

## VOTO Nº 397/2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.817031/2024-29  
Expediente nº 1244923/24-9

*Analisa a solicitação de **Liberção do Termo de Guarda e Responsabilidade (TGR)** referente à VACINA HUMANA CONTRA CÓLERA SUSP ORAL 1,5ML, fabricada por EUBIOLOGICS CO LTD, objeto da LI 24/2792797-1.*

*Requerente: MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS)*

*Posição do relator: favorável*

Área responsável: GADIP

Relator: Antonio Barra Torres

### 1. Relatório

Trata-se do Ofício Nº 48/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (3159963), em que o Ministério da Saúde (MS) encaminha a Nota Informativa 203 (3159967) - que descreve a excursão de temperatura sofrida pela carga de VACINA HUMANA CONTRA CÓLERA SUSP ORAL 1,5ML, fabricada por EUBIOLOGICS CO LTD, no quantitativo de 50 doses - para avaliação desta Anvisa e solicita a liberação do Termo de Guarda da Licença de Importação - LI 24/2792797-1.

### 2. Análise

#### 2.1 Do objeto 3159967

Segue abaixo as informações do objeto do pleito:

<b>Descrição (dose/frasco):</b>	VACINA DE COLERA 1.5ml
<b>Fabricante:</b>	EUBIOLOGICS CO LTD
<b>Ordem de Compra:</b>	24-00010388
<b>Licença de Importação:</b>	24/2792797-1
<b>Nº Processo ANVISA:</b>	25353006726202462
<b>Operações vinculadas:</b>	I2400345909
<b>Quantidade:</b>	50 doses
<b>Nº Processo SEI:</b>	25000.076782/2024-64
<b>Volume:</b>	1 caixa
<b>Faixa de temperatura ideal de conservação:</b>	2°C a 8°C
<b>Registro MS:</b>	Dispensa de Registro (§5º - Lei nº 9.782, de 26/01/1999)

LOTE	FABRICAÇÃO	VALIDADE	QUANTIDADE
EP36-24014	18/02/2024	17/02/2026	1 CAIXA COM 50 DOSES

FONTE: NOTA INFORMATIVA Nº 203/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 3159967

## 2.2 Dos Monitores de Temperatura 3159967

<b>Modelo:</b>	TempSen
<b>Quantidade:</b>	1 monitor
<b>Intervalo de leitura</b>	12/08/2024 a 20/08/2024
<b>Alarme:</b>	1 monitor
<b>Sem registro (defeito):</b>	Nenhum monitor apresentou defeito.
<b>Registro de temperatura abaixo de 2°C (nº caixas)</b>	Não houve registro.
<b>Registro de temperatura acima de 8°C (nº caixas)</b>	1 monitor
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.	

## 2.3 Da descrição do desvio de temperatura 3159967

Segundo a Nota Informativa, a maior temperatura registrada foi de +11,6 °C e a menor foi de +4.2°C, registrada no monitor 8604100582. O monitor 8604100582 registrou 1 pico de excursão de temperatura acima de 8°C, conforme quadro abaixo:

PICOS DE EXCURSÃO	INÍCIO DA EXCURSÃO	TEMP.	MAIOR TEMP.	TEMP.	RETORNO À TEMP. IDEAL	TEMP.	TEMPO DE EXCURSÃO
PRIMEIRO	16/08/2024 01:07	8.1	16/08/2024 13:27	11.6	17/08/2024 21:37	8.0	01 20:30:00
TEMPO DE EXCURSÃO							01 20:30:00

No total o monitor que acompanhou a caixa ficou em excursão por 01 dia, 20 horas e 30 minutos, conforme o quadro acima.

## 2.4 Da manifestação da PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5 3164652

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.

Inicialmente, cabe destacar que a informação de

LPCO apresentada na NOTA INFORMATIVA Nº 203/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (3159967) está errada. A LPCO I2400345909, vinculada à LI 24/2009736-1, foi indeferida em 06/08/2024 por não cumprimento de exigência sanitária no prazo da RDC nº 204/2005. A carga referente ao AWB 00192289654 foi liberada sob LPCO I2400489376 e LI 24/2792797-1.

