

VOTO Nº 590/2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.828504/2024-13
Expediente nº 1692439/24-3

*Analisa a solicitação de **Liberação do Termo de Guarda e Responsabilidade (TGR)** referente à Vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada) 1 dose por frasco (Vacina Tríplice MMR) - Pó liofilizado injetável + diluente, fabricada por Serum Institute of India PVT LTD, objeto da LI 24/3832162-0 (princ) 24/4006086-2(sub).*

Requerente: MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS)

Posição do relator: favorável

Área responsável: GADIP

Relator: Antonio Barra Torres

1. Relatório

Trata-se do Ofício Nº 76/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 3319999, em que o Ministério da Saúde (MS) encaminha a Nota Informativa nº 296/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 3320000 - que descreve a excursão de temperatura sofrida pela carga de Vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada) 1 dose por frasco (Vacina Tríplice MMR) - Pó liofilizado injetável + diluente, fabricada por Serum Institute of India PVT LTD, no quantitativo de 250.000 doses de vacina e 250.000 doses de diluente - para avaliação desta Anvisa e solicita a liberação do Termo de Guarda da Licença de Importação - LI 24/3832162-0 (princ) 24/4006086-2(sub).

2. Análise

2.1 Do objeto

Segue abaixo as informações do objeto do pleito:

Descrição (dose/frasco):	Vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada) 1 dose por frasco (Vacina Tríplice MMR) - Pó liofilizado injetável + diluente
Fabricante:	Serum Institute of India PVT LTD
Ordem de Compra:	24-00016939
Licença de Importação:	24/3832162-0(princ) 24/4006086-2(sub)
No Processo ANVISA:	25353371764/2024-93
No LPCO	I2400754095
Quantidade:	250.000 doses
No Processo SEI:	25000.134527/2024-43
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 estabilidade se armazenada até temperatura de -20°C.

PRODUTO	LOTE	FABRICAÇÃO	VALIDADE	QUANTIDADE
Vacina Tríplice Viral MMR 1 dose	0134N047A	Aug 2024	Jan 2026	87.545
	0134N047B	Aug 2024	Jan 2026	89.460
	0134N050A	Aug 2024	Jan 2026	72.995
TOTAL				250.000

PRODUTO	LOTE	FABRICAÇÃO	VALIDADE	QUANTIDADE
Diluente	0643S4002	May 2023	Abr 2028	250.000
TOTAL				250.000

FONTE: NOTA INFORMATIVA Nº 296/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 3320000

2.2 Dos Monitores de Temperatura

Modelo:	Q-tag® CLm doc
Quantidade:	209 monitores
Intervalo de leitura	24/11/2024 a 03/12/2024
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 estabilidade se armazenada até temperatura de -20°C.

2.3 Da descrição do desvio de temperatura

Segundo a Nota Informativa, a menor temperatura registrada foi de -17,9 °C no monitor CCNJ19934 que acompanhou a caixa 43. Além disso, a carta QA/SRC/Query/122/2024 o fabricante Serum Institute of India PVT. LTD. (3320004), confirma que a temperatura de armazenamento recomendada para a vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada) 1 dose por frasco (Vacina Tríplice MMR) é de +2 °C a +8 °C e que as embalagens de remessa foram conforme a exigência de embalagem "Classe B", conforme mencionado na diretriz da OMS sobre embalagem e envio internacional de vacinas, OMS/IVB/05.23. Informa ainda, que, sendo uma vacina liofilizada o produto é extremamente estável a temperaturas abaixo de zero. Portanto, a exposição à temperatura mínima de -17,9 °C não tem nenhum impacto na sua qualidade.

A maior temperatura registrada foi 8,4°C, no monitor CCNJ18855 da caixa 19. O início da excursão (8,2°C) ocorreu no dia 03/12/2024 às 13:59, chegando a temperatura máxima de 8,4°C às 14:12, retornando a temperatura ideal as 15:32 do mesmo dia, no total a caixa ficou em excursão por 1 hora e 33 minutos e apresentou apenas 1 pico.

Conforme descrito no ANNEXURE-At (3320001) que segue em anexo, 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 -17,9°C (caixa 43) e +8,4°C (caixa 19) e 35 caixas de diluentes foram enviadas em caixa separadas das vacinas, 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 diluentes.

As caixas de diluentes foram acompanhadas por 35 Freeze-tag que não apresentaram alarmes para temperaturas de congelamento abaixo de 0°C por 10 minutos durante o processo de importação desta carga conforme fotos (3320003) que seguem em anexo, comprovando que foram transportadas e armazenadas conforme as especificações do fabricante. O monitoramento com esses dispositivos está em conformidade com a Nota Técnica nº 20/2023/SEI/DIRETORPRESIDENTE/ANVISA e foi considerado satisfatório para o monitoramento do congelamento dos diluentes.

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. O estudo de ciclagem deve ser representativo do desvio de temperatura ocorrido durante o transporte ou armazenamento e atender aos seguintes critérios:

Seção VI - Do Estudo de Ciclagem de Temperatura
Art. 28. 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.

§ 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.

Conforme considerações do importador, apresentadas na NOTA INFORMATIVA Nº 296/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (3320000), 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 -17,9 °C e 8,4 °C, permanecendo acima da temperatura recomendada por até 1 hora e 33 minutos. O documento informa ainda que os diluentes foram transportados a parte, acompanhados por freeze-tag, e que não registraram temperaturas de congelamento durante o processo de importação desta carga. Conforme consta no documento 3320003, 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 RECONSTITUÍDA 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 mantê-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

A temperatura máxima observada, segundo a NOTA INFORMATIVA Nº 296/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS foi de +8.4°C no monitor CCNJ18855 que acompanhou a caixa 19, e a menor foi de -17.9°C no monitor CCNJ19934 que acompanhou a caixa 43. Conforme posicionamentos anteriores, a GPBIO não considera como desvios as temperaturas entre 8,1°C e 8,9°C. A nota do Ministério da Saúde não informa por quanto tempo o produto ficou exposto a temperaturas abaixo de 2°C, mas os gráficos de temperatura apresentados no SEI 3320001 indicam que praticamente a totalidade do transporte foi realizada em condições abaixo de 0°C. Foi também relatado que os frascos de diluentes 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

A NOTA INFORMATIVA não menciona se houve o acionamento de alarmes dos monitores de temperatura, no entanto informa 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 Parecer OPAS referente a desvio ocorrido anteriormente (3320005), 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 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, entendemos que o impacto para a qualidade é provavelmente baixo ou inexistente, pois, em pesquisa ao site da empresa Serum Institute, verificamos que a vacina se trata de um pó liófilo (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. Ressaltamos, ainda, que na NOTA INFORMATIVA Nº 296/2024-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". Desta forma, em casos futuros, devido ao risco baixo ou nulo de dano às cargas contendo pó liófilo exposto a temperaturas negativas, sugerimos que estas sejam liberadas sem a necessidade de consulta à GPBIO.

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 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) - 3325579

Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/COPAF/GCPAF/GGPAF) - 3328241

Referências MS:

Ordem de compra - APO 24-00016939

Licença de Importação - LI 24/3832162-0(princ) 24/4006086-2(sub)

NUP-MS 25000.134527/2024-43

Nota Informativa 296/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 3320000

Ofício Nº 76/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 3319999

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 24/3832162-0(princ) 24/4006086-2(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 **GGPAE**, para os fins recorrentes.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 12/12/2024, 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 **3329647** e o código CRC **E5E507EE**.

Referência: Processo nº
25351.828504/2024-13

SEI nº 3329647