

VOTO Nº 608/2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.826440/2024-16

Expediente nº 1764630/24-6

Analisa a solicitação de **Liberação do Termo de Guarda e Responsabilidade (TGR)** referente ao produto PPD Tubeculin Mammalian 5TU/0.1 ml - 1ml. 10 doses, fabricada por BB-NCIPD LTD (Bulgária), objeto das LI 24/3431400-9 (principal) e 24/3831688-0 (substitutiva).

Requerente: Ministério da Saúde (MS)

Posição do relator:
Favorável

Área responsável: GADIP

Relator: Rômison Rodrigues Mota (Diretor-Presidente Substituto)

1. Relatório

Trata-se do Ofício Nº 70/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (3290752), em que o Ministério da Saúde (MS) encaminha a Nota Informativa nº 290/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (3290753), que descreve a excursão de temperatura sofrida pela carga de PPD Tubeculin Mammalian 5TU/0.1 ml - 1ml. 10 doses, fabricada por BB-NCIPD LTD (Bulgária), no quantitativo de 69.500 frascos - para avaliação desta Anvisa e solicita a liberação do Termo de Guarda e Responsabilidade de Produto (TGRP) dos produtos objeto da Licença de Importação - LI 24/3431400-9 (principal) e 24/3831688-0 (substitutiva).

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

1.1 Do objeto

Seguem abaixo as informações do objeto do pleito:

| | |
|---|---|
| Descrição (dose/frasco): | PPD Tuberculin Mammalian 5TU/0.1 ml - 1ml. 10 doses |
| Fabricante: | BB-NCIPD LTD |
| Ordem de Compra: | 24-00012072 |
| Licença de Importação: | 24/3431400-9 (PRINCIPAL) e 24/3831688-0 (SUBSTITUTIVA) |
| No Processo ANVISA: | 25353.282240/2024-29 |
| No LPCO | I2400626115 |
| Quantidade: | 69.500 frascos |
| No Processo SEI/MS: | 25000.145708/2024-03 |
| Volume: | 14 caixas |
| 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. 3º da Resolução RDC nº 203, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2017, autorizada, em caráter excepcional nos termos do VOTO Nº 398/2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA. Processo nº 25351.816601/2024-63. |

| PRODUTO | LOTE | FABRICAÇÃO | VALIDADE | QUANTIDADE (frascos) |
|----------------------|--------------|-------------------|-----------------|-----------------------------|
| Tuberculin Mammalian | P2565-02 | 01/06/2024 | 30/06/2026 | 32.440 |
| | P2566-01 | 01/07/2024 | 30/06/2026 | 32.580 |
| | P2566 02-03 | 01/07/2024 | 30/06/2026 | 4.480 |
| | TOTAL | | | 69.500 |

Fonte: Nota Informativa nº 290/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (3290753)

1.2 Dos monitores de temperatura

Modelo:

Q-tag® CLm doc WHO Type 1

Quantidade:

14 monitores

Intervalo de leitura

08/11/2024 a 13/11/2024

Alarme:

Nenhum monitor

Sem registro (defeito):

Nenhum monitor

Registro de temperatura acima de 8°C (nº caixas)

1 monitor

Registro de temperatura abaixo de 2°C (nº caixas)

Nenhum 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 +11.5°C, registrada no monitor (CHNI27035) da caixa 14, conforme disposto no quadro abaixo:

| Caixa 14 - CHNI27035 | | | | | | | |
|----------------------|--------------------|------------|------------------|------------|-----------------------|-------|-------------------|
| PICOS DE EXCURSÃO | INÍCIO DA EXCURSÃO | TEMP. (°C) | MAIOR TEMP. | TEMP. (°C) | RETORNO À TEMP. IDEAL | TEMP. | TEMPO DE EXCURSÃO |
| PRIMEIRO | 11/11/2024 14:39 | 8.4 | 11/11/2024 14:39 | 11.5 | 12/11/2024 04:42 | 7.4 | 14:03 |

No total, essa caixa ficou em excursão acima de 8°C por 14 horas e 03 minutos.

