

VOTO Nº 271/2022/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.906980/2022-11

Expediente nº 4393798/22-8

Analisa a solicitação de **Liberação do Termo de Guarda e Responsabilidade (TGRP)** referente à Vacina DTP (Difteria, Tétano, Pertussis) - LI 22/0472790-5 - 2.000.000 doses
Requerente: MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS)
Posição do(a) relator(a): FAVORÁVEL à liberação do TGRP.

Área responsável: [GADIP](#)

1. RELATÓRIO

Trata-se do OFÍCIO Nº 41/2022/CGLOG/DLOG/SE/MS [SEI nº 1817765], em que o Ministério da Saúde (MS) encaminha a NOTA INFORMATIVA Nº 93/2022-COADI/CGLOG/DLOG/SE/MS [SEI nº 1817766] para avaliação desta Anvisa e solicita a liberação do Termo de Guarda das Licenças de Importação - LI 22/0472790-5 - referente à Vacina DTP (Difteria, Tétano, Pertussis), fabricada por Serum Institute of India PVT LTD.

A carga foi dividida em caixas numeradas, nas quais foram acomodadas **2.000.000 de doses** da vacina:

LISTA DE LOTES E VALIDADES:

LOTE	FABRICAÇÃO	VALIDADE	QUANTIDADE
2821Q005A	05/2021	04/2023	355.000
2821Q005B	05/2021	04/2023	39.770
2821Q020B	08/2021	07/2023	476.500
2821X024A	09/2021	08/2023	400.000
2821X025A	10/2021	09/2023	728.730
TOTAL			2.000.000

2. ANÁLISE

A vacina em comento não possui registro no Brasil.

A carga foi dividida em 12 caixas numeradas e todas sofreram excursão de temperatura, conforme tabela a seguir extraída da referida Nota Informativa:

CAIXA Nº	Termômetro	Data Início	Data Fim	Temperaturas	
				Máx.	Mín.
1	CCKY70098	2022-02-21	2022-03-04	10.7,	4.2,
2	CCKY70094	2022-02-21	2022-03-04	11.0,	3.6,
3	CCKY70101	2022-02-21	2022-03-04	10.3,	3.1,
4	CCKY70102	2022-02-21	2022-03-04	9.9,	4.4,
5	CCKY70092	2022-02-21	2022-03-04	16.9,	3.9,
6	CCKY70099	2022-02-21	2022-03-04	9.8,	3.9,
7	CCKY70103	2022-02-21	2022-03-04	12.1,	4.2,
8	CCKY70093	2022-02-21	2022-03-04	20.0,	3.5,
9	CCKY70097	2022-02-21	2022-03-04	11.6,	4.0,
10	CCKY70100	2022-02-21	2022-03-04	11.1,	4.0,
11	CCKY70096	2022-02-21	2022-03-04	9.4,	3.8,
12	CCKY70095	2022-02-21	2022-03-04	9.3,	3.7,

A demanda foi avaliada pela área técnica competente, que fez a seguinte análise do caso, conforme DESPACHO Nº 62/2022/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI nº 1827268):

No processo 25351.906980/2022-11, não foram apresentados estudos de estabilidade para a vacina. Contudo, foi anexado um parecer da OPAS referente à excursão de temperatura sofrida por uma carga anterior de várias vacinas, entre elas a vacina DTP fabricada pela empresa Serum Institute of India, que atingiu temperatura máxima de 18,6°C por até 8 dias (1817770), e um segundo parecer para um desvio em uma carga de vacina pentavalente, também fabricada pela Serum, que atingiu temperatura máxima de 21,7°C (1817769). Para ambos os casos, a recomendação da OMS foi a de uso das vacinas até o final de seu prazo de validade.

Considerando que o desvio da carga objeto deste despacho foi similar a outros para os quais há pareceres favoráveis da OMS, seria possível aplicar o mesmo racional para ambos. Contudo, destaca-se que o desvio a 20°C sofrido pela vacina em tela, se assemelha mais àquele corrido com a vacina pentavalente da Serum, que nada verdade é uma vacina diferente, embora compartilhe alguns antígenos (difetria, tétano e pertussis) com a vacina DTP.

Ressalta-se que esta avaliação é genérica sobre a situação de desvio de temperatura de armazenamento em questão e que não foi feita qualquer avaliação sobre a qualidade, eficácia e segurança da vacina importada, visto não se tratar de produto registrado.

Em nova avaliação, a área técnica competente fez a seguinte análise do caso, conforme DESPACHO Nº 96/2022/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI nº 1904437):

Em manifestação anterior (1827268) a GPBIO fez as seguintes colocações:

No processo 25351.906980/2022-11, não foram apresentados estudos de estabilidade para a vacina. Contudo, foi anexado um parecer da OPAS referente à excursão de temperatura sofrida por uma carga anterior de várias vacinas, entre elas a vacina DTP fabricada pela empresa Serum Institute of India, que atingiu temperatura máxima de 18,6°C por até 8 dias (1817770), e um segundo parecer para um desvio em uma carga de vacina pentavalente, também fabricada pela Serum, que atingiu temperatura máxima de 21,7°C (1817769). Para ambos os casos, a recomendação da OMS foi a de uso das vacinas até o final de seu prazo de validade.

