

VOTO Nº 51/2020/2020/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.933986/2019-65

Analisa o enquadramento dos produtos Endwarts Bottle® e Endwarts Pen® para fins de regularização sanitária na Anvisa.

Área responsável: Comitê de Enquadramento de Produtos Sujeitos a Vigilância Sanitária (COMEP)

Relator: Fernando Mendes Garcia Neto

1. **Relatório**

Trata-se de análise sobre o enquadramento dos produtos Endwarts Bottle® e Endwarts Pen® para fins de regularização sanitária, em que a Anvisa foi instada a se manifestar por meio de solicitação da empresa Mylan Laboratórios Ltda., que tem interesse em comercializar os produtos no Brasil.

O processo administrativo, inicialmente, foi encaminhado ao Comitê de Enquadramento de Produtos Sujeitos a Vigilância Sanitária (COMEP) pela Coordenação de Pesquisa Clínica em Produtos para a Saúde da Gerência Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (CPPRO/GGTPS), solicitando a apreciação e avaliação quanto ao enquadramento dos referidos produtos.

Conforme o Formulário de Encaminhamento de Demanda ao COMEP, a empresa Mylan Laboratórios Ltda apresentou informações técnicas sobre os produtos Endwarts Bottle® e Endwarts Pen®, propondo o enquadramento na categoria de Medicamento (doc. SEI 0739742 e 0811678).

Os produtos Endwarts Bottle® e Endwarts Pen® *“...consistem em uma solução de ácido fórmico indicado para o tratamento externo de verrugas, ou seja, localizadas nas mãos, pés, cotovelos e joelhos.”*

A Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos, Dinamizados, Notificados e Gases Medicinais da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GMESP/GGMED) manifestou seu posicionamento, sugerindo o enquadramento dos produtos Endwarts Bottle® e Endwarts Pen® como Produtos para a Saúde. A área argumenta que os produtos não possuem ação farmacológica, imunológica ou metabólica, já que o ácido fórmico presente na formulação apresenta propriedades queratolíticas e desidratantes e quando aplicado sobre o tecido penetra e seca a verruga por desidratação. A GGMED informou, ainda, que ambos os produtos são enquadrados na Comunidade Europeia como “medical device – class IIb”, seguindo a normativa que versa sobre o tema “article 1, point 2 (a) in the Medicinal Devices Directive MDD 93/42/EEC”.

A GGMED acrescenta ainda que em que pese o fato de haver produtos com indicação para remoção de verrugas enquadrados como medicamentos, esse enquadramento

é bastante questionável e, por enquanto, está sendo mantido por questões históricas.

A CPPRO/GGTPS, por sua vez, sugeriu o enquadramento dos produtos Endwarts Bottle® e Endwarts Pen® como medicamento, considerando que a aludida ação queratolítica no tratamento de verrugas pode ser encontrada em produto já registrado como MEDICAMENTO NOVO, à base da mistura de ácido salicílico + ácido láctico. Acrescenta que, de acordo com o fabricante do medicamento, “*sua atividade parece estar relacionada à sua ação queratolítica, que resulta na remoção mecânica das células epidérmicas associadas com o vírus causador da verruga (HPV - papiloma vírus humano)*”, ação comum a essa classe de ácidos carboxílicos orgânicos (AHAs), facilitando o enfraquecimento progressivo da coesão do material intercelular do estrato córneo, resultando em esfoliação uniforme das camadas mais externas (o estrato disjunctum). Adicionalmente, a GGTPS ressaltou a recente atuação do COMEP no enquadramento como medicamento de produto cujo princípio ativo apresenta o mesmo mecanismo de ação do princípio ativo (ácido fórmico) dos produtos aqui discutidos, sendo a única diferença a utilização de um artefato para dispensar a solução tópica.

A área técnica acrescenta, ainda, que segundo um guia da *British Association of Dermatologists* intitulado *guidelines for cutaneous warts*, os danos epidérmicos podem ser produzidos utilizando ácido salicílico e outros ácidos, sendo as formulações de ácido salicílico as preparações mais comuns usadas no tratamento de verrugas virais, promovendo a esfoliação das células epidérmicas em altas concentrações. De acordo ainda com área, estes efeitos são postulados para estimular a imunidade do hospedeiro, o que pode ser um mecanismo adicional de ação contra verrugas. Como conclusão, o entendimento da GGTPS é que os produtos Endwarts Pen e Endwarts Bottle se enquadram como MEDICAMENTO NOVO, visto possuírem ação farmacológica, imunológica ou metabólica.

