

Área: Alimento

Assunto: 4109 - Avaliação de Segurança e Eficácia de Propriedades Funcional ou de Saúde de Novos Alimentos e Novos Ingredientes, exceto probióticos e enzimas

Orientação para elaboração de Relatório Técnico-Científico

3 - Em atendimento ao item 4.1 da Resolução Anvisa nº 16/1999 e aos itens 4.1, 4.2 e 4.3 da Resolução Anvisa nº 17/1999, deve ser apresentado Relatório técnico-científico (RTC) para comprovação da segurança, elaborado e redigido na língua portuguesa, contendo os seguintes itens:

3.1) Caracterização do ingrediente:

3.1.1. Identificação do Ingrediente:

Apresentar informações e documentos que permitam identificar adequadamente o ingrediente, incluindo o nome comum e sinônimos, nome científico, identificação e caracterização química, estado físico, fonte de obtenção, especificações, descrição das metodologias analíticas para avaliação do novo alimento/novo ingrediente e de seus parâmetros chave, e o processo detalhado de produção:

- a) Cópia da monografia com as especificações de identidade, pureza e composição do ingrediente estabelecidas em farmacopeias oficialmente reconhecidas, conforme Resolução RDC nº 37/2009, farmacopeia brasileira, Codex Alimentarius, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives – JECFA, Food Chemical Codex (FCC), USP Dietary Supplement Compendium ou European Food Safety Authority (EFSA);
- b) Documento de especificações conforme orientações do Guia de Especificações de Ingredientes Alimentares (Guia n. 37, disponível no Portal da Anvisa em: Assuntos > Regulamentação > Legislação > Consulta de Guias) para aqueles ingredientes que não possuem especificações em referências reconhecidas pela Agência ou que possuem especificações diferentes daquelas constantes nestas referências.
- c) Metodologias utilizadas para análise dos parâmetros especificados. Caso não seja uma metodologia constante de Farmacopeias, apresentar a validação dos métodos utilizados para análise dos parâmetros-chave.
- d) Laudos /certificados de análise de três lotes consecutivos do produto contendo especificações e resultados. Para extratos vegetais, deve ser enviado o perfil cromatográfico.
- e) Fluxograma detalhado do processo de produção, incluindo a forma de obtenção (síntese química, fermentação, uso de enzimas ou microrganismos, isolado de fonte natural, extração alcoólica ou aquosa etc), subprodutos potenciais formados durante o processo, níveis de impurezas ou contaminantes, matérias-primas, substâncias iniciadoras e outros reagentes (solventes, enzimas, micro-organismos, reagentes, aditivos e coadjuvantes de tecnologia e níveis dos resíduos no ingrediente final) e descrição dos controles de qualidade.

Apresentar evidências sobre as características do novo alimento/novo ingrediente, com base em dados da literatura científica.

Os aditivos e coadjuvantes de tecnologia utilizados no processo de obtenção dos novos ingredientes devem estar autorizados. Caso sejam utilizados aditivos alimentares ou coadjuvante de tecnologia não previstos na legislação, deve ser protocolada a petição específica para avaliação.

3.2) Caracterização do perigo:

3.2.1) Informações Toxicológicas:

Os estudos toxicológicos devem ser conduzidos com o ingrediente cujas especificações correspondam àquelas do novo alimento que se pretende utilizar e obtido pelo mesmo processo de produção. Caso as especificações ou método de produção do ingrediente utilizado no estudo sejam distintas do novo ingrediente, deve ser apresentado racional técnico científico que justifique a extrapolação dos resultados.

Os estudos toxicológicos devem ser realizados de acordo com diretrizes publicadas em referências internacionais existentes, como as da Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Econômico (OCDE), e com as Boas Práticas de Laboratório. Os desvios ou adaptações dessas diretrizes devem ser justificados.

Caso o alimento em que se pretende utilizar a substância seja destinado a grupos populacionais especiais (lactentes, crianças de primeira infância, gestantes e indivíduos com doenças e agravos à saúde), pode ser necessária avaliação toxicológica específica, de forma a contemplar as particularidades de públicos mais vulneráveis.

A estratégia de busca utilizada para identificação dos ensaios toxicológicos e dos estudos em humanos deve ser descrita, juntamente com a justificativa para a inclusão ou exclusão dos estudos.

