou pela não reconsideração da decisão.

Em 28/7/2021, na 26ª SJO, mediante o voto nº 165/2021, foi decidido negar o provimento do recurso, publicando-se no DOU nº 142, o Aresto nº 1.446 de 28/7/2021.

Em 29/7/2021, a Coordenação Processante – CPROC/GGREC enviou os motivos que ensejaram o não provimento ao recurso em 2ª instância, por meio do ofício eletrônico nº 2962563217, acessado pela recorrente em 30/7/2021.

Em 18/8/2021, a recorrente interpôs, sob o expediente nº 3244914/21-7, recurso administrativo contra a decisão de não provimento do recurso administrativo interposto em 1ª

instância.

Em 23/11/2021, a GGREC se manifestou pela NÃO RETRATAÇÃO de sua decisão, nos termos do Despacho N° 191/2021-GGREC/GADIP/ANVISA.

Em 04/03/2022, a recorrente apresentou petição de Aditamento, expediente 0832730/22-0, onde solicita o aditamento ao recurso de segunda instância de informações com o intuito de complementar os fatos que serão considerados para decisão da DICOL.

É o relato.

## 2. Do juízo quanto à admissibilidade

Nos termos do art. 6º da Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 266/2019, são pressupostos objetivos de admissibilidade dos recursos a previsão legal, a observância das formalidades legais e a tempestividade, e pressupostos subjetivos de admissibilidade a legitimidade e o interesse jurídico.

Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado. Portanto, considerando que a Recorrente foi comunicada da decisão em 30/7/2021, por meio do Ofício 2962563217, e que protocolou o presente recurso em 18/8/2021, conclui-se que o recurso em tela é tempestivo.

Além disso, verificam-se as demais condições para prosseguimento do feito, visto que o recurso tem previsão legal, foi interposto perante o órgão competente, a Anvisa, por pessoa legitimada, não tendo havido o exaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.

## 3. Das alegações da recorrente

Inicialmente, antes de adentrar no mérito, a recorrente faz um relato do histórico de peticionamento, relatando que, em 2012, protocolou alteração menor de excipiente para o medicamento AMINOFILINA, expediente nº 0237231/12-2, sendo publicado o indeferimento de seu pedido no DOU nº 93 de 19/05/2014 (RE nº 1.841), interpondo recurso contra a decisão.

A recorrente registrou que, antes do julgamento do recurso, em reunião no parlatório, em 12/11/2020, foi informada que a CRES1 solicitaria a GGRED a avaliação dos argumentos apresentados pela empresa, a fim de verificar a procedência da justificativa apresentada pela recorrente. Que, entretanto, em 29/07/2021 foi publicada a decisão de negar provimento ao recurso (Aresto nº 1.446 de 28/07/2021).

Diante do posicionamento da 1ª e 2ª instâncias recursais, a recorrente solicita à última instância recursal, a reavaliação e reconsideração do pelo motivo de que a mudança proposta pela empresa na petição inicial de “Alteração menor de excipiente” é de baixa criticidade. Alega que a alteração foi apenas quantitativa de excipiente, propondo apenas o aumento da quantidade do excipiente CELULOSE MICROCRISTALINA 102 de 62,5 mg para 72,5 mg, com o objetivo de promover melhor escoamento e, conseqüentemente, preencher a matriz de compressão com maior facilidade. Que não houve alteração nas especificações do produto acabado e dos excipientes, e que a mudança proposta não afeta a absorção e solubilidade do ativo, não influenciando as características de desempenho da formulação.