Lembro aqui que o caso citado pela GGTPS de produto com mesmo mecanismo de ação enquadrado como medicamento, trata-se de produto à base de Ácido Salicílico em concentrações de 10%, 20% e 30%, destinado ao tratamento estético e sem finalidade profilática, curativa ou paliativa. Um dos motivos para o voto pelo enquadramento do produto em questão como medicamento foi o fato de que a legislação nacional vigente (RDC nº 03, de 2012) incorpora ao ordenamento jurídico nacional Resoluções GMC Mercosul e não permite formulações contendo ácido salicílico em concentração superior a 2%. Para o seu enquadramento como cosmético, haveria a necessidade de alteração regulatória no âmbito do Mercosul. A conclusão do Voto aprovado em pela Diretoria Colegiada, inclusive foi de que outros produtos com alegação de uso similar, podem vir a ser avaliados e enquadrados como “Cosmético”, quando a intenção de uso for melhorar a aparência estética e não houver impeditivo na legislação sanitária para tal regularização.

Na análise realizada pelo COMEP, foram avaliados os componentes do produto, as características gerais e os aspectos legais do ácido fórmico, o conceito e as informações epidemiológicas das verrugas não genitais. Destacou-se a dificuldade de enquadrar os “produtos fronteira”, já que a determinação do principal modo de ação está frequentemente sujeita à intensa discussão entre fabricantes e autoridades de saúde, tornando ainda mais difícil de decidir em qual categoria enquadrar o produto.

Também foram relatadas as distinções legais nas definições de medicamentos e produtos para saúde. Conforme afirmado pelo COMEP, as definições de medicamentos e produtos para saúde são similares no que tange à finalidade médica, permitindo distingui-los de outros produtos. A principal diferença entre ambos reside no modo como é alcançado o principal efeito pretendido no corpo humano, já que no caso dos produtos para a saúde, como regra geral, ocorre por meios físicos (ação mecânica, efeito barreira, substituição ou apoio de órgãos e funções corporais, entre outros), e nos medicamentos, por meios farmacológicos,

imunológicos ou metabólicos.

O COMEP descreveu ainda os conceitos das ações farmacológicas, imunológicas e metabólicas, segundo *Medicines Control Council* da África do Sul (2017) e Oliveira (2016):

Farmacológico - uma interação entre as moléculas da substância em questão e um constituinte celular, geralmente referido como um receptor, resultando em uma resposta direta ou bloqueando a resposta a outro agente;

Imunológico - uma ação no (ou sobre o) corpo obtida por estimulação ou mobilização de células e /ou produtos envolvidos em uma reação imune específica; e

Metabólico - uma ação que envolve uma alteração dos processos químicos que participam e estão disponíveis para o normal funcionamento fisiológico do corpo humano. O fato de um produto ser metabolizado não implica que o seu efeito seja, ou não, alcançado por meios metabólicos.

O Comitê salienta que os termos farmacológico, imunológico ou metabólico ainda não são claros, e que a incerteza em torno desses conceitos, bem como a necessidade subsequente de esclarecê-los, por meio de alguma regulamentação, foram observados em casos judiciais. Uma das razões seria a contínua discussão dos cientistas sobre o modo como algumas substâncias agem no corpo humano, resultando em evidências científicas que apontam, em muitos casos, para direções opostas.

O COMEP destacou que, apesar do ácido fórmico está enquadrado na Lista IV da Portaria nº 240, de 12 de março de 2019, que estabelece procedimentos para o controle e a fiscalização de produtos químicos e define os produtos químicos sujeitos a controle pela Polícia Federal, o artigo 57, esta mesma Portaria isenta de controle os medicamentos e correlatos formulados com substância química controlada. O ácido fórmico também não consta da Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998, que aprova as substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial no Brasil. Logo, não há necessidade de serem previstos controles especiais para a substância.

No cenário internacional, o COMEP afirmou que os produtos Endwarts Bottle® e Endwarts Pen® são classificados pela União Europeia e Agência Reguladora Australiana como produtos para a saúde classe IIb. Destacou, ainda, que não foram identificados registro ou notificação no Brasil de produtos à base de ácido fórmico destinados ao tratamento de verrugas não genitais. Na lista de medicamentos de baixo risco sujeitos a notificação simplificada, publicada pela RDC nº 107/2016 constam substâncias/produtos indicados para tratamento de verrugas: i) ácido salicílico; ii) colódio lacto salicilato; iii) colódio salicilato; e iv) nitrato de prata.

