

VOTO Nº 4/2021/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.929932/2020-39

Analisa o (re)enquadramento de produto à base de trolamina (Cerumin®).

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

Agenda Regulatória 2017/2020: não é tema

Relator: CRISTIANE ROSE JOURDAN GOMES

1. **Relatório**

Trata-se de análise sobre a solicitação de (re)enquadramento do produto Cerumin® (produto à base de trolamina ou trietanolamina), apresentada pela empresa Novartis Biociências S.A. (SEI 1151242) para fins de regularização sanitária nesta Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

De acordo com a solicitação apresentada pela empresa, o produto está registrado como medicamento novo desde setembro de 1949. A partir de 2017, a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) passou a solicitar informações a fim de proceder com a análise técnica de eficácia e segurança do produto. Desde então, a empresa passou a discutir com a Anvisa a possibilidade de enquadramento do produto como medicamento de baixo risco. Contudo, quando restou clara a impossibilidade do enquadramento como medicamento de baixo risco, a empresa propôs sua classificação como produto para saúde.

A empresa assevera que a substância ativa trolamina apresenta ação saponificante de gorduras, que culmina na remoção da rolha de cerume no ouvido, que possui uma fração lipídica em sua composição, possuindo, portanto, uma ação estritamente tópica e local, não apresentando ação farmacológica ou fisiológica diretamente no organismo. Entende, assim, que o produto poderia ser adequadamente enquadrado e registrado na categoria de produto para a saúde, Regra 05 Classe I, de acordo com o Anexo I e II da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001.

Relata que a composição do produto fora reformulada, diante dos dados de literatura que preconizam o uso isolado da trolamina, somado ao fato de que a hidroxiquinolina não era estável na formulação. Assim, o produto passará a conter apenas a trolamina como o componente responsável pela ação saponificante.

Apresenta, ainda, diversas informações sobre o produto, que se encontra no mercado brasileiro há 70 anos e cuja segurança e eficácia estariam corroboradas por dados de farmacovigilância, que mostram um perfil de segurança bem estabelecido com um reduzido número de eventos adversos relatados.

Ainda de acordo com a empresa, outra característica do produto está relacionada a sua maior utilização em locais onde o acesso do paciente à remoção mecânica do cerume está comprometido. Assevera, ainda, que se trata de medicamento isento de prescrição e com preço acessível, o que corroboraria seu importante papel na atenção primária. São comercializados aproximadamente 3 milhões de frascos do produto ao ano, que representam 72% de participação no mercado, quando comparado com dois produtos com indicação terapêutica semelhante (fonte PMB IQVIA, 2020).

A empresa salienta os principais desafios envolvidos na manutenção do produto como medicamento novo, a saber: i) o embasamento clínico para aprovação do produto como medicamento novo foi pautado em publicações científicas; ii) a trolamina não está disponível como insumo farmacêutico ativo (IFA) típico que atenda aos critérios atuais para IFA, ademais o fabricante não declara a trolamina como IFA o que, portanto, dificulta sua manutenção como medicamento novo; e iii) necessidade de reformulação do produto a fim de manter apenas a trolamina como ingrediente responsável pela ação saponificante.

Assim, a empresa reitera o entendimento de que os requerimentos regulatórios para medicamento novo não condizem com as características do produto, dentre as quais destacam a isenção de ação farmacológica (ação mecânica e local) e perfil de segurança bem estabelecido, evidenciando um baixo risco. Conclui a empresa que o enquadramento do Cerumin como produto para saúde viabilizará a manutenção de um produto consagrado no mercado, beneficiando assim os profissionais de saúde e pacientes já habituados quanto ao uso desse produto.

O pleito foi avaliado pelo Comitê de Enquadramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária (Comep) a partir do “Formulário de encaminhamento de demanda ao comitê de enquadramento de produtos (Comep)” (SEI 1251975), remetido pelas Gerências-Gerais de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) e de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS). Em atenção à demanda apresentada pelas áreas, o Comep exarou o Parecer N^o 6/2020/SEI/COMEP/ANVISA (SEI 1281841).

