

**VOTO Nº 375/2023/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA**

Processo nº 25351.932337/2023-23  
Expediente nº 1063855/23-3

Analisa a solicitação de **Liberação do Termo de Guarda e Responsabilidade (TGRP)** referente à **Vacina DTP (Tríplice Difteria, Tétano e Pertussis) - PEDIÁTRICA - 10 doses - 1.075.000 doses** - LI 23/2520023-1(sub) 23/2044312-8(princ) . APO 23-0006211.

Requerente: MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS)

Posição do relator: **CONTRÁRIA** à liberação do TGRP referente às caixas nº 13, 22, 23, 24, 28, 29, 30, 33, 35, 38, 40, 41, 43, 46, 51, 53, 54 e 55 da carga da LI 23/2520023-1(sub) e 23/2044312-8(princ); e **FAVORÁVEL** à liberação do TGRP referente às demais caixas.

Área responsável: GADIP

Relator: Antônio Barra Torres

**1. Relatório**

Trata-se do Ofício nº 69/2023/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS [2600953], em que o Ministério da Saúde (MS) encaminha a Nota Informativa nº 398/2023-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS [2600965] para avaliação desta Anvisa e solicita a liberação do Termo de Guarda da Licença de Importação - 23/2454657-6 (princ) 23/2589178-1 (sub) - referente à **Vacina DTP (Tríplice Difteria, Tétano e Pertussis) - PEDIÁTRICA - 10 doses**, fabricada por PT. BIO FARMA (Persero) - Indonésia .

A carga foi dividida em 56 caixas, nas quais foram acondicionadas **1.075.000 doses** da vacina:

PRODUTO	LOTE	FABRICAÇÃO	VALIDADE	QUANTIDADE (doses)
Vacina Tríplice DTP Pediátrica	0000522	11/ 10/2022	26/10/2024	526.600
	0000622	17/10/2022	23/ 11/2024	143.800
	0000722	30/11/2022	14/12/2024	404.600
	TOTAL			1.075.000

**2. Análise**

A vacina em comento não tem registro no Brasil.

A carga foi dividida em 56 caixas térmicas de vacinas que apresentaram temperaturas entre **+4,3°C** e **+13,0°C** . Dessas, 43 caixas monitoradas sofreram excursão de temperatura.

Conforme descrito na documentação apresentada pelo Ministério da Saúde, a faixa de temperatura ideal de conservação da vacina que está sendo importada é entre +2°C e +8°C.

Modelo:	Sensitech VaxAlert USB
Quantidade:	56 monitores e 56 (sem registro contínuos)
Intervalo de leitura	30/08/2023 a 06/07/2020
Alarme:	Nenhum monitor apresentou alarme
Sem registro (defeito):	<b>18 monitores apresentaram defeito:</b> <b>(caixas 23, 28, 40, 43, 46, 51, 53 e 55 leitura parcial) (caixas 13, 22, 24, 29, 30, 33, 35, 38, 41 e 54 sem leitura)</b>
Registro de temperatura abaixo de 2°C (nº caixas)	não houve registros
Registro de temperatura acima de 8°C (nº caixas)	43 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.

Durante o transporte da carga, não ocorreram desvios de temperatura abaixo de 2°C, mas ocorreram desvios acima de 8°C em 56 caixas, chegando à temperatura máxima de 13°C. A maior temperatura de excursão foi registrada no monitor que acompanhou a caixa 56. O tempo total de excursão foi de 4 dias 10 horas e 32 minutos.

Caixa	Monitor	Início da Excursão	T°C	Maior Excursão	T°C	Retorno à Temp. Ideal	T°C	Tempo de Excursão	Provável Local da Excursão
56	2217236194	29/08/2023 23:54:27	9,0	31/08/2023 01:50:02	13,0	03/09/2023 10:26:27	8,0	04 10:31	Antes da chegada da carga
<b>Tempo total de excursão</b>								<b>4 dias 10 horas e 32 minutos</b>	

O MS informou que nenhum monitor apresentou alarme para registros de temperatura nas faixas que inviabilizam a utilização da vacina, a saber: acima de 44.9°C por uma hora; acima de 29.9°C por 10 horas e abaixo de -0,4°C por uma hora e que excursões similares sofridas por esta mesma vacina ocorreram com a carga da APO 19-00022532, cujo Parecer Técnico [2610525] foi encaminhado como referência. Este parecer, datado de 17 de julho de 2020, discute excursões de temperatura ocorridas em outra importação da vacina DTP da PT Bio (não há informação se seria a DTP pediátrica). Este informe relata e discute excursões de temperatura de até 15,6°C, mas sem informar o tempo máximo de excursão ocorrido.

O Informe também relata que a OMS avaliou, em 25 de agosto de 2020, o impacto de desvios de temperatura fora da faixa de 2 a 8°C na estabilidade das vacinas DTP e que esta avaliação poderia ser utilizada por autoridades locais para confirmar que no caso avaliado no Informe da OPAS as vacinas ainda seriam potentes, podendo ser utilizadas até o fim do prazo de validade.

Destaca-se que  **muitas caixas não tiveram monitoramento adequado de temperatura**. Sendo assim,  **não é possível fazer uma avaliação** para estas caixas que tiveram problemas de registro de temperatura durante o transporte.

