

VOTO Nº 363/2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.814019/2024-62
Expediente nº 1169094/24-4

*Analisa a solicitação de **Liberação do Termo de Guarda e Responsabilidade (TGR)** referente à VACINA CONTRA FEBRE TIFOIDE, fabricada por BIOLOGICAL E. LIMITED (Índia), objeto da LI 24/1991216-2.*

Requerente: MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS)

Posição do relator: favorável

Área responsável: GADIP

Relator: Antonio Barra Torres

1. Relatório

Trata-se do Ofício Nº 40/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (3116740), em que o Ministério da Saúde (MS) encaminha a NOTA INFORMATIVA Nº 155/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 3116741 - que descreve a excursão de temperatura sofrida pela carga de VACINA CONTRA FEBRE TIFOIDE, fabricada por BIOLOGICAL E. LIMITED, no quantitativo de 50 doses - para avaliação desta Anvisa e solicita a liberação do Termo de Guarda da Licença de Importação - LI 24/1991216-2.

2. Análise

2.1 Do objeto

Segue abaixo as informações do objeto do pleito:

Descrição (dose/frasco):	VACINA CONTRA FEBRE TIFOIDE (TYPHOID VT VACCINE-CONJUGATE MONOVALENT(05 DOSES))
Fabricante:	BIOLOGICAL E. LIMITED
Ordem de Compra:	24-00010251
Licença de Importação:	24/1991216-2
Nº Processo ANVISA:	25353002169202419
LPCO	I2400343059
Quantidade:	CAIXA COM 10 FRASCOS, COM 05 DOSES CADA. TOTAL DE 50 DOSES
Nº Processo SEI:	225000.076856/2024-62
Volume:	1 caixa
Faixa de temperatura ideal de conservação:	2°C a 8°C
Registro MS:	Dispensa de Registro (§ 5º - Lei nº 9.782, de 26/01/1999)

PRODUTO	LOTE	FABRICAÇÃO	VALIDADE	QUANTIDADE (doses)
VACINA CONTRA FEBRE TIFOIDE	222700524A	JAN-2024	DEC-2025	50 DOSES
	TOTAL			50

FONTE: NOTA INFORMATIVA Nº 155/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 3116741

2.2 Dos Monitores de Temperatura

Modelo:	Q-tag® CLm
Quantidade:	1 monitor
Intervalo de leitura	21/06/2024 até 28/06/2024
Alarme:	1 monitor
Sem registro (defeito):	Nenhum
Registro de temperatura abaixo de 2°C (nº caixas)	Não houve registros
Registro de temperatura acima de 8°C (nº caixas)	1 monitor

2.3 Da descrição do desvio de temperatura

Segundo a Nota Informativa, a maior temperatura registrada foi de +13.8 °C, registrada no monitor (CCNI29793) e a menor foi de +5.7 °C, registrada no mesmo monitor. O monitor CCNI29793 registrou 2 picos de excursão de temperatura acima de 8°C, conforme quadro abaixo:

Caixa 1- CCNI29793							
PICOS DE EXCURSÃO	INÍCIO DA EXCURSÃO	TEMP.	MAIOR TEMP.	TEMP.	RETORNO À TEMP. IDEAL	TEMP.	TEMPO DE EXCURSÃO
PRIMEIRO	23/06/2024 01:56	8.8	23/06/2024 15:34	11.8	24/06/2024 15:28	7.8	01 13:32:00
SEGUNDO	24/06/2024 17:36	8.8	25/06/2024 13:00	13.8	26/06/2024 21:36	7.8	02 04:00:00
TEMPO DE EXCURSÃO							03 17:32:00

No total essa caixa ficou em excursão acima de 8 °C por 3 dias 17 horas e 32 minutos.

2.4 Da manifestação da PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5

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. Conforme dispõe a Seção VI da referida normativa:

Seção VI - Do Estudo de Ciclagem de Temperatura
Art. 28. Em caso de desvio de temperatura durante o transporte ou armazenagem do produto biológico deverá ser apresentado estudo de ciclagem de

temperatura para fins de liberação da carga.

§ 1º O estudo de ciclagem de temperatura deve ser realizado com pelo menos 1 (um) lote representativo da escala comercial.

§ 2º O estudo de ciclagem deve ser representativo do desvio de temperatura ocorrido durante o transporte ou armazenamento.

§ 3º As amostras submetidas aos ciclos de temperatura devem ser mantidas nas condições de armazenamento de longa duração e avaliadas até o final do prazo de validade do produto.

§ 4º Excepcionalmente, em caso de estudo de ciclagem em andamento, deverão ser apresentados os dados parciais acompanhados de justificativa técnica que dê suporte ao desvio verificado.

Cabe ressaltar que estudo de estabilidade acelerada ou estudos de estresse, cujas amostras submetidas aos ciclos de temperatura não sejam mantidas nas condições de armazenamento de longa duração e avaliadas até o final do prazo de validade do produto, não atendem ao disposto acima.

Conforme apresentado na NOTA INFORMATIVA Nº 155/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (3116741), a faixa de temperatura de conservação da vacina TYPHOID VT é de 2 a 8 °C e a carga foi transportada em temperatura que variou de 3,7°C e 13,8°C, permanecendo acima da temperatura recomendada por até 3 dias, 17 horas e 32 minutos.

