

VOTO Nº 37/2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.902606/2024-16
Expediente nº 0140000/24-1

*Analisa a solicitação de **Liberação do Termo de Guarda e Responsabilidade (TGR)** referente a **400.000 doses** da Vacina Pentavalente (Difteria, Tétano, Pertussis, Hepatite B e Haemophilus influenza Tipo B) - 1 Dose, fabricada por Panacea Biotec LTD (ÍNDIA) - ref.: **LI 23/3593644-3***

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

Posição do relator: favorável

Área responsável: GADIP

Relator: Antonio Barra Torres

1. Relatório

Trata-se do Ofício nº N° 8/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 2782825, em que o Ministério da Saúde (MS) encaminha a Nota Informativa nº 5/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS 2782826 para avaliação desta Anvisa e solicita a liberação do Termo de Guarda da Licença de Importação - LI 23/3593644-3 - referente a 400.000 doses da Vacina Pentavalente (Difteria, Tétano, Pertussis, Hepatite B e Haemophilus influenza Tipo B) - 1 Dose, fabricada por Panacea Biotec LTD (ÍNDIA).

A carga foi dividida em 501 caixas, nas quais foram acondicionadas 400.000 doses da Vacina Pentavalente, cuja faixa de temperatura ideal de conservação é de 2 °C a 8 °C:

PRODUTO	LOTE	FABRICAÇÃO	VALIDADE	QUANTIDADE (doses)
Vacina Pentavalente	E5V013133	08/2023	31/07/2023	152.170
	E5V013134	08/2023	31/07/2023	152.212
	E5V013138	08/2023	31/07/2023	59.796
	E5V013146	09/2023	31/09/2023	35.822
TOTAL				400.000

* Erro de digitação no campo referente ao ano da validade. Conforme NOTA INFORMATIVA Nº 419/2023-

Conforme apresentado na NOTA INFORMATIVA Nº 419/2023-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (2687590), 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 -0,5 °C a 14,1 °C. , permanecendo acima da temperatura recomendada por até 4 horas e 23 minutos.

2. Análise

A vacina em comento não tem registro no Brasil.

A carga veio dividida em 501 caixas, dessas 107 apresentaram excursão acima de 8°C e 35 apresentaram temperaturas abaixo de 2 °C, conforme tabela abaixo:

4. MONITORES DE TEMPERATURA:

Modelo:	Q-tag® CLm doc WHO Type 1
Quantidade:	501 monitores
Intervalo de leitura	08/01/2024 a 19/01/2024
Alarme:	um monitor caixa 406
Sem registro (defeito):	Nenhum monitor
Registro de temperatura acima de 8°C (nº caixas)	107 caixas.
Registro de temperatura abaixo de 2°C (nº caixas)	35 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.	

A Nota Informativa informa que a maior temperatura registrada foi de +14.1 °C, no monitor (CHNI22618) da caixa 501 que registrou 2 picos de excursão a cima de 8°C, conforme tabela abaixo:

Caixa 501 - CHNI22618							
PICOS DE EXCURSÃO	INÍCIO DA EXCURSÃO	TEMP.	MAIOR TEMP.	TEMP.	RETORNO À TEMP. IDEAL	TEMP.	TEMPO DE EXCURSÃO
PRIMEIRO	11/01/2024 20:22	8.6	11/01/2024 21:21	14.1	12/01/2024 00:24	7.6	00 04:02:00
SEGUNDO	17/01/2024 18:59	8.9	18/01/2024 19:07	11.0	18/01/2024 20:22	8.0	01 01:23:00
TEMPO DE EXCURSÃO							01 05:25:00

No total essa caixa ficou em excursão acima de 8 °C por 01 dia 5 horas e 25 minutos.

