

VOTO Nº 473/2023/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.939916/2023-05

Expediente nº 1408584/23-9

*Analisa a solicitação de **Liberação TGRP - Vacina Pentavalente (Difteria, Tétano, Pertussis, Hepatite B e Haemophilus Influenza Tipo B) - 1 dose (400.000 doses)** - referência: LI 23/3073931-3, APO 23-00006664.*

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

Posição do relator: Favorável

Área responsável: GADIP

1. Relatório

Trata-se do Ofício nº 78/2023/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS [2703187] em que o Ministério da Saúde (MS) encaminha a NOTA INFORMATIVA Nº 426/2023-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS [2703188] para avaliação desta Anvisa e solicita a liberação do Termo de Guarda da Licença de Importação - 23/3073931-3 - referente à **VACINA PENTAVALENTE** (difteria, tétano, *Pertussis*, hepatite B e *Haemophilus influenza* tipo B), fabricada por PANACEA BIOTEC LTD.

A carga foi dividida em 501 caixas caixas, nas quais foram acondicionadas **400.000 doses** da vacina:

PRODUTO Vacina Pentavalente LOTE / FABRICAÇÃO / VALIDADE / QUANTIDADE (doses)

E5V013125 JULY-23 **JUNE-26 42.676**

E5V013126 JULY-23 **JUNE-26 107.324**

E5V013127 AUGUST-23 **JULY-26 152.170**

E5V013128 AUGUST-23 **JULY-26 97.830**

TOTAL 400.000 doses

Conforme apresentado na NOTA INFORMATIVA Nº 426/2023-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (2703188), a faixa de temperatura de conservação da vacina pentavalente é de 2 a 8 °C e a carga foi transportada em temperatura que variou de 0,0 °C e 11,0 °C, permanecendo acima da temperatura recomendada por até 19 horas e 16 minutos. Não foi indicado por quanto tempo a caixa 500 ficou à temperatura de 0,0 °C.

Para desvios abaixo da temperatura recomendada, conforme formalizado pela NOTA TÉCNICA Nº 69/2020/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (1131659), emitida pela GPBIO em conjunto com a GGPAF, a ocorrência de registros de temperaturas durante o transporte de vacinas dentro da faixa de 0 a 2 °C não é considerada excepcionalidade do ponto de vista técnico.

2. Análise

A vacina em comento não tem registro no Brasil.

A carga foi dividida em 501 caixas contendo 501 monitores. Dessas, algumas caixas monitoradas sofreram excursão de temperatura.

MONITORES DE TEMPERATURA:

Quantidade: 501 monitores

Intervalo de leitura 17/11/2023 a 27/11/2023

Alarme: Nenhum monitor apresentou alarme

Sem registro (defeito): Nenhum monitor

Registro de temperatura acima de 8°C (nº caixas) 152 caixas.

Registro de temperatura abaixo de 2°C (nº caixas) 56 caixas

A Nota Informativa descreve que **a maior temperatura registrada foi de +11,0°C**, totalizando 19 horas e 16 minutos fora da faixa ideal de temperatura de conservação. A excursão ocorreu para a caixa 500 (CNNI22342). **A menor foi de 0.0 °C**, registrada nos monitores das caixas 500 (CHNI22342), 345 (CHNI22391) e 300 (CHNI22419) conforme demonstrado nos laudos.

No total a caixa 500 ficou em excursão acima de 8°C por 19 horas e 16 minutos.

O MS informa que excursões similares sofridas por esta mesma vacina ocorreram com a carga da APO 19-00014373, cujo Parecer Técnico [2687588] 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.

Neste processo foi enviado um Parecer OPAS (2703191), que fornece recomendações de liberação para a vacina conservada até 20°C, no entanto, não aborda o tempo máximo aceitável nesta condição. O documento ainda faz referência a uma avaliação de desvios de temperatura feita pela OMS em 2019, no entanto, essa avaliação não foi apresentada. A GPBIO resgatou documentação submetida para subsidiar desvio de temperatura anterior, na qual o Relatório OPAS (2322470) fornecido na ocasião trazia as seguintes informações:

- *In 2019 we gave Brazil advise on an excursion from the same vaccine and manufacturer at 22°C for 24 hrs. and we advised Brazil to use the vaccines normally till end of shelf-life, given that the impact was very minimal*
- *The time-temperature exposure for the 2019 case was 24hrs x22.7°C (544,8 degree-hours), while the time-temperature exposure for this new case is 11hrs x24.2°C (266.2 degree-hours)*
- ***The Panacea pentavalent is stable on continuous exposure at 25°C for 2.5 months.***

Conclusion & Recommendations:

- *The vaccine should be used normally given that the time-temperature exposure for this case is even less than the 2019 case*
- *We do not know the vaccine storage conditions at TECA Guarulhos (SP). Temporary vaccine warehouses in Brazil should be equipped with continuous temperature monitoring devices*
- *For future excursions which occur in-country, Brazil should share with WHO the temperature records of the warehouse for the period of the storage.*

Therefore, the use of the vaccine is recommended based on these two conditions:

1. That the vaccine has been kept at 2 -8 °C throughout any period of quarantine
2. That the cold chain will be maintained throughout the distribution chain until the time of administration of the vaccine.

Considerando que a OPAS declara que a vacina pentavalente é estável em exposição contínua a +25°C por 2,5 meses, observa-se que o desvio da carga objeto deste despacho foi aparentemente menos crítico, portanto, é possível aplicar o mesmo racional, ressaltando-se a necessidade de que **a cadeia de frio seja mantida durante a sua distribuição até o momento da administração da vacina.**

Importa frisar 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 [2714071] (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.

Destaca-se, ainda, que é de responsabilidade do Ministério da Saúde o monitoramento do uso e os 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)

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;

Subsídios para a análise:

Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGBIO) - 2718403

Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/COPAF/GCPAF/GGPAF) - 2714071

Referências MS:

3. Voto

Considerando a documentação encaminhada pelo MS e as manifestações das áreas técnicas competentes, o interesse público e a missão da Anvisa, **manifesto-me FAVORÁVEL** à liberação do TGRP referente à LI 23/3073931-3 [400.000 doses da Vacina Pentavalente (Difteria, Tétano, Pertussis, Hepatite B e Haemophilus Influenza Tipo B), fabricada por PANACEA BIOTEC LTD., APO 23-00006664].

Encaminhamento para decisão final 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 GGBIO, a GGFIS e a **GGPAF**, para os fins recorrentes.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 13/12/2023, às 19:30, 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 **2720916** e o código CRC **FB0BE65D**.

Referência: Processo nº
25351.939916/2023-05

SEI nº 2720916