

VOTO Nº 222-2025/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.930402/2025-48
Expediente nº 1129071/25-1

Analisa a solicitação de **Liberação do Termo de Guarda e Responsabilidade (TGR)** referente à vacina contra febre tifóide, fabricada por Biological E.Limited, Índia, objeto da LI 25/2721558-2

Requerente: MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS)

Posição do relator:
favorável

Área responsável: Gabinete do Diretor-Presidente (Gadip)

Relator: Rômison Rodrigues Mota (Diretor-Presidente Substituto)

1. Relatório

Trata-se do Ofício nº Nº 51/2025/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS [3754930], em que o Ministério da Saúde (MS) encaminha a Nota Informativa nº 286/2025-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS [3754931] - que descreve a excursão de temperatura sofrida pela carga de vacina contra febre tifóide, fabricada por Biological E.Limited, Índia, no quantitativo de 24 frascos por caixa, com 05 doses cada, total de 120 doses- para avaliação desta Anvisa e solicita a liberação do Termo de Guarda da Licença de Importação - LI nº25/2721558-2.

A seguir apresenta-se uma síntese do que fora apresentado pela requerente.

1.1 Do objeto

Seguem abaixo as informações do objeto do pleito:

Descrição (dose/frasco):	VACINA CONTRA FEBRE TIFOIDE (TYPHOID VT VACCINE-CONJUGATE MONOVALENT(05 DOSES)
Fabricante:	BIOLOGICAL E. LIMITED
Ordem de Compra:	25-00010160
Licença de Importação:	25/2721558-2
LPCO	I2500738393
Quantidade:	CAIXA COM 24 FRASCOS, COM 05 DOSES CADA, TOTAL DE 120 DOSES
Nº Processo SEI:	25000.118579/2025-53
Volume:	1 caixa
Faixa de temperatura ideal de conservação:	2°C a 8°C
Registro MS:	Dispensa de Registro amparado pelo inciso III do Art. 3º e pelo Art. 4º da Resolução RDC nº 203, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2017, autorizada, em caráter excepcional nos termos do VOTO Nº 101/2025/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA. Processo nº 25351.910621/2025-19.

PRODUTO	LOTE	FABRICAÇÃO	VALIDADE	QUANTIDADE (doses)
VACINA CONTRA FEBRE TIFOIDE	222702925A	ABR-2025	MAR-2028	120 DOSES
	TOTAL			120

FONTE: NOTA INFORMATIVA Nº 286/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS [Nº 3754931]

1.2 Dos Monitores de Temperatura

Modelo:	Q-tag® CLm
Quantidade:	1 monitor
Intervalo de leitura	29/07/2025 até 04/08/2025
Alarme:	Nenhum monitor
Sem registro (defeito):	Nenhum monitor
Registro de temperatura abaixo de 2°C (nº caixas)	Nenhum monitor
Registro de temperatura acima de 8°C (nº caixas)	1 monitor
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.	

1.3 Da descrição do desvio de temperatura

Segundo a supracitada Nota Informativa, a maior temperatura registrada foi de +15.0°C, registrada no monitor (CCNI41203) e a menor foi de +6.2 °C, registrada no mesmo monitor, conforme demonstrado nos laudos em anexo (mídia digital). O monitor CCNI41203 registrou temperaturas superiores a 8°C, conforme quadro abaixo:

Caixa 1 - CCNI41203							
PICOS DE EXCURSÃO	INÍCIO DA EXCURSÃO	TEMP.	MAIOR TEMP.	TEMP.	RETORNO À TEMP. IDEAL	TEMP.	TEMPO DE EXCURSÃO
PRIMEIRO	29/07/2025 06:29	10.1	29/07/2025 06:29	10.1	29/07/2025 17:10	7.1	00 10:41:00
SEGUNDO	29/07/2025 20:28	8.1	31/07/2025 15:30	15.0	03/08/2025 01:10	7.1	04 04:42:00
TEMPO DE EXCURSÃO							04 15:23:00

No total essa caixa ficou em excursão acima de 8 °C por 4 dias 15 horas e 23 minutos. O MS informa que excursões similares sofridas por esta mesma vacina ocorreram com a carga da APO 24-00010251, cujo Parecer Técnico da OPAS

[3754934] foi encaminhado como referência.

