

## **VOTO Nº 220/2023/SEI/DIRE3/ANVISA**

Processo nº 25351.936368/2022-72

Expediente nº [1222569/23-0](#)

Analisa solicitação de enquadramento do produto Papilocare Gel Vaginal da empresa Única Suporte Científico e Regulatório e ProCare Health.

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

Relator: [Daniel Meireles Fernandes Pereira](#)

### **1. Relatório**

Trata de solicitação de enquadramento do produto Papilocare Gel Vaginal, da empresa Única Suporte Científico e Regulatório e ProCare Health, para fins de regularização sanitária na Anvisa.

A instrução processual teve início com Ata de Reunião realizada, em 11 de novembro de 2022, com a participação de representantes da empresa, da Terceira Diretoria da Anvisa e da Gerencia Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS) 2185935.

Durante a referida reunião a empresa apresentou breve relato das tratativas realizadas com a Anvisa, até aquele momento, em busca da definição quanto ao enquadramento do produto. Conforme relato da empresa as tratativas com a Agência tiveram início em 21 de maio de 2021, quando endereçou consulta a GGTPS solicitando o enquadramento do produto Papilocare Gel Vaginal na categoria de Produtos para Saúde. A empresa relata que, em 31 de maio de 2021, foi recebida comunicação informando o enquadramento do produto como medicamento, tendo em vista a ação farmacológica dos extratos vegetais. Relata ainda que entraram com recurso pedindo reconsideração dessa decisão, e que, em 13 de julho de 2021, foi recebida resposta reiterando o posicionamento tendo em vista a ação farmacológica do produto. Em 14 de abril de 2022, informa a empresa, que foram apresentados mais detalhes sobre o produto, tendo sido recebida uma última manifestação da GGTPS, em 29 abril de 2022, por meio da qual reiterou-se a posição quanto ao enquadramento do produto como

medicamento.

Em 21 de dezembro de 2022, em decorrência da reunião realizada com o então Diretor Diretor Alex Campo, a Terceira Diretoria encaminhou despacho 2188264, por meio do qual encaminhou o processo à análise e manifestação da Gerencia Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS) e da Gerencia Geral de Medicamentos (GGMED).

Em decorrência de dúvidas acerca da função dos fitoterápicos presentes na formulação do produto Papilocare, foram realizadas diligências a empresa para o fornecimento de informações necessárias a análise quanto ao posicionamento em relação ao enquadramento para fins de regularização sanitária do produto na Anvisa 2214879 e 2309096.

Em 20 de abril de 2023, após o recebimento de novas informações, a Terceira Diretoria novamente encaminhou o processo à análise e manifestação da GGTPS e da GGMED 2351762 e 2351872.

Em 27 de abril de 2023, a GGTPS manifestou o entendimento de que o produto em questão não se enquadra como dispositivo médico 2359589, mantendo o entendimento exarado por meio da Nota técnica nº 4/2021/SEI/CPRO/GGTPS/DIRE3/ANVISA 2359586.

Em 19 de maio de 2023, a GGMED manifestou o entendimento de que o enquadramento do produto como medicamento não é adequado 2353137.

Em 16 de junho de 2023, diante da divergência de entendimento entre as áreas técnicas, a Terceira Diretoria encaminhou, ao Comitê de Enquadramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária (Comep), pedido de avaliação de enquadramento do produto Papilocare Gel Vaginal 2432811.

No mesmo dia 16 de junho, a Terceira Diretoria também enviou ofício à empresa informando que o processo fora remetido à avaliação do COMEP o qual emitirá parecer par subsidiar a Diretoria Colegiada no enquadramento do produto em comento para fins de regularização sanitária.

Em 28 de setembro de 2023, já sob a minha gestão à frente da Terceira Diretoria, foi solicitada informação sobre o status de andamento da avaliação no âmbito do Comitê e a previsão de conclusão da análise 2605243.

Em 30 de setembro de 2023, o COMEP solicitou que o processo fosse instruído com o Formulário de Encaminhamento de Demanda ao COMEP 2510974 e 2609380.

Em 18 de outubro de 2023, as áreas técnicas envolvidas aportaram aos autos o Formulário de Encaminhamento de Demanda ao COMEP 2610857.

Em 19 de outubro de 2023, questionou-se o COMEP acerca da previsão para conclusão da análise 2636469.

Em 21 de outubro de 2023, aquele Comitê informou que somente poderá dar o devido tratamento ao caso após a

conclusão do tratamento de outros três processos de enquadramento que estão em análise pelo Comitê 2641209.

Ao presente processo foram aportados os seguintes documentos:

- a) apresentação Power Point 2185931;
- b) resumo dos temas discutidos e perguntas abordadas durante a reunião com Anvisa 2185917;
- c) Global Market History 2185927;
- d) Certificado de Boas Práticas emitido pelo MDSAP 2188261;
- e) mensagens eletrônicas com esclarecimentos sobre o papel do Extrato de Neem, Centella asiática e Coriolus versicolor na formulação do produto Papilocare 2259137 e 2259144;
- f) artigos relacionados aos fitoterápicos presentes na formulação do produto Papilocare 2259147, 2259151, 2259196, e 2259209;
- g) mensagem eletrônica com racional técnico acerca da presença do componente Coriolus versicolor na formulação do produto Papilocare 2351690;
- h) artigos relacionados ao componente Coriolus versicolor 2351737, 2351744, e 2351752;
- i) mensagem eletrônica da empresa sobre o envio do assunto ao COMEP 2456640;
- j) apresentação Power Point 2475198;
- k) página sobre o produto no site da empresa 2613700;
- l) página da internet com notícia veiculada sobre o lançamento do produto 2613709

É o relatório.

## 2. **Análise**

Cumpr-me esclarecer, inicialmente, que o início das tratativas da empresa interessada com esta Anvisa, com a finalidade de entender o enquadramento do produto Papilocare Gel Vaginal, datam de maio de 2021, quando, no âmbito do processo 25351.915096/2021-96, aquela protocolou carta à esta Agência com o intuito de buscar orientação acerca do enquadramento do produto. Desde então, conforme consta do breve relatório apresentado neste voto, seguiram-se inúmeras interações para coleta de informações, que foram analisadas pelas áreas técnicas envolvidas, e que culminaram com o envio da matéria à avaliação do Comitê de Enquadramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária (COMEP), tendo em vista a difícil distinção do produto como medicamento ou dispositivo médico, em função de suas características técnicas que incluem

composição, local de aplicação, e mecanismo de ação.

Considerando as evidências trazidas aos autos, as quais no meu entendimento já permitem o posicionamento desta Anvisa acerca da adequada designação de uma via regulatória específica para enquadramento do produto, entendo supérfluo, neste caso, o parecer do COMEP, tendo em vista que pouco agregaria ao processo decisório do caso. Assim, ante ao prazo decorrido desde o pleito da empresa acerca do enquadramento do produto, aproximadamente 31 meses, e com base nas informações constantes do presente processo, de maneira diligente, apresento à esta Diretoria Colegiada a presente proposta de enquadramento, nos termos deste voto.