A menor temperatura foi de +1.2°C registrada nos monitores da caixa 14 (CHNI27035).

As temperaturas acima de 8°C registradas no monitor CHNI27030 da caixa 9 não foram consideradas como excursão, pois ocorreram após a retirada do monitor da caixa de transporte, sendo registradas devido à demora no travamento do monitor. A temperatura máxima deste monitor foi corrigida para a maior temperatura antes da retirada do monitor da caixa de transporte (+7.4°C).

O MS cita, ainda, a Nota Técnica nº 69/2020/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (3290755), que apresenta o entendimento técnico sobre a exposição de vacinas líquidas a temperaturas entre 0°C e 2°C, e que conclui que não há impacto na qualidade de vacinas líquidas quando da exposição a temperaturas na faixa de 0°C e 2°C.

O MS informa que excursões similares sofridas por esta mesma vacina ocorreram com a carga da APO 23_00026094, cujo Parecer Técnico e seu anexo estão disponíveis, como referência.

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 168/2024/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (3299934) e Despacho nº 353/2024/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (3298017).

Após as manifestações técnicas, o Gabinete do Diretor Presidente diligenciou o Ministério da Saúde (MS) por meio do Ofício nº 1738/2024/SEI/GADIP/ANVISA (3306889), solicitando

informações complementares relacionadas à previsão de consumo dos 69.500 frascos referentes à demanda ora em análise, especialmente informando se tal prazo estaria dentro do tempo coberto pelo estudo de estabilidade acelerado. Foi solicitado, ainda, que fosse informado se foi emitida nota orientando o descarte dos lotes P2560-01 e P2560-02 do PPD Derivado Proteico Purificado, Bacilo Vivo Atenuado de Mycobacterium tuberculosis, 5TU/0.1 m Intradérmica, após os 6 (seis) meses da distribuição do produto na rede.

Por meio do Ofício nº 78/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (3351655), enviado em 20/12/2024, o MS informa o atual consumo médio mensal (CMM) do produto no país, que seria de 6.560 frascos/mês. Entretanto, destaca que existe uma demanda reprimida nos estados e consequente falta de investigação de contatos. Dessa forma, o CMM ideal, considerando o atendimento integral da população, seria de cerca de 10.000 frascos/mês. Dessa forma, considerando o CMM do produto, o **MS informa que todo o quantitativo de 860 frascos contidos na caixa de número 14 seriam consumidos pela rede em menos de 1 (um) mês. Nesse contexto, o MS poderia atuar realizando a distribuição**

prioritária destes frascos, a fim de garantir o uso do produto antes do prazo de 6 (seis) meses previstos nos estudos de estabilidade acelerada enviados pelo fornecedor da OPAS/OMS à Anvisa.

O MS encaminha, ainda, os documentos que demonstram as orientações que foram prestadas à rede pública de saúde a respeito do prazo para uso e descarte dos lotes P2560-01 e P2560-02 do PP.

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 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 290/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS (3290753), a faixa de temperatura de conservação do produto PPD Tubeculin Mammalian 5TU/0.1 ml é de 2 a 8 °C e a carga foi transportada em temperatura que variou de 1,2°C e 11,5°C, permanecendo acima da temperatura recomendada por até 14 horas e 03 minutos.

Para desvios abaixo da temperatura recomendada, conforme formalizado pela NOTA TÉCNICA Nº 69/2020/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (1131659), 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. Entende-se que o mesmo racional pode ser utilizado para os demais produtos biológicos, desde que não atinja a temperatura de congelamento. 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.

Diante do exposto, a área conclui que, à luz da

legislação vigente, não foram apresentados os documentos necessários para análise técnica com vistas à liberação do TGR do produto PPD Tuberculin Mammalian 5TU/0.1 ml, importado sob Licença de importação 24/3431400-9 e 24/3831688-0 (substitutiva), considerando a excursão de temperatura sofrida acima do recomendado. A área ressalta, ainda, que, caso concedida a excepcionalidade para que haja a liberação do TGR, é necessário que o Ministério da Saúde protocole petição "Fiscalização Sanitária para Liberação de Termo de Guarda e Responsabilidade de mercadoria sob pendencia sanitária - LI/LPCO" e anexe na aba "Documentos Anexados" da LPCO, o referido comunicado e os documentos previstos no art. 7º da RDC nº 669, de 2022.

