

## VOTO Nº 368/2023/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.931863/2023-76

Expediente nº 1046128/23-0

*Analisa a solicitação de **Liberação do Termo de Guarda e Responsabilidade (TGRP)** referente à **Vacina BCG intradérmica - 10 doses + diluentes - 2.500.000 doses** - 23/2454657-6 (princ) 23/2589178-1 (sub) . APO 22-00006213.*

*Requerente: **MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS)***

*Posição do relator: favorável*

Área responsável: GADIP

Relator: Antonio Barra Torres

### 1. Relatório

Trata-se do Ofício nº N° 67/2023/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS [2594955], em que o Ministério da Saúde (MS) encaminha a Nota Informativa nº 400/2023-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS [2642679] 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 BCG intradérmica** (10 doses + diluentes), fabricada por *Serum Institute of India PVT LTD* (India)

A carga foi dividida em 419 (210 vacina + 209 diluente) caixas, nas quais foram acondicionadas **2.500.000 doses** da vacina e **2.500.000 doses** do diluente:

PRODUTO	LOTE	FABRICAÇÃO	VALIDADE	QUANTIDADE (doses)
Vacina BCG	0372G029	11/2022	10/2024	58,490
	0372G045	12/ 2022	11/2024	372,750
	0372G061	12/2022	11/2024	184,440
	0372G062	12/2022	11/2024	482,090
	0372G064	01/2023	12/2024	481,770
	0372G065	01/2023	12/2024	478,330
	0372G066	02/2023	01/2025	364,130
	0372G069	02/2023	01/2025	78,000
	<b>TOTAL</b>			<b>2.500.000</b>

PRODUTO	LOTE	FABRICAÇÃO	VALIDADE	QUANTIDADE (doses)
Diluyente	0703S4004	05/ 2023	04/2027	392,000
	0703S1003	03/2023	02/2027	2,108,000
	<b>TOTAL</b>			2.500.000

## 2. Análise

A vacina em comento não tem registro no Brasil.

A carga foi dividida veio dividida em 210 caixas térmicas de vacinas com bobinas de gelo que apresentaram temperaturas entre -12.2°C e +8.8°C e 209 caixas de diluentes que não foram enviadas com bobinas de gelo e, por isso, não foram submetidos às temperaturas de congelamento registradas nas caixas, tendo sido armazenadas conforme as especificações do fabricante sendo mantidas na temperatura ambiente por não se tratar de imunobiológico. Dessas, algumas caixas monitoradas sofreram excursão de temperatura.

### 4. MONITORES DE TEMPERATURA:

<b>Modelo:</b>	Snsitech VaxAlert USB
<b>Quantidade:</b>	210 monitores
<b>Intervalo de leitura</b>	09/09/2023 a 16/09/2023
<b>Alarme:</b>	Nenhum monitor apresentou alarme
<b>Sem registro (defeito):</b>	Nenhum monitor
<b>Registro de temperatura abaixo de 2°C (nº caixas)</b>	Todas as caixas *
<b>Registro de temperatura acima de 8°C (nº caixas)</b>	1 caixa
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.	

\* Segundo a bula do fabricante, deve ser armazenada entre 2 - 8°C, apresentando maior estabilidade na temperatura de -20° C.

A Nota Informativa informa que o monitor (CCNJ00159) que acompanhou a caixa 66 apresentou temperatura acima de 8.0°, conforme demonstrado em tabela abaixo:

PICOS DE EXCURSÃO	INÍCIO DA EXCURSÃO	TEMP.	MAIOR TEMP.	TEMP.	RETORNO À TEMP. IDEAL	TEMP.	TEMPO DE EXCURSÃO
PRIMEIRO	12/09/2023 16:23	8.6	12/09/2023 18:02	8.8	13/09/2023 06:32	7.6	00 14:09:00
<b>TEMPO DE EXCURSÃO</b>							<b>00 14:09:00</b>

No total essa caixa ficou em excursão acima de 8°C por 14 horas e 09 minutos. O MS informa que excursões similares sofridas por esta mesma vacina ocorreram com a carga da APO 21-00007405, cujo Parecer Técnico [ 2594960] foi encaminhado como referência.

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.

O documento enviado para embasamento foi Parecer OPAS/OMS [2594959], sobre a avaliação de desvio de temperatura em várias vacinas, estando dentre elas a BCG da Serum. Neste estudo é afirmado que a temperatura máxima atingida foi de 18,6°C, com duração de até 35 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. Por fim, a OMS recomenda que para desvios de temperatura que não tenham acionado o alarme, o produto seja utilizado até o final do prazo de validade, com segurança.

Considerando declaração presente na NOTA INFORMATIVA Nº 400/2023-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS [2594955], e que o desvio acima de 8°C (+8,8°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, ressaltando a necessidade de que **a cadeia de frio seja mantida durante a sua distribuição até o momento da administração da vacina**

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

Ademais, ressaltamos que foi protocolizada, por parte do Ministério da Saúde, documentos complementares ao processo. Dentre estes, consta o estudo de estabilidade do medicamento , protocolizado no Processo SEI 25351.934977/2023-78 e o Parecer sobre excursão de temperatura (2642682), emitido pela OPAS, cujo trecho de recomendações insiro abaixo:

In relation to the event reported by Brazil in reference to purchase order APO23-00006213 of 2 500,000 doses of BCG vaccine of Serum Institute of India, hereafter is the technical concept/recommendations:

- Purchase order APO23-00006213 included 210 boxes with vaccine, each box included one internal monitor, and 209 boxes with the diluent.
- BCG vaccine is WHO prequalified, it follows WHO international shipping guidelines recommendations for international shipping of the product of Class B vaccines. Therefore, the monitors were calibrated to trigger alarms if the following conditions were reached during international shipping: temperatures above 45°C for one hour (single event); above 30°C for 10 hours (cumulative) and above 10°C for 20 hours (cumulative)
- None of the monitors recorded temperature alarms.
- One monitor registered temperature above 8°C. The maximum temperature registered was 8.8°C (box 66).
- All the monitors registered temperatures below 2°C, these temperature conditions are not considered temperature excursions. According to manufacturer insert, (attached) the vaccine is more stable if is maintained at temperatures up to -20°C.
- There is stability data that indicates that the product maintains its quality specifications when was exposed to at 25°C for up to 6 months (attached).

Based on the information described above, the use of the vaccine doses are recommended for use until the end of its shelf life if the vaccine has been stored in quarantine at 2-8°C.

The cold chain should be maintained throughout the distribution chain until the time of administration of the vaccine, to guarantee specifications are kept up to the end of the shelf life.

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) - 2606949

Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/COPAF/GCPAF/GGPAF) - 2608256, 2644235

**Referências MS:**

Ordem de compra - APO 22-00006213

Licença de Importação - LI 23/2454657-6 (princ) 23/2589178-1 (sub)

NUP-MS 25000.049348/2023-21

Nota Informativa 400/2023-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 2594956

Nota Informativa 414/2023-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 2642679

Ofício nº N° 67/2023/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 2594955

### 3. Voto

Considerando a documentação encaminhada pelo MS, o interesse público e a missão da Anvisa, **manifesto-me FAVORÁVEL** à liberação do TGRP referente às LI 23/2454657-6 (princ) 23/2589178-1 (sub) [2.500.000 doses de Vacina BCG intradérmica - 10 doses + diluentes fabricada por Serum Institute of India PVT LTD), APO 22-00006213].

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.  
Paute-se no Circuito Deliberativo, para apreciação da Diretoria Colegiada.  
Oficie-se o MS da decisão final.  
Comunique-se a **GGMED**, a **GGFIS** e a **GGPAF**, para os fins recorrentes.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 27/10/2023, às 16:34, 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 **2610851** e o código CRC **75AD120B**.

---

**Referência:** Processo nº  
25351.931863/2023-76

SEI nº 2610851