A menor foi de -0.5°C registrada nos monitores da cixa 406 (CHNI22669) conforme quadro abaixo:

Caixa 406 - CHNI22669							
PICOS DE EXCURSÃO	INÍCIO DA EXCURSÃO	TEMP.	MAIOR TEMP.	TEMP.	RETORNO À TEMP. IDEAL	TEMP.	TEMPO DE EXCURSÃO
PRIMEIRO	10/01/2024 18:19	1.9	11/01/2024 13:59	-0.5	11/01/2024 20:56	2.5	01 02:37
TEMPO DE EXCURSÃO							

No total essa caixa ficou em excursão abaixo de 2 °C

por 1 dia 2 horas e 37 minutos apresentando acionamento do alarme para temperaturas abaixo de -0,4 °C por uma hora.

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.

A temperatura máxima observada, segundo a Nota Informativa Nº 5/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS foi de +14,1°C, totalizando 1 dia 5 horas e 25 minutos fora da faixa ideal de temperatura de conservação. A maior excursão ocorreu para a caixa 501 (monitor CHNI22618). Houve também excursão de temperatura abaixo de 2°C. A temperatura mínima observada foi de -0,5°C registrada na caixa 406 (monitor CHNI22669), totalizando 1 dia 2 horas e 37 minutos, apresentando acionamento do alarme para temperaturas abaixo de -0,4°C por uma hora.

O Ministério da Saúde ainda informa que os monitores de outras 34 caixas apresentaram temperaturas abaixo de 2,0°C, registrando temperaturas entre 0°C e 1,9°C, não apresentando alarme. Este desvio não é considerado crítico, pois não atingiram temperaturas que pudessem causar o congelamento do produto.

Neste processo foram enviados dois Pareceres OPAS (2782829 e 2782830). Os documentos fornecem recomendações de liberação para a vacina conservada até 20°C, porém, não aborda o tempo máximo aceitável nesta condição. Os documentos ainda fazem 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.

Para as caixas expostas a temperaturas acima de 8,0°C, 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.

Em excursão de temperatura similar, com temperaturas abaixo de 0,0°C, o documento 2782829, informa que os produtos armazenados nessas condições possuem risco de atingir o ponto de congelamento e, utilizando uma abordagem conservadora, sugere que as autoridades locais (Ministério da Saúde/Programa Nacional de Imunização) realizem o "shake test" para assegurar que a integridade da vacina não foi comprometida quando o produto foi exposto a essas temperaturas. O documento ainda informa que o teste tem o objetivo de avaliar uma potencial diferença entre as taxas de sedimentação da vacina congelada e não-congelada. Por fim, é recomendado pela OPAS que o teste não deve ser realizado se um frasco de vacina congelada houver sido encontrado e/ou se existir um frasco para o qual um conteúdo homogêneo da solução após agitação vigorosa do frasco não seja obtido. Em caso de falha no "shake test", o produto não deve ser utilizado.

Considerando ainda a exposição da vacina à temperatura inferior a 0,0°C, inclusive com acionamento de alarme, além da avaliação da OPAS sugerida anteriormente para liberação das caixas que sofreram esta excursão de temperatura; a GPBIO sugere que o INCQS realize a avaliação do produto, atestando também a qualidade das vacinas que sofreram a referida excursão (Caixa 406 - CHNI22669).

Ressalta-se que não foi feita qualquer avaliação sobre a qualidade, eficácia e segurança da vacina importada, visto não se tratar de produto registrado.

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) - 2792745

Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/COPAF/GCPAF/GGPAF) - 2793829

Referências MS:

Ordem de compra - APO 23-00006667

Licença de Importação - LI 23/3593644-3

NUP-MS 25000.053224/2023-40

Nota Informativa 5/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 2782826

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 23/3593644-3 [400.000 doses da Vacina Pentavalente (Difteria, Tétano, Pertussis, Hepatite B e Haemophilus Influenza Tipo B), fabricada por PANACEA BIOTEC LTD., APO 23-00006663], **com exceção das doses da Caixa 406 - CHNI22669, cuja liberação ficará condicionada à apresentação de laudo do INCQS que avalie o produto e ateste a qualidade das vacinas que sofreram excursão abaixo de 0 °C.**

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 14/02/2024, às 19:24, 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 **2798023** e o código CRC **D4689F09**.

Referência: Processo nº 25351.902606/2024-16

SEI nº 2798023