

VOTO Nº 434/2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.819915/2024-18
Expediente nº 1375997/24-6

*Analisa a solicitação de **Liberação do Termo de Guarda e Responsabilidade (TGR)** referente à Vacina DTPa (Tríplice Acelular Pediátrica) - 1 dose, fabricada por Sanofi Pasteur LIMITED, objeto da LI 24/2900693-8.*

Requerente: MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS)

Posição do relator: favorável

Área responsável: GADIP

Relator: Antonio Barra Torres

1. Relatório

Trata-se do Ofício nº 53/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (3200447), em que o Ministério da Saúde (MS) encaminha a NOTA INFORMATIVA Nº 234/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 3200448 - que descreve a excursão de temperatura sofrida pela carga de Vacina DTPa (Tríplice Acelular Pediátrica) - 1 dose, fabricada por Sanofi Pasteur LIMITED, no quantitativo de 100.000 DOSES - para avaliação desta Anvisa e solicita a liberação do Termo de Guarda da Licença de Importação - LI 24/2900693-8.

2. Análise

2.1 Do objeto

Segue abaixo as informações do objeto do pleito:

Descrição (dose/frasco):	Vacina DTPa (Tríplice Acelular Pediátrica) - 1 dose
Fabricante:	Sanofi Pasteur LIMITED
Ordem de Compra:	24-00010472
Licença de Importação:	24/2900693-8
Nº Processo ANVISA:	25353171073202491
LPCO	I2400511338
Quantidade:	100.000 DOSES
Nº Processo SEI:	25000.081183/2024-62
Volume:	08 Paletes
Faixa de temperatura ideal de conservação:	2°C a 8°C
Registro MS:	Dispensa de Registro amparado pelo inciso III do Art. 3º e pelo Art. 4º da Resolução RDC nº 203, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2017, autorizada, em caráter excepcional nos termos do VOTO Nº 158/2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA Processo nº 25351.908572/2024-65.

PRODUTO	LOTE	FABRICAÇÃO	VALIDADE	QTD (doses)
Vacina Tríplice DTPa Pediátrica	3CA55C2	20/09/2023	31/08/2026	18.789
	4CA03C1	24/11/2023	31/10/2026	81.211
TOTAL				100.000

FONTE: NOTA INFORMATIVA Nº 234/2024-
DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 3200448

2.2 Dos Monitores de Temperatura

Modelo:	TempTale Ultra
Quantidade:	24 monitores (16 internos e 8 externos)
Intervalo de leitura	13/09/2023 e a 20/09/2023
Alarme:	3 monitores
Sem registro (defeito):	Nenhum monitor apresentou defeito.
Registro de temperatura abaixo de 2°C (nº caixas)	Não houve registro
Registro de temperatura acima de 8°C (nº caixas)	3 monitores
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

Segundo a Nota Informativa, a carga foi acompanhada por 24 monitores, sendo 16 internos e 08 externos, com 03 loggers em cada caixa. A temperatura máxima registrada foi de 9.0° (monitor MMH4NK9ZE0 da caixa 1) e mínima de 3.6°C, ocorrida no monitor que acompanhou a caixa 4 (MMH4NK9Z30 - interno):

Pallet 08 - MMH4NK9ZE0							
PICOS DE EXCURSÃO	INÍCIO DA EXCURSÃO	TEMP.	MAIOR TEMP.	TEMP.	RETORNO À TEMP. IDEAL	TEMP.	TEMPO DE EXCURSÃO
PRIMEIRO	17/09/2024 16:38	8.1	17/09/2024 22:53	9.0	18/09/2024 07:23	8.0	00 14:45:00
TEMPO DE EXCURSÃO							00 14:45:00

O monitor MMH4NK9ZE0 ficou em excursão por 14 horas e 45 minutos.

Excursões similares sofridas por esta mesma vacina ocorreram com a carga da APO 20-00007123, cujo Parecer Técnico e seu anexo estão disponíveis, como referência. 3200451 3200452

2.4 Da manifestação da PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5 3215656

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.

