

VOTO Nº 461/2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.822030/2024-04

Expediente nº 1467937/24-0

*Analisa a solicitação de **Liberação do Termo de Guarda e Responsabilidade (TGR)** referente à Vacina Sarampo, Caxumba e Rubéola (tríplice viral) -1 dose, fabricada por SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT LTD, objeto das LI 24/3161789-2 (princ.) e 24/3363910-9 (sub), APO 24-00016700, 250.000 doses.*

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

*Posição do relator:
Favorável*

Área responsável: GADIP
Relator: Antonio Barra Torres

1. Relatório

Trata-se do Ofício nº61/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (3227751), em que o Ministério da Saúde (MS) encaminha a Nota Informativa nº 250/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 3227752 - que descreve a excursão de temperatura sofrida pela carga de VACINA SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA (ATENUADA) - 1 DOSE (TRIPLICE VIRAL - MMR), fabricada por SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT LTD, no quantitativo de 250.000 DOSES - para avaliação desta Anvisa e solicita a liberação do Termo de Guarda da Licença de Importação - LI 24/3363910-9 (SUB) e 24/3161789-2 (PRINC).

2. Análise

2.1 Do objeto

Segue abaixo as informações do objeto do pleito:

Descrição (dose/frasco):	VACINA SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA (ATENUADA) - 1 DOSE (TRIPLICE VIRAL - MMR)
Fabricante:	Serum Institute of India PVT LTD
Ordem de Compra:	24-00016700
Licença de Importação:	24/3161789-2 (prin.) 24/3363910-9 (sub)
Nº Processo ANVISA:	25353222422202441
Nº LPCO	I2400562729
Quantidade:	250.000 doses
Nº Processo SEI:	225000.134285/2024-98
Volume:	244 caixas - 209 Vacinas e 35 de diluentes
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) pelo Art. 3ºda Resolução RDC nº 203, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2017, autorizada, em caráter excepcional nos termos do VOTO Nº 290/2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA. Processo nº 25351.808844/2024-28.

*Segundo a bula do fabricante, deve ser armazenada entre 2°C e 8°C, apresentando maior estabilidade na temperatura de -20°C.

PRODUTO	LOTE	FABRICAÇÃO	VALIDADE	QUANTIDADE (doses)
VACINA TRIPLICE VIRAL - MMR - 1 DOSE	0133N134A	02/2024	07/2026	91.980
	0133N134B	02/2024	07/2026	91.930
	0133N135A	02/2024	07/2026	66.090
Total de doses				250.000
DILUENTE PARA VACINA TRIPLICE VIRAL - MMR - 1 DOSE	0643S1026	09/2023	08/2028	162.950
	0643S1027	09/2023	08/ 2028	87.050
Total de doses				250.000

FONTE: NOTA INFORMATIVA Nº 250/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 3227752

2.2 Dos Monitores de Temperatura

Modelo:	Q-tag® CLm doc WHO Type 1
Quantidade:	209 monitores
Intervalo de leitura	28/09/2024 a 09/10/2024
Alarme:	Nenhum monitor apresentou alarme
Sem registro (defeito):	Nenhum monitor apresentou defeito
Registro de temperatura abaixo de 2°C (nº caixas)	Todas as caixas*
Registro de temperatura acima de 8°C (nº caixas)	1 Caixa
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;	

*Segundo a bula do fabricante, deve ser armazenada entre 2°C e 8°C, apresentando maior estabilidade na temperatura de -20°C.

2.3 Da descrição do desvio de temperatura

Segundo a Nota Informativa, a maior temperatura registrada foi de +8.6°C no monitor CHNJ10289 que acompanhou a caixa 208, e a menor foi de -18.4°C, no monitor CHNJ10210, que acompanhou a caixa 7. O monitor que acompanhou a caixa 208 (CHNJ10289) registrou 1 pico de temperatura acima de 8° que começou às 18:09 do dia 03/10/2024, alcançando a temperatura máxima de 8.6° às 18:25 do mesmo dia, retornando à temperatura ideal de 7.5° às 21:50 também do dia 03/10/2024. A caixa permaneceu em excursão acima de 8° por um total de 3 horas e 41 minutos.

Excursões similares sofridas por esta mesma vacina ocorreram com a carga da APO 18-00024316, cujo Parecer OPAS 3227756 e Carta OPAS 3227757 foram disponibilizados, como referência.

A referida carga veio dividida em 209 caixas térmicas de vacinas com bobinas de gelo (acompanhadas por 209 monitores de temperatura internos) que apresentaram temperaturas entre -18.4°C (caixa 7) e +8.6°C (caixa 208) e 35 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. As caixas de diluentes foram acompanhadas por 35 Freeze-tag que não registraram temperaturas de congelamento durante o processo de importação desta carga, conforme fotos que seguem em anexo. Essas evidências comprovam que as caixas foram transportadas e armazenadas conforme as especificações do fabricante.