Antes de adentrar especificamente no mérito da análise de enquadramento do entendo necessário e relevante fazer algumas considerações acerca dos produtos fronteiras, que por definição são aqueles produtos difíceis de distinguir como medicamento, dispositivo médico, cosmético, alimento, entre outras categorias, em função de suas características técnicas que incluem composição, local de aplicação/uso, apresentação e mecanismo de ação. Esses produtos são chamados de produtos fronteira até que seu enquadramento seja decidido pela Anvisa, resultando na designação de uma via regulatória específica.

A atuação da Anvisa no enquadramento dos produtos fronteira é essencial para determinar o enquadramento regulatório correto, porque uma decisão equivocada poderá levar a custos mais elevados e a um caminho mais difícil para o acesso da população ao produto sob análise. Neste sentido, desde meados de outubro de 2015, a Anvisa criou o comitê de caráter consultivo, atualmente designado como de Comitê de Enquadramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária (COMEP), com o objetivo de subsidiar sua Diretoria Colegiada no enquadramento de produtos sujeitos à vigilância sanitária (produtos fronteira). O COMEP é composto por representantes de áreas técnicas envolvidas no processo de registro, fiscalização, melhoria da qualidade regulatória e monitoramento dos produtos sujeitos à vigilância sanitária.

Atualmente, os normativos em vigência que disciplinam a atuação do COMEP no enquadramento de produtos sujeitos à vigilância sanitária são: i) a Portaria nº 1.354, de 4 de julho de 2016, que dispõe sobre a criação e composição do COMEP e demais providências a ele relacionadas; ii) a Portaria nº 1.744, de 12 de setembro de 2016, que dispõe sobre o Regimento do COMEP e demais providências a ele relacionadas; e iii) a Portaria nº 180, de 18 de fevereiro de 2020, que designa nominalmente os representantes do COMEP por área técnica da Anvisa prevista na Portaria nº 1.354/2016.

Conforme estabelecido no Art. 5º da Portaria nº 1.744/2016, compete ao COMEP:

- I - Recepcionar demandas oriundas das áreas técnicas relativas ao enquadramento de produtos sujeitos à vigilância sanitária, para fins de regularização sanitária, desde que corretamente

instruídas;

II - Debater o enquadramento, com base em evidências e no marco regulatório vigente, para fins de regularização sanitária, de produtos submetidos à sua apreciação;

III - Emitir parecer quanto ao enquadramento para fins de regularização sanitária ou quanto à não sujeição do produto à vigilância sanitária;

IV - Elaborar guias ao setor produtivo sobre o enquadramento de produtos sujeitos à vigilância sanitária, para fins de regularização sanitária; e

V - Sugerir à DICOL alterações no marco regulatório vigente da ANVISA quando da identificação de demanda que não possa ser enquadrada.

Ainda que os referidos normativos estejam um pouco desatualizados, especificamente no que se refere a composição do COMEP e aos representantes designados, importa destacar que o COMEP segue como instância consultiva instituída, para oferta de subsídios à Diretoria Colegiada no enquadramento de produtos fronteira.

Assim, embora no caso em análise, esta Terceira Diretoria tenha considerado dispensável o parecer do COMEP para tomada de decisão, a avaliação que resultou na proposta ora apresentada buscou seguir os critérios técnicos de enquadramento de produtos fronteira, estabelecidos na Nota Técnica nº 1/2021/SEI/COMEP/ANVISA.

## **2.1. Da avaliação do produto Papilocare Gel Vaginal**

É necessário esclarecer que os critérios técnicos definidos na Nota Técnica nº 1/2021/SEI/COMEP/ANVISA são relevantes para estabelecer o enquadramento de produtos sujeitos à vigilância sanitária, mas não impõem que eles sejam determinantes do enquadramento em um caso individual. Nesta direção, entende-se que a Anvisa deve avaliar as circunstâncias individuais e únicas de cada caso para determinar o enquadramento em uma das categorias de produtos prevista em legislação sanitária.

Conforme destaca a Nota Técnica nº 1/2021/SEI/COMEP/ANVISA, nem sempre todos os critérios serão necessários para decidir sobre a categoria em que o produto deverá ser enquadrado. Em alguns casos, um único critério pode ser determinante para o enquadramento do produto para fins de regularização sanitária na Anvisa. Em outros, critérios combinados poderão ser chaves para essa tomada de decisão. Nessa mesma lógica, em alguns casos, uma única evidência pode ser determinante para fundamentar um critério de enquadramento. Em outros, evidências combinadas poderão ser necessárias para esse embasamento técnico.

Assim, para o caso em análise cuja dúvida é enquadramento como dispositivos médicos ou medicamentos, entendo que o mecanismo de ação do produto pelo qual é alcançado o principal efeito pretendido no corpo humano e as definições de meios farmacológico, imunológico e metabólico são especialmente importantes para a delimitação regulatória. Nesta perspectiva apresento a seguir a avaliação do produto Papilocare Gel Vaginal sob a perspectivas dos critérios de maior relevância para a tomada de decisão quanto ao devido enquadramento do produto.

### **2.1.1. Categoria do produto peticionado pela empresa**

A empresa solicita regularização como Produto para Saúde, se enquadrando como Produto Médico Classe II.

### **2.1.2. Alegação terapêutica**

É qualquer declaração, representação, desenho ou informação expressa ou implícita feita para um produto em relação às suas indicações, benefícios ou ações destinadas à: i) prevenir, diagnosticar, monitorar, aliviar, tratar uma doença; ou ii) diagnosticar, monitorar, tratar ou reparar uma lesão ou deficiência; ou investigar, substituir, alterar partes da anatomia humana ou de um processo ou estado fisiológico ou patológico; ou iii) dar suporte ou sustentar a vida; ou iv) influenciar, controlar ou apoiar a concepção; ou v) fornecer informações por meio de exame in vitro de amostras provenientes do corpo humano, incluindo doações de órgãos e tecidos.

De acordo com o Formulário 2610857 o produto possui as seguintes alegações de uso:

Gel vaginal reepitalizante para a prevenção e tratamento adjuvante das lesões na mucosa cervico vaginal provocadas pelo VPH. Regulador da flora vaginal. Gel formador de barreira protetora da mucosa vaginal.

- Controlar e auxiliar na reepitelização da zona de transformação cervical para prevenir o risco de lesões (LSIL) provocadas pelo VPH
- Tratamento coadjuvante das lesões intra epiteliais causadas pelo VPH
- Reparador e auxiliar na reepitelização das lesões da mucosa cervico-vaginal
- No tratamento do ressecamento da mucosa cervico-vaginal
- Regulador da microbiota vaginal
- Melhorar a saúde vaginal
- Criar condições para rápida recuperação das lesões causadas pela agressão ao coçar
- Formador de película protetora que reduz rapidamente as dores, criando condições adequadas para favorecer o processo natural de reepitelização.

