

VOTO Nº 107/2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.906285/2024-11
Expediente nº 0288017/24-2

*Analisa a solicitação de **Liberção do Termo de Guarda e Responsabilidade (TGR)** referente à Vacina Pentavalente (Difteria, Tétano, Pertussis, Hepatite B e Haemophilus Influenza Tipo B) - 1 dose, fabricada por PANACEA BIOTEC LTD., objeto da LI 24/0325028-9.*

Requerente: MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS)

Posição do relator: parcialmente favorável

Área responsável: GADIP

Relator: Antonio Barra Torres

1. Relatório

Trata-se do Ofício nº N° 16/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 2835149, em que o Ministério da Saúde (MS) encaminha a Nota Informativa nº 33/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 2835157 - que descreve a excursão de temperatura sofrida pela carga de Vacina Pentavalente (Difteria, Tétano, Pertussis, Hepatite B e Haemophilus Influenza Tipo B) - 1 dose, fabricada por PANACEA BIOTEC LTD., no quantitativo de 400.000 doses - para avaliação desta Anvisa e solicita a liberação do Termo de Guarda da Licença de Importação - LI 24/0325028-9.

2. Análise

2.1 Do objeto

Segue abaixo as informações do objeto do pleito:

Descrição (dose/frasco):	Vacina Pentavalente (Difteria, Tétano, Pertussis, Hepatite B e Haemophilus Influenza Tipo B) – 1 dose
Fabricante:	PANACEA BIOTEC LTD.
Ordem de Compra:	2300006668
Licença de Importação:	24/0325028-9
Nº Processo ANVISA:	25351952938202433
Nº LPCO	I2400046715
Quantidade:	400.000 doses
Nº Processo SEI/MS:	25000.053228/2023-28
Volume:	501 caixas
Faixa de temperatura ideal de conservação:	2°C a 8°C

PRODUTO	LOTE	FABRICAÇÃO	VALIDADE	QUANTIDADE (doses)
Vacina Pentavalente	E5V013146	SEPTEMBER-23	AUGUST-26	116.411
	E5V013149	SEPTEMBER-23	AUGUST-26	69.833
	E5V013154	OCTOBER-23	SEPTEMBER-26	151.650
	E5V013155	OCTOBER-23	SEPTEMBER-26	62.106
TOTAL				400.000

FONTE: NOTA INFORMATIVA Nº 33/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 2835157

2.2 Dos Monitores de Temperatura

Modelo:	Q-tag® CLm doc WHO Type 1
Quantidade:	501 monitores
Intervalo de leitura	19/02/2024 a 26/02/2024
Alarme:	2 monitores (CHNI22858 e CHNI22857)
Sem registro (defeito):	Nenhum monitor
Registro de temperatura acima de 8°C (nº caixas)	76 caixas.
Registro de temperatura abaixo de 2°C (nº caixas)	91caixas
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 maior temperatura registrada foi de +10.1 °C registrada nos monitores (CHNI24206, CHNI24172, CHNI24167, CHNI24166, CHNI24211) da caixa 42, 44, 45, 46 e 91, respectivamente, que registrou 1 pico de excursão acima de 8°C, conforme os quadros abaixo:

CAIXA - 42 CHNI24206_01_							
PICOS DE EXCURSÃO	INÍCIO DA EXCURSÃO	TEMP.	MAIOR TEMP.	TEMP.	RETORNO À TEMP. IDEAL	TEMP.	TEMPO DE EXCURSÃO
PRIMEIRO	26/02/2024 16:02	8.9	26/02/2024 16:14	10.1	26/02/2024 16:53	7.9	00 00:51:00
TEMPO DE EXCURSÃO							00 00:51:00

No total essa caixa ficou em excursão acima de 8°C por 51 minutos.

CAIXA - 44 CHNI24172_01							
PICOS DE EXCURSÃO	INÍCIO DA EXCURSÃO	TEMP.	MAIOR TEMP.	TEMP.	RETORNO À TEMP. IDEAL	TEMP.	TEMPO DE EXCURSÃO
PRIMEIRO	26/02/2024 15:56	8.1	26/02/2024 16:15	10.1	26/02/2024 19:09	7.1	00 03:13:00
TEMPO DE EXCURSÃO							00 03:13:00

No total essa caixa ficou em excursão acima de 8°C por 03 hora e 13minutos.

CAIXA - 45 CHNI24167_01							
PICOS DE EXCURSÃO	INÍCIO DA EXCURSÃO	TEMP.	MAIOR TEMP.	TEMP.	RETORNO À TEMP. IDEAL	TEMP.	TEMPO DE EXCURSÃO
PRIMEIRO	26/02/2024 15:55	8.2	26/02/2024 16:14	10.1	26/02/2024 19:10	7.4	00 03:15:00
TEMPO DE EXCURSÃO							00 03:15:00

No total essa caixa ficou em excursão acima de 8°C por 3 hora e 15minutos.