Acrescenta, que na análise do pedido de alteração menor de excipiente, não foi exarada nenhuma notificação de exigência por parte da área técnica, e que entende que a

emissão de exigência é uma ferramenta de diligência ao processo, utilizada pela autoridade sanitária toda vez que há necessidade de esclarecimentos sobre a documentação que instrui as petições protocoladas na ANVISA. Que fosse questionada quanto ao perfil de dissolução, no período da avaliação da petição, o centro ANALYTICS DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO LTDA, laboratório devidamente habilitado, responsável pela condução do estudo EQFAR 28610, poderia ter apresentado todos os dados que motivaram o centro REBLAS a declarar o perfil comparativo como semelhante. E que desta forma, entende que a emissão de exigência seria uma medida mais plausível, não sendo aplicável o imediato indeferimento da petição.

Quanto ao perfil de dissolução comparativo apresentado, a recorrente defende que cumpriu todos os requisitos do art. 26 da RDC nº 31/2010, em especial o inciso VI, ressaltando que a interpretação da norma tem gerado entendimento dúbio dos resultados apresentados.

Cita que segundo a RDC nº 31/2010, a avaliação da dissolução de uma determinada substância ativa pode ser verificada comparando duas formulações com coletas de múltiplos pontos. No momento do estudo, foram realizados 11 (onze) pontos de coleta para a condução do perfil de dissolução, mas, para efeito de cálculo, foram utilizados apenas 05 (cinco) pontos para avaliação do cálculo de F2.

Esclarece que utilizou 40% dos 11 (onze) pontos coletados (4,4). Dessa forma, os 04 (quatro) primeiros pontos (3, 6, 9 e 12 minutos) permitem um desvio de até 20%. Os demais pontos, apesar de coletados, não foram utilizados para avaliar a semelhança dos perfis. Sendo assim, o valor do desvio para os pontos 15, 20, 25, 30, 35 e 40 é irrelevante.

Por fim, diante da explicação, a recorrente solicita que seja reformada a decisão que indeferiu a petição de alteração menor de excipiente para o medicamento AMINOFILINA, comprimido simples, uma vez que a petição cumpre todos os regulamentos vigentes para alteração de pós-registro.

Na petição apresentada pela empresa em 04/03/2022 (0832730/22-0), a empresa solicita o aditamento ao recurso de segunda instância de informações a fim de complementar os fatos que serão considerados para decisão da DICOL, e em síntese, apresenta o que segue:

- *"que na linha do tempo destes processos supracitados, entre o protocolo (e implementação, conforme legislação de pós-registro vigente a época) da mudança e a primeira avaliação da ANVISA, que resultou no seu indeferimento, há um lapso temporal de mais de dois anos e; entre o protocolo do recurso e seu julgamento, um lapso temporal de mais de 07 anos, ou seja, somados estamos discutindo uma decisão sobre o indeferimento de uma alteração ocorrida há mais de 09 anos atrás";*
- *que apesar do erro na primeira interpretação do perfil de dissolução em sede de decisão da área técnica ter sido sanado, outro equívoco foi apresentado na segunda motivação, da GGREC, para manutenção do indeferimento, "já que os tempos de coleta apontados como em desacordo (15 e 20 minutos) não fizeram parte do cálculo de F2, ou seja, não se aplica a avaliação de coeficientes de variação para estes";*
- *"a avaliação inicial da própria Agência considerou como em desacordo com o critério apenas os pontos 09 e 12 minutos, ou seja, o equívoco foi relacionado apenas a forma de cálculo dos 40% dos pontos, para definição dos coeficientes máximos de variação (que deve contemplar todos os pontos de coleta, ao invés de apenas os pontos utilizados no cálculo F2), mas não fez nenhuma referência aos demais pontos de coleta não utilizados no cálculo. Sendo assim, percebe-se que a avaliação dos coeficientes de*

*variação foi corretamente realizada na primeira vez, ou seja, apenas para os pontos de coleta utilizados no cálculo (3, 6, 9, 12 e 45 minutos), de acordo com que preconiza o inciso VI. Logo, novamente tivemos uma argumentação técnica indevida no julgamento do recurso, sendo que para a nova motivação apresentada nesta instância, sequer foi dado o direito de defesa a empresa"; e*

