

VOTO Nº 229/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo da ROP nº 15 nº 25351.900032/2023-52

Processo Datavisa nº 25351.300366/2021-60

Expediente nº 0279179/23-5

Recurso em 2ª instância interposto pela empresa IFF ESSENCIAS E FRAGRANCIAS LTDA em face ao indeferimento da avaliação de eficácia do ingrediente fosfatidilserina de lecitina de soja como fonte de fosfolípidos.

Área responsável: GGALI
Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se de recurso administrativo em Segunda Instância, sob o expediente nº 0279179/23-5, interposto pela empresa IFF ESSENCIAS E FRAGRANCIAS LTDA em face da deliberação da Gerência-Geral de Recursos (GGREC) na 4ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 15 de fevereiro de 2023, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER do recurso e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 93/2023 - CRES3/GGREC/GADIP/ANVISA, referente ao indeferimento da avaliação de eficácia do ingrediente **fosfatidilserina de lecitina de soja** como fonte de fosfolípidos.

Em 20/03/2023, a recorrente protocolou o presente recurso administrativo de 2ª instância sob expediente 0279179/23-5.

2. **Análise**

Inicialmente, é importante esclarecer que a empresa requerente solicitou a inclusão da seguinte alegação de propriedade funcional: A fosfatidilserina auxilia a função cerebral cognitiva e de memória. A recomendação diária de consumo sugerida é de 100 mg para público adulto até 50 anos e 300 mg para público com mais de 50 anos.

A FDA autorizou o uso da alegação de saúde qualificada em que o consumo de fosfatidilserina pode reduzir o risco de disfunção cognitiva em idosos (FDA, 2003). Em maio de 2004, a FDA considerou apenas 4 estudos relevantes, onde três estudos suportam uma relação entre a ingestão de fosfatidilserina de cérebro bovino (BC-PS) e o risco reduzido de demência e disfunção cognitiva, demonstrando um benefício significativo da ingestão de BC-PS em indivíduos com comprometimento da memória associado à idade (AAMI) ou deterioração cognitiva moderada (Palmieri et al., 1987; Villardita et al., 1987; Crook et al., 1991). O único estudo que não mostrou benefício envolveu o uso de fosfatidilserina de soja (S-PS) (Jorissen et al., 2001). A fosfatidilserina à base de córtex cerebral bovino e à base de soja são substâncias diferentes e podem, portanto, ter atividades biológicas diferentes e ainda há uma incerteza considerável na generalização dos resultados de estudos feitos com produtos contendo BC-PS como substância de teste para produtos contendo S-PS e viceversa (FDA, 2003). Com base na reanálise dos estudos, a FDA continua acreditando que a ciência fornece evidências preliminares muito limitadas e suficientes para alegações de saúde qualificadas sobre fosfatidilserina e redução de risco dessas condições, conforme descrito na carta de maio de 2003.

Em relação a força da associação, não foram encaminhados estudos associados ao consumo de 300 mg de fosfatidilserina de lecitina de soja em idosos com desfechos definidos para auxiliar a função cerebral cognitiva e memória. Também não comprovaram a eficácia de 100 mg de fosfatidilserina de lecitina de soja na população com idade inferior a 50 anos. De modo geral, foram apresentados os mesmos quatro estudos de intervenção citados pelo FDA, 2004, além de outros cinco estudos que foram desconsiderados por se tratar de uso de substância distinta do objeto da petição ou com tamanho da amostra, faixa etária ou diagnóstico de demência ou deterioração cognitiva severa na população estudada, que não foram adequados para comprovação da eficácia. Nesse contexto, as evidências científicas não fundamentam o efeito alegado na recomendação diária de uso para a população-alvo proposta pelo requerente, o que contraria os itens 3.4, 4.1 e 4.2 da Resolução Anvisa nº 18/1999 com base na totalidade das evidências disponibilizadas pelo requerente.

Dessa forma, a área técnica considerou a documentação técnica apresentada, e concluiu que o processo especificado NÃO atende aos requisitos da RDC Anvisa nº 18/99 e Guia nº 55/21.