2.4 Da manifestação da PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5 3243867

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 250/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (3227752), a faixa de temperatura de conservação da vacina tríplice viral MMR é de 2 a 8°C, apresentando maior estabilidade na temperatura de -20°C. A carga de vacina foi transportada em temperatura que variou de -18,4°C e 8,6°C, permanecendo acima

da temperatura recomendada por até 3 horas e 41 minutos. O documento informa ainda que os diluentes foram transportados à parte, acompanhados por *freeze-tag*, e que não registraram temperaturas de congelamento durante o processo de importação desta carga. Conforme consta no documento 3227755, foi utilizado *freeze tag* laranja (alarme abaixo de 0°C por 10 minutos).

Conforme bula do produto (3040266), disponível no processo que concedeu a autorização de importação excepcional, 25351.808844/2024-28:

CONSERVAÇÃO RECOMENDADA

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°C. Para a conservação ao longo prazo recomenda-se uma temperatura de -20°C para a vacina liofilizada. O diluente não deve ser congelado mas deve-se mantené-lo fresco.

Portanto, o transporte em temperatura abaixo de 2°C, até -20°C, está de acordo com as recomendações do fabricante. Não foi apresentado estudo de ciclagem de temperatura, conforme preconiza o art. 28 da RDC nº 412, de 2020.

Quanto ao monitoramento da carga de diluentes por meio de *freeze-tag*, a Anvisa se manifestou a respeito por meio da Nota Técnica nº 20/2023/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA (2428056).

2.5 Da avaliação da GPBIO/GGBIO/DIRE2 3239181

A temperatura máxima observada, segundo a NOTA INFORMATIVA Nº 250/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS foi de +8.6°C no monitor CHNJ10289 que acompanhou a caixa 208, e a menor foi de -18.4°C no monitor CHNJ10210 que acompanhou a caixa 7, totalizando 4 horas e 49 minutos acima da faixa ideal de temperatura de conservação.

A NOTA INFORMATIVA Nº 250/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS não informa se houve o acionamento de alarmes dos monitores de temperatura e que "*Após análise dos monitores de temperatura e bula da VACINA SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA (ATENUADA) - 10 DOSES (TRIPLICE VIRAL - MMR), produzida pelo Laboratório SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT LTDA e, considerando o Guidelines on the International packing and shipping of vaccines, elaborado pela OMS (manual com parâmetros de monitores de temperatura para vacinas durante transporte) e guia Temperature sensitivity of vaccines/WHO/Department of Immunization, Vaccines and Biologicals, (documentação que trata de sensibilidade das vacinas) apresenta-se esta Nota Informativa para compor a documentação deste medicamento imunobiológico*". A nota ainda traz a informação de que o produto deve ser armazenada entre 2°C e 8°C, apresentando maior estabilidade na

temperatura de -20°C.

No processo em tela não foram apresentados estudos de estabilidade para a vacina. Contudo, foi encaminhado relatório da OPAS/OMS referente a desvio ocorrido anteriormente (3227756), sobre a avaliação de desvio de temperatura da mesma vacina que atingiu até 18,6°C, com duração de até 35 dias. No documento, a OPAS/OMS informa que neste caso a redução do prazo de validade pode ser de até 8 dias (baseado numa estimativa conservadora) e informa que a vacina pode ser utilizada até o final de seu prazo de validade.

Em relação ao desvio de temperatura ocorrido abaixo de 0°C, entende-se que o impacto para a qualidade é provavelmente baixo ou inexistente, pois, em pesquisa ao site da empresa Serum Institute, verificou-se que a vacina se trata de um pó líófilo (https://www.seruminstitute.com/product_viral_measles-mumps-rubella.php), que além de ser produzido em baixíssimas temperaturas, não permite que haja mudança de fase nessa forma farmacêutica quando submetido a baixas temperaturas. Ainda, que na NOTA INFORMATIVA Nº 250/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS é informado que "*Segundo a bula do fabricante, deve ser armazenada entre 2°C e 8°C, apresentando maior estabilidade na temperatura de -20°C*".

Considerando que o desvio ocorrido acima de 8°C atingiu 8,6°C e que os documentos apresentados no processo em tela respaldam uma excursão de até 18,6°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*". Dessa forma, a OMS recomenda que produtos que não tenham sofrido desvios de alarme, poderiam ser seguramente usados no programa de imunização até o 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 Sanitária para Liberação de Termo de Guarda e Responsabilidade de mercadoria sob pendência sanitária - LI/LPCO" e anexe na aba "Documentos Anexados" da LPCO, o comunicado da Anvisa e os

documentos previstos no art. 7º da RDC nº 669, de 2022.

Ressalta-se 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)

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 é 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) - 3218794

Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/COPAF/GCPAF/GGPAF) - 3228548

Referências MS:

Ordem de compra - APO 24-00016700

Licença de Importação - LI 24/3161789-2 (princ.) e 24/3363910-9 (sub)

NUP-MS 25000.134285/2024-98

Nota Informativa 250/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 3227752

Ofício nº N° 61/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 3227751

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 24/3161789-2 (princ.) e 24/3363910-9 (sub).

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 GGMED, a GGFIS e a **GGPAF**, para os fins decorrentes.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra**

Torres, Diretor-Presidente, em 25/10/2024, às 15:28,

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 **3251299** e o código CRC **97013FB5**.

Referência: Processo nº
25351.822030/2024-04

SEI nº 3251299