### **2.1.3. Principal uso pretendido e Mecanismo de ação do produto**

Nos termos da Nota Técnica nº 1/2021/SEI/COMEP/ANVISA, o mecanismo, ou meio de ação, é o meio pelo qual um produto atinge o efeito pretendido no corpo humano. A Anvisa considera ao menos cinco tipos de mecanismos de ação: farmacológico, imunológico, metabólico, químico e físico.

De acordo com a empresa 2185931, o produto Papilocare gel vaginal atua formando um gel mucoadesivo que cria um filme sobre a mucosa vaginal (efeito barreira), protegendo-a das agressões externas e auxiliando no seu processo normal de reepitelização, indicado para: prevenir o risco de lesões induzidas pelo HPV, ajudar na recuperação da mucosa com lesões intraepiteliais de baixo grau, induzidas pelo HPV (vaginal e cervical) e reequilibrar a microbiota vaginal.

Conforme indicado no Formulário de encaminhamento de demanda ao Comitê de Enquadramento de Produtos 2610857, o mecanismo de ação do produto foi descrito da seguinte forma:

Papilocare® é um gel que atua mediante a formação de uma película protetora sobre a mucosa cervical, criando uma barreira defensiva para prevenir o risco de integração do HPV. Deste modo, por uma parte, se impede a integração do HPV, prevenindo a formação de novas lesões, e por outra, atua como coadjuvante na reepitalização das lesões já produzidas. Além de estimular a restauração da microbiota vaginal.

A empresa declara 2185931 que a função principal do produto é o efeito barreira. Conforme alegado pela empresa Papilocare não tem ação farmacológica, metabólica ou imunológica. Sua ação é exercida com um efeito mecânico (efeito barreira).

#### 2.1.4. **Composição do produto**

Conforme consta do formulário 2610857 o produto possui a seguinte composição:

Bioecolia Alpha-Beta-Glucan (Prebiotic) - 0,5 % - prebiótico  
Extrapone Neem (Neem Extract + Aqua + Glycerin) - 1% - emoliente  
Actipone Coriolus (Coriolus Extract+ Water+ Glycerin) - 1% - emoliente  
Centella Asiatica Phytosome - 0,1 % - calmante  
Aloe Vera 200:1 - 0,005 % - hidratante  
Vegetal Glycerin - 8% - controlador da viscosidade  
Propanediol - 6 % - controlador da viscosidade  
Nio-Glucan (Beta-glucan + Magnolol + Honokiol) - 3% - emoliente  
Nio-Oligo HA (Hyaluronic Acid + Kaempherol + Magnolol + Honokiol) - 2% - hidratante  
Natrosol 250 HHR-PC (Hydroxyethylcellulose) - 1,1 % - formador de gel  
Microcare SB (Potassium Sorbate + Sodium Benzoate) - 1% - conservante

Jaguar HP 105 (Hydroxypropyl Guar) - 0,25 % - formador de gel

Lactic Acid 90% L - 0,09888 - regularizador de pH da formulação

Deionized Water - 75,84612 % - solvente

De acordo com a empresa 2185931, o gel vaginal Papilocare é formulado com ingredientes, tendo cada um uma função específica na formulação do produto. Com base em sua ação principal, os ingredientes podem ser classificados da seguinte forma: i) Ingredientes necessários para produzir uma formulação em gel, capaz de criar um filme que permanece na mucosa vaginal pelo tempo pretendido, e que são responsáveis pelo principal modo de ação (efeito barreira): hidroxietilcelulose, hidroxipropil guar e água; ii) Ingredientes com propriedades hidratantes e reepitelizantes que complementam o efeito barreira: ácido hialurônico, beta-glucano, prebiótico (Bio-Ecolia), Centella asiatica, Aloe vera, extrato de coriolus e extrato de nim.; e iii) Ingredientes necessários para fins tecnológicos para garantir uma formulação de alta qualidade, como conservantes (sorbato de potássio e benzoato de sódio) e regulador de pH (ácido láctico).

Acerca dos ingredientes indicados como ativos na composição do produto, a empresa informou que 2259137:

Extrato de folha de Azadirachta indica

O extrato de folha de Neem (extrato de folha de Azadirachta indica) foi escolhido para fazer parte da formulação Papilocare® Vaginal Gel por suas propriedades emolientes. O Neem é incorporado através do ingrediente Extrapone Neem, que é incorporado na formulação a 1%, que também contém 1% de extrato de neem, que equivale a 0,3mg por dose de 3ml de Papilocare® Vaginal Gel. De acordo com o inventário de ingredientes cosméticos da Comissão Europeia, atribui-se a este ingrediente a ação condicionante da pele (emoliente), razão pela qual serve para cuidar da pele e mantê-la em bom estado. Este extrato vegetal é considerado para usos múltiplos e possui um perfil de segurança toxicológica conhecido. Também são conhecidos seus efeitos dermatológicos/cosméticos, como prevenção de dermatites ou auxílio no tratamento de feridas e cicatrizes (Baby, A.R. et al) .

Centelha asiática

A Centella asiática está incluída no Gel Vaginal Papilocare® na forma de fitossomas, na concentração de 0,1%, o que equivale a 3 mg por dose de Papilocare® Vaginal Gel. Da mesma forma, a Centella asiática está incluída no Cosing (Inventário de Ingredientes Cosméticos da Comissão Europeia, definindo a terminologia INCI) com função de protetor e condicionador da pele. A Centella asiática é comumente usada em cosméticos como condicionador (emoliente) e calmante da pele, além de melhorar a hidratação. Em um estudo, Milani M et al<sup>2</sup> avaliaram como um gel formulado com glicerina, ácido hialurônico e gotu kola (três componentes do Gel Vaginal Papilocare®) é capaz de hidratar a pele. Os resultados deste estudo são bastante satisfatórios, chegando a um aumento de 59% na hidratação uma hora após a aplicação. Também é

amplamente conhecido que o extrato de *Centella asiática* desempenha um papel na regeneração e cicatrização da mucosa por atuar nos fibroblastos e na matriz extracelular (reparação de erosões da mucosa), conforme confirmado pelo estudo de Lu L et al.<sup>3</sup> . Em estudo previamente apresentado à ANVISA (Ratz-Lyko A et al)<sup>4</sup> foi demonstrado como formulações com *Centella asiática* são capazes de aumentar a hidratação da pele a longo prazo em até 25%. Esses efeitos descritos contribuem diretamente para a reepitelização das feridas causadas pelo HPV, agregando importante atributo ao Gel Vaginal Palilocare®.