ALEGAÇÕES DA RECORRENTE NO RECURSO ADMINISTRATIVO:

Inicialmente, a recorrente declara que o indeferimento sumário surpreendeu a empresa e que todos os pontos suscitados como motivos de indeferimento são passíveis de esclarecimento no âmbito de uma exigência.

A recorrente faz um breve histórico dos fatos, do ponto de vista técnico, declara que o recurso objetiva aclarar pontos obscuros da decisão de indeferimento, pois:

(I) Todas as evidências científicas apresentadas pela IFF foram desconsideradas pela GEARE, embora atendessem critérios objetivos de qualidade de estudos científicos;

(ii) Os estudos avaliados em parecer do FDA invocado como um dos fundamentos para o indeferimento datam de antes de 2004 (e omite o estudo favorável realizado por Gindin et. Al, de 1993) ao passo que o pleito da IFF foi sustentado por evidências publicadas posteriormente ao parecer do FDA. Além disso, os estudos avaliados pelo FDA foram considerados insuficientes para sustentar uma alegação de saúde em relação à diminuição de risco de doença (demência e disfunção cognitiva) e não para um pedido de alegação funcional, como é o caso do pleito da IFF.

(iii) Outras autoridades sanitárias internacionais tão conceituadas quanto o FDA e a EFSA – tais como o Health Canada e a Autoridade Sul-Coreana – tiveram posicionamentos favoráveis à alegação pretendida, o que não foi considerado pela GEARE.

(iv) A IFF adotou como referência o GUIA de Instrução Processual de Probióticos - vigente à época do protocolo do processo.

(v) TODAS as evidências foram qualificadas com nota superior a nota mínima adotada pela ferramenta de avaliação de qualidade de estudos do guia de probióticos que avalia o risco de viés dos estudos.

(vi) As alegações aprovadas pelo FDA, Health Canada e Autoridade Coreana não fazem distinção quanto à origem, e são aplicáveis à fosfatidilserina de soja.

(vii) Além dos estudos realizados com fosfatidilserina bovina, a Recorrente apresentou outros 5 (cinco) estudos realizados com fosfatidilserina de soja, os quais foram incorretamente desconsiderados pela GEARE.

Nas considerações técnicas, a recorrente afirma que a fosfatidilserina é uma substância que possui ação fisiológica no organismo humano, informa também que a função cerebral da fosfatidilserina foi descrita no relatório original do pedido de alegação funcional, bem como a IFF externa o entendimento de que tal função estaria já comprovada, uma vez que a substância é reconhecida pela ANVISA como substância bioativa.

Argumenta que, mesmo a ANVISA não entendendo que há evidências suficientes para comprovação de uma alegação relacionada ao benefício da substância para auxílio na função cognitiva e na memória (com o que a IFF discorda), a empresa poderia, se tivesse tido a oportunidade por uma notificação de exigência, propor uma alegação que descrevesse apenas a função da substância já reconhecida e que a própria área técnica poderia propor como deveria ser a redação aceitável para a função, sem indeferir sumariamente o pleito, desconsiderando todo o tempo e investimento feito.

Saliente que, embora o FDA tenha considerado as evidências limitadas e preliminares para adoção de um "health claim", os claims foram aprovados no conceito de "qualified health claims" e que o pleito da IFF se refere a um pedido de alegação de propriedade funcional. Alega que a Seção 101.93 do Code of Federal Regulation - "Certain types of statements for dietary supplements." define os claims "funcionais" e que esse tipo de alegação pode ser usado nos rótulos de suplementos alimentares, cumpridos requisitos descritos na mesma seção 101.93, sem necessidade de aprovação pré-mercado.

Ainda, manifesta que a conclusão do parecer EFSA foi desfavorável devido à falta de caracterização da substância, e não devido à avaliação das evidências científicas.

Para comprovação da eficácia da substância, a IFF adotou como referência o GUIA de Instrução Processual de Probióticos - vigente à época do protocolo do processo e utilizado como praxe pela Anvisa e como instrumento orientador pelo setor para submissão de análises.