- *"a interpretação dos dados do perfil de dissolução pela empresa é a mesma que levou a conclusão do perfil de dissolução como semelhante pelo Centro Reblas responsável pela execução do estudo. Considerando que o Centro foi devidamente habilitado por esta mesma Agência, a possibilidade de uma conclusão equivocada de um estudo conduzido por parte deste Centro deveria ser minimamente tratada como remota, e não como condição esperada. Porém, por duas vezes, tanto na avaliação da petição inicial quanto na avaliação do recurso administrativo, foi considerado que a conclusão do estudo está equivocada, inclusive, por motivos distintos entre as duas avaliações".*

Continua, argumentando que *"uma vez que a discussão acerca da interpretação dos resultados do perfil de dissolução não resultou no provimento do recurso administrativo, apesar de discordar veementemente dos argumentos apresentados, pautado no princípio da boa-fé, a empresa propôs a fabricação de um lote laboratorial (lote teste não comercializado) para a condução de um novo perfil de dissolução simulando a condição anterior à mudança ("formulação registrada") x a condição atual ("formulação alterada")", cujo comparativo enviou no aditamento. Que o lote laboratorial (lote LV-146/21M) (Anexo I) do produto foi fabricada com a condição da formulação antes da alteração da quantidade do excipiente Celulose Microcristalina 102, somado a sucessivas alterações pós-registro de implementação imediata previamente encaminhadas a Agência. Que a "condição aprovada" (lote 0979/20) (Anexo 2) é um lote industrial fabricado e comercializado no país, contendo a formulação após alteração da quantidade do excipiente Celulose Microcristalina 102, somado às mesmas alterações pós-registro de implementação imediata citadas. Que "conforme certificado de perfil de dissolução (Anexo 3) conduzido pela empresa Nanocore Biotecnologia (EQFAR-067), os lotes apresentaram perfis de dissolução semelhantes, com dissolução rápida (mesmo tipo de dissolução do primeiro perfil), cálculo de F2 também aprovado (conforme cálculo de F2 do primeiro perfil) e coeficientes de variação de acordo com o critério preconizado no inciso VI do Art. 26 da RDC 31/2010 (também conforme interpretação da empresa para o primeiro perfil, apesar dos questionamentos apontados)".*

Adicionalmente, informa que a validação analítica do método de dissolução também foi anexada a este aditamento para fins de comprovação da adequabilidade do resultado encontrado. Ainda, que a mudança proposta pela empresa na petição inicial de "Alteração Menor de Excipiente" foi referente a um aumento da quantidade do excipiente celulose microcristalina 102, de 65,2 mg para 72,5 mg (uma diferença de 2,49%), com o objetivo de promover um melhor escoamento do pó e, conseqüentemente, preencher a matriz de compressão com maior facilidade. Que não houve nenhuma alteração nas especificações do produto acabado nem dos excipientes e que a mudança proposta não afeta a absorção e solubilidade do ativo, não influenciando as características de desempenho da formulação, o que corrobora a expectativa de um perfil de dissolução semelhante, baseado na análise de risco teórica.

Por fim, conclui que *"uma vez que já se passaram mais de 09 anos desde a implementação desta mudança, sem nenhuma evidência de reclamações técnicas (inefetividade terapêutica ou evento adverso) para este produto após a alteração supracitada, a decisão pelo indeferimento da petição pela DICOL seria demasiadamente severa, já que há embasamento suficiente para solicitação da empresa de reconsideração e, então, DAR PROVIMENTO AO RECURSO."*

#### 4. Análise

Ao interpor o recurso administrativo de segunda instância sob expediente 3244914/21-7, a empresa Hipolabor Farmacêutica Ltda apresentou alegações com o intuito de que fosse reformada a decisão que indeferiu a petição de Alteração Menor de Excipiente do medicamento genérico AMINOFILINA - comprimido simples.