Conforme consta na Carta BE/SMPT/GEN/011/24 (3116746), o produto seria estável por até 6 meses a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ e há um estudo de estresse que indica que o produto é estável por 33 dias a $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Caso este estudo tenha sido conduzido em condições que atendam ao art. 28 da RDC nº 412, de 2020, ou seja, as amostras submetidas aos ciclos de temperatura mantidas nas condições de armazenamento de longa duração e avaliadas até o final do prazo de validade do produto, cabe ao importador anexá-lo à LPCO I2400343059, juntamente com os demais documentos previstos no art. 7º da RDC nº 669, de 2022, e protocolar no processo de importação a petição “Fiscalização Sanitária para Liberação de Termo de Guarda e Responsabilidade de mercadoria sob pendência sanitária - LI/LPCO” para que a Anvisa proceda a análise de liberação do referido Termo de Guarda.

2.5 Da avaliação da GPBIO/GGBIO/DIRE2

A temperatura máxima observada, segundo a Nota Informativa Nº 155/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS foi de +13,8°C, totalizando 3 dias 17 horas e 32 minutos fora da faixa ideal de temperatura de conservação. A maior excursão ocorreu para o monitor CCNI29793). O Relatório OPAS (3116744) indica que não ocorreram alarmes durante o transporte. O Relatório OPAS (2921149) fornece uma avaliação do desvio ocorrido, conforme quadro abaixo:

Regarding the APO24-00010251 of 50 doses of the product Typhoid Vi Vaccine - Conjugate - Monovalent (5 doses), manufactured by Biological E, India, and reported by Brazil, hereafter is the technical concept/recommendations:

The shipment included 1 box with one internal monitor, the monitor was not alarmed. The authorities of Brazil requested a revision of the temperatures registered above 8°C. The maximum temperature registered was 13.8°C, however the transportation conditions were within temperature conditions established by the manufacturer and according with WHO recommended conditions for international shipments of thermosensitive products.

Biological E analyzed the conditions of the shipment and provided recommendations to use the product as the quality characteristics of the vaccine were not affected by the temperature excursions. A formal letter provided by the manufacturer has been annexed to this report.

Products should be maintained according to manufacturer specifications up to the end of the shelf life.

A OPAS direciona a avaliação do impacto do desvio de temperatura durante o transporte para a Carta do Laboratório (3116746), que conclui que, com base em seu programa de estabilidade, não há impacto do desvio sobre a qualidade do produto. O programa de estabilidade utilizou as condições abaixo reportadas e o fabricante informa que o produto permaneceu estável por até 6 meses quando exposto a 25°C +/- 2°C.

Product	Stability Study	Temperature	Stable Up to
Typhoid Vi (5 doses)	Real Time	2-8°C	36 Months
	Accelerated	25 ± 2°C	6 Months
	Stress	37 ± 2°C	33 days

Considerando, exclusivamente, que o fabricante declara que a vacina pentavalente é estável em exposição a temperatura de até 25°C +/- 2°C por 6 meses, observamos que o desvio ocorrido, objeto deste despacho, foi aparentemente menos crítico, portanto, é possível aplicar o racional da carta do fabricante.

Informamos ainda que a conjugação da vacina a um adjuvante tem o intuito de favorecer uma ação eficaz do produto e/ou assegurar a manutenção da sua estabilidade. Assim, é necessário que essa ligação seja mantida dentro de níveis aceitáveis e clinicamente qualificados durante todo o prazo de validade do produto. Em [relatório da OMS](#) é mencionado que vacinas contra febre tifóide elicitam um nível maior de IgG anti-Vi quando comparadas a uma vacina não conjugada, demonstrando a importância da manutenção deste parâmetro dentro de limites aceitáveis. Observa-se nos estudos de estabilidade da vacina (3111941), apresentados no processo 25351.813675/2024-48, que o monitoramento do parâmetro %Free Vi polysaccharide content, que indica a porcentagem de polissacarídeo que não está conjugado ao seu adjuvante, aumenta consideravelmente ao longo da estocagem a 25°C. De acordo com as especificações dos estudos de longa duração, uma porcentagem de 20% de polissacarídeo livre seria aceitável e nenhum dos lotes avaliados na condição acelerada atingiu esse valor. Visto que a GPBIO não tem acesso às informações clínicas, entendemos ser importante questionar a OMS sobre este ponto.

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

2.6 Dos deveres e responsabilidades do importador

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, bem como submeter o processo de importação para análise através de peticionamento nesta Agência, conforme Cartilha do Peticionamento de Licença de Importação por meio de LPCO de Comércio Exterior, disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/portos-aeroportos-e-fronteiras>, e incluir na aba "Documentos Anexados" da LPCO, a cópia do Ofício de autorização para importação em caráter excepcional, ou informar o número do processo SEI de concessão da excepcionalidade.

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) - 3126211

Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/COPAF/GCPAF/GGPAPF) - 3129836

Referências MS:

Ordem de compra - APO 24-00010251

Licença de Importação - LI 24/1991216-2

NUP-MS 25000.076856/2024-62

Nota Informativa 155/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 3116741

Ofício nº N° 40/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 3116740

3. Voto

Considerando a documentação encaminhada pelo MS, o interesse público e a missão da Anvisa, **manifesto-me FAVORÁVEL** à liberação do TGRP referente à LI 24/1991216-2

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;

Encaminho a decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa por meio de **Circuito Deliberativo**.

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 GGME, a GGFIS e a **GGPAF**, para os fins recorrentes.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 26/08/2024, às 13:40, 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 **3134733** e o código CRC **B1163539**.

Referência: Processo nº
25351.814019/2024-62

SEI nº 3134733