A recorrente cita que a diferença entre as fontes de fosfatidilserina foi abordada e citada no processo original: "Blokland et al. (1999) que compararam os efeitos de diferentes fontes de fosfatidilserina (PS) (bovina, soja e ovo) na cognição de ratos e os autores concluíram que os efeitos apresentados pelo grupo bovino foram semelhantes aos da soja, confirmando o uso desta matriz como fonte de fosfatidilserina"

Além dos estudos realizados com fosfatidilserina bovina, a Recorrente informa que apresentou outros 5 (cinco) estudos realizados com fosfatidilserina de soja, quais sejam: **Gindin, J. et al. (1993); Jorissen, et al. (2001); Kato-Kataoka et al. (2010); Yong, et al. (2011); Parker et al (2011)** e foram igualmente desconsideradas pela GEARE:

Gindin, J. et al. (1993):

- Em relação à observação de que não foi apresentada a publicação do estudo em revista de cunho reconhecidamente científico, não há qualquer impeditivo na legislação ou nos guias de referência que desqualifiquem estudos não publicados;
- Sobre a observação de que o estudo foi realizado com uma associação de PS de soja e ácido fosfatídico (PA), parece se tratar de uma inferência da GEARE a partir da leitura do estudo More et al 201718 (estudo não incluído pela empresa). O estudo More et al 2017, tem como público pacientes com Alzheimer e foi realizado com material contendo associação de PS + PA, cujo nome comercial é igual ao estudo GINDIN, realizado 24 anos antes. O fato de os materiais terem o mesmo nome comercial (L-Telect) não significa se tratar do mesmo material, principalmente se considerarmos o tempo passado entre os dois estudos.
- Já em relação ao julgamento de que 3 (três) meses seria uma duração "relativamente curta" para avaliar os efeitos no desempenho da memória, seria importante que fosse fundamentado com base em referências científicas sobre as melhores práticas clínicas para avaliação do desfecho. Nesse sentido, ressaltamos que no guia EFSA sobre o tema 19: "Guidance on the scientific requirements for health claims related to

functions of the nervous system, including psychological functions" há diversas orientações sobre desfechos relevantes e população adequada para substanciar claims referentes a apoio cognitivo, mas não há qualquer menção sobre o período mínimo de duração dos estudos.

Kato-Kataoka et al. (2010)

- O desenho do estudo é considerado padrão ouro pelos guias da ANVISA, ao se tratar de um estudo de intervenção, duplo cego, placebo controlado. Todavia, "não foi aceito" pela GEARE, pois a dose ideal não foi determinada. Esse motivo, embora possa, eventualmente, ser tratado como uma limitação, não é determinante para incluir ou não o estudo no rol de evidências científicas para comprovação do claim. A dose ideal pode não ter sido determinada nesse estudo, mas outras evidências sugerem que dose de 300mg de PS é aquela que apresenta os efeitos benéficos, corroborado pelas aprovações das autoridades canadense e coreana. Assim, na análise da totalidade da evidência, a dose ideal está determinada como 300mg.

- Ainda, através de uma leitura atenta do estudo se dá conta que o subgrupo dos indivíduos com pontuação de memória mais baixa no baseline teve um aumento significativo na pontuação do parâmetro de análise HDS-R 20. Nesse subgrupo, houve uma diferença significativa entre os grupos placebo e dosagem de 300 mg PS após 3 (três) meses de seguimento (p < 0,05) já a diferença entre placebo e 100mg PS, teve tendência significativa (p = 0,05). O que sugere que a dose 300mg teve um efeito mais pronunciado com magnitude superior a dose de 100mg.

Jorissen, et al. (2001)

- Pode se inferir que o estudo Jorisen 2002 foi desconsiderado por tratar da segurança do ingrediente, bem como o estudo Jorisen 2001 foi desconsiderado pela GEARE por não se demonstrar o benefício.

- A empresa apresentou o estudo Jorisen 2002 apenas para reforçar a segurança do ingrediente para o público 50+ e não o incluiu no cálculo de força de evidência. Já no caso do estudo Jorisen de 2001, este, apesar de ter um resultado neutro, foi incluído no rol de evidências, já que os guias da ANVISA são bastante claros quanto ao fato de que, para avaliar a força da evidência, TODOS os estudos recuperados na busca estratégica devem ser considerados, incluindo aqueles com resultados neutros ou negativos.