O medicamento genérico AMINOFILINA, está registrado na concentração de 100mg, é indicado para doenças caracterizadas por broncoespasmo, como a asma brônquica ou o broncoespasmo associado com bronquite crônica e enfisema. O registro foi concedido no ano 2009.

A petição indeferida (0237231/12-2) foi protocolizada pela empresa em 21/03/2012. A petição foi protocolizada com a justificativa de adequar a formulação do produto de modo a promover melhor escoamento para facilitar o enchimento da matriz e estabilizar valores de peso individuais e, conseqüentemente, dureza individual. Conforme consta do Parecer Técnico de indeferimento, "*houve alteração no excipiente celulose microcristalina 102, cuja função na fórmula é diluente e tal alteração resulta em aumento numa proporção de 3,55%. Dessa forma, a alteração proposta se enquadra como de nível menor.*"

O indeferimento foi publicado em 19/05/2014. Não foi exarada Notificação de Exigência. Ainda do Parecer Técnico, extrai-se que, a documentação técnica da petição foi analisada, tendo sido apontado como motivo de indeferimento a reprovação do perfil de dissolução comparativo entre o medicamento produzido com a antiga formulação e o medicamento produzido com a alteração proposta, conforme Ofício nº 0322141145 de :

O processo especificado não atende satisfatoriamente a dispositivos legais: Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, Resolução RDC nº 48/2009 e outros atos complementares.

O perfil de dissolução comparativo não atendeu ao inciso VI do artigo 26 da resolução RDC nº 31/2010 no que diz respeito ao coeficiente de variação aceitável, pois o valor aceitável para os pontos finais (após 40% dos pontos coletados inicialmente) é de 10%, ou seja, no estudo foram feitas coletas, para efeitos de cálculo, nos tempos 3, 6, 9, 12 e 45 minutos, assim a partir do terceiro ponto de coleta o limite é de 10%, porém na coleta de 9 minutos o coeficiente de variação foi de 13,91% e na coleta de 12 minutos foi de 17,13%. A conclusão do centro de referência foi de perfil de dissolução equivalente ao considerar o fator de semelhança (F2) entre 50 e 100 (70,07). Contudo, o critério acima descrito não foi satisfeito.

A empresa apresentou o recurso de primeira instância (0422339/14-0), apresentando alegações no sentido de defender que o perfil de dissolução EQFAR 28610 realizado pelo Centro Reblas Analytics Desenvolvimento e Inovação Ltda, atende aos requisitos constantes da RDC Nº 31/2010<sup>2</sup>. Com relação especificamente a motivação do indeferimento, a empresa alegou que o cálculo considerado pela área técnica para fins de cumprimento do requisito de 20% devia considerar a totalidade dos pontos coletados (11 pontos) e não apenas os pontos de coleta utilizados para fins de cálculo de F2 (5 pontos).

A GGREC, nos termos do Voto Nº 165/ 2021/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, negou provimento ao recurso de primeira instância, mantendo a decisão do indeferimento da petição de pós-registro conforme fundamentos que se seguem:

"Conforme consta no Ofício de indeferimento, o estudo do perfil de dissolução comparativo foi reprovado em virtude de os dados utilizados pela empresa para o cálculo do f2 (fator semelhança) estarem em desacordo com o inciso VI do Art. 26 da RDC 31/2010, abaixo transcrito, a qual dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.

Art. 26 Para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes, devem atender aos seguintes critérios:

[...]

III - o número de pontos de coleta deve ser representativo do processo de dissolução até que se obtenha platô na curva, sendo obrigatória a quantificação de amostras de, no mínimo, cinco tempos de coleta;

[...]