CAIXA - 46 CHNI24166_01							
PICOS DE EXCURSÃO	INÍCIO DA EXCURSÃO	TEMP.	MAIOR TEMP.	TEMP.	RETORNO À TEMP. IDEAL	TEMP.	TEMPO DE EXCURSÃO
PRIMEIRO	26/02/2024 15:58	8.2	26/02/2024 16:17	10.1	26/02/2024 19:10	7.5	00 03:12:00
TEMPO DE EXCURSÃO							00 03:12:00

No total essa caixa ficou em excursão acima de 8°C por 3 hora e 12minutos.

CAIXA - 91 CHNI24211_01							
PICOS DE EXCURSÃO	INÍCIO DA EXCURSÃO	TEMP.	MAIOR TEMP.	TEMP.	RETORNO À TEMP. IDEAL	TEMP.	TEMPO DE EXCURSÃO
PRIMEIRO	26/02/2024 15:57	8.3	26/02/2024 16:12	10.1	26/02/2024 19:09	7.4	00 03:12:00
TEMPO DE EXCURSÃO							00 03:12:00

No total essa caixa ficou em excursão abaixo de 8°C por 3 hora e 12minutos.

2 caixas registraram temperaturas abaixo de 0° e a menor temperatura registrada foi de -0.6°C nos monitores das caixa 255 (CHNI22858) e 256 (CHNI22857) conforme conforme os quadros abaixo:

CAIXA - 255 CHNI22858							
PICOS DE EXCURSÃO	INÍCIO DA EXCURSÃO	TEMP.	MENOR TEMP.	TEMP.	RETORNO À TEMP. IDEAL	TEMP.	TEMPO DE EXCURSÃO
PRIMEIRO	22/02/2024 04:11	1.3	22/02/2024 15:16	-0,6	23/02/2024 02:49	2.6	00 22:38:00
TEMPO DE EXCURSÃO							00 22:38:00

No total essa caixa ficou em excursão abaixo de 2°C por 22 horas e 38 minutos.

CAIXA - 256 CHNI22857							
PICOS DE EXCURSÃO	INÍCIO DA EXCURSÃO	TEMP.	MENOR TEMP.	TEMP.	RETORNO À TEMP. IDEAL	TEMP.	TEMPO DE EXCURSÃO
PRIMEIRO	22/02/2024 04:11	1.2	22/02/2024 14:27	-0,6	23/02/2024 00:02	2.5	00 19:51:00
TEMPO DE EXCURSÃO							00 19:51:00

No total essa caixa ficou em excursão abaixo de 2°C por 19 horas e 51 minutos.

Das 91 caixas que apresentaram temperaturas abaixo de 2°, 89 caixas registraram temperaturas entre 0° a 1,9°. Para estes casos o MS enviou a NOTA TÉCNICA Nº 69/2020/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA 2835154 com o entendimento técnico sobre a exposição de vacinas líquidas a temperaturas entre 0°C e 2°C.

O MS enviou em anexo os Pareceres Técnicos da OPAS para excursões similares sofridas pela APO 19-00014373 e a NOTA TÉCNICA Nº 69/2020/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA com o entendimento técnico sobre a exposição de vacinas líquidas a temperaturas entre 0°C e 2°C, como referência. O MS não tem parecer da OPAS que abarquem os desvios de temperatura sofridos abaixo de 0° apresentados nas caixas 255 (CHNI22858) e 256 (CHNI22857).

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.

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

A temperatura máxima observada, segundo a Nota Informativa Nº 33/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS foi de +10,1°C, totalizando 3 horas e 12 minutos fora da faixa ideal de temperatura de conservação. A excursão ocorreu para as caixas 42 (monitor CHNI24206_01), 44 (monitor CHNI24172_01), 45 (monitor CHNI24167_01), 46 (monitor CHNI24166_01) e 91 (monitor CHNI24211_01).

Também é mencionado que temperaturas inferiores a 2°C, atingindo uma temperatura de até -0,6°C por 19 horas e 51 minutos foram reportados para a 256 (monitor CHNI22857) e por 22 horas e 38 min para a caixa 255 (monitor CHNI22858). Também é relatado que "*Das 91 caixas que apresentaram temperaturas abaixo de 2°, 89 caixas registraram temperaturas entre 0° a 1,9°. Para estes casos apresentamos a NOTA TÉCNICA Nº 69/2020/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA com o entendimento técnico sobre a exposição de vacinas líquidas a temperaturas entre 0°C e 2°C*". A NT também declara que: "*Não temos parecer da OPAS que abarquem os desvios de temperatura sofridos abaixo de 0° apresentados nas caixas 255 (CHNI22858) e 256 (CHNI22857)*".