#### Coriolus versicolor

*Coriolus versicolor* é incorporado ao Gel Vaginal Papilocare® como *Actipone coriolus*, na concentração de 1%. Este ingrediente contém 5% de extrato de *Coriolus*, o que equivale a 1,5mg de extrato por dose de 3ml de Papilocare®. O extrato de *Coriolus* também é descrito no inventário de ingredientes cosméticos da Comissão Européia, atribuindo-lhe propriedades hidratantes, por isso sua função é atuar como uma barreira protetora para a pele, evitando a perda de água do tecido. Em um estudo histopatológico realizado por Yasrebi, N et al.<sup>5</sup> algumas nanofibras criadas a partir de *Coriolus versicolor* foram avaliadas e foi determinado que elas aceleram o processo de cicatrização de feridas em comparação com outras amostras, com 95% das feridas cicatrizadas em 14 dias.

A empresa alega que, como o principal objetivo do produto é criar um efeito de barreira capaz de impedir a formação de novas lesões causadas pelo HPV, além de favorecer a cicatrização daquelas já existentes, a presença desses componentes é coerente com a aplicação do produto e contribui para a obtenção dos objetivos definidos para o uso do produto. Declara que esses três ingredientes contribuem para a hidratação e, portanto, para a reepitelização das lesões. Afirma ainda que nenhuma das ações descritas tem um princípio de funcionamento baseado em ações farmacológicas, imunológicas ou metabólicas 2259137.

Diante da documentação apresentada pela empresa, a GGMED manifestou o entendimento 2297555 de que há evidências do uso dos insumos (Extrato de folha de *Azadirachta indica*, Centelha asiática e extrato de *Coriolus*) no setor de cosméticos com finalidade emoliente e calmante. Contudo, aquela área técnica destacou que o estudo de “*D. Gincheva, et al. Effect of combined therapy polyhexamethylene biguanide and Coriolus- MRL on human papilloma virus (HPV) cervical and vulvar-related lesions. Medical Center Clinical Institute for Reproductive Medicine, Pleven, Bulgaria, 2020*” traz evidências da ação do fungo *Coriolus versicolor* contra o papilomavírus (HPV).

Neste sentido, destacou a GGMED que é notório que a mesma substância pode ter indicações diferentes, a depender da dose. Assim, é possível que insumos à base do fungo *Coriolus versicolor* possuam ação emoliente e/ou antiviral conforme a dose. Desta forma, tendo em vista que este ponto não foi

considerado na documentação apresentada pela empresa, aquela área técnica solicitou que a empresa apresentasse informações complementares que pudessem determinar de maneira inequívoca o mecanismo de ação do produto.

Diante desse pedido de esclarecimentos, a empresa informou que 2351690:

No estudo referido na pergunta ("D. Gincheva, et al. Efeito da terapia combinada de polihexametileno biguanida e Coriolus-MRL em lesões cervicais e vulvares relacionadas ao papilomavírus humano (HPV). Centro Médico Instituto Clínico de Medicina Reprodutiva, Pleven, Bulgária, 2020") (1), o produto em estudo é um suplemento alimentar, cujo nome comercial é CORIOLUS-MRL (fabricante legal: Mycology Research Laboratories Ltd, Luton, Bedfordshire, Reino Unido).

O produto CORIOLUS-MRL é apresentado comercialmente em comprimidos com 500 mg de biomassa (*Coriolus versicolor*) cada. A suplementação diária recomendada é de 3-6 comprimidos por dia. No estudo acima mencionado, 2 comprimidos foram administrados 3 vezes ao dia durante 6 meses. Isso pressupõe uma dose diária de 3 g por dia de *Coriolus versicolor* por via oral. O mecanismo de ação do produto *Coriolus-MRL* tem sido considerado imunomodulador e antitumoral.(2)

Embora seja a mesma substância - o extrato de *Coriolus versicolor* - no caso do produto Papilocare Vaginal Gel, a concentração na dose diária e a administração não são as mesmas. Este é um dado fundamental para poder identificar o mecanismo de ação atribuído ao produto e à substância em particular.

*Coriolus versicolor* é incorporado ao Gel Vaginal Papilocare como Actipone coriolus, na concentração de 1%. Este ingrediente contém 5% de extrato de *Coriolus*, o que equivale a 1,5mg de extrato por dose de 3ml de Papilocare Vaginal Gel.

Além disso, é importante ressaltar que o produto Papilocare Vaginal Gel é apresentado na forma de gel para uso tópico vaginal. Nesse sentido, a funcionalidade atribuída ao *Coriolus versicolor* deve corresponder às propriedades emolientes atribuídas à substância, cuja ação se limita exclusivamente à reparação do epitélio vaginal.

Como mencionado anteriormente, o extrato de *Coriolus versicolor* também é descrito no inventário de ingredientes cosméticos da Comissão Européia, atribuindo-lhe propriedades hidratantes, portanto sua função é atuar como uma barreira protetora para a pele, evitando a perda de água da pele.

Em um estudo histopatológico realizado por Yasrebi, N et al. (3) algumas nanofibras criadas a partir de *Coriolus versicolor* foram avaliadas e foi determinado que elas aceleram o processo de cicatrização de feridas em comparação com outras amostras, com 95% das feridas cicatrizadas em 14 dias.

Em geral, também é essencial considerar o mecanismo de ação geral do produto Papilocare Vaginal Gel. O produto atua por meio de um mecanismo de ação principal mecanicamente, através do qual se forma uma

barreira ou filme protetor. A partir dessa barreira mecânica protetora e graças à ação reparadora de algumas das substâncias, como *Coriolus versicolor*, o produto é capaz de promover a reparação natural de feridas causadas pelo HPV na mucosa vaginal (epitélio vaginal).

Assim, consideramos oportuno concluir que a função do *Coriolus versicolor* no produto Papilocare Vaginal Gel deve ser reconhecida como emoliente, levando em consideração sua dose diária recomendada para tratamento (1,5 mg de extrato por dose de 3 ml) e sua via de aplicação (tópica vaginal). Apesar de existirem no mercado outros produtos com comprovada ação imunomoduladora e antitumoral com *Coriolus versicolor*, isso não se aplica ao produto Papilocare Vaginal Gel, tendo em vista o mecanismo de ação alegado para o produto e as evidências apresentadas.

Frente as novas informações a GGMed concluiu que há evidências para enquadrar os extratos como cosméticos e que a literatura relacionada ao papel antifúngico do extrato de *Coriolus versicolor* considera via de administração diferente da prevista para o Papilocare e, principalmente, dose superior à proposta pelo produto. Segunda a área técnica, estes pontos corroboram que os extratos não possuem ação farmacológica. Como conclusão, a GGMed defendeu que a ação do produto ocorre principalmente em virtude da barreira física, que há evidências de que os extratos cumprem com propósito cosmético e que não há evidências de ação farmacológica.