De acordo com a RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008, o transporte, movimentação e armazenagem dos bens ou produtos importados sob vigilância sanitária devem atender às especificações de temperatura de acondicionamento e de armazenagem, níveis de umidade tolerados, sensibilidade à luminosidade, entre outros, definidas pelo fabricante, ou em conformidade com a legislação sanitária. Ainda, a RDC nº 412, de 20 de agosto de 2020, prevê que em caso de desvio de temperatura durante o transporte ou armazenamento do produto biológico deverá ser apresentado estudo de ciclagem de temperatura para fins de liberação da carga. O estudo de ciclagem deve ser representativo do desvio de temperatura ocorrido durante o transporte ou armazenamento.

Não foi apresentado estudo de ciclagem de temperatura, conforme preconiza o art. 28 da RDC nº 412, de 2020, para os desvios de temperatura acima do recomendado detectados durante o transporte ou armazenamento de produto biológico.

No processo 25351.932337/2023-23 não foram apresentados estudos de estabilidade para a vacina. Contudo, a foi enviado o relatório da OPAS/OMS referente a desvio ocorrido anteriormente (2600958), sobre a avaliação de desvio de temperatura da mesma vacina que atingiu temperatura de até 15,6°C, com duração de até 5 dias. No documento, a OPAS/OMS informa que neste caso a redução do prazo de validade pode ser de até 35 dias (baseado numa estimativa conservadora) e informa que a vacina pode ser utilizada até o final de seu prazo de validade.

Considerando declaração presente na NOTA INFORMATIVA Nº 398/2023-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS, e que o desvio acima de 8°C (13,0°C) da carga objeto deste voto foi aparentemente menos crítico a outro para o qual há parecer favorável da OMS, é possível aplicar o mesmo racional para ambos, **mas somente para as caixas que tiveram registro integral e contínuo de temperatura**.

Na NOTA INFORMATIVA do Ministério da Saúde é informado que:

*Os monitores que acompanharam as caixas 23, 28, 40, 43, 46, 51, 53 e 55 apresentaram registros de temperatura parciais. Os registros das caixas 23 (2217236287), 40 (2217236328), 51 (2217236455) e 53 (2217235878) ocorreram somente até o dia 30/08/2023, mesmo dia do embarque, a caixa 55 (2217236302) apresentou registro até o dia 02/08/2023, as caixas 43 (2217236459) e 43 (2217236432) apresentaram registros até o dia 03/09/2023 e caixa 28 (2217235904) apresentou*

registro até o dia 04/08/2023.

Os monitores das caixas 13, 22, 24, 29, 30, 33, 35, 38, 41 e 54 apresentaram defeito e não puderam ser lidos.

Alterações na temperatura de conservação e transporte podem comprometer a potência imunogênica da vacina. Uma vez que os monitores que acompanharam as caixas 23, 28, 40, 43, 46, 51, 53 e 55 apresentaram registros de temperatura parciais e os monitores das caixas nº 13, 22, 24, 29, 30, 33, 35, 38, 41 e 54 apresentaram defeito e não foi possível ler a temperatura de armazenamento/ transporte, presume-se que é possível que as doses contidas nessa caixa possam ter tido sua eficácia comprometida - assim, **não é possível garantir que o produto armazenado/ transportado nessa caixa permanece adequado para uso. Portanto, as doses de vacina contidas nas caixas nº 13, 22, 23, 24, 28, 29, 30, 33, 35, 38, 40, 41, 43, 46, 51, 53, 54 e 55 não devem ser utilizadas.**

Ressalta-se que não foi feita qualquer avaliação sobre a qualidade, eficácia e segurança da vacina importada, visto não se tratar de produto registrado.

O Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/COPAF/GCPAF/GGPAF) ressalta que, caso seja concedida a excepcionalidade para liberação do TGR, o Ministério da Saúde deve protocolar a petição "*Fiscalização para Liberação de Termos de Guarda e Responsabilidade de mercadoria sob pendência sanitária*" e anexar na aba "Documentos Anexados" da LPCO o referido comunicado e demais documentos previstos no Art. 7º da Resolução- RDC nº 669, de 30 de março de 2022.

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.

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/GGBIO) - 2610525

Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/COPAF/GCPAF/GGPAF) - 2612247

Referências MS:

### 3. Voto

Considerando a documentação encaminhada pelo MS, o interesse público e a missão da Anvisa, **manifesto posição CONTRÁRIA** à liberação do TGRP referente às caixas nº **13, 22, 23, 24, 28, 29, 30, 33, 35, 38, 40, 41, 43, 46, 51, 53, 54 e 55** da carga da LI 23/2520023-1(sub) e 23/2044312-8(princ). **Para as demais caixas da referida carga, manifesto-me FAVORÁVEL** à liberação do TGRP

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;

✦ As doses da vacina armazenadas/ transportadas nas **caixas nº 13, 22, 23, 24, 28, 29, 30, 33, 35, 38, 40, 41, 43, 46, 51, 53, 54 e 55** da LI em comento **não devem ser utilizadas**.

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

-----  
Encaminhe-se à **SGCOL** para as providências de seu âmbito.  
Pauze-se no Circuito Deliberativo, para apreciação da Diretoria Colegiada.  
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 **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 09/10/2023, às 15:55, 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 **2619402** e o código CRC **1C4D7A20**.

Referência: Processo nº  
25351.932337/2023-23

SEI nº 2619402