Conforme apresentado na NOTA INFORMATIVA Nº 203/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS, a faixa de temperatura de conservação da vacina de cólera é de 2 a 8 °C e a carga foi transportada em temperatura que variou de 4,2°C e 11,6°C, permanecendo acima da temperatura recomendada por até 1 dia, 20 horas e 30 minutos. A bula do produto (2805628) informa que há monitores na etiqueta sensíveis ao tempo-temperatura a que fornece uma indicação do calor cumulativo ao qual vacina tenha sido exposto, mas não foi feita qualquer consideração quanto a como estaria esta etiqueta nos frascos submetidos à excursão de temperatura.

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.

## **2.5 Da avaliação da GPBIO/GGBIO/DIRE2 3162010**

A temperatura máxima observada, segundo a NOTA INFORMATIVA Nº 203/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS foi de +11,6°C, registrada no monitor 8604100582, totalizando 1 dia 30 horas e 30 minutos acima da faixa ideal de temperatura de conservação.

No processo 25351.817031/2024-29 não foram apresentados estudos de estabilidade para a vacina. Contudo, foi encaminhado um parecer da OPAS/OMS referente ao desvio (3159968), que fornece as seguintes informações:

*1. A Vacina Oral contra a Cólera é pré-qualificada pela OMS.*

*2. O monitor interno apresentou alarmes e não registrou temperaturas abaixo de 2°C.*

*3. O monitor registrou temperaturas acima de 8°C no local do país em 16 de agosto de 2024. A temperatura máxima acima de 8°C foi de 11,6°C. A excursão de temperatura durou 1 dia, 20 horas e 30 minutos.*

*4. De acordo com a avaliação técnica do fornecedor, os frascos da vacina recebida são rotulados com um indicador de Monitor de Vial de Vacina (VVM). Embora o quadrado interno do VVM tenha mudado de cor, é mais claro que o círculo externo. Isso indica que a vacina ainda pode ser usada. No entanto, é recomendado verificar o status do VVM em cada frasco antes do uso para garantir que a vacina ainda seja viável. Se o quadrado interno estiver da mesma cor ou mais escuro que o círculo externo do VVM, a vacina não deve ser usada e deve ser descartada de acordo com os regulamentos locais.*

*5. Além disso, o fornecedor indica que estudos acelerados de estabilidade para este produto mostram que mesmo se a vacina for exposta a temperaturas de 25°C por um período de 6 meses, ela manterá suas características de qualidade dentro das especificações estabelecidas.*

*6. Portanto, o uso da vacina poderia ser feito até o*

*final de sua vida útil, desde que as seguintes condições sejam atendidas: **Que a vacina tenha sido mantida a 2 -8 °C durante qualquer período de quarentena. Que a cadeia do frio seja mantida ao longo da cadeia de distribuição até o momento da administração da vacina. Como mencionado anteriormente, os frascos de vacina devem ser descartados quando a cor do quadrado interno for da mesma intensidade ou mais escura que o círculo externo do VVM.***

A empresa Eubiologics, fabricante do produto, afirma que (3159969) "*..o produto Euvichol-Plus fabricado pela Eubiologics se mantém estável quando exposto a 37°C por 30 dias. Para assegurar essa estabilidade, uma etiqueta de monitoramento do frasco de vacina é utilizada em cada tubo plástico...*".

A considerar, somente ao que se refere o desvio de temperatura, e que as vacinas serão utilizadas em curto espaço de tempo após a liberação (em decorrência de missões programadas para a primeira quinzena de setembro - 3159972), temos que o desvio sofrido no transporte (até 11,6°C por 1 dia, 20h e 30min) é inferior à informação do fabricante que a vacina suporta até 30 dias a 37°C, o que configura uma situação menos crítica sofrida no transporte.

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) - 3162010  
Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/COPAF/GCPAF/GGPAF) - 3164652

**Referências MS:**

Ordem de compra - APO 24-00010388  
Licença de Importação - LI 24/2792797-1  
NUP-MS 25000.076782/2024-64  
Nota Informativa 203/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 3159967  
Ofício nº N° 48/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 3159963

### 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 24/2792797-1.

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 por meio de **Circuito Deliberativo**.

-----

Encaminhe-se à **SGCOL** para as providências de seu âmbito.  
Pautar-se no Circuito Deliberativo, para apreciação da Diretoria Colegiada.  
Oficiar-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 10/09/2024, às 15:12, 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 **3167771** e o código CRC **5D8CC721**.

**Referência:** Processo nº  
25351.817031/2024-29

SEI nº 3167771