Sobre o risco associado aos produtos e segurança do paciente, o COMEP relata, conforme os estudos citados em seu Parecer, que o ácido fórmico teria baixa toxicidade, mas quando concentrado é corrosivo para o tecido biológico, o que explica seu uso no tratamento de verrugas, podendo, no entanto, causar queimaduras químicas. São descritos, ainda, toxicidade no contato direto dos olhos e toxicidade sistêmica, podendo levar à cegueira, perda de memória, confusão, convulsão, coma e parada cardíaca. A exposição crônica pode causar danos aos rins ou fígado e alergia à pele. Foram descritos dois casos de queimadura química com ácido fórmico no tratamento de verruga de mão devido ao uso inadequado do produto, relatados em literatura científica.

Em seu parecer o COMEP citou, ainda, o incidente recebido pela agência reguladora francesa, em 2019, no qual o Endwarts Bottle® (nome comercial na França: Objectif Zero Verrue) foi administrado a um recém-nascido de três meses em vez da vitamina D, uma vez que os frascos dos produtos eram parecidos. A criança apresentou esofagite cáustica e depressão respiratória aguda, levando à hospitalização na sala de ressuscitação.

O Endwarts Bottle® se apresentava como uma garrafa de vidro marrom com uma tampa branca, semelhante a outros medicamentos, podendo ocasionar erro de medicação com resultados graves se misturado e aplicado erroneamente por via oral. Após o incidente, para evitar qualquer risco de confusão com outros frascos de medicamentos, o fabricante mudou a embalagem do produto e substituiu a tampa branca por uma tampa laranja, sendo retirados do mercado francês os frascos com uma tampa branca.

2. **Análise**

A análise do COMEP foi baseada, principalmente, nos critérios padrão de demarcação de fronteira de produtos:

- **Critério 1:** Alegações terapêuticas feitas ao produto;
- **Critério 2:** Uso pretendido do produto, levando em conta a forma como o produto é apresentado;
- **Critério 3:** Conformidade com a definição prevista no conjunto de atos normativos vigente;
- **Critério 4:** Meio através do qual é alcançado o principal efeito pretendido; e
- **Critério 5:** Existência de produtos similares licenciados no mercado nacional e/ou internacional.

Os produtos Endwarts Bottle® e Endwarts Pen® apresentam alegações terapêuticas, conforme mencionada pela empresa: “...consistem em uma solução de ácido fórmico indicado para o tratamento externo de verrugas, ou seja, localizadas nas mãos, pés, cotovelos e joelhos.” (Critério 1). Esta afirmação da empresa, também, caracteriza o uso pretendido dos produtos em causa (Critério 2). Salienta-se que os produtos para a saúde e os medicamentos são os únicos produtos para os quais é permitido reivindicar uma ação terapêutica, conforme a legislação sanitária (Critério 3).

Os mecanismos de ação do ácido fórmico nas verrugas permanecem desconhecidos. Segundo alguns autores, citados no Parecer COMEP, o ácido age como formalina, desidratando e destruindo o tecido infectado, e as verrugas se tornam levemente brancas, seguidas de descamação das camadas superficiais. Nessa direção, a empresa cita que: “O ácido fórmico presente em Endwarts Pen e Bottle apresenta propriedades queratolítica e desidratantes: quando aplicado sobre o tecido vertebral penetra e seca a verruga a partir do interior (ou seja, o modo de ação é a destruição do tecido infectado por verrugas por desidratação)”. Outros autores descrevem a propriedade corrosiva do ácido fórmico como o modo de ação no tratamento de verrugas. (Critério 4).

Cabe salientar que o Tribunal Justiça da União Europeia, em decisões sobre enquadramentos de produtos fronteira, tem enfatizado a importância de a substância restaurar, corrigir ou modificar estritamente as funções fisiológicas do corpo humano, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica para que o produto se qualifique como medicamento. De acordo com o COMEP, os produtos Endwarts Bottle® e Endwarts Pen® não apresentam essas características, funcionando apenas na remoção das verrugas e não corrigindo uma função fisiológica. Portanto, à luz das evidências técnico-científicas disponíveis e acessadas, não podem ser classificados como medicamentos (Critério 4).

Há evidências de que produtos Endwarts Bottle® e Endwarts Pen® são licenciados em diferentes países da União Europeia e, também, na Austrália como dispositivo

médico, classe IIb – médio risco (Critério 5).

