

VOTO Nº 46/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.906006/2021-76

Expediente nº **1008153/21-4**

Pedido de Excepcionalidade para priorização de análise de processo referente à petição de Avaliação de Segurança e Eficácia de Propriedade Funcional ou de Saúde de Probióticos – ampliação de público do ingrediente *L.reuteri* DSM 17938 (Processo nº 25351722514/2020-12).

Área responsável: GGALI/DIRE2

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se de Pedido de Excepcionalidade protocolado pela ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S. A, sobre a **priorização de análise da petição de Avaliação de segurança e eficácia de propriedades funcional ou de saúde de probióticos** – ampliação de público (crianças de 0 a 18 anos) da linhagem do ingrediente *L.reuteri* DSM17938 (Processo nº 25351722514/2020-12).

A empresa expôs um conjunto de argumentos (Documento SEI nº 1354329) no sentido de demonstrar que, em decorrência de orientações fornecidas por esta Anvisa, houve um grande prejuízo temporal quanto à adequada publicação da lista de probióticos em relação à cepa *L.reuteri* DSM17938, que possui impacto nos produtos atualmente comercializado (Provance), bem como no produto que se encontra em avaliação, o Provance mini (Processo nº: 25351406262202021 - Registro de Suplementos Alimentares Contendo Probióticos e/ou Enzimas).

- A empresa possui em seu portfólio os suplementos alimentares *L.reuteri* DSM17938 disponível na forma de comprimido mastigável (Provance), para público pediátrico e adulto (Processo 25351.196866/2014-19); e disponível na forma de gotas (Colidis), para lactentes menores de 6 meses (Processo 25351.415340/2014-82), ambos deferidos em 2017, mas tais produtos já possuíam registro sanitário sob titularidade do Laboratórios Ferring Ltda e eram comercializados pelo Aché desde o ano de 2014.
- A divulgação do documento “Probióticos: construção da lista de linhagens probióticas” em abril de 2018, a *L.reuteri* estaria apta na alegação específica para o público lactentes menores de 6 meses, e na alegação geral, apenas para o público adulto.
- Essa decisão foi de encontro com a avaliação de 2017 realizada pela Anvisa quanto à

cepa *L.reuteri*, e à importância da população infantil e adulta para o produto já comercializado, sendo a população pediátrica o principal público para o produto atualmente comercializado.

- o A empresa foi orientada a não protocolar petição de avaliação da cepa, pois a lista passaria por revisão.
- o Em novembro de 2019, após reunião com a Anvisa, sobre a submissão de um novo produto para a empresa, o *L.reuteri* em pó (Provance mini), direcionado para o público pediátrico (0-18 anos) e adultos, que venham a ter dificuldade de mastigação, a empresa fora informada que não precisaria protocolar petição de Avaliação para a cepa *L.reuteri*, e que as informações deveriam constar no pedido de registro do produto.
- o Em outubro de 2020, a empresa recebera exigência para o *L.reuteri* em pó, e neste mesmo momento fora publicado minuta de atualização da IN 28/28, constando que o *L.reuteri* para alegação geral estava presente apenas para o público adulto.
- o Em outubro de 2020, a empresa expôs que a Anvisa reconheceria falha na comunicação e foi orientada a protocolar petição de Avaliação de eficácia e segurança da linhagem *L.reuteri* DSM17938 com ampliação de público.
- o A linhagem *L.reuteri* DSM17938 tem segurança e eficácia bem estabelecida para o público pediátrico (0-18 anos), o que pode ser observado no processo de Colidis - *L.reuteri* em gotas, e que desde 2014, cerca de 50% da comercialização de Provance (*L.reuteri* mastigável) é destinada ao público pediátrico, que não apresentou queixa de consumidores em relação à eficácia e segurança.

Neste aspecto, por não haver previsão legal de priorização de análise, a empresa Aché foi orientada a entrar com o referido pedido de Excepcionalidade após reunião realizada em fevereiro de 2021 com a Segunda Diretoria, momento em que pediu orientações quanto à forma de proceder em relação à cepa *probiótica L.reuteri* DSM 17938 e as disposições dadas pela Gerência Geral de Alimentos desde 2018.

2. **Análise**

Vale esclarecer inicialmente que o pedido de Excepcionalidade encontra-se no bojo da Resolução-RDC n. 241, de 26/7/2018, que dispõe sobre os requisitos para comprovação da segurança e dos benefícios à saúde dos probióticos para uso em alimentos e sobre as ações da Gerência-Geral de Alimentos (GGALI) para a construção da lista de linhagens aprovadas para uso em suplementos alimentares.