Todos os estudos citados no RTC devem ser encaminhados na íntegra.

a) Estudos de Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção (ADME): Dados e informações sobre as características toxicocinéticas do novo alimento/novo ingrediente e sobre biodisponibilidade e mecanismos de toxicidade do ingrediente, com base em estudos científicos.

b) Estudos de genotoxicidade: Contemplam uma diversidade de ensaios in vitro e in vivo destinados a identificar substâncias que têm a capacidade de danificar as informações genéticas dentro das células. Substâncias genotóxicas são consideradas potenciais

cancerígenos. Fornecem dados que auxiliam na identificação da necessidade de estudos de carcinogenicidade. Aquelas que causam danos genéticos em células germinativas também têm o potencial de causar efeitos reprodutivos/de desenvolvimento.

- Os estudos devem fornecer informações sobre os seguintes desfechos: indução de mutação de genes, alterações cromossômicas numéricas e estruturais.

- Apresentar minimamente os seguintes testes:

- Teste de mutação reversa bacteriana em *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli* (OCDE TG 471); e
- Teste de micronúcleo in vitro com células de mamíferos (OCDE 487).

- Se os resultados forem positivos, testes in vivo são necessários. Os testes devem estar relacionados aos desfechos genotóxicos identificados como positivos nos testes in vitro e apropriados aos órgãos-alvo ou tecidos. Os seguintes testes in vivo são recomendados:

- Teste de micronúcleo em eritrócito de mamífero (OCDE TG 474) (para avaliar aberrações cromossômicas estruturais ou numéricas; quando testes OCDE 473 ou 487 forem positivos);
- Teste de aberrações cromossômicas in vivo (OCDE TG 475) (pode ser usado de forma complementar ao TG 474);
- Teste de síntese de DNA não programada (UDS) usando células de fígado de mamífero in vivo (OCDE TG 486);
- Teste de mutação genética com roedores transgênicos (OCDE TG 488) (quando TG 471, 476 ou 490 derem positivos; mede mutações genéticas diretamente em diferentes tecidos alvo);
- Teste de cometa (OCDE TG 489) (teste indicador de dano ao DNA em múltiplos tecidos incluindo o lugar de primeiro contato para substâncias rapidamente metabolizáveis ou que não estão disponíveis de forma sistêmica).

c) Estudos de Toxicidade Subcrônica:

- Estudo de toxicidade subcrônica de 90 dias em ratos conforme diretrizes OECD 408: requerimento mínimo necessário para determinação de um NOAEL e demonstração da segurança do consumo do novo alimento/novo ingrediente em longo prazo.

d) Estudos de Toxicidade Crônica ou de carcinogenicidade, conforme diretrizes da OECD 451, 452 ou 453, a depender dos achados do estudo subcrônico ou dos testes de genotoxicidade, bem como de evidências que demonstrem a necessidade de estudos a longo prazo.

e) Estudos de toxicidade sobre a reprodução e o desenvolvimento (teratogenicidade) que avaliem os efeitos da exposição do novo alimento/novo ingrediente na reprodução de mamíferos, assim como efeitos adversos na gestante e no desenvolvimento do embrião e do feto, para novos alimentos/novos ingredientes indicados para gestantes e lactentes, bem como quando existirem evidências que indiquem a necessidade de estudos sobre o desenvolvimento.

f) Estudos em humanos cujos desfechos tenham avaliado parâmetros de segurança, tolerância e efeitos adversos. O delineamento dos estudos deve considerar: a definição das doses, a duração da administração, o número de indivíduos e a representatividade da população potencialmente exposta (idade, genética, condição fisiológica, gênero, alimentação etc.).

g) Outros estudos e informações para a caracterização do perigo:

Revisão recente da literatura científica para a identificação de outros aspectos que devem ser considerados na avaliação de segurança do novo alimento/novo ingrediente.

h) Evidências do histórico de uso seguro do novo alimento ou ingrediente:

Essas evidências podem ser comprovadas através de evidências científicas, registros históricos, informações comerciais oficiais de produção e vendas durante determinado período, dados de pesquisas sobre aquisição ou consumo alimentar e documentos publicados por autoridades internacionais que atestem o consumo do alimento, por determinada população, durante duas ou mais gerações. Dados que descrevam o uso limitado do alimento, por períodos curtos ou que não sejam compatíveis com a forma de preparo e consumo pretendida, não são adequados para a demonstração do seu histórico de uso.

i) Metodologia utilizada pela empresa para determinar o valor de segurança:

Apresentar abordagem pormenorizada para determinação do nível de segurança do novo alimento ou novo ingrediente.