Diante do exposto, a proposição recomendatória do COMEP é que os produtos Endwarts Bottle® e Endwarts Pen®, e outros contendo formulações e indicações terapêuticas semelhantes, sejam enquadrados na categoria de “Produto para a saúde” para fins de regularização sanitária na Anvisa, haja visto os critérios discutidos neste voto. Tal recomendação está condizente, por exemplo, com o que foi determinado por países da União Europeia, a qual possui critérios padronizados que garantem o enquadramento correto dos dispositivos médicos que recaem na categoria de produtos fronteira. Um dos documentos que estabelecem esses critérios é o Manual sobre limite e classificação regulamentar de dispositivos médicos (*Manual on borderline and classification in the Community Regulatory framework for medical devices*), que é o resultado de uma estreita cooperação entre a Comissão Europeia, os Estados-membros e outras partes interessadas relevantes que formam o Grupo de Especialistas em Dispositivos Médicos (Medical Devices Experts Group - MDEG) (Tseliou, 2015).

O Comitê sugere, ainda, que o enquadramento dos produtos Endwarts Bottle® e Endwarts Pen®, na categoria de produto para a saúde, poderá ser revisitado, caso seja demonstrado futuramente que o ácido fórmico em concentrações propostas pelo fabricante age por meios farmacológicos, imunológicos e/ou metabólicos no corpo humano, e que, nessa situação, classificaria o produto como “medicamento”.

Destaco que em recentes discussões sobre enquadramento de produtos na Diretoria Colegiada, percebe-se que a Agência ainda não tem bem definidos os conceitos de: “meio farmacológico”, “meio imunológico” ou “meio metabólico”. Considerando que se tornam cada vez mais frequentes as demandas para classificação sanitária de produtos inovadores ou com características híbridas, que não se enquadram em categorias sanitárias pré-existent, a definição e padronização desses conceitos, bem como a avaliação sobre a criação de alguma categoria específica, cujos requisitos de regularização não estejam abarcados plenamente pelos regramentos postos, torna-se imprescindível.

As tecnologias consideradas como “produtos fronteira” são de difícil enquadramento à luz da legislação sanitária vigente. Tratam-se de produtos sujeitos à intensa discussão entre reguladores e fabricantes devido à sua própria natureza. Muitos deles podem ser enquadrados em mais de um regulamento, especialmente quando o produto tem usos pretendidos múltiplos e divergentes.

A Agência deve estar preparada para avaliar estes produtos fronteira de maneira diferenciada, estabelecendo critérios sistematizados e considerando as diferentes etapas do ciclo de vida do produto, a fim de garantir a uniformidade na análise por parte desta Anvisa, bem como promover previsibilidade e segurança jurídica ao setor regulado.

3. Voto

Diante de todo o exposto, considerando a avaliação técnica realizada, acompanho o entendimento do COMEP e voto pelo enquadramento dos produtos *Endwarts Bottle®* e *Endwarts Pen®* como Produtos para a Saúde.

Voto ainda por:

- A instituição de grupo de trabalho liderado pelo COMEP, com duração de 180 dias, com a finalidade de definir os conceitos: “meio farmacológico”, “meio imunológico” e “meio metabólico” e apresentar proposta subsidiada

para deliberação da Diretoria Colegiada.

- O COMEP e a GGMED devem avaliar ainda o enquadramento dos demais produtos para o tratamento de verrugas não genitais, verificando se a ação farmacológica é semelhante aos produtos aqui debatidos, e indicando, se for o caso, a necessidade de revisão da lista de medicamentos de baixo risco sujeitos a notificação simplificada da RDC nº 107/2016 e o prazo de transição para adequação do medicamento como produto para saúde.
- A GEMAT/GGTPS e a Gerência de Tecnovigilância (GETEC/GGMON) providenciem junto à empresa garantias de minimização de riscos associados à indução de potenciais erros de medicação acidentais, similares aqueles verificados em países europeus, onde foram registrados incidentes graves com produtos contendo ácido fórmico, a exemplo do Endwarts Bottle®.
- A GEMAT/GGTPS avalie o procedimento de regularização mais adequado para a comercialização do produto (notificação, registro, entre outros), considerando a potencialidade dos produtos de ocasionarem incidentes graves aos seus usuários e terceiros. Nesta decisão, é salutar que a área técnica analise a necessidade de aumento no nível de proteção da saúde e segurança do paciente, propondo um procedimento regulatório mais restritivo, se necessário.



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Mendes Garcia Neto, Diretor**, em 25/03/2020, às 18:30, 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 **0954929** e o código CRC **48829BCD**.