VI - **para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos de coleta não podem exceder 20%. Para os demais pontos considera-se o máximo de 10%. São considerados como primeiros pontos de coleta o correspondente a 40% do total de pontos coletados.** Por exemplo, para um perfil de dissolução com cinco tempos de coleta, consideram-se primeiros pontos os dois primeiros tempos de coleta. (grifo dado)

Na avaliação do perfil de dissolução comparativo em questão, a área técnica considerou que os primeiros pontos de coleta corresponderiam a 40% dos 05 (cinco) pontos selecionados pela empresa para fins de cálculo do f2, ficando da seguinte forma: os pontos 3(5,25%) e 6(9,65%) deveriam estar abaixo de 20% e os demais pontos, 9(13,91%) e 12(17,13%) deveriam estar abaixo de 10%. Desta forma, os pontos 9 e 12 estariam fora da especificação (<10%).

Ocorre que o VI do Art. 26 da RDC nº 31/10, determina: "São considerados como primeiros pontos de coleta o correspondente a 40% do total de pontos coletados.", e em seguida exemplifica: "... um perfil de dissolução com cinco tempos de coleta, consideram-se primeiros pontos os dois primeiros tempos de coleta." (grifo dado)

Dessa forma, a normativa ao exemplificar, utilizou a quantificação mínima de amostras de 05 (cinco) tempos de coleta para se obter um número representativo, conforme exposto no inciso III do Art.26.

Assim, considerando que o estudo do perfil de dissolução foi realizado com 11 (onze) tempos de coleta, para se estabelecer os primeiros pontos deveria se considerar o total de tempos coletados (11) e não os 05 (cinco) tempos selecionados na utilização do cálculo. Ou seja, os 40% do total de pontos coletados seriam os tempos: 3; 6; 9 e 12, nos quais os coeficientes de variação deveriam ser inferiores a 20% e nos tempos restantes:15;20;25;30;35;40 e 45 os coeficientes de variação deveriam ser inferiores a 10 %.

Na defesa, a recorrente alega que o cálculo dos 40% deveria considerar o total de pontos coletados de 11(onze) e não somente os 5(cinco) pontos selecionados pela empresa para fins de cálculo do f2. Assim, concluiu que os tempos de coleta 9 e 12 atendiam à norma, já que os respectivos coeficientes de variação, 13,91% e 17,13%, estavam abaixo de 20%.

Entretanto, conforme pode ser observado nas imagens abaixo extraídas da petição em questão, mesmo considerando o cálculo dos 40% sobre o total de 11(onze) pontos, embora os tempos 3,6,9 e 12 estejam dentro da especificação de inferior a 20%, os demais tempos, especificamente os tempos de coleta 15(25,52%) e 20(20,27%), deveriam estar abaixo de 10%, estando em desacordo com o estabelecido no regulamento.

(...)

Dessa forma, conclui-se que a argumentação apresentada pela recorrente não conseguiu dirimir a reprovação do estudo de perfil de dissolução comparativo, não merecendo ser acolhido o recurso analisado."

Dos fatos aqui narrados, observa-se que a área técnica ao elencar a motivação do seu indeferimento, aponta que a empresa utilizou para fins de cálculo de F2 cinco pontos de coleta sendo eles: 3, 6, 9, 12 e 45 minutos. Para fins de cálculo do que seriam os "primeiros pontos de coleta" considerou o universo dos pontos de coletados e selecionados (n=5) pela empresa para fins de cálculo do F2, ficando da seguinte forma: nos pontos 3 e 6 os coeficientes de variação deveriam estar abaixo de 20% e nos demais pontos deveriam estar abaixo de 10%. Desta forma, concluiu que os pontos 9 (13,91%) e 12 (17,13%) estariam fora da especificação (<10%).

A GGREC, para fundamentar a negativa de provimento, considerou para fins de cálculo do que seriam os "primeiros pontos de coleta" o universo total dos pontos coletados durante o estudo (n=11) ficando da seguinte forma: os pontos 3; 6; 9 e 12, deveriam ser inferiores a 20% e os tempos restantes 15;20;25;30;35;40 e 45 deveriam ser inferiores a 10 %. Desta forma, conclui que os pontos 15(25,52%) e 20(20,27%), estariam fora da especificação (<10%) e em desacordo com o regulamento.