Em referência aos argumentos da empresa, cabe destacar que, paralelamente à construção da RDC 241/2018, estava sendo aplicado um novo protocolo (passado em consulta pública por meio da CP 459/2017) na reavaliação das linhagens que originou o documento “Probióticos: construção da lista de linhagens probióticas” citado pela ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. Nele, a linhagem *L.reuteri* DSM 17938 estaria apta a ser incluída, na concentração de 1×10^8 UFC/dia, para os públicos adultos e lactentes menores de 6 meses, com alegações distintas.

Contudo, após a consolidação das contribuições da CP 459/2017 e da proposta de Guia para instrução Processual de Petição de Avaliação de Probióticos para Uso em Alimentos, houve mudança nos requisitos técnicos que seriam incorporados à RDC 241/2018 e ao Guia n. 21/2019. Com isso, o trabalho de construção de uma lista positiva das linhagens foi interrompido, inclusive com o entendimento do próprio setor de suplementação alimentar que achava que o esforço de construção da lista produziria um resultado limitado frente às mudanças que se pretendiam (Documento SEI nº 1221485).

Após a publicação RDC n. 241/2018, foram adotadas estratégias para conferir celeridade na análise de probióticos, visando redução dos impactos ao setor durante o prazo de adequação à RDC 241/2018, estabelecido em 60 meses. Também foram adotadas medidas pró-ativas para a inclusão, na lista de probióticos aprovados, as linhagens publicadas no documento de 2018, das quais restava apenas a linhagem da empresa Aché, já que as demais empresas tinham protocolado dossiês de avaliação de segurança e eficácia.

Deste modo, foi dado início ao processo de análise das petições de avaliação que foram protocoladas após a publicação do marco normativo e as petições – de registro ou avaliação - anteriormente protocoladas que foram aditadas, considerando as condições transitórias definidas no regulamento. Entre os processos selecionados para análise, os quais foram realizadas por meio de contratos de especialistas *Ad Hoc*, encontrava-se a linhagem *L. reuteri* DSM 17938, aprovada em 2017, quando já se usavam os requisitos de segurança mais semelhantes à RDC 241/2018, mas com necessidade de atualização da avaliação de eficácia com o objetivo de sua incorporação em listas positivas.

Foram contratados dois pareceres para a linhagem *L. reuteri* DSM 17938. O primeiro deles (Documento SEI nº 1221506) abarcou o público lactentes e a alegação específica: "O *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 pode contribuir para a redução do desconforto intestinal de lactentes menores de 6 meses." O segundo (Documento SEI nº 1221504) abrangeu o público adulto e a alegação geral: "O *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 pode contribuir com a saúde do trato gastrointestinal em adultos." Para a construção desses documentos, os especialistas realizaram uma busca ativa da totalidade da evidência, assim como a avaliação da força da evidência, da qualidade dos estudos e do nível da evidência.

Em que pesem as condições de uso anteriormente aprovadas no registro concedido em 2017, pelos pareceres fica evidenciado que o trabalho efetuado na reavaliação da linhagem foi amplo, superando e se distinguindo da documentação instruída naquele dossiê.

Em referência às orientações recebidas da Anvisa, em que a ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A alega ter tido prejuízo temporal quanto à adequada publicação da lista de probióticos em relação à cepa *L.reuteri* DSM17938, o histórico de e-mails trocados (Documento SEI nº 1221606) mostra que em abril de 2019 a empresa fora informada sobre a adoção de medidas pró-ativas para avaliar as linhagens à luz da RDC 241/2018 e do Guia de Probióticos, orientando que não seria necessário que a empresa protocolasse novamente a documentação.

Em junho de 2019, foi apresentada a previsão de conclusão de análise das ações de avaliações dos pareceristas (dezembro de 2019), e também foi sugerido que a empresa considerasse essa informação, além do prazo de adequação de 5 anos estabelecido no artigo 17 da RDC 241/2018, para delineamento das ações a serem adotadas pela empresa.

Em novembro de 2019, a empresa foi atendida no parlatório (Documento SEI nº 1221490) com o objetivo de tratar sobre um novo projeto, que seria uma derivação dos produtos comerciais Colidis e Provance, usando a linhagem em menção, na mesma dosagem diária e a alegação aprovada para funcionamento do intestino, com alterações na forma farmacêutica (em pó) e no público-alvo, para incluir crianças.

A empresa mencionou na reunião que, embora o produto atual fosse posicionado no mercado para o público adulto, a concessão do registro considerou também a segurança e eficácia de uso para o público infantil. Assim, o objetivo principal da reunião era obter orientações sobre a forma de instrução, já que não havia uma petição de avaliação

vinculada, tendo em vista que o trabalho de incorporação da linhagem na lista de probióticos aprovados seguia um rito diferenciado.

Nessa oportunidade, foi ressaltada a importância de a empresa alertar à Gerência Geral de Alimentos a necessidade de inclusão do público pediátrico nos trabalhos internos para a inclusão da linhagem *L. reuteri* DSM 17938 e que, dentro dessa perspectiva, não seria necessário o peticionamento da avaliação para esta linhagem.

Em junho de 2020, a empresa retomou contato com a Gerência Geral de Alimentos para tratar da adequação da nova nomenclatura taxonômica da linhagem *L. reuteri* DSM 17938 (Documento SEI nº 1221498).

Em outubro de 2020, a Aché consultou a Anvisa sobre a não inclusão do público-alvo de crianças na minuta de atualização da Instrução Normativa n. 28/2018, disponibilizada no portal da Anvisa e que seria deliberada pela Diretoria Colegiada. Neste momento, foi esclarecido que a incorporação do público infantil não poderia ser atendida uma vez que a área já havia exaurido seus recursos com os procedimentos necessários para a inclusão as duas condições inicialmente previstas (Documento SEI 1221615).

Em seguida, foi agendada reunião para maiores esclarecimentos entre as partes, ocasião em que ficou claro que houve ruídos de comunicação entre a Anvisa e empresa: de um lado, a área focou em avaliar as condições de uso que haviam sido publicizadas no documento divulgado em abril de 2018 e, de outro, a empresa entendeu que a área havia se comprometido com a avaliação na integralidade das condições anteriormente aprovadas no registro, incluindo o público infantil (Documento SEI nº 1221504).

O processo de avaliação de eficácia com ampliação de público, que foi protocolado pela empresa após exigência da Anvisa, ainda se encontra na fila de análise e é o objeto do pedido de excepcionalidade. Na data de 5/3/2021, a petição da empresa encontra-se na posição 25 da fila de petições de probióticos que aguardam análise. Nos termos da Resolução-RDC n. 336, de 2020, a previsão é de que a análise deste processo seja iniciada em até 12 meses, isto é, até dezembro de 2021 (Documento SEI nº 1357651).

Deste modo, mesmo reconhecendo o esforço da Gerência Geral de Alimentos em adotar medidas pró-ativas visando a redução dos impactos ao setor durante o prazo de adequação do regulamento, com vistas à construção de uma lista positiva de probióticos; que não houve comprometimento de incorporação da linhagem em termos idênticos aos anteriormente aprovados no registro; que as demais empresas do setor que possuíam linhagens inseridas no documento "Probióticos: construção da lista de linhagens probióticas" protocolaram dossiês de avaliação de segurança e eficácia, conforme trâmites ordinários; e que, apesar de não haver previsão legal para priorização de análise, entende-se que seja passível de mérito o pleito da empresa Aché quanto à excepcionalidade de priorização de análise.

Identifica-se, por todo o exposto, o prejuízo temporal quanto à adequada publicação da lista de probióticos em relação à cepa *L. reuteri* DSM 17938, que possui impacto no produto atualmente comercializado (Provance), bem como no produto que se encontra em avaliação de registro, o Provance mini (Processo nº: 25351406262202021 - Registro de Suplementos Alimentares Contendo Probióticos e/ou Enzimas). Desde o primeiro contato da Aché, que ocorreu em abril de 2019, até a comunicação da Anvisa, informando que o público alvo do produto Provance não seria contemplado na atualização da norma, que ocorreu em outubro de 2020, transcorreram 18 meses.

3. Voto

Do exposto, manifesto-me de forma **FAVORÁVEL** ao pedido de Excepcionalidade da empresa ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S. A, para priorização de análise de processo referente à petição de Avaliação de Segurança e Eficácia de Propriedade Funcional ou de Saúde de Probióticos – ampliação de público do ingrediente *L.reuteri* DSM 17938 (Processo nº 25351722514/2020-12), que se encontra na 25ª posição da fila de petições de probióticos aguardando análise, e cuja análise está prevista para ser iniciada somente em dezembro de 2021.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 17/03/2021, às 18:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1369827** e o código CRC **884AB168**.