Yong, et al. (2011)

- A GEARE rejeitou o estudo por questões de segurança e eficácia, pois o estudo foi realizado com estudantes de 17 e 18 anos e a PS está autorizada para grupo > 19. Não seria razoável, tampouco parece haver qualquer racional científico, para não aceitar a extrapolação de dados obtidos em indivíduos de 17/18 anos para indivíduos de 19+. Tal desconsideração deve ser melhor fundamentada pela GEARE.

Parker et al (2011)

- O estudo foi considerado inaceitável, pois 18 (dezoito) homens não é uma amostra representativa e pelo fato da dose de 400mg é incompatível com a dose pleteada para o público jovem de 100mg.

- Em relação ao número de indivíduos que participou do estudo, entende-se que possa ser uma limitação do estudo, mas não é motivo para sua desqualificação. Ainda, o viés em relação ao número de participantes é um parâmetro da avaliação da qualidade do estudo (Pergunta 6 - O tamanho da amostra foi estabelecido a partir de fundamentos estatísticos? A resposta negativa a essa pergunta "tira" um ponto de 13 do estudo). Assim, qualquer limitação em relação à amostra já foi computada na ferramenta de qualificação e não foi determinante para que o estudo fosse considerado de qualidade inferior.

- Em relação à dosagem, destaca-se que de acordo com o art. 20 da RDC 243/2018, no caso de nutrientes, substâncias bioativas e enzimas, os constituintes devem: c) ter limites mínimos estabelecidos, sempre que possível, de forma a garantir uma ingestão significativa com base nas evidências científicas sobre as necessidades diárias ou o efeito metabólico ou fisiológico. Assim, como o estudo Yong, 2011, mostrou que uma dosagem de 100mg já produziu efeito sobre a cognição de população jovem, pode-se considerar essa dosagem como a mínima a ser pleteada. De qualquer forma, a questão da dosagem a ser adotada poderia ser discutida em uma eventual exigência, mas não se oportunizou nesse processo qualquer discussão.

Por fim, ressalta-se que os estudos realizados com a fosfatidilserina de soja não só foram qualificados pelas ferramentas da ANVISA, como foram realizados de acordo com o documento Guidance on the scientific requirements for health claims related to neurological and psychological functions, publicado pelo European Food Safety Authority em 2011.

ANÁLISE DAS ALEGAÇÕES DA RECORRENTE E FUNDAMENTAÇÃO

A área técnica ratifica que a fosfatidilserina atende aos requisitos previstos na definição de substância bioativa.

Em relação ao ponto de vista técnico da recorrente, foram apresentadas as seguintes considerações:

(i) e (v) a Anvisa desqualificou os estudos apresentadas pela IFF, conforme quadro transcrito do item Discussão acerca da causalidade (consistência e força da associação, efeito dose x resposta) do Parecer Técnico:

Referências e Evidência	Dose	Ingrediente	Qualificado	Favorece	Significativo	Observações
Palmieri et al. (1987)	300 mg	Fosfatidilserina de cérebro bovino	Não	Não	Não	Público 50+ (71,1 ± 7 anos)
Villardita et al. (1987)	300 mg	Fosfatidilserina de cérebro bovino	Não	Não	Não	Público 50+
Crook et al. (1991)	300 mg	Fosfatidilserina de cérebro bovino	Não	Não	Não	Público 50+
Cesacchi et al. (1999)	300 mg	Fosfatidilserina de cérebro bovino	Não	Não	Não	Público 60+ (65 a 83 anos)
Shimizu et al. (1999)	300 mg	Fosfatidilserina de soja (100 mg) com ácido Fosfatídico (100mg)	Não	Não	Não	Público 60+ (60-80 anos)
Jorissen et al. (2001)	300 mg	Fosfatidilserina de soja	Não	Não	Não	Público 50+ não demonstrou eficácia
Kato-Kataoka et al. (2010)	300 mg	300 mg de fosfatidilserina de soja, 663 mg de fosfolípídios, 763 mg de glicolipídios de cadeia média e 135 mg de vitamina E	Não	Não	Não	Público 50+ (dose 100 mg). Também foi serido, mas sem resultado significativo
Yong, et al. (2011)	100 mg	250ml de leite fortificado com 100mg Fosfatidilserina de soja	Não	Não	Não	17 - 18 anos (não autorizado > 19 anos)
Parker et al. (2011)	400 mg	Fosfatidilserina de soja	Não	Não	Não	Público Adulto (22,8 ± 2,2 anos)