2.2 Da manifestação da GPBIO/GGBIO/DIRE2

A GPBIO destaca que a Nota Informativa nº 290/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS informa que o produto foi exposto a temperatura de 11,5°C, registrada por 14 horas e 3 minutos (monitor CHNI27035 da caixa 14) e até 1,2°C (mesmo monitor e caixa), no entanto, não foi relatado o tempo no qual a caixa permaneceu abaixo de 2°C. A área assevera que não considera relevantes os desvios ocorridos entre 0°C e 2°C, pois nesse intervalo não ocorre mudança de fase no produto. Em relação ao desvio ocorrido acima de 8°C, a área salienta que o documento SEI 3290758 informa que houve o encaminhamento de um estudo de estabilidade acelerado realizado com o produto, no entanto, este não foi localizado. Entretanto, de forma proativa a GPBIO localizou um parecer da OPAS submetido em outro processo relacionado a desvio de temperatura semelhante (2884829) para o mesmo produto, que fornece recomendações de liberação para PPD Tuberculin Mammalian conservada por até 37°C durante 14 dias (dados de estudos de estabilidade acelerados). Além disso, o documento recomenda a estocagem do produto em temperatura nas condições ideais recomendadas pelo fabricante até o fim do prazo de validade, conforme transcrição abaixo:

Regarding the temperature excursion reported by Brazil of purchase order number APO23-00026094 of 24 000 tests of Tuberculin PPD - 5TU/0.1 ml manufactured by BB-NCIPD Ltd., hereafter is the technical concept and recommendations:

- The shipment included 5 boxes with one temperature monitor per box. None of the monitors showed alarms. However, the monitors registered an increase of temperature above 8.0°C starting on January 29, 2024, upon product's arrival to the country.
- The temperature excursion conditions at the country site indicate that the product was exposed to maximum temperature of 11.0°C during a maximum period of 1d 20h 4min.
- There are accelerated stability studies that indicate that the product exposed to 37°C for up to 14 days maintains all the quality characteristics according to the specification of the product.

Based on the stability data performed by the manufacturer, the temperature excursion did not exceed the conditions of the accelerated stability studies; therefore, the use of the product is recommended.

The product should be maintained according to manufacturer specifications until the end of the shelf life.

A GPBIO ressalta que a recomendação da OPAS não considera o posicionamento da Anvisa disposto no Art. 28 da RDC nº 412/2020, que solicita o estudo de ciclagem térmica com avaliação até o fim do prazo de validade do produto para a emissão de conclusões sobre desvios de temperatura ocorridos durante o transporte de produtos devidamente registrados junto à Anvisa. Desse modo, a recomendação da OPAS focou apenas nos dados do estudo acelerado de estabilidade.

A área aduz que também foi localizado o processo 25351.800243/2024-77, que encaminhou dados de um estudo de estabilidade acelerado para dar suporte a desvios de temperatura durante o transporte. No documento SEI 2927706 a

GPBIO concluiu que:

Considerando, exclusivamente, os dados de estabilidade submetidos no documento Estudo de de Estabilidade Acelerado PPD (2913050), que apresentava dados relacionados aos estudos de estabilidade acelerado; e considerando a declaração do MS sobre o uso célere do produto (2919996); entendemos que o estudo de ciclagem térmica possui um impacto menor na avaliação do perfil de estabilidade, sendo que os dados apresentados nos estudos de estabilidade seriam suficientes para atestar o perfil de estabilidade do produto, mantendo suas características de qualidade, dentro do prazo proposto pelo MS para o seu uso.

Adicionalmente, a área pontua que, apesar do desvio de temperatura relatado ter sido de baixa amplitude para o caso em tela, **não foi identificado compromisso do Ministério da Saúde em utilizar o medicamento de forma célere, dentro do tempