

## VOTO Nº 181/2023/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.913840/2023-80

Expediente nº 0486560/23-6

Análise da solicitação de liberação de TGRP -  
Vacina Tríplice Viral MMR 5 doses - 1.000.000  
doses (fabricada por Serum Institute of India PVT  
LTD)

Requerente: Ministério da Saúde

Posição do relator: Favorável

Área responsável: GADIP

### 1. Relatório

Trata-se de solicitação do Ministério da Saúde formalizada por meio do Ofício nº 37/2023/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS [2365739], no qual se solicita a liberação do Termo de Guarda e Responsabilidade de Produto (TGRP) referente a 1.000.000 de doses da vacina tríplice viral MMR - 5 doses, fabricada pelo Serum Institute of India PVT LTD.

Foi encaminhada a Nota Informativa nº 344/2023-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS [2365742], que apresenta a análise de laudos de monitores de temperatura das vacinas, descrevendo o desvio sofrido pela carga nos seguintes termos:

"A maior temperatura registrada foi de +2.7°C no monitor CCNJ03415 que acompanhou a caixa 161, e a menor foi de -16,9°C no monitor CCNJ03433 que acompanhou a caixa 80. Houve falha no travamento das caixas 93 (CCNJ03505), 109 (CCNJ03488), 152 (CCNJ03424) e 166 (CCNJ03410) ocasionando o aumento de temperatura registrada, chegando até 22.9°C no monitor CCNJ 03505, 20.4°C no monitor CCNJ 03488, 22.2°C no monitor CCNJ03424 e 21.6°C no monitor CCNJ03410. Todos os registros no dia 21/04/2023. Porém, os demais monitores foram travados por volta das 19:30 horas do dia 20/04/2023, no momento em que foram retirados da caixa. Considerando a data e hora que os referidos monitores deveriam ter sido travados, a temperatura máxima alcançada foi de +3,5°C às 19:26 do dia 20/04/2023 (Monitor CCNJ03424 que acompanhava a caixa 152)."

Consta, ainda, a informação de que a carga foi dividida em 167 caixas térmicas de vacinas com bobinas de gelo e monitores de temperatura (que apresentaram temperaturas entre -16.9 e +2.7°C) e 167 caixas de diluentes que não foram enviados em bobinas de gelo e, por isso, não foram submetidos às temperaturas de congelamento registradas nas caixas de vacinas.

Foi encaminhada a declaração, emitida pelo produtor (2365745), informando que a solução de água para injetáveis pode ser armazenada até 40°C por 6 meses e que o envio é feito a temperatura ambiente. A empresa também informa que verificou o histórico meteorológico de temperatura na rota Mumbai-Paris-Guarulhos e a temperatura oscilou entre 5°C e 17°C.

## 2. Análise

A vacina em comento não possui registro no Brasil; a carga sofreu desvio de temperatura durante o transporte.

A NOTA INFORMATIVA Nº 344/2023-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS [2365742], descreve a excursão de temperatura sofrida pela carga de Vacina MMR- 5 doses, fabricada pelo Serum Institute of India PVT LTD, objeto da LI 23/1108225-8 (sub) 23/0942550-0 (prin), APO 22-00025832, no quantitativo de 1.000.000 doses. As doses estão divididas em 334 caixas, sendo 167 de vacina e 167 de diluentes. Ressalta-se que o diluente é transportado separadamente da vacina e sem monitoramento de temperatura.

A temperatura mínima observada para a vacina, segundo a NOTA INFORMATIVA Nº 355/2023-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS foi de  $-16.9^{\circ}\text{C}$ , na caixa n. 80. Não foi informado o tempo pelo qual o produto permaneceu nessa condição. A nota ainda informa que "*Segundo a bula do fabricante, deve ser armazenada entre  $2^{\circ}\text{C}$  e  $8^{\circ}\text{C}$ , apresentando maior estabilidade na temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$* ".

A bula da vacina Tríplice Viral MMR (liofilizada) [2371719], disponível no processo que concedeu excepcionalidade para importação, indica os seguintes cuidados de conservação:

É MUITO IMPORTANTE PROTEGER Á VACINA LIOFILIZADA E A RECONSTITUIDA CONTRA ALUZ. A vacina deve ser conservada na escuridão a uma temperatura entre  $2-8^{\circ}\text{C}$ . Para a conservação ao largo prazo recomenda-se uma temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  para a vacina liofilizada. O diluente não deve ser congelado mas deve-se mantê-lo fresco.

A bula informa ainda que a vacina deve ser reconstituída com o diluente fornecido, que se trata de água estéril para injeções e traz a seguinte instrução: "*O diluente e a vacina reconstituída devem ser inspecionados visualmente para partículas estranhas e/ou qualquer variação no aspecto físico antes da administração. No caso de observar qualquer evento, descartar o diluente ou a vacina reconstituída*". Desse modo, o profissional de saúde deve realizar avaliação em 100% dos frascos antes da diluição, o que potencialmente mitigaria o risco de administração de diluente com embalagem primária danificada, ou aspecto fora dos padrões.

Tendo isto, o transporte em temperatura de  $-16.9$  e  $+2.7^{\circ}\text{C}$  está adequado aos dados de conservação da vacina. Quanto aos diluentes, o racional de temperatura realizado pela empresa Serum Institute (2367867) informa que o histórico meteorológico da rota Mumbai-Paris-Guarulhos indica temperaturas de  $5^{\circ}\text{C}$  a  $17^{\circ}\text{C}$  no período do transporte e afirma que os diluentes não foram submetidos a congelamento.

Em se tratando de diluente, o maior risco relacionado ao transporte é o congelamento, uma vez que esse evento poderia danificar a embalagem primária e colocar em risco a qualidade do diluente que será utilizado na vacina. Considerando o histórico meteorológico obtido pela empresa para a rota de transporte do produto, conforme relatado acima, verifica-se que apenas temperaturas positivas foram reportadas pela empresa, o que poderia ser um indicativo de que não houve congelamento do diluente. Adicionalmente, na NOTA INFORMATIVA Nº 344/2023-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS é declarado que "*...e 167 caixas de diluentes que não foram enviados em caixas térmicas nem com bobinas de gelo e, por isso, não foram submetidos às temperaturas de congelamento registradas nas caixas das vacinas, e as temperaturas em que foram transportados não impactaram na estabilidade e qualidade dos diluente*".

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.

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)

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/GGBIO) - 2374177

Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (**PAFME**/COPAF/GCPAF/GGPAF) - 2371716

-----  
**Referências do MS:**

Licença de importação - 23/1108225-8 (sub) 23/0942550-0 (prin)

Ordem de compra - APO 22-00025832

NUP-MS 25000.160603/2022-12

### 3. Voto

Considerando a documentação encaminhada pelo MS; o interesse público; a missão da Anvisa, bem como o impacto potencial que o não fornecimento do produto poderia acarretar ao programa de imunização do Ministério da Saúde e aos usuários, **manifesto-me FAVORÁVEL à liberação do Termo de Guarda e**

## Responsabilidade em comento.

### Ressalta-se que o Ministério da Saúde:

▶ **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;

▶ 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 **GGPAF**, para os fins recorrentes.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 15/05/2023, às 16:02, 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 **2382394** e o código CRC **26891562**.