(ii) Os três estudos com fosfatidilserina à base de córtex cerebral bovino de Palmieri et al., 1987; Villardita et al., 1987; Crook et al., 1991 e o estudo Jorissen et al., 2001 com fosfatidilserina de lecitina de soja, que não

demonstrou o benefício, do Parecer do FDA Letter Updating the Phosphatidylserine and Cognitive Function and Dementia Qualified Health Claim (2004) foram desconsiderados pela Agência. Segundo o documento EFSA - Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to phosphatidyl serine (ID 552, 711, 734, 1632, 1927) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 (2010), a fosfatidilserina de origem animal e vegetal difere na composição de ácidos graxos. A fosfatidilserina à base de córtex cerebral bovino e à base de soja são substâncias diferentes e podem, portanto, ter atividades biológicas diferentes. Assim, há uma incerteza considerável na generalização dos resultados de estudos feitos com fosfatidilserina do córtex de cérebro bovino como substância de teste para a fosfatidilserina à base de soja e vice-versa. As informações da lista consolidada e as referências fornecidas não permitem ao Painel caracterizar o constituinte alimentar, fosfatidilserina, que é objeto das alegações de saúde. O Painel considera que a fosfatidilserina não está suficientemente caracterizado.

(iii) e (vi) As alegações aprovadas pelo Health Canada e pela Autoridade Coreana não são aplicáveis ao ingrediente fosfatidilserina de soja. No Health Canada, o ingrediente fosfatidilserina é obtido da Lecitina de soja enriquecida com fosfatidilserina ou da fosfatidilserina sintética. Esta monografia exclui alimentos ou formas farmacêuticas semelhantes a alimentos, conforme indicado no Compendium of Monographs Guidance Document. Fosfatidilserina tem função medicinal, sendo classificado como um produto natural para a saúde (Natural Health Product - NHP) de acordo com o Anexo 1, item 2 do Regulamento de Produtos Naturais para a Saúde. Os NHPs são definidos como: Probióticos, Remédios herbais, Vitaminas e minerais, Medicamentos homeopáticos, Medicamentos tradicionais, como medicamentos tradicionais chineses e outros produtos como aminoácidos e ácidos graxos essenciais, o que não contempla a categoria alimentos. Sobre a monografia de fosfatidilserina da Coreia, não foi fornecida cópia do documento na língua original e não foi possível acessar a publicação original no link disponibilizado pela recorrente (<https://www.law.go.kr/%ED%96%89%EC%A0%95%FA%B7%9C%EC%B9%99%FA%B1%B4%FA%B0%95%FA%B8%B0%FB%8A%A5%EC%BB%9D%ED%92%88%EC%9D%98%20%FA%B8%B0%EC%A4%80%20%FB%B0%BF%20%FA%B7%9C%FA%B2%A9>), sendo analisado um documento com a tradução livre para o idioma inglês. Segundo o Guia 21/2021, as publicações técnico-científicas e dos pareceres de autoridades ou instituições estrangeiras, poderão ser aceitos em língua inglesa ou espanhola, desde que essas sejam as línguas dos textos originais.

(iv) O Guia nº 21/2021 - Guia Para Instrução Processual de Petição de Avaliação de Probióticos para Uso em Alimentos, vigente à época do protocolo, é aceito para análise da alegação. O Guia nº 21/2021 é um instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação. O referido Guia estabelece as orientações sobre os critérios para seleção dos estudos a serem considerados para comprovação do benefício tendo como base legal: Resolução RDC nº 241, de 26 de julho de 2018, Resolução RDC nº 243, de 26 de julho de 2018, Resolução nº 17, de 30 de abril de 1999 e Resolução nº 18, de 30 de abril de 1999. De modo geral, o Guia cita os critérios e requisitos para seleção dos estudos, onde os desfechos devem ser bem definidos e apropriados para avaliar o benefício; o grupo estudado deve ser representativo da população alvo ou cientificamente plausível, quando houver a extrapolação de dado; as condições de uso do probiótico no estudo devem corresponder às condições propostas para o mesmo.