De acordo com o referido formulário, a GGMED, área de origem, reitera que o registro do produto é bastante antigo (década de 40), e que fora concedido em um contexto regulatório no qual os requisitos para comprovação da segurança e eficácia eram bem distintos dos atuais, ou mesmo inexistentes. Em 2003, foi publicada a RDC n^o 134, um dos primeiros regulamentos que teve como objetivo a adequação dos medicamentos já registrados no país, e que estabeleceu que todos os detentores de registro, na ocasião da primeira renovação do registro, deveriam enviar relatórios de produção, controle de qualidade tais quais descritos nos regulamentos específicos. O artigo 3^o da referida Resolução estabeleceu que:

Art. 3^o Por ocasião da primeira renovação após a publicação desta resolução, os detentores de registro de medicamento similar cujo vencimento dá-se após 1 de dezembro de 2004, devem optar por uma das condições abaixo:

I - Manter seu enquadramento como Medicamento Similar, apresentando todas as provas e documentações condizentes com esta categoria, de acordo com esta legislação.

II - Alterar seu enquadramento para medicamentos fitoterápicos, biológicos, homeopáticos, medicamentos novos ou registro de medicamentos específicos, conforme o caso, apresentando todas as provas e documentação condizentes com estas categorias, de acordo com as disposições legais vigentes.

Aduz a GGMED que a intenção da norma era permitir, de forma gradativa, que os medicamentos que foram registrados no contexto regulatório que não exigia a comprovação da segurança e eficácia para a indicação proposta fossem se adequando, mediante a apresentação dos estudos e dados necessários.

Desde então, vários medicamentos conseguiram realizar as adequações, ocorre que, em outros casos, como o ora analisado, as empresas enfrentam dificuldade em razão do mecanismo de ação do produto. No caso do produto Cerumin®, reitera a GGMed que a empresa chegou à conclusão de que não há ação farmacológica, apenas ação mecânica e local.

A GGTPS, por outro lado, afirma que o mecanismo de ação do produto Cerumin não é mecânico como alegado pela área de origem, mas sim químico, promovido pela reação de saponificação entre a trolamina e a cera de ouvido, conforme informado pelo fabricante.

Uma vez estabelecida a discordância entre as áreas, nos termos do art. 9º da Portaria nº 1.744/ANVISA, de 12 de setembro de 2016, o processo foi submetido para análise do Comep, que avaliou, entre outros, os componentes do produto, a indicação de uso e o seu mecanismo de ação. O Comep também destacou as distinções legais nas definições de medicamentos e produtos para saúde, produtos similares no que tange a finalidade médica, e cuja principal diferença reside no modo como é alcançado o principal efeito pretendido no corpo humano, uma vez que, no caso dos produtos para a saúde, 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.

Com relação à indicação do produto ora em análise, o parecer destacou que o cerume impactado é um problema de saúde também conhecido como cera no ouvido ou rolha de cerume, caracterizado pelo acúmulo de cerume (cera) que ocasiona sintomas ou impede a avaliação diagnóstica necessária do canal auditivo, membrana timpânica ou sistema audiovestibular, ou ambos. Pacientes acometidos com esse quadro podem apresentar sintomas que podem incluir plenitude aural, perda auditiva, dor de ouvido, coceira, zumbido, tosse crônica e otite externa.

As técnicas de remoção de cerume atualmente empregadas incluem o uso de agentes cerumenolíticos ou amaciantes do cerume, irrigação e remoção manual com a utilização de instrumentos médicos. Agentes cerumenolíticos são compostos tópicos que podem ser aplicados diretamente no canal auditivo, normalmente administrados em forma de gota ou spray, com o objetivo de amolecer a rolha de cerume, visando auxiliar na expulsão natural ou remoção manual, e que são utilizados no tratamento e na prevenção do cerume impactado. Portanto, o modo de ação pretendido para os agentes cerumenolíticos é o de dissolver ou amolecer a cera o suficiente para permitir a expulsão natural ou facilitar a remoção mecânica.