#### **2.1.5. Produtos similares regularizados no mercado nacional**

No Formulário de enquadramento de demanda ao COMEP 2610857 foi apontada a existência de outro produto semelhante já regularizados na Anvisa na categoria de medicamentos. Trata-se do medicamento Imunomax Gel (1186000690189), fitoterápico à base de *Uncaria tomentosa* indicado para o tratamento de herpes simples, evitando a formação da crosta herpética. Contudo, é importante destacar que o produto Imunomax Gel apresentado como semelhante, possui indicação e formulação distinta ao produto Papilocare.

Quanto ao registro de dispositivos médicos denominados pelo nome técnico "lubrificante íntimo", existem atualmente 127 registros vigentes. Destes, 124 são enquadrados na categoria de produtos notificados, ou seja, nas classes de risco I e II. Estes se destinam a hidratação transitória, geralmente, utilizados durante as relações sexuais. Os demais 3 registros se enquadram nas classes de risco III e IV. Eles têm como uso pretendido a eliminação de células epiteliais secas e, quando usados regularmente, reestabelecem a umidade natural da região. Segundo informações do registro, estes produtos proporcionam uma hidratação contínua por até 3 dias.

#### **2.1.6. Contexto de registro no mercado internacional**

A empresa informou que o produto foi regularizado em vários países da Europa, no Vietnã, na América Latina (Colômbia, México, Paraguai, Bolívia, Peru), na América Central e

está em processo avançado de regularização no Canadá (pré-aprovado na agência Health Canada), na Argentina, no Uruguai, em todos esses países com o enquadramento como produto para saúde 2185931. Foi aportado aos autos do processo documento com a relação de 43 países os quais o produto Papilocare é registrado com produto para saúde 2185927.

Além disso, destaca-se que o produto possui marcação CE, válida na União Europeia, como dispositivo médico de classe IIa. Ademais, em um comunidade de imprensa publicado em 06 de outubro de 2022, PR Newswire, afirma-se que a empresa BioVaxys será responsável pela aprovação regulatória do Papilocare nos Estados Unidos da América como dispositivo médico, classe II (SEI 2666241).

#### 2.1.7. **Dados de literatura**

O Papilomavírus Humano (HPV) é um fator fundamental para o desenvolvimento do câncer do colo do útero. A maioria das infecções por HPV são assintomáticas e regredem espontaneamente dentro de 2 anos, sem tratamento, sobretudo em adolescentes.[1] Estima-se que 59% das pessoas infectadas eliminem o vírus após 2 anos.[2] No entanto, a probabilidade de progressão das lesões para uma lesão intraepitelial escamosa de alto grau em até 5 anos é de 12,7%. São determinantes para uma infecção persistente: o genótipo do HPV, carga viral, idade no momento da detecção, presença de disbiose vaginal e situações de baixa imunidade.

Os tipos virais de baixo risco oncogênico são geralmente associados a padrão de lesões escamosas de baixo grau (low grade intraepithelial lesions - LSIL), que equivalem ao quadro histopatológico de displasia leve ou neoplasia intraepitelial cervical grau 1 - NIC 1. São consideradas apresentações subclínicas do HPV. [1]

A principal estratégia de manejo para lesões de baixo grau é a espera vigilante, ou seja, o acompanhamento médico. Não há recomendação específica para o tratamento das lesões de baixo risco hoje. Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)/2022, o manejo clínico, especificamente, das verrugas anogenitais causadas pelo HPV, incluem tratamento ambulatorial a base de medicamentos, eletro cauterização, exérese cirúrgica ou crioterapia. Enquanto, o tratamento domiciliar compreende na auto aplicação de medicamentos.

Neste contexto, o produto Papilocare se propõe a ser uma ação complementar à espera vigilante em casos de lesões de baixo grau relacionadas ao HPV.

Em busca de dados da literatura, utilizou-se a base MEDLINE/Pubmed, o descritor “papilocare”, em 03/11/2023. Foram identificados três artigos. Todos eles financiados pelo laboratório fabricante do produto, Procure Health Iberia SL., e realizados na Espanha.

O primeiro artigo [3], publicado em 2021, se trata do

estudo PALOMA, um Ensaio Clínico Randomizado (ECR), multicêntrico, não-cego, com uma população de 91 mulheres HPV-positivo, confirmado por exame citológico e colposcopia concordantes, com idades entre 30 e 65 anos. O objetivo principal do estudo foi demonstrar a eficácia do produto Papilocare no reparo de lesões classificadas como de baixo grau. As participantes foram distribuídas em três grupos:

a) Uso do Papilocare uma vez por dia por 21 dias seguidos. Intervalo de 7 dias sem terapia. Posteriormente, terapia em dias alternados por 6 meses.

b) Uso do Papilocare uma vez por dia por 21 dias seguidos. Intervalo de 3 meses sem terapia. Posteriormente, terapia em dias alternados por 3 meses.

c) Grupo controle - espera vigilante.

Como resultado, obteve-se uma reepitelização cervical com o Papilocare de 45,8% nos primeiros três meses e 62,3% aos 6 meses. Enquanto o grupo controle teve um resultado de 37,5% nos primeiros três meses e 35,5% aos 6 meses. Ressalta-se que esses resultados correspondem a junção dos grupos A e B em comparação ao grupo controle. Provavelmente, devido ao tamanho reduzido da amostra, não foi possível demonstrar diferenças estatísticas entre os grupos A, B e controle. Assim, o estudo optou por comparar os grupos desta forma. Uma limitação observada e não citada pelos autores foi o comparador escolhido (espera vigilante). Destaca-se que seria oportuno apresentar em um grupo, também, a ação de qualquer outro produto hidratante para região. Assim, teria uma comparação mais assertiva quanto à eficácia o produto. Quanto aos Eventos Adversos (EA), observou-se a incidência de 14,1% do grupo de tratamento. Destes, 64% foram classificados como leve, 4% moderado e 1% forte.

O segundo estudo [4], publicado em 2022, trata-se de uma análise de subgrupo do estudo PALOMA. Foram analisados os dados da amostra apenas das mulheres com HPV-positivo a partir dos 40 anos (n: 41 participantes). Após 6 meses, obteve-se uma diferença significativa em comparação a população total de mulheres tratadas na redução das lesões de baixo grau: 92,3% (a partir dos 40 anos) vs. 50,0% (geral),  $p = 0,007$ .

O terceiro estudo [5], publicado em 2023, nomeado como PAPILOBS, é um estudo observacional, retrospectivo, não comparativo, realizado com a participação de 247 mulheres HPV-positivo. Entre os critérios de inclusão, permitiu-se a participação de mulheres vacinadas. Esse era um dos critérios de exclusão no estudo PALOMA. O acompanhamento foi dividido entre períodos de 6 meses e de 12 meses (apenas para aquelas que não tiveram resultado positivo nos primeiros 6 meses). A reparação das lesões cervicais para os primeiros 6 meses foi de 67% (IC 95% 60,4% - 73,7%) e ao final de 12 meses, 58,8% (IC 95% 42,3 - 75,4%). O subgrupo que mais se beneficiou foi o de mulheres acima de 40

anos. Foram relatados 8 eventos adversos. Destes, 3 relacionados ao produto e classificados como leve (2) e moderado (1). Segundo os autores, todos resolvidos no final do estudo.