(vii) Além das considerações de EFSA (2010), Gindin, J. et al. (1993) cita que a hesitação pela suspeita de infecção lenta do vírus, impediu as administrações de saúde de aprovar a fosfatidilserina (PS) de cérebro bovino e estimulou a procurar uma fonte vegetal alternativa. Kato-Kataoka et al. (2010) citam que o uso de PS extraída de córtex bovino (BC-PS) em medicamentos ou suplementos dietéticos é agora desencorajado por causa do risco de infecção espongiiforme bovina encefalopatia (BSE). Assim, os estudos realizados com fosfatidilserina de córtex bovino não foram aceitos.

Para os argumentos dos estudos citados pela recorrente e desconsiderados pela ANVISA foram feitas as seguintes considerações que podem ser complementadas com os dados da tabela apresentada nos itens (i) e (v).

Cabe destacar que há uma série de motivos que podem fundamentar a exclusão de estudos, incluindo: não resposta à pergunta de pesquisa, desfecho diferente do desejado, população diferente da indicada ou cuja extrapolação dos dados não é plausível, tipo de publicação inadequada, tipo de desenho de estudo inapropriado para a sustentação de uma alegação e duração do estudo insuficiente, de acordo com o Guia nº 21/2021.

Gindin, J. et al. (1993)

Os ensaios clínicos não publicados também podem ser incluídos no dossiê técnico-científico. O estudo de More et al. (2017) trata de estudos piloto anteriores não publicados e realizados com um suplemento alimentar para a saúde do cérebro contendo uma mistura de 100 mg fosfatidilserina (PS) e 80 mg ácido fosfatídico (PA) produzido a partir da lecitina de soja. O estudo 1 avaliou o efeito de PS + PA na memória e humor em idosos funcionais e o estudo 2 refere-se efeito do PS+PA no funcionamento diário e condição geral em 96 pacientes com Alzheimer. Adicionalmente, não há clareza nas informações sobre o método sistemático/aleatório adotado para a geração da sequência de alocação e de administração da substância teste e placebo bem como classificação como um estudo duplo cego no estudo de Gindin, J. et al. (1993). O estudo iniciou com 31 voluntários no grupo controle e 26 voluntários do grupo placebo, mas houve perda de 9 e 6 participantes de cada grupo, respectivamente. Também não apresentaram as figuras para análise dos resultados da pontuação Wechsler entre o grupo de estudo e placebo. Além de não preencherem adequadamente os campos relacionados às citações de cada item de avaliação na tabela de avaliação da qualidade do estudo avaliado.

Nesse sentido, o estudo de Gindin, J. et al. (1993) foi desconsiderado devido às inconstâncias relacionadas ao ingrediente adotado e aos itens avaliados no estudo

Kato-Kataoka et al. (2010)

Estudo desconsiderado por não determinar a dose ideal para o grupo estudado com ingrediente distinto do objeto da petição. A recorrente reportou apenas as medidas do parâmetro de análise HDS-R sem considerar os resultados dos demais testes realizados no estudo.

Outrosim, os pareceres das autoridades canadense e coreana não sustentam a alegação pleiteada para alimentos, conforme argumentações (i) e (v).

Jorissen, et al. (2001) e (2002)

Os estudos de Jorissen et al., 2001 e 2002, foram desqualificados por não demonstrarem o efeito benéfico do uso de fosfatidilserina derivada da soja (S-PS) em indivíduos com mais de 50 anos.

Yong, et al. (2011)

A administração de 250ml de leite puro fortificado com 100mg PS por 40 dias em indivíduos de 17 e 18 anos de idade foi realizado com população menos suscetível ao declínio da função cognitiva e memória e em categoria distinta sem a devida justificativa da extrapolação no dossiê. Ressalta-se que a IN 28/2018 autoriza o uso de fosfatidilserina como suplemento alimentar para o grupo populacional com idade igual ou acima de 19 anos. Logo, os efeitos da dose proposta de 100 mg do ingrediente em questão não podem ser extrapolados para a população de 19 a 50 anos que consome o ingrediente fosfatidilserina em suplemento alimentar considerando, ainda, as diferentes condições fisiológicas entre os grupos etários.