Neste processo foi enviado um Parecer OPAS (2835155), que fornece recomendações de liberação para a vacina conservada até 20°C, porém, não aborda o tempo máximo aceitável nesta condição. O documento ainda faz referência a uma avaliação de desvios de temperatura feita pela OMS em 2019, no entanto, essa avaliação não foi apresentada. A GPBIO resgatou documentação submetida para subsidiar desvio de temperatura anterior, na qual o Relatório OPAS (2322470) fornecido na ocasião trazia as seguintes informações:

- *In 2019 we gave Brazil advise on an excursion from the same vaccine and manufacturer at 22°C for 24 hrs. and we advised Brazil to use the vaccines normally till end of shelf-life, given that the impact was very minimal*
- *The time-temperature exposure for the 2019 case was 24hrs x22.7°C (544,8 degree-hours), while the time-temperature exposure for this new case is 11hrs x24.2°C (266.2 degree-hours)*
- ***The Panacea pentavalent is stable on continuous exposure at 25°C for 2.5 months.***

Conclusion & Recommendations:

- *The vaccine should be used normally given that the time-temperature exposure for this case is even less than the 2019 case*
- *We do not know the vaccine storage conditions at TECA Guarulhos (SP). Temporary vaccine warehouses in Brazil should be equipped with continuous temperature monitoring devices*
- *For future excursions which occur in-country, Brazil should share with WHO the temperature records of the warehouse for the period of the storage.*

Therefore, the use of the vaccine is recommended based on these two conditions:

1. That the vaccine has been kept at 2 -8 °C throughout any period of quarantine
2. That the cold chain will be maintained throughout the distribution chain until the time of administration of the vaccine.

Considerando que a OPAS declara que a vacina pentavalente é estável em exposição contínua a 25°C por 2,5 meses, observamos que o desvio de temperatura para excursões acima de 8°C da carga objeto deste despacho foi aparentemente menos crítico, portanto, é possível aplicar o mesmo racional para as caixas 42 (monitor CHNI24206_01), 44 (monitor CHNI24172_01), 45 (monitor CHNI24167_01), 46 (monitor CHNI24166_01) e 91 (monitor CHNI24211_01).

Para as 91 caixas que sofreram excursões abaixo de 2°C temos duas situações:

- Para as 89 caixas que registraram excursões entre 0° e 1,9°C, entendemos que o racional disposto na *NOTA TÉCNICA Nº 69/2020/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA* pode ser aplicado: "*Não há impacto da exposição de vacinas líquidas a temperaturas na faixa de 0°C a 2°C sobre a sua qualidade*".
- Para as 2 caixas que sofreram excursões abaixo de 0°, tendo a mínima em -0,6°C, o racional presente na NT 69/2020 também deve ser aplicado: "*Em termos de exposição a temperaturas mais baixas, os produtos biológicos nas formas farmacêuticas de solução e suspensão podem ser sensíveis ao congelamento e descongelamento e, especialmente as vacinas adsorvidas, essas perdem a adsorção ao alumínio, havendo a agregação e precipitação desse componente devido à formação de cristais*".

de água e modificações na carga da superfície do adjuvante 1 , o que afeta a eficácia e a segurança dessas vacinas. Pode ocorrer também dano físico ao recipiente de armazenamento, devido à dilatação do líquido em seu interior quando de seu congelamento". **Portanto, para as caixas 256 (monitor CHNI22857) e caixa 255 (monitor CHNI22858) existe risco devido a excursão.**

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) - 2847165
Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/COPAF/GCPAF/GGPAF) - 2845659

Referências MS:

Ordem de compra - APO 23-00006668
Licença de Importação - LI 24/0325028-9
NUP-MS 25000.053228/2023-28
Nota Informativa 33/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 2835157
Ofício nº N° 16/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 2835149

3. Voto

Considerando a documentação encaminhada pelo MS, o interesse público e a missão da Anvisa, **manifesto-me CONTRÁRIO à liberação do TGR das caixas 256 (monitor CHNI22857) e 255 (monitor CHNI22858), e FAVORÁVEL à liberação do TGR das demais caixas referentes à LI 24/0325028-9.**

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 recorrentes.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 08/03/2024, às 16:03, 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 **2850040** e o código CRC **B0B6CBD6**.

Referência: Processo nº
25351.906285/2024-11

SEI nº 2850040