#### 2.1.8. **Avaliação das áreas técnicas envolvidas**

Conforme exposto no Formulário de encaminhamento de demanda ao Comitê de Enquadramento de Produtos 2610857, o dilema para o enquadramento do produto reside, principalmente, entre a categoria de produtos para saúde e de medicamentos, conforme apontamentos apresentados pelas áreas técnicas envolvidas.

De acordo com a GGTPS, o produto não se enquadra na categoria de produto para saúde. Aquela área técnica entende que o produto deve ser enquadrado como medicamento e apresenta o seguinte racional:

Segundo informações prestadas no documento peticionado, o produto Papilocare atua formando uma película na mucosa cervical, o que cria uma barreira defensiva para prevenir a integração do HPV, evitando a formação de novas lesões, e atua como coadjuvante na reepitalização da mucosa cervico-vaginal, e além de estimular a reconstituição da microbiota vaginal, é indicado para a prevenção e tratamento adjuvante das lesões causadas pelo HPV, uma vez que a formulação estabelecida não é composta por moléculas farmacologicamente ativas, portanto o mecanismo de ação é baseado no fornecimento de substrato para a microbiota formação de barreira protetora e auxilia na reepitalização da mucosa vaginal.

Na formulação do produto foi relatada a presença de Actipone Coriolus - Extrato de Coriolus versicolor. Actipone® Coriolus (Yun Zhi) GW da Symrise atua como um antioxidante. É obtido a partir do cogumelo Coriolus Versicolor. Possui propriedades antimicrobianas e calmantes para a pele. Actipone® Coriolus (Yun Zhi) GW é usado em produtos para a pele, surfactantes à base de água, emulsões e produtos aquosos-alcoólicos.

Na formulação do produto foi relatada a presença de Centella asiatica(CA), que é um medicamento fitoterápico comumente utilizado para o tratamento da epilepsia. A CA possui propriedade de inibição das enzimas CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4 e é usada como terapia adjuvante com medicamentos antiepiléticos convencionais (AEDs). Os principais constituintes ativos da CA são as saponinas (também chamadas de triterpenóides), que incluem os asiaticosídeos, nos quais uma porção trissacarídeo está ligada ao ácido aglicona asiático, madecassosídeo e ácido madasiático. Essas saponinas triterpênicas e suas sapogeninas são as principais responsáveis pela cicatrização de feridas e pelos efeitos vasculares, inibindo a produção de colágeno no local da ferida. Outros componentes isolados de CA, como brahmoside e brahminoside, podem ser responsáveis pelas ações no sistema nervoso central e no útero, mas ainda não foram confirmados por estudos clínicos. O extrato bruto contendo glicosídeos isothankuniside e thankuniside mostrou ação

antifertilidade em camundongos. O centelósido e seus derivados são eficazes no tratamento da hipertensão venosa. Além disso, o extrato total contém esteróis vegetais, flavonóides e outros componentes sem atividade farmacológica conhecida, a saber, taninos abundantes (20-25%), ácido essencial (0,1% com beta-cariofileno, trans-beta-farneseno e germaqueno D), fitosteróis (campesterol, sitosterol, estigmasterol), mucilagens, resinas, aminoácidos livres (alanina, serina, aminobutirato, aspartato, glutamato, lisina e treonina), flavonóides (derivados de cerecetina e cempferol), um alcalóide (hidrocotinoide), um componente amargo (valerina), ácidos graxos (ácidos linoléico, linoléico, oleico, palmítico e esteárico).

Na formulação do produto foi relatada a presença de Extrato de Neem, que apresenta atividade antimicrobiana (antibacteriana, antiviral, antifúngica), antimalárica, antioxidante, imunoestimulante, antimutagênica, anticarcinogênica, antiinflamatória, antipirética, anticoncepcional e antiulcerativa. As folhas de neem são eficazes no tratamento de picadas de cobras e insetos. Seus galhos são uma fonte rica em alcalóides, resinas, goma, flúor, enxofre, taninos, óleos, saponinas, flavonóides, esteróis e cálcio. Suas sementes são uma fonte rica em ácidos graxos e proteínas, mas permanecem amplamente inexploradas devido à presença de princípios tóxicos amargos.

A presença de dos derivados vegetais supramencionados com atividades farmacológicas ora delineadas na presente nota técnica denotam conformidade com a definição de medicamentos dado pela ANVISA, que é de um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico, em uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos.

A comparação com o produto “preginal” é inadequada considerando que este não apresenta derivados vegetais em sua formulação e também possui indicação de uso exclusivamente destinada à restauração da flora vaginal com a utilização de prebióticos. Já o produto “Papilocare”, com sua indicação de uso proeminente relacionada ao tratamento de lesões originadas da infecção por HPV está claramente associada à utilização dos extratos vegetais mencionados, que exercem função primordial na atividade farmacológica do produto e nas principais alegações atribuídas ao mesmo.

A empresa alega que, pela quantidade dos extratos vegetais, estes são qualificados como emolientes e não possuem atividades farmacológicas sistêmicas, no entanto, os dois extratos possuem “ativos” que podem contribuir para a indicação de uso do produto. Entretanto, a descrição de tais componentes como “emolientes” é inadequada e as referências denotam claramente a existência de atividade farmacológica de tais extratos que podem agir de forma combinada para produzir efeito na indicação clínica pleiteada para o produto.

Após consulta na literatura científica, observa-se que há vários estudos indicando que o fungo *Coriolus versicolor* possui atividade contra infecções, em especial, relacionadas ao vírus HPV. Provavelmente essa ação se

manifesta através do polissacarídeo "PSK" o que enquadraria o mecanismo de ação como farmacológico.

A alegação constante nos documentos apresentados pela empresa, bem como em páginas na internet, a saber: gel vaginal reepitalizante para a prevenção e tratamento adjuvante das lesões na mucosa cervico vaginal provocadas pelo HPV, regulador da flora vaginal, e gel formador de barreira protetora da mucosa vaginal, sugere que a indicação principal é obtida pelos ativos constantes na formulação, sendo a "barreira protetora" uma ação secundária que auxiliará na ação principal do produto

OBS: Apesar da informações acerca do enquadramento do produto no Canadá como dispositivo médico, não foi localizado registro ou qualquer outra informação sobre esse enquadramento. Em consulta ao site do FDA, também não foi localizado regularização do produto em questão.