O parecer OPAS contempla o "Informe de excursões de tempertaura durante o envio internacional de produtos biológicos" e traz o seguinte:

Em relação a APO24-00010251 de 50 doses do produto vacina contra febre tifóide, conjugada, monovalente (5 doses), fabricado pela Biological E, Índia, e reportado pelo Brasil, segue abaixo o conceito técnico/recomendações:

O envio incluiu 1 caixa com um monitor interno; o monitor não apresentou nenhum alarme. As autoridades do Brasil solicitaram uma revisão das temperaturas registradas acima de 8°C. A temperatura máxima registrada foi de 13,8°C; no entanto, as condições de transporte estavam dentro dos limites de temperatura estabelecidos pelo fabricante e de acordo com as condições recomendadas pela OMS para remessas internacionais de produtos termossensíveis.

A Biological E. analisou as condições do envio e forneceu recomendações para o uso do produto, uma vez que as características de qualidade da vacina não foram afetadas pelas variações de temperatura. Uma carta formal fornecida pelo fabricante foi anexada a este relatório. (grifo nosso)

Os produtos devem ser mantidos de acordo com as especificações do fabricante até o final do prazo de validade.

Na carta do fabricante apensada ao processo [3754936] é apontado que *"com base na análise da ficha de dados de estabilidade da vacina contra febre tifoide Vi (5 doses), em diferentes intervalos de tempo e temperaturas, pode-se afirmar que não houve impacto da excursão de temperatura observada na remessa em questão. O programa de estudo de estabilidade foi concluído conforme o plano abaixo, e o produto manteve-se estável por até 6 meses a 25 ± 2°C."*

Product	Stability Study	Temperature	Stable Up to
Typhoid Vi (5 doses)	Real Time	2-8°C	36 Months
	Accelerated	25 ± 2°C	6 Months
	Stress	37 ± 2°C	33 days

2. Análise

O pleito foi analisado pela Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF) e pela Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGBIO), que se manifestaram, respectivamente, por meio da Nota Técnica nº 115/2025/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA [3757301] e Despacho nº 216/2025/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA [3766208].

2.1 Da manifestação da GGPAF/DIRE5

Transcreve-se, abaixo, parte da manifestação exarada pela GGPAF:

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, 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.

Conforme considerações do importador apresentadas na NOTA INFORMATIVA Nº 286/2025-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (3754931), a faixa de temperatura de conservação da vacina TYPHIBEV - VACINA CONTRA FEBRE TIFOIDE é de 2 a 8°C e a carga foi transportada em temperatura que variou de 6,2°C e 15,0°C, permanecendo acima da temperatura recomendada por 4 dias, 15 horas e 23 minutos.

Conforme dispõe a RDC nº 81, de 2008:

CAPÍTULO II

DISPOSIÇÕES GERAIS DE IMPORTAÇÃO

3 . **Caberá ao importador** e/ou detentor da regularização do produto a obrigação pelo cumprimento e observância das normas regulamentares e legais, medidas, formalidades e exigências ao processo administrativo de importação, em todas as suas etapas, desde o embarque no exterior até a liberação sanitária no território nacional.

Portanto, para excursão de temperatura acima da temperatura recomendada, caso haja estudo de ciclagem de temperatura ou estudo em andamento com justificativa técnica, que atenda ao art. 28 da RDC nº 412, de 2020, para os desvios de temperatura detectados durante o transporte ou armazenamento de produto biológico, caberá ao importador anexá-lo ao LPCO no Portal Único, com as devidas avaliações técnicas, juntamente com as demais documentações para solicitação de liberação de TGR, conforme previsto na legislação vigente.

2.2 Da manifestação da GPBIO/GGBIO/DIRE2

A GPBIO destaca o seguinte :

(...)

Considerando, exclusivamente, que o fabricante declara que a vacina pentavalente é estável em exposição a temperatura de até 25°C +/- 2°C por 6 meses, observamos que o desvio ocorrido, objeto deste despacho, foi aparentemente menos crítico, portanto, é possível aplicar o racional da carta do fabricante.

Informamos ainda que a conjugação da vacina a um adjuvante tem o intuito de favorecer uma ação eficaz do produto e/ou assegurar a manutenção da sua estabilidade. Assim, é necessário que essa ligação seja mantida dentro de níveis aceitáveis e clinicamente qualificados durante todo o prazo de validade do produto. Em [relatório da OMS](#) é mencionado que vacinas contra febre tifóide elicitam um nível maior de IgG anti-Vi quando comparadas a uma vacina não conjugada, demonstrando a importância da manutenção deste parâmetro dentro de limites aceitáveis. Observa-se nos estudos de estabilidade da vacina, apresentados em um segundo processo (SEI 25351.813675/2024-48, documento 3111941), que o monitoramento do parâmetro %Free Vi polysaccharide content, que indica a porcentagem de polissacarídeo que não está conjugado ao seu adjuvante, aumenta consideravelmente ao longo da estocagem a 25°C. De acordo com as especificações dos estudos de longa duração, uma porcentagem de 20% de polissacarídeo livre seria aceitável e nenhum dos lotes avaliados na condição acelerada atingiu esse valor.

Considerando que a OPAS considera suficiente a alegação da empresa de que o produto VACINA CONTRA FEBRE TIFOIDE é estável em exposição contínua a 37°C por até 33 dias e a 25°C por até 6 meses, observamos que o desvio da carga objeto deste despacho foi aparentemente menos crítico, portanto, é possível aplicar o mesmo racional.

2.3 Da avaliação de mérito

Além do que fora apontado pelas unidades organizacionais da Anvisa, deve-se ressaltar que é responsabilidade do Ministério da Saúde o monitoramento do uso e adoção dos procedimentos para manutenção da qualidade do produto importado, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 203/2017, que dispõe sobre os critérios e procedimentos para importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa, conforme segue:

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. (grifo nosso)

Salienta-se, portanto, que nessas situações 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.

Assim, considerando: a) que os dados apresentados indicam um potencial perfil estável do produto; e b) os princípios da razoabilidade e proporcionalidade, entendo que os **benefícios se sobrepõem aos riscos** para a aprovação da excepcionalidade, atendendo, portanto, ao **interesse público**.

Ademais, cabe destacar 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.

3. Voto

Considerando a documentação encaminhada pelo Ministério da Saúde, o interesse público e a missão da Anvisa, **manifesto-me FAVORÁVEL** à liberação do Termo de Guarda e Responsabilidade de Produto (TGRP) referente às LI nº25/2721558-2.

Ressalta-se que:

✦ O Ministério da Saúde deve **realizar a distribuição prioritária dos frascos que sofreram excursão de temperatura**, a fim de garantir o uso do produto antes do prazo de 6 (seis) meses previstos nos estudos de estabilidade acelerada (stress) enviados pelo fornecedor da OPAS/OMS;

✦ O Ministério da Saúde **não** fica isento da apresentação da petição de *baixa do termo de guarda* e demais documentos previstos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 669/2022, devendo ainda atender a **todos os requisitos regulatórios/sanitários vigentes** necessários à internalização e utilização do produto no Brasil;

✦ O Ministério da Saúde 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**.

Subsídios para a análise:

Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGBIO) - Nº SEI 3766208

Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/COPAF/GCPAF/GGPAP) - Nº SEI3757301

Referências MS:

Ordem de compra - APO nº25-00010160

Licença de Importação - LI 25/2721558-2

NUP-MS 25000.118579/2025-53

Nota Informativa 115/2025-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - Nº SEI3757301

Ofício nº Nº 51/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - Nº SEI3754930



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor(a)-Presidente Substituto(a)**, em 25/08/2025, às 09:18, 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 **3763720** e o código CRC **130EBA3B**.

Referência: Processo nº
25351.930402/2025-48

SEI nº 3763720