3.3) Caracterização do risco:

a) Finalidade e condições de uso:

Descrever claramente propósito de uso do novo alimento/novo ingrediente, indicando sua função nutricional, fisiológica, metabólica ou sensorial;

Descrever como o novo alimento/novo ingrediente será utilizado, incluindo dados sobre as categorias de produtos onde será adicionado, níveis de adição e dosagem diária (limites mínimo e máximo) e o público-alvo ao qual o produto se destina;

Recomendações sobre armazenamento, manuseio, preparo e consumo, entre outros.

b) Abordagem determinística para avaliação da exposição:

Informações sobre as principais fontes alimentares do novo ingrediente;

Dados de consumo alimentar pela população brasileira. Caso dados nacionais não estejam disponíveis, podem ser utilizados dados de outros países. O consumo deve ser estimado com base nos níveis de uso propostos para o novo alimento/ingrediente e nos dados de consumo alimentar, considerando as categorias de alimentos propostas para uso e os níveis do novo ingrediente/alimento naturalmente presentes na alimentação;

c) Conclusão sobre a caracterização quantitativa do risco, nos níveis e condições de uso propostos, com base nos resultados e nas informações sobre a caracterização do ingrediente, estudos toxicológicos, estudos em humanos e avaliação da exposição apresentadas nas etapas anteriores.

3.4) Informações sobre avaliações e aprovações de autoridades regulatórias internacionais:

Documentos que atestem a aprovação do novo alimento/ingrediente por autoridades regulatórias internacionais podem ser encaminhados de forma a subsidiar a avaliação de segurança. Nesse caso, a documentação encaminhada deve permitir a identificação precisa do novo alimento/ingrediente avaliado, seu processo de produção e condições de uso aprovada pela autoridade.

Para elaboração do Relatório Técnico Científico, a empresa deve observar as orientações constantes no Guia para comprovação de segurança de alimentos e ingredientes (Guia n. 23, disponível no Portal da Anvisa em: Assuntos > Regulamentação > Legislação > Consulta de Guias), no Guia de Especificações de Ingredientes Alimentares (Guia n. 37, disponível no Portal da Anvisa em: Assuntos > Regulamentação > Legislação > Consulta de Guias) e regulamentos específicos: Resoluções Anvisa nº 16 e nº 17/1999.

Quando os novos alimentos/ingredientes forem destinados ao uso em fórmulas infantis para lactentes e crianças de primeira infância, devem ser cumpridos os requisitos adicionais de segurança estabelecidos nas Resoluções RDC nº 42, 43, 44 e 45/2011, conforme o caso.

Quando os novos alimentos/ingredientes forem destinados ao uso em fórmulas para nutrição enteral, devem ser cumpridos os requisitos de segurança estabelecidos nas Resoluções RDC nº 21 e 22/2015.

Quando os novos alimentos forem destinados ao uso em suplementos alimentares, devem ser cumpridos os requisitos adicionais para atualização das listas de constituintes e limites de uso, estabelecidos na Resolução RDC nº 243, de 26 de julho de 2018.

A não apresentação de algum item do RTC deve ser justificada por meio de racional técnico-científico que comprove que a ausência da informação ou documento não compromete a conclusão sobre a segurança de uso do novo alimento.

4 - Para petições que incluam avaliação de eficácia de alegação de propriedade funcional ou de saúde, o Relatório técnico-científico (RTC) deve ser complementado com os itens abaixo, em atendimento aos itens 4.1, 4.2 e 4.3 da Resolução Anvisa nº 18/1999:

4.1) Alegação de propriedade funcional ou de saúde: Deve ser explicitado o texto da alegação pretendida pela requerente.

O efeito benéfico a ser atribuído ao novo alimento/novo ingrediente deve estar adequadamente refletido no texto da alegação e relacionado aos desfechos avaliados nos estudos científicos anexados ao RTC. Não são permitidas alegações que façam referência à prevenção ou à cura de doenças, que são finalidades de um medicamento.

Para alegações de propriedade funcional, deverá ser identificado e comprovado um efeito benéfico relativo à manutenção ou melhoria da função específica no corpo que é o alvo da alegação.