Parker et al (2011)

A população alvo de 19 a 50 anos suplementada com 100 mg de fosfatidilserina de soja não está representada em um estudo com apenas 18 homens (22,5 ± 2,2 anos de idade) devido às diferenças fisiológicas e de sexo entre os participantes considerando, ainda, o número limitado de participantes para estimar o impacto da eficácia do tratamento sobre os desfechos do estudo. A dose de 400 mg de fosfatidilserina de soja por 14 dias também não corresponde às condições de uso propostas pela recorrente. Dessa forma, a extrapolação dos dados do estudo não é plausível.

A área técnica também argumentou que o art. 2º, inc. V, da RDC 204/2005 considera exigência uma providência que pode ser utilizada como diligência ao processo, quando a autoridade sanitária entender necessária a solicitação de informações ou esclarecimentos sobre a documentação que instrui as petições protocolizadas na ANVISA. Já o § 2º da mesma RDC dispõe que as exigências referidas neste artigo deverão observar as seguintes diretrizes:

- I - as petições ao serem analisadas pela área competente, somente poderão ser passíveis de diligências com vistas a informações e esclarecimentos sobre a documentação instruída quando do seu protocolo, com a remessa de exigência técnica ao interessado, ou seu responsável;
 - II - não são passíveis de exigência técnica as petições que não estiverem instruídas com a documentação exigida quando do seu protocolo, incluindo o comprovante de recolhimento da taxa, quando couber.
- Parágrafo único. A insuficiência da documentação técnica exigida quando do protocolo da petição e a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados ensejam o indeferimento da petição.

O art. 4º da RDC 204/2005 dispõe que "O interessado ou seu responsável será ainda notificado para cumprimento da exigência técnica por meio eletrônico, através do endereço eletrônico constante no cadastro da empresa junto ao sistema de segurança da ANVISA e do endereço eletrônico constante da petição para a qual está sendo feita a exigência." dispõe sobre o meio de comunicação da notificação de exigência. Entretanto, não foi formulada exigência ao interessado, logo não é aplicável. Também foi citado o art. 5 da Lei 9.784/1999, que estabelece que o processo administrativo pode iniciar-se de ofício ou a pedido de interessado, mas não houve objeções sobre esse item.

De um modo geral, esta relatoria entende que os desfechos dos estudos incluídos do dossiê técnico-científico não foram bem definidos para o benefício alegado. Assim, a avaliação da análise da totalidade das evidências não sustenta a alegação pleiteada, contrariando os itens 3.4, 4.1 e 4.2 da Resolução Anvisa nº 18/1999, justificando o indeferimento sumário, pois a emissão de uma exigência não sanaria as deficiências do processo.

Destaca-se que a peticionante deveria ter apresentado uma proposta de alegação com base nas evidências apresentadas para comprovar a alegação pretendida, nesse contexto, as informações apresentadas na petição inicial não comprovaram o benefício alegado, o que motivou o indeferimento da petição.

Esta relatoria sugere que a requerente submeta novamente a petição com estudos de literatura que comprovem a alegação para **fosfatidilserina de lecitina de soja** como fonte de fosfolípido, com a concentração e população alvo que se deseja comprovar a eficácia, caso sinta necessidade poderá solicitar audiência com a Gerência Geral de Alimentos para

discussão do projeto.

3. **Voto**

Diante do exposto, voto por **CONHECER e NEGAR PROVIMENTO** ao recurso administrativo de 2ª instância de expediente nº 0279179/23-5, interposto pela empresa IFF ESSENCIAS E FRAGRANCIAS LTDA, em face ao indeferimento da avaliação de eficácia do ingrediente fosfatidilserina de lecitina de soja como fonte de fosfolipídeos.

Este é o voto que encaminho à deliberação e decisão por esta Diretoria Colegiada por meio de Circuito Deliberativo.

Documento assinado eletronicamente por **Melruze Sousa Freitas, Diretora**, em 28/09/2023, às 15:03, 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://seu.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2604796** e o código CRC **71711ADB**.

Referência: Processo nº 25351.900032/2023-52

SEI nº 2604796