A trolamina, ingrediente ativo do produto Cerumin, é um composto químico orgânico utilizado na indústria farmacêutica, química e cosmética. Os dados do Programa de Registro de Cosméticos Voluntários obtidos da *Food and Drug Administration* (FDA), em 2011, indicaram que a trolamina era usada em 3.756 formulações; sendo 3.034 formulações sem enxágue e 3.106 formulações que envolvem exposição dérmica. De acordo com pesquisa conduzida pelo *Personal Care Products Council*, a substância é usada em concentrações de 0,0002% a 19%.

No que tange ao mecanismo de ação do produto, salienta o Comep que é consenso que a trolamina não atinge seu efeito terapêutico no corpo humano utilizando mecanismos de ação farmacológico, imunológico ou metabólico. Assim, para as substâncias ativas presentes em formulações de produtos que não utilizam tais mecanismos de ação, são propostos dois novos tipos, a saber: i) físico; e ii) químico.

No âmbito da Anvisa, foi estabelecido o entendimento de que produtos sujeitos à vigilância sanitária contendo substâncias que agem por meio de ação química deverão ser

enquadrados como medicamento, enquanto aqueles que agem por ação física deverão ser enquadrados como produto para saúde.

De acordo com a requerente, o produto Cerumin® age por meio de reação de saponificação (reação química que facilita a solubilização) com o cerume antes da remoção mecânica. Portanto, fica direcionado o enquadramento do produto para a categoria de medicamento, uma vez que é utilizado mecanismo de ação químico para alcançar o efeito terapêutico principal no corpo humano, ao clivar os ésteres que compõem a cera alojada no canal auditivo do paciente por meio de reação química de saponificação.

Com relação aos riscos sanitários e segurança do paciente, lembra o Comep que uma das premissas comuns a toda a legislação sanitária é a garantia de que os produtos colocados no mercado são seguros, ou seja, não comprometam o estado clínico nem a segurança dos pacientes ou eventualmente de terceiros, e apresentam eficácia compatível com as suas alegações. Nesse sentido, assevera que a instilação de agentes cerumenolíticos pode resultar em desconforto, perda auditiva transitória, tontura e irritação da pele, e que seu uso deve ser evitado em pacientes com infecções ativas do canal auditivo. O risco de reação cutânea local em resposta a um cerumenolítico parece ser menor com soluções não orgânicas, como solução salina. Ademais, quando o uso de agentes cerumenolíticos é limitado a pacientes com membranas timpânicas intactas, sem dermatite ativa ou infecção do canal auditivo, as reações adversas dos cerumenolíticos são menores e raras.

No que tange ao produto Cerumin®, dados de farmacovigilância fornecidos pela empresa Novartis Biociência S.A. apontaram para um baixíssimo número de casos de ineficácia terapêutica e eventos adversos relatados sobre o produto.

Adicionalmente, de acordo com a literatura, a trolamina é segura para uso em formulações cosméticas, quando planejadas para uso breve e descontinuado, seguido de enxágue completo da superfície da pele, e quanto utilizada em produtos destinados ao contato prolongado com a pele, a concentração de dietanolamina não deve ultrapassar 5%. Ademais, a trolamina, em concentrações de uso cosmético, não foi fototóxica ou fotoalergênica em estudos realizados com humanos.

No cenário internacional, o Comep destacou que nos Estados Unidos vários agentes cerumenolíticos contêm peróxido de carbamida (6,5%) em um veículo de glicerina anidra, conforme definido em monografia da FDA, tratando-se de medicamentos isentos de prescrição médica. Ressaltou que outro produto disponível é o Cerumenex® Eardrops, que é um medicamento sob prescrição médica contendo oleato-condensado de polipeptídeo de trietanolamina (10%).