**Assim, verifica-se que a alegação da empresa quanto a incorreção do cálculo utilizado para fins definição dos "primeiros pontos de coleta" foram considerados, entretando, mesmo quando feita a análise pela GGREC com base no universo dos 11 pontos coletados, continuou configurado o não atendimento ao critério normativo de que os demais pontos deveriam ter coeficiente de variação de no máximo de 10%.**

Conforme consta do item 3 deste Voto, em suas alegações do recurso de segunda instância a empresa contesta tal decisão. Alega que em reunião em parlatório de parlatório foi informada que a CRES1 solicitaria a GGMED a avaliação dos argumentos apresentados pela empresa. Alega ainda, que o critério dos 10% também encontra-se cumprido, considerando o ponto de 45 minutos (1,72%) utilizado para fins de cálculo de F2, sendo irrelevante para atendimento a este critério os demais pontos coletados; conforme extrai-se da peça recursal:

"- 11 pontos de coleta para condução do perfil de dissolução: 3,6,9,12,15,20,25,30,35,40 e 45.

- 5 pontos de coleta para avaliação do cálculo F2: foram utilizados os 4 primeiros pontos de coleta (3,6,9,12 minutos), excluindo o tempo zero, além do último pontos de coleta (45 minutos).

- 40% de 11 pontos coletados = 4,4. Dessa forma, os 4 primeiros pontos (3,6,9,12 minutos) permitem desvio de até 20%. Os demais pontos, a saber, 15,20,25,30,35,40, apesar de serem coletados, não foram utilizados para avaliar a semelhança dos perfil. Sendo assim o valor do desvio para os pontos 15,20,25,30,35,40."

Em sede de juízo de Retratação, Despacho Nº 191/2021-GGREC/GADIP/ANVISA de 23/11/2021, a GGREC se manifestou pela não retratação de sua decisão, nos seguintes termos:

"Em relação aos assuntos tratados em reunião de parlatório, na qual a CRES1/GGREC se prontificou a promover diligência em face dos argumentos apresentados pela recorrente, cabe informar que, em 15/7/2021, foi encaminhado e-mail à GQMED/GGMED com questionamento quanto à interpretação do art. 26 da RDC nº 31/2010 para o caso apresentado pela recorrente frente à interpretação dúbia dos resultados apresentados quanto ao entendimento da norma.

Em resposta, datada no mesmo dia 15/7/2021, a área técnica esclareceu que os resultados apresentados devem ser analisados conforme o inciso VI do art. 26 da RDC nº 31/2010:

VI - para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos de coleta não podem exceder 20%. **Para os demais pontos considera-se o máximo de 10%. São considerados como primeiros pontos de coleta o correspondente a 40% do total de pontos coletados.** Por exemplo, para um perfil de dissolução com cinco tempos de coleta, consideram-se primeiros pontos os dois primeiros tempos de coleta. (grifo dado).

Assim, a área técnica explicou que "[...] com base nesses 40% não seria realmente o

primeiro ponto, mas os 40% dos primeiros pontos. Na tabela apresentada, seriam, portanto, os pontos 3, 6, 9 e 12 minutos que poderiam ter até 20%, e o restante até 10%.”

Com base nas informações acima, corroboram-se os apontamentos contidos no voto nº 165/2021, no qual devem ser considerados os 11 (onze) pontos do estudo do perfil de dissolução realizado pela recorrente, para avaliação.

Logo, verifica-se que, dos 40% do total de pontos coletados, deveriam ser avaliados os tempos: 3; 6; 9 e 12 minutos, nos quais os coeficientes de variação deveriam ser inferiores a 20%. Para os tempos restantes: 15; 20; 25; 30; 35; 40 e 45 minutos, os coeficientes de variação deveriam ser inferiores a 10 %.