Conforme considerações do importador apresentadas na NOTA INFORMATIVA Nº 234/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (3200448), a faixa de temperatura de conservação da vacina DTPa é de 2 a 8 °C e a carga foi transportada em temperatura que variou de 3,6°C e 9,0°C, permanecendo acima da temperatura recomendada por até 14 horas e 45 minutos. Ainda, informa que "O estudo de ciclagem térmica foi compartilhado no processo SEI 25351.930279/2020- 51, conforme informado no e-mail da Assessoria Técnica do Gabinete do Diretor-Presidente - GADIPANVISA que segue em anexo".

Cabe informar que este Posto de Anuência procedeu a análise da petição "Verificação do cumprimento de exigências sanitárias relativas à Liberação de Termo de Guarda e Responsabilidade de produtos em processo de anuência de importação Anvisa, em LI/LPCO", protocolada pelo Ministério da Saúde em 23/09/2024 e não considerou válido os estudos indicados no processo SEI 25351.930279/2020- 51:

ANVISA/GGPAF/PAFME - Cumprir em até 30 dias as seguintes exigências sanitárias: Apresentar estudo de ciclagem térmica, conforme RDC nº 412/2020. A vacina importada tem prazo de validade de 36 meses. No estudo de estresse mencionado no processo SEI 25351.930279/2020-51, a vacina foi submetida a temperatura de 24°C por 3 meses, sendo posteriormente armazenada a temperatura de 2 a 8°C por 30 meses. Portanto, o estudo em referência não atende ao parágrafo 3º, art. 28, da RDC nº 412/2020.

Assim, permanece o entendimento de não ter sido 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 3211477

A temperatura máxima observada, segundo a NOTA INFORMATIVA Nº 234/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS foi de +9,0°C (monitor MMH4NK9ZE0 da caixa 1) por 14 horas e 45 minutos.

A NOTA INFORMATIVA Nº 234/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS, declara que: "*Nenhum monitor apresentou alarme para registros de temperatura nas faixas que inviabilizam a utilização da vacina, a saber: acima de 44,9°C por uma hora; acima de 29,9°C por 10 horas e abaixo de -0,4°C por uma hora*".

No processo 25351.930279/2020-51 não foram localizados os estudos de ciclagem térmica apontados na NOTA INFORMATIVA Nº 234/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS, no entanto, foi encaminhado relatório da OPAS/OMS referente a desvio ocorrido anteriormente (3200451), sobre a avaliação de desvio de temperatura da mesma vacina que atingiu até 22,3°C, com duração de 7 dias. No documento, a OPAS/OMS informa que neste caso a redução do prazo de validade pode ser de até 32 dias (baseado numa estimativa conservadora) e informa que a vacina pode ser utilizada até o final de seu prazo de validade.

Considerando que o desvio ocorrido atingiu +9,0°C e que os documentos apresentados no processo em tela respaldam uma excursão de até 22,3°C, **a GPBIO considera que é possível aplicar o mesmo racional para o caso, especificamente relacionado a esse estudo.**

Adicionalmente, o documento da OPAS conclui da seguinte forma: "*WHO recommends to ANVISA to release the consignment of this vaccine and use it for the immunization programme up to the end of the shelf-life on condition that vaccine is strictly kept at 2-8°C throughout the remaining shelf-life. This is essential considering that no VVM that could detect cumulative exposures above 8°C is attached to this vaccine*". Dessa forma, a OMS recomenda que produtos que não tenham sofrido desvios de alarme, poderiam ser seguramente usados no programa de imunização até o fim do prazo de validade, mesmo sem a consideração de estudos de ciclagem térmica.

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) - 3211477

Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/COPAF/GCPAF/GGPAF) - 3215656

Referências MS:

Ordem de compra - APO 24-00010472

Licença de Importação - LI 24/2900693-8

NUP-MS 25000.081183/2024-62

Nota Informativa 234/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 3200448

Ofício nº N° 53/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 3200447

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 24/2900693-8.

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 07/10/2024, às 16:21, 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 **3217442** e o código CRC **07F8E1B8**.

Referência: Processo nº
25351.819915/2024-18

SEI nº 3217442