Quanto ao cenário nacional, destaca o Comep que há outros agentes cerumenolíticos em comercialização no Brasil, a saber:

- Aceratum® (peróxido de carbamida) 100 mg/mL solução otológica

Laboratório: Celleria Farmacêutica S.A

Categoria Regulatória: medicamento similar

Classe terapêutica: medicamentos ativos na secreção gordurosa

Indicação: destinado a facilitar a remoção de cerume impactado no conduto auditivo externo.

Auris sedina® (18,6 mg de fenol + 1,3 mg de mentol) solução otológica

- Laboratório: Laboratórios Osório de Moraes Ltda

Categoria Regulatória: medicamento novo

Classe terapêutica: removedores de secreção do conduto auditivo externo
Indicação: destinado ao tratamento de otalgia e remoção da secreção do conduto auditivo externo.

Destacou o Comep que a participação no mercado farmacêutico nacional do Cerumin®, entre julho de 2019 e julho de 2020, correspondeu a uma média de unidades comercializadas mensal de 72% (n = 252.005) do total de unidades comercializadas (n = 349.867), que incluíram os medicamentos Aceratum® (21,6%) e Auris sedina® (6,4%)

2. **Análise**

Inicialmente, vale salientar que o adequado enquadramento de produtos fronteira visa, sobretudo, garantir um alto nível de proteção do paciente e, ao mesmo tempo, melhorar a livre circulação desses produtos no mercado nacional e internacional, contribuindo, assim, para uma convergência regulatória.

A análise do Comep foi baseada, principalmente, nos critérios de (re)enquadramento de produtos fronteira, abaixo transcritos:

- Critério 1: Alegações terapêuticas feitas ao produto pela empresa;
- Critério 2: Indicação de uso a que se destina o produto, prevista pelo fabricante/importador devidamente fundamentada por dados clínico-científicos;
- Critério 3: Conformidade com a definição prevista no conjunto de atos normativos vigente;
- Critério 4: Mecanismo de ação do produto pelo qual é alcançado o principal efeito pretendido no corpo humano;
- Critério 5: Extensão da distribuição/dispensação do produto; e
- Critério 6: Existência de produtos similares licenciados no mercado nacional e/ ou internacional.

Quanto ao critério 1, o produto Cerumin® apresenta alegação terapêutica que busca tratar o cerume impactado, problema de saúde considerado uma doença do ouvido externo, conforme classificação na CID-10 (H16.2). Já a indicação de uso pretendido do Cerumin® envolve a remoção da rolha de cerume impactada no canal auditivo externo (critério 2). Como exposto no relatório, conforme a legislação sanitária vigente, produtos para a saúde e medicamentos são as únicas categorias de produtos regulamentados pela Anvisa para as quais se permite reivindicar alegações terapêuticas (critério 3).

Como também abordado no relatório do presente voto, o modo de ação pretendido para os agentes cerumenolíticos envolve a dissolução ou amolecimento da cera, de maneira a permitir a expulsão natural ou facilitar a remoção mecânica. A substância ativa trolamina apresenta ação saponificante de gorduras, que culmina na remoção da rolha de cerume no ouvido. Com base nessas evidências, entre outras apontadas pelo Comep, tudo indica que o Cerumin® utiliza mecanismo de ação químico para alcançar o efeito terapêutico no corpo humano, ao clivar os ésteres que compõem a cera alojada no canal auditivo do paciente, por meio de reação química de saponificação (critério 4). Regra geral, conforme mencionado anteriormente, o mecanismo de ação químico direcionará o enquadramento do produto para a categoria de medicamento.

No que tange à extensão da distribuição/dispensação dos agentes

cerumenolíticos (critério 5), salienta o Comep que o produto envolve principalmente o uso doméstico pelos pacientes, não sendo um produto de uso exclusivo em serviços de saúde.