Portanto, conforme pode ser observado nas imagens extraídas da petição em questão, utilizando o cálculo dos 40% sobre o total dos 11(onze) pontos coletados (= 4,4 pontos), embora verificado que os tempos 3, 6, 9 e 12 minutos estariam dentro da especificação e inferior a 20%, os demais tempos, especificamente os coletados em 15 min. (25,52%) e 20 min. (20,27%), obrigatoriamente deveriam estar abaixo de 10%, estando estes em desacordo com o estabelecido no regulamento.

Dessa forma, não há de prosperar o argumento da recorrente de que o valor do desvio para os pontos 15, 20, 25, 30, 35 e 40 minutos seriam irrelevantes, pois a própria norma determina que o valor máximo para os demais pontos seria de 10%.

**Conforme exposto, a GGREC manteve o entendimento de que o atendimento ao critério de 10% deve se dar para todos os outros pontos coletados durante o estudo. Tal entendimento quanto a aplicação da norma, adveio da área técnica.**

No Aditamento protocolizado pela empresa em 04/03/2022, a recorrente discorre sobre o lapso temporal de mais de 09 anos entre o protocolo da petição de pós-registro e a decisão em conteúdo, defende novamente que houve erro da GGREC quando da análise dos dados do estudo e apresenta dados quanto a condução de um novo perfil de dissolução simulando a condição anterior à mudança (“formulação registrada”) versus a condição atual (“formulação alterada”).

Em que pese o fato de estar-se tratando de petição pós-registro protocolizada em 2012 e o lapso temporal até o presente julgamento, tem-se que o perfil de dissolução era documento necessário à aprovação da petição e sua reprovação pelo não atendimento aos critérios estabelecidos do inciso VI do art. 26 da RDC nº 31/2010 estão devidamente motivadas no Voto Nº 165/ 2021/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA e Despacho Nº 191/2021-GGREC/GADIP/ANVISA.

A petição foi protocolizada na vigência da RDC Nº 48/2009<sup>1</sup>, que nos termos do seu Art. 5º, concedia autorização prévia para implementação imediata, mediante protocolo, de alteração menor de excipiente. Contudo, no § 1º do mesmo dispositivo era previsto que a implementação imediata não impediria a análise a qualquer tempo da documentação exigida, conforme se segue:

§ 1º A implementação imediata das adequações, alterações, exclusões, inclusões ou reduções relacionadas neste artigo não impede a análise, a qualquer tempo, da documentação exigida, quando as alterações solicitadas poderão ser deferidas ou indeferidas.

Assim, tem-se que não houve ilegalidade ou erro técnico na decisão da GGREC, que justifique a reconsideração da sua decisão pela segunda instância administrativa.

Destarte a apresentação de novo perfil de dissolução apresentado pela empresa em Aditamento, onde comparou o lote (LV-146/21M), produzido com formulação idêntica à condição anterior, e o lote (0979/20), produzido com formulação que contempla a alteração da quantidade de excipiente, a fim de comprovar que a alteração pleiteada não altera o perfil



de qualidade e segurança do produto, temos que os mesmos não tem o condão de subsidiar uma reconsideração da decisão tomada em instância anterior, uma vez que os referidos perfis foram conduzidos em momento posterior e com lotes diferentes daqueles cujas documentações foram apresentadas na petição de pós-registro inicial. Ressalta-se que para a aprovação de petições de alteração menor de excipiente é necessário além do perfil de dissolução a apresentação e avaliação técnica de outros documentos exigidos na norma de pós-registro.

## 5. Voto

Diante do exposto, voto por CONHECER E NEGAR PROVIMENTO ao recurso administrativo nº 3244914/21-7, nos termos do presente Voto.

1 - RDC Nº 48/2009: dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências (REVOGADA).

2- RDC Nº 31/2010: dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.



Documento assinado eletronicamente por **Cristiane Rose Jourdan Gomes, Diretor**, em 12/05/2022, às 19:29, 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 **1843445** e o código CRC **162648CA**.