

VOTO Nº 106/2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.906428/2024-94
Expediente nº 0287913/24-4

*Analisa a solicitação de **Liberação 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 24/0325124-2.*

Requerente: MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS)

Posição do relator: favorável

Área responsável: GADIP

Relator: Antonio Barra Torres

1. Relatório

Trata-se do Ofício nº N° 15/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 2837421, em que o Ministério da Saúde (MS) encaminha a Nota Informativa nº 29/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 2837422 - 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 200.000 doses - para avaliação desta Anvisa e solicita a liberação do Termo de Guarda da Licença de Importação - LI 24/0325124-2.

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:	2300006670
Licença de Importação:	24/0325124-2
Nº Processo ANVISA:	25351952900202461
Nº LPCO	I2400046748
Quantidade:	200.000 doses
Nº Processo SEI/MS:	25000.053249/2023-43
Volume:	251 caixas
Faixa de temperatura ideal de conservação:	2°C a 8°C

PRODUTO	LOTE	FABRICAÇÃO	VALIDADE	QUANTIDADE (doses)
Vacina Pentavalente	E5V013155	10/2023	09/2026	89.694
	E5V013156	10/2023	09/2026	110.306
	TOTAL			200.000

FONTE: NOTA INFORMATIVA Nº 29/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 2837422

2.2 Dos Monitores de Temperatura

Modelo:	Q-tag® CLm doc WHO Type 1
Quantidade:	251 monitores
Intervalo de leitura	17/02/2024 a 24/02/2024
Alarme:	Nenhum monitor
Sem registro (defeito):	Nenhum monitor
Registro de temperatura acima de 8°C (nº caixas)	38 caixas.
Registro de temperatura abaixo de 2°C (nº caixas)	14 caixas
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 +10.9 °C, registrada no monitor (CHNI23302_01) da caixa 251 que registrou 2 picos de excursão acima de 8°C, conforme o quadro a baixo:

Caixa 251 - CHNI23302							
PICOS DE EXCURSÃO	INÍCIO DA EXCURSÃO	TEMP.	MAIOR TEMP.	TEMP.	RETORNO À TEMP. IDEAL	TEMP.	TEMPO DE EXCURSÃO
PRIMEIRO	20/02/2024 21:59	8.7	20/02/2024 22:17	9.7	20/02/2024 23:08	7.7	00 01:09:00
SEGUNDO	23/02/2024 20:12	8.9	23/02/2024 20:24	10.9	23/02/2024 21:46	8.0	00 01:34:00
TEMPO DE EXCURSÃO							00 02:43:00

No total essa caixa ficou em excursão acima de 8°C por 2 hora e 43 minutos.

A menor foi de 0.6°C registrada nos monitores da caixa 056 (CHNI23478) conforme o quadro a baixo:

Caixa 056 - CHNI23478							
PICOS DE EXCURSÃO	INÍCIO DA EXCURSÃO	TEMP.	MAIOR TEMP.	TEMP.	RETORNO À TEMP. IDEAL	TEMP.	TEMPO DE EXCURSÃO
PRIMEIRO	19/02/2024 20:41	1.7	20/02/2024 14:14	0.6	20/02/2024 23:04	2.7	01 02:23:00
TEMPO DE EXCURSÃO							01 02:23:00

No total essa caixa ficou em excursão abaixo de 2°C por 1 dia 02 horas e 23 minutos.

O MS enviou em anexo os Pareceres Técnicos da OPAS para excursões similares sofridas 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.

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.

Conforme apresentado na NOTA INFORMATIVA Nº 29/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (2837422), a faixa de temperatura de conservação da vacina pentavalente é de 2 a 8 °C e a carga foi transportada em temperatura que variou de 0,6 °C a 10,9 °C. A carga permaneceu acima da temperatura recomendada por até 2 horas e 43 minutos; e abaixo da temperatura recomendada, por até 1 dia 2 horas e 23 minutos.

Para desvios abaixo da temperatura recomendada, conforme formalizado pela NOTA TÉCNICA Nº 69/2020/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (2837425), emitida pela GPBIO em conjunto com a GGPAF, a ocorrência de registros de temperaturas durante o transporte de vacinas dentro da faixa de 0 a 2 °C não é considerada excepcionalidade do ponto de vista técnico.

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 29/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS foi de +10,9°C, totalizando 2 horas e 43 minutos fora da faixa ideal de temperatura de conservação. A excursão ocorreu para a caixa

251 (monitor CHN123302). Temperaturas abaixo de 2°C foram reportadas durante o transporte, sendo a temperatura mínima observada de 0,6°C por 1 dia 2 horas e 23 minutos. Este desvio não foi considerado relevante pois ainda se encontra na faixa entre 0 e 2°C.

Neste processo foi enviado um Parecer OPAS (2837426) 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/GGBIO 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 da carga objeto deste despacho foi aparentemente menos crítico, portanto, é possível aplicar o mesmo racional.

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) - 2847238
Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/COPAF/GCPAF/GGPAP) - 2847859

Referências MS:

Ordem de compra - APO 23-00006670
Licença de Importação - LI 24/0325124-2
NUP-MS 25000.053249/2023-43
Nota Informativa 29/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 2837422
Ofício nº N° 15/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 2837421

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 24/0325124-2.

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 GG MED, a GG FIS e a **GGPAE**, 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 **2849953** e o código CRC **8679A6D7**.

Referência: Processo nº
25351.906428/2024-94

SEI nº 2849953