Com relação ao critério 6, reitera-se que, nos Estados Unidos, alguns medicamentos destinados ao tratamento do cerume impactado são comercializados sob prescrição (Cerumenex®, à base de trolamina) enquanto outros são dispensados. Neste último caso, tal tipo de comercialização permite inferir que os riscos associados a agentes cerumenolíticos não carecem de maior controle por parte das autoridades de saúde. No Brasil, agentes cerumenolíticos, tais como os produtos Cerumin®, Aceratum® e Auris sedina® são regularizados na categoria de medicamentos na Anvisa.

Dessa maneira, a proposição recomendatória do Comep foi de que o produto Cerumin® e outros produtos à base de trolamina fossem enquadrados na categoria de “Medicamento”, quando indicados para tratar cerume impactado, para fins de regularização sanitária nesta Anvisa.

Diante de tudo que fora relatado e da análise fundamentada realizada pelo Comep, entendo que a recomendação proposta pelo Comitê deve ser acatada por esta Diretoria Colegiada.

Adicionalmente, uma vez superada a questão do enquadramento do produto Cerumin® e outros produtos à base de trolamina na categoria de “Medicamento”, apresento alguns apontamentos adicionais a respeito da regularização do produto em tal categoria, considerando as justificativas apresentadas pela requerente, bem assim os elementos trazidos na análise realizada pelo Comep.

Nessa esteira, deve-se salientar que em 2019 o enquadramento do produto Cerumin® fora avaliado pelo Comep^[1]. Ocorre que, naquela ocasião o pleito não foi submetido à deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa, posto que houve um entendimento entre as áreas de que o produto deveria ser enquadrado como medicamento, bem assim o fato de que ele já estava registrado naquela categoria. Contudo, é importante destacar as manifestações técnicas exaradas naquele processo.

A Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinamizados e Gases Medicinais (GMESP/GGMED) entendeu que o produto Cerumin® não poderia ser incluído na lista dos medicamentos de notificação simplificada, por não atender todos os critérios necessários^[2].

A Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança (GESEF/GGMED)^[3], por sua vez, destacou as disposições da RDC nº 200, de 2017, que prevê em seu artigo 25 que Medicamento Novo é aquele com Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) novo no país, e salientou que o produto Cerumin estava regularizado naquela categoria^[4]. Por este motivo, asseverou a área que o produto a ser registrado, também denominado pela empresa como Cerumin, mas contendo somente o princípio ativo não inédito trolamina, não se enquadraria como Medicamento Novo. Portanto, caso mantida a categorização de tais produtos como medicamentos sintéticos não passíveis de notificação simplificada, o produto Cerumin seria enquadrado como “Medicamento com Mesmo IFA de Medicamento Novo já Registrado”. A área ressaltou, por fim, que o enquadramento proposto tinha como finalidade a coerência regulatória, considerando que o produto Cerumin, contendo os ingredientes ativos trolamina e hidroxiquinolina, já estava registrado na Anvisa como Medicamento Novo. A área ponderou que, caso a GGMED entendesse adequado, **poderia haver reenquadramento de todos os medicamentos da categoria terapêutica Removedores de Secreção do Conduto Auditivo Externo para medicamentos de notificação simplificada, por serem considerados medicamentos de baixo risco.**

Em sua manifestação, a GGMED reiterou o exposto pela GESEF e informou que o posicionamento da área era de que produtos à base de trolamina com ação de removedores de secreção do conduto auditivo poderão ser enquadrados como medicamento^[5]. Não trouxe, contudo, avaliação sobre a proposta da GESEF de reenquadramento do produto como medicamento de notificação simplificada.

Como repisado no presente voto, o produto Cerumin® está regularizado nesta Anvisa desde o ano de 1949, possui perfil de segurança bem estabelecido e conta com número bastante reduzido de casos de ineficácia terapêutica e eventos adversos relatados, conforme os dados de farmacovigilância fornecidos pela empresa detentora do registro.

O baixo risco do produto fora devidamente apontado pela GESEF/GGMED, quando da análise do primeiro pleito apresentado pela empresa detentora do registro. Nesse sentido, destacam-se as disposições da RDC nº 199, de 2006, que estabelece o marco regulatório para medicamentos de notificação simplificada, cuja definição segue abaixo transcrita:

MEDICAMENTO DE NOTIFICAÇÃO SIMPLIFICADA - produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa ou paliativa na qual existe baixo risco de que seu uso ou exposição possa causar conseqüências e ou agravos à saúde quando observada todas as características de uso e de qualidade descritas no Anexo I desta Resolução.

Observa-se, ainda, conforme documento publicado no portal da Anvisa intitulado “Razões para não inclusão e exclusões na lista de medicamentos de baixo risco sujeitos a notificação (LMN)”^[6], que um produto em solução à base de trolamina não fora enquadrado naquela categoria por não se enquadrar na definição de medicamento, não sendo passível de regularização como medicamento de notificação simplificada.

Portanto, uma vez superado o enquadramento do produto como medicamento, **entendo que deve a GGMED avaliar a possibilidade de enquadramento desse e de outros produtos da categoria terapêutica “Removedores de Secreção do Conduto Auditivo Externo” como medicamento de notificação simplificada, conforme sugerido pela GESEF/GGMED.**

Saliento, ainda, que a Diretoria Colegiada da Anvisa deliberou solicitações excepcionais apresentadas por empresas que atuam no setor farmacêutico, relacionadas a diferentes situações que não encontravam respaldo nos normativos vigentes, mas que foram avaliadas, sobretudo, considerando o princípio da razoabilidade^[7].

Assim, além da análise que irá avaliar o possível reenquadramento do produto como medicamento de notificação simplificada, destaco, ainda, que deve haver a possibilidade de que a empresa apresente dados clínicos de literatura científica para fins de comprovação de eficácia e segurança do produto. Obviamente, tal avaliação dependeria da submissão de tal solicitação excepcional pela empresa, da análise pela área técnica e respectiva diretoria relatora e, por fim, a suficiência e adequabilidade dos dados somente serão avaliadas caso a excepcionalidade seja aprovada e por ocasião da análise da petição pela área técnica.

Ademais, atualmente encontra-se em curso a revisão da RDC nº 200, de 2017, que estabelece os requisitos mínimos para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, na qual estão sendo discutidas questões relacionadas à aceitação regulatória de dados publicados na literatura científica para fins de comprovação de eficácia e segurança.

3. Voto

Considerando a avaliação técnica realizada, acompanho o entendimento do Comep e voto pelo enquadramento do produto Cerumin® e outros produtos à base de trolamina na categoria de medicamento, quando indicados para tratar cerume impactado.

Considerando o baixo risco do produto, o princípio da razoabilidade e, sobretudo, as manifestações técnicas exaradas sobre o produto, voto, ainda, que a GGMed avalie a possibilidade de enquadramento desse e de outros produtos da categoria terapêutica “Removedores de Secreção do Conduto Auditivo Externo” como medicamento de notificação simplificada.

É o que submeto à deliberação desta Diretoria Colegiada.

[1] Processo SEI nº 25351.938397/2018-92

[2] Despacho nº 78/2018/SEI/GMESP/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 0433871)

[3] Nota Técnica nº 39/2018/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 0438710)

[4] Registros número 1006811160011 e 1006811160021

[5] Parecer nº 1/2019/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 0580998)

[6] Disponível em: file:///V:/Relat%C3%B3rios%20e%20Votos/2021/medicamentos-notificados-motivacao-para-exclusao-e-nao-inclusao-2020.pdf

[7] Circuitos Deliberativos – CD/DN 788/2020, 831/2020, 849/2020, 932/2020



Documento assinado eletronicamente por **Cristiane Rose Jourdan Gomes, Diretor**, em 26/01/2021, às 12:40, 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 **1306441** e o código CRC **3E7FB168**.