Para alegações de propriedade de saúde (redução de risco), tanto o fator de risco quanto a doença deverão ser identificadas. Quando o fator de risco está bem estabelecido, basta demonstrar a redução (ou alteração benéfica) desse fator. Para fatores de risco não estabelecidos, devem ser demonstrados a redução do fator de risco e a redução do risco da doença, ou apenas a redução do risco da doença, desde que seja demonstrada a plausibilidade biológica do fator de risco e seja explicado o papel deste nas vias causais do resultado.

Os estudos observacionais prospectivos são padrão-ouro para avaliação de fatores prognósticos de doença ou fatores de risco de desenvolvimento de determinada condição. Em contrapartida, para a avaliação de medidas clínicas de saúde/doença, os estudos clínicos randomizados são o tipo de estudo mais adequado. Portanto, para as alegações de saúde (redução de risco), os dois tipos de estudo podem ser aportados, a depender da situação (fator de risco de doença bem estabelecido ou não).

Ressalta-se que as doenças têm vários fatores de risco e alterar um desses fatores de risco pode ou não ter um efeito benéfico. Portanto, a apresentação de declarações de redução de risco deve garantir o uso de linguagem apropriada ou referência a outros fatores de risco, para que os consumidores não as interpretem como alegações de prevenção.

Para que uma alegação seja autorizada, sua comprovação tem que estar fundamentada em evidência científica consistente e confiável, cabendo ao peticionante apresentar a totalidade da evidência científica relacionada à alegação pretendida.

A comprovação da eficácia alegada, em atendimento à Resolução Anvisa nº 18/1999, deverá estar embasada em estudos em humanos (principalmente estudos de intervenção) e a conclusão se dará em função da totalidade da evidência científica (ver item 4.2).

Apenas uma alegação de propriedade funcional ou de saúde pode ser solicitada por petição, exceto quando se tratar de variações textuais relacionadas ao mesmo benefício.

Recomenda-se que o requerente apresente o status regulatório da alegação de propriedade funcional ou de saúde para a substância bioativa em questão em outros países, encaminhando documentação comprobatória das referidas informações.

4.2) Evidências científicas aplicáveis à comprovação da alegação de propriedade funcional ou de saúde:

As alegações devem estar apoiadas em benefício ou efeito específico e mensurável. Alegações amplas e inespecíficas como "benéfico à saúde" estão sujeitas a múltiplas interpretações e são potencialmente enganosas.

A avaliação da totalidade da evidência científica deverá ser apresentada pelo requerente, realizada através das etapas de:

4.2.1) Busca estruturada e seleção de estudos: levantamento dos estudos científicos disponíveis incluindo aqueles com resultados contra e a favor, publicados e não publicados. A requerente deve apresentar:

- a) Estratégia detalhada de busca da totalidade da evidência, incluindo informação sobre as bases de dados consultadas, palavras-chaves e descritores booleanos utilizados e período da busca para que a pesquisa seja reproduzível;
- b) Critérios de inclusão e exclusão dos estudos a serem considerados

Para seleção dos estudos clínicos, devem ser considerados:

- i) os desfechos avaliados, que devem estar relacionados à propriedade fisiológica ou metabólica associada ingrediente.
- ii) as especificações e a dose do ingrediente/bioativo testado;
- iii) a matriz utilizada;
- iv) a população-alvo.

Os desfechos e biomarcadores utilizados para embasar a alegação e a busca da evidência nas bases de dados devem ser claramente descritos, bem como intervenção, matriz e público-alvo.

Os estudos de intervenção, controlados e randomizados, duplo-cego são considerados padrão ouro para evidenciar mais fortemente se existe ou não uma relação entre a substância e a função/redução de risco.

Estudos em animais ou in vitro não são suficientes para comprovação da alegação, podem apenas ser avaliados de forma complementar. Da mesma forma artigos de revisão, monografias, entre outros estudos de menor relevância, só serão considerados como complementos. Estudos observacionais retrospectivos e outros estudos descritivos geralmente não são adequados por serem limitados na comprovação da causalidade.

- c) Lista dos estudos incluídos e excluídos justificando a exclusão dos mesmos.

4.2.2) Análise do nível da evidência a partir dos estudos incluídos: análise dos estudos incluídos e cálculos que permitam verificar a relação de causalidade entre o consumo do ingrediente e o efeito fisiológico/metabólico apontado. Deve ser avaliada a qualidade dos estudos e os cálculos de força de associação, consistência, relação dose x efeito.

4.2.3) Conclusão baseada na análise da totalidade da evidência para sustentar a alegação pleiteada.