Considerando que o desvio da carga objeto deste despacho foi similar a outros para os

quais há pareceres favoráveis da OMS, seria possível aplicar o mesmo racional para ambos. Contudo, destaca-se que o desvio a 20 °C sofrido pela vacina em tela, se assemelha mais àquele corrido com a vacina pentavalente da Serum, que nada verdade é uma vacina diferente, embora compartilhe alguns antígenos (difetria, tétano e pertussis) com a vacina DTP.

No processo 25351.912687/2022-92 identificou-se carta da OPAS (1896543), acompanhada dos estudos de estabilidade em condições de 2 °C a 8 °C e os estudos de estabilidade acelerada (1896542), com alegação de que a vacina mantém suas características de qualidade quando exposta a temperaturas de 25 °C por 2 meses.

Nesse sentido, cumpre informar que diferentemente de outros processos de liberação de TGR não foi apresentado parecer da OPAS referente à excursão de temperatura sofrida por uma carga anterior que de fato fosse representativa do desvio informado na Nota Informativa nº 93/2022-COADI/CGLOG/DLOG/SE/MS para a VACINA DTP (difetria, tétano, Pertussis) - fabricante: Serum India. Com relação aos dados de estabilidade ora apresentados, a GPBIO considera insuficientes tecnicamente para subsidiar o desvio ocorrido, e em desacordo com a legislação local (RDC 412/2020), que determina que em caso de desvio de temperatura durante o transporte ou armazenamento do produto biológico deverá ser apresentado estudo de ciclagem de temperatura até o final do prazo de validade do produto.

Ressalta-se que esta avaliação é genérica sobre a situação de desvio de temperatura de armazenamento em questão e que não foi feita qualquer avaliação sobre a qualidade, eficácia e segurança da vacina importada, visto não se tratar de produto registrado.

Destacam-se, na Nota Informativa supramencionada, os seguintes trechos:

MONITORES DE TEMPERATURA:

Modelo:	Q-tag® CLm doc WHO Type 1
Quantidade:	12 monitores
Intervalo de leitura	21/02/2021 a 04/03/2022
Alarme:	Nenhum monitor apresentou alarme.
Sem registro (defeito):	Nenhum monitor apresentou defeito.
Registro de temperatura abaixo de 2°C (nº caixas)	Não houve registro.
Registro de temperatura acima de 8°C (nº caixas)	Todas as caixas
Obs.: 1 - Os monitores que acompanham a carga são pré-qualificados e padronizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS). 2 - Lista de monitores e status segue em anexo. 3 - Laudos de temperatura com registros completos seguem anexos em mídia digital.	

DESCRIÇÃO DO DESVIO DE TEMPERATURA:

A maior temperatura registrada foi de **+20.0 °C**, registrada no monitor (CCKY70093) da caixa 8 e a menor foi de **+3.1 °C**, registrada no monitor (CCKY70101) da caixa 3, conforme demonstrado nos laudos em anexo (mídia digital).

O monitor CCKY70093 registrou 2 picos de excursão de temperatura acima de 8°C, conforme quadro abaixo:

PICOS DE EXCURSÃO	INÍCIO DA EXCURSÃO (UTC-3)	TEMP.	MAIOR TEMP. (UTC-3)	TEMP.	RETORNO À TEMP. IDEAL (UTC-3)	TEMP.	TEMPO DE EXCURSÃO	LOCAL PROVÁVEL DO INÍCIO DA EXCURSÃO
PRIMEIRO	21/02/2022 03:23	8.8	21/02/2022 03:23	8.8	21/02/2022 04:26	7.8	00 01:03:00	Antes da chegada.
SEGUNDO	03/03/2022 12:07	8.7	03/03/2022 13:49	20.0	03/03/2022 18:23	7.7	00 06:16:00	No TECA, antes da coleta.
TEMPO DE EXCURSÃO							00 07:19:00	

No total essa caixa ficou em excursão acima de 8 °C por 7 horas e 19 minutos.

De acordo com parecer da Organização Panamericana da Saúde (OPAS) / Organização Mundial da Saúde (OMS) citado pela área técnica para carga anterior da mesma vacina, **o produto permanece adequado para uso** até o fim do prazo de validade, desde que a cadeia de frio seja mantida durante a sua distribuição até o momento da administração da vacina. Ressalta-se que a temperatura máxima considerada na avaliação da OPAS foi de 18,6°C por até 8 dias (SEI nº 1817769), temperatura máxima considerada na presente análise, o que acarretaria na não aceitação das excursões de temperatura acima da citada, no caso a caixa nº 8.