Por sua vez, a GGMED manifesta o entendimento de que o enquadramento como medicamento seria inadequado, e apresenta o seguinte racional:

Desde o primeiro momento, através do Despacho 96 (processo 25351.915096/2021-96), a GMESP demonstrou preocupação em solicitar maiores esclarecimentos sobre a indicação terapêutica e o mecanismo de ação do produto no sentido de confirmar qual seria a alegação primária e qual seria o mecanismo de ação para atingir essa alegação. Ressalta-se que o enquadramento regulatório, principalmente entre Medicamentos e Produtos para Saúde, perpassa pelo mecanismo de ação relacionado à alegação primária. Preocupou-se também com a finalidade dos diversos extratos vegetais presentes na formulação, pois poderiam exercer ação farmacológica. Neste sentido, concluiu que maiores esclarecimentos deveriam ser apresentados pela empresa.

Após apresentação de documentação técnica pela solicitante, através do documento nº 1853314, presente no processo 25351.915096/2021-96, a GMESP concluiu que o mecanismo de ação primário deveria estar diretamente relacionado à prevenção da infecção pelo vírus. Ou seja, formação da barreira ou ação antifúngica. Conforme Despacho 47 (processo 25351.915096/2021-96), a área técnica assume que o extrato de *Coriolus versicolor* possui atividade contra a infecção por HPV.

Contudo, ainda deveria ser esclarecido se a dose do produto conteria quantidade suficiente do extrato para cumprir com qualquer ação antifúngica no organismo. Este ponto é fundamental ao enquadramento, pois, na ausência de evidência de eficácia do extrato, a única ação seria suportada pela barreira física formada pelos insumos hidroxietilcelulose, hidroxipropilguar e água (mecanismo de ação físico). Novamente, a GMESP defende que maiores esclarecimentos precisariam ser apresentados quanto ao possível aspecto farmacológico do produto.

Já no processo 25351.936368/2022-72, através do

despacho 50, a GMESP reconhecesse que também existem evidências que os extratos presentes nos produtos possuem ação cosmética. Novamente a GMESP sugere que a empresa seja contactada no sentido de apresentar racional técnico esclarecendo se os extratos possuem, ou não, atividade farmacológica considerando as características do produto, como: via de administração, dose etc.

Após nova documentação apresentada pela solicitante e através do despacho 67, processo 25351.936368/2022-72, a GMESP concluiu que há evidências para enquadrar os extratos como cosméticos e que a literatura relacionada ao papel antifúngico do extrato de *Coriolus versicolor* considera via de administração diferente da prevista para o Papilocare e, principalmente, dose superior à proposta pelo produto. Estes pontos corroboram que os extratos não possuem ação farmacológica. Como conclusão, a GMESP defendeu que a ação do produto ocorre principalmente em virtude da barreira física, que há evidências de que os extratos cumprem com propósito cosmético e que não há evidências de ação farmacológica. Logo, o enquadramento como medicamento seria inadequado.

#### **2.1.9. Conformidade com as definições previstas no conjunto de atos normativos**

Em busca de entender o melhor enquadramento para o produto faz-se necessário apresentar algumas definições importantes.

Nos temos da Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, medicamento é definido como:

Art. 4º (...)

II - Medicamento - produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico;

Por sua vez a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, define cosméticos nos seguintes termos:

Art. 3º (...)

V - Cosméticos: produtos para uso externo, destinados à proteção ou ao embelezamento das diferentes partes do corpo, tais como pós faciais, talcos, cremes de beleza, creme para as mãos e similares, máscaras faciais, loções de beleza, soluções leitosas, cremosas e adstringentes, loções para as mãos, bases de maquiagem e óleos cosméticos, rugas, "blushes", batons, lápis labiais, preparados anti-solares, bronzeadores e simulatórios, rímeis, sombras, delineadores, tinturas capilares, agentes clareadores de cabelos, preparados para ondular e para alisar cabelos, fixadores de cabelos, laquês, brilhantinas e similares, loções capilares, depilatórios e epilatórios, preparados para unhas e outros;

Ainda a seguinte definição para produtos de higiene

peçoal, cosméticos e perfumes, consta na RDC nº 752, de 19 de setembro de 2022, que dispõe sobre a definição, a classificação, os requisitos técnicos para rotulagem e embalagem, os parâmetros para controle microbiológico, bem como os requisitos técnicos e procedimentos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.

Art. 3º (...)

XVI - produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes: são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado;

Já a definição de dispositivo médico, está estabelecida pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 751, de 15 de setembro de 2022, nos seguintes termos:

X - dispositivo médico (produto médico); qualquer instrumento, aparelho, equipamento, implante, dispositivo médico para diagnóstico in vitro, software, material ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser usado, isolado ou conjuntamente, em seres humanos, para algum dos seguintes propósitos médicos específicos, e cuja principal ação pretendida não seja alcançada por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos no corpo humano, mas que podem ser auxiliados na sua ação pretendida por tais meios:

- a) diagnóstico, prevenção, monitoramento, tratamento (ou alívio) de uma doença;
- b) diagnóstico, monitoramento, tratamento ou reparação de uma lesão ou deficiência;
- c) investigação, substituição, alteração da anatomia ou de um processo ou estado fisiológico ou patológico;
- d) suporte ou manutenção da vida; e) controle ou apoio à concepção; ou
- f) fornecimento de informações por meio de exame in vitro de amostras provenientes do corpo humano, incluindo doações de órgãos e tecidos.

Considerando a imensa gama de dispositivos médicos existentes, a Nota Técnica nº 1/2021/SEI/COMEP/ANVISA apresenta a definição de um grupo específico, para aqueles dispositivos médicos baseados em substâncias. Trata-se de dispositivo médico composto por uma substância ou uma combinação de substâncias. Sua apresentação, forma e formulação são frequentemente semelhantes às dos medicamentos, embora atendam à definição de produto médico. O principal modo de ação dos produtos para a saúde baseados em substâncias não é farmacológico, imunológico e nem metabólico.

Cabe esclarecer que ainda conforme a Nota Técnica nº 1/2021/SEI/COMEP/ANVISA, o **meio de ação farmacológico** é entendido como uma interação entre a substância em questão ou seus metabólitos ativos e um constituinte do corpo humano,

geralmente indicado como um receptor, resultando em uma resposta direta ou um bloqueio/inibição da resposta a outro agente; já **o meio de ação imunológico** é entendido como uma ação de substância ou seus metabólitos no corpo humano que ocorre pela estimulação e/ou mobilização de células e/ou por produtos envolvidos em uma reação imunológica específica; enquanto o **meio de ação metabólico** é entendido como uma ação de substância ou seus metabólitos que envolve uma alteração direcionada, incluindo a interrupção, início ou alteração da taxa, extensão ou natureza de um processo bioquímico fisiológico ou patológico, participando no, e disponível para, a função do corpo humano. A referida Nota Técnica ainda define o **mecanismo de ação físico**, que envolve a interação física entre um produto e um constituinte do corpo humano, resultando em mudanças nas condições ambientais (espessura, porosidade, flexibilidade, solubilidade devido à temperatura, osmolaridade, tensão superficial, viscosidade, resistência mecânica, polaridade, resistência ao cisalhamento, etc.) sem o propósito de produzir novos compostos químicos; e ainda o **mecanismos de ação químico**, que é o meio que envolve a interação de uma substância com outras substâncias presentes no corpo humano, resultando na transformação das substâncias químicas iniciais (os reagentes) em diferentes compostos químicos (os produtos da reação). Essa ação não inclui a interação seletiva entre a substância e um receptor localizado em determinado constituinte-alvo, como ocorre com o meio de ação farmacológico.

Apontadas as definições acima, e partindo da definição que melhor se enquadraria o produto, ou seja, dispositivos médicos, a de se considerar a regra de classificação de risco. Esta é uma classificação que agrupa os dispositivos médicos conforme a finalidade pretendida de uso. Conforme estabelecido no Anexo I, da RDC nº 751, de 15 de setembro de 2022, os dispositivos médicos abrangidos pela Regra 21 são aqueles constituídos por substâncias ou combinações de substâncias que se destinem a ser introduzidos no corpo humano por via de um orifício corporal ou aplicados na pele, com a capacidade de serem absorvidos, disseminados ou dispersos localmente pelo corpo humano. Considerando a indicação de uso inovadora do produto para auxiliar na reepitelização de lesões de baixo grau causadas pelo HPV e adotando a simetria do entendimento regulatório quanto ao enquadramento dos lubrificantes íntimos de classe de risco III, conclui-se que o produto Papilocare se enquadra na classe de risco III. Ressalta-se que os dispositivos médicos de classe de risco III devem cumprir e apresentar o certificado Boas Práticas de Fabricação de Produtos para Saúde e atender os demais requisitos sanitários aplicáveis.

## 2.2. **Das Conclusões**

Considerando que: i) a função principal do produto é exercida com um efeito mecânico (efeito barreira); ii) o principal modo de ação do produto no corpo humano não é farmacológico,

imunológico e nem metabólico; iii) o produto é regularizado como dispositivo médico em mais de 40 países; iv) o produto é constituído por combinações de substâncias e se destina a ser introduzidos no corpo humano por via de um orifício corporal e que é absorvido ou disperso localmente; v) o produto não atende a definição de produto cosmético, tendo em vista não tratar-se de preparações constituídas por substâncias de uso externo e sim de uso interno; vi) o produto atende à definição de dispositivo médico, estabelecida pela RDC nº 751, de 15 de setembro de 2022 e se enquadra na regra 21 (classe III) do referido regulamento; entende-se que produto Papilocare Gel Vaginal da empresa Única Suporte Científico e Regulatório e ProCare Health deve ser enquadrado, para fins de regularização como dispositivo médico classe III, devendo, por óbvio, cumprir com todos os requisitos sanitários estabelecidos nos normativos vigentes para esse tipo de produto.

### 3. **Voto**

Ante ao exposto **VOTO pelo enquadramento do produto Papilocare Gel Vaginal, da empresa Única Suporte Científico e Regulatório e ProCare Health, como dispositivo médico classe III**, e ainda, com fulcro no artigo 20 da Portaria nº 1.744/Anvisa, de 12 de setembro de 2016, **VOTO pelo envio do processo à GGTPS para providências cabíveis, incluindo a comunicação formal à empresa solicitante sobre a decisão da Anvisa.**

Por oportuno, considerando que o Regimento do Comitê de Enquadramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária - COMEP estabelece que a deliberação final acerca do enquadramento de produtos é de competência da Diretoria Colegiada - DICOL, e tendo em vista que o Regimento Interno da Anvisa prevê que, por determinação da DICOL, as deliberações poderão ser apreciadas matérias em Circuito Deliberativo, **VOTO FAVORAVELMENTE a possibilidade de utilização do Circuito Deliberativo para apreciação e deliberações de Enquadramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária**, com base no parágrafo segundo, do artigo 26, da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 585, de 10 de dezembro de 2021, que aprova e promulga o regimento interno da Anvisa, e da Portaria nº 1.744/ANVISA, de 12 de setembro de 2016, que dispõe sobre o Regimento do COMEP.

É o voto que submeto à deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa.

#### Referências:

[1] Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com

Infecções Sexualmente Transmissíveis - IST [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. - Brasília : Ministério da Saúde, 2022. 211 p.: il. Modo de acesso: World Wide Web: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_atecao\\_integral\\_ist.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_atecao_integral_ist.pdf) ISBN 978-65-5993-276-4.

[2] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998 Feb 12;338(7):423-8. doi: 10.1056/NEJM199802123380703. PMID: 9459645.

[3] Serrano L, López AC, González SP, Palacios S, Dexeus D, Centeno-Mediavilla C, Coronado P, de la Fuente J, López JA, Vanrell C, Cortés J. Efficacy of a Coriolus versicolor-Based Vaginal Gel in Women With Human Papillomavirus-Dependent Cervical Lesions: The PALOMA Study. *J Low Genit Tract Dis.* 2021 Apr 1;25(2):130-136. doi: 10.1097/LGT.0000000000000596. PMID: 33746195; PMCID: PMC7984756.

[4] Gil-Antuñano SP, Serrano Cogollor L, López Díaz AC, González Rodríguez SP, Dexeus Carter D, Centeno Mediavilla C, Coronado Martín P, de la Fuente Valero J, López Fernández JA, Vanrell Barbat C, Cortés Bordoy J. Efficacy of a Coriolusversicolor-Based Vaginal Gel in Human Papillomavirus-Positive Women Older Than 40 Years: A Sub-Analysis of PALOMA Study. *J Pers Med.* 2022 Sep 22;12(10):1559. doi: 10.3390/jpm12101559. PMID: 36294699; PMCID: PMC9605554.

[5] Cortés Bordoy J, de Santiago García J, Agenjo González M, Dexeus Carter D, Fiol Ruiz G, García Ferreiro C, González Rodríguez SP, Gurrea Soteras M, Martínez Lamela E, Palacios Gil-Antuñano S, Romo de Los Reyes JM, Sanjuán Cárdenas MDP, Serrano Cogollor L, Del Villar Vázquez AE. Effect of a Multi-Ingredient Coriolus-versicolor-Based Vaginal Gel in Women with HPV-Dependent Cervical Lesions: The Papilobs Real-Life Prospective Study. *Cancers (Basel).* 2023 Jul 29;15(15):3863. doi: 10.3390/cancers15153863. PMID: 37568678; PMCID: PMC10417075.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 08/12/2023, às 19:25, 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](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2653637** e o código CRC **E24137C7**.