Em nova manifestação (SEI nº 1962904), a OMS apresentou a seguinte recomendação, referente à ordem de compra objeto da presente solicitação e análise:

A OMS recomenda à ANVISA a liberação da remessa desta vacina e usá-la para o programa de imunização até o final do prazo de validade, desde que mantida estritamente a 2-8 °C durante todo o prazo de validade restante. Esta recomendação é baseada nos seguintes fatos:

- A extrapolação prevê uma perda potencial de vida útil de 3 dias, se a remessa for exposta continuamente por 1 dia (tempo máximo) a 20 °C (temperatura máxima). No entanto, com base nos dados registrados pelos dispositivos de monitoramento, essa temperatura foi apenas um pico e não constante 20 °C por 24 horas.
- A revisão dos dados de estabilidade fornecidos pelo fabricante durante a avaliação, mostra que o perfil de estabilidade da vacina é robusto mesmo ao armazenar a vacina por 14 dias a 37°C constantes.

(tradução livre)

Ressalta-se que a avaliação é genérica sobre a situação de desvio de temperatura de armazenamento em questão e que não foi feita qualquer avaliação sobre a qualidade, eficácia e segurança da vacina importada, visto não se tratar de produto registrado.

*** Outras considerações:**

Ressalta-se que é de responsabilidade do Ministério da Saúde o monitoramento do uso e pelos procedimentos para manutenção da qualidade do produto importado, nos termos da Resolução-RDC nº 203/2017 - senão vejamos:

Art. 5º Caberá ao Ministério da Saúde e entidades vinculadas:

I – solicitar, previamente à aquisição dos produtos de que trata esta Resolução, por meio de requerimento eletrônico e de apresentação da documentação pertinente, a expressa autorização da importação, em caráter de excepcionalidade, informando cronograma pretendido para a importação;

II – atestar, quando for o caso, a indisponibilidade dos produtos a serem importados, bem como de alternativas terapêuticas ou produtos usados para a mesma finalidade, devidamente regularizadas no mercado nacional;

III – verificar prazos de validade e estabelecer mecanismos para garantir condições gerais e manutenção da qualidade dos produtos importados, do transporte ao

recebimento e armazenamento;

IV - prestar orientações aos serviços de saúde e pacientes sobre uso e cuidados de conservação dos produtos importados, bem como sobre como notificar queixas técnicas e eventos adversos a eles relacionados;

V – criar mecanismos para a realização do monitoramento pós-distribuição e pós-uso dos produtos importados pelos serviços de saúde e para que os casos de queixas técnicas e eventos adversos identificados sejam informados à Anvisa, por meio dos sistemas de informação adotados;

VI - responsabilizar-se pelo recolhimento dos produtos importados, em caráter de excepcionalidade, quando determinado pela Anvisa.

Parágrafo único. Para os produtos importados nos termos do § 2º do art. 4º desta Resolução, deverá ser elaborado plano de gerenciamento de riscos, para identificação de problemas decorrentes do uso desses produtos e descrição de medidas a serem adotadas.

(grifamos)

Cabe destacar também que o Ministério da Saúde deve atender a **todos os requisitos regulatórios/ sanitários vigentes** necessários à internalização e utilização do produto no Brasil.

Como a vacina objeto da importação não é regularizada na Anvisa, não é possível atestar a sua qualidade, segurança e eficácia, ficando o Ministério da Saúde responsável por avaliar o benefício/risco da utilização do medicamento no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo o monitoramento de quaisquer eventos adversos ou queixas técnicas.

Subsídios para a análise:

Gerência de Produtos Biológicos (**GPBIO/GGMED**) - SEI nº 1827268 e 1904437

Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (**PAFME/COPAF/GCPAF/GGPAF**) - SEI nº 1835664

Relatório e Parecer OPAS - SEI nº 1962904 e 1962915

Referências MS:

Ordem de compra - APO 21-00009920

Licença de Importação - LI 22/0472790-5

NUP-MS 25000.095414/2021-72

3. VOTO

Considerando a documentação encaminhada pelo MS, o interesse público e a missão da Anvisa, **manifesto posição FAVORÁVEL** à liberação do Termo de Guarda e Responsabilidade (TGRP) da carga da LI 22/0472790-5.

Ressalta-se que:

- ◆ O Ministério da Saúde (MS) **não** fica isento da apresentação da petição de *baixa do termo de guarda* e demais documentos previstos na Resolução- RDC nº 669/2022, devendo ainda

atender a **todos os requisitos regulatórios/ sanitários vigentes** necessários à internalização e utilização do produto no Brasil;

◆ O MS é responsável pelo monitoramento do uso e pelos procedimentos para manutenção da qualidade da vacina. Deve, ainda, avaliar o benefício/risco da utilização da vacina no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo o monitoramento de quaisquer eventos adversos ou queixas técnicas;

Encaminhamento a decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa.

Encaminhe-se à **SGCOL** para as providências de seu âmbito.

Oficie-se o MS da decisão final.

Comunique-se a GG MED, a GG FIS e a **GGPAF**, para os fins recorrentes.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretor(a)-Presidente Substituto(a)**, em 11/07/2022, às 15:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1962917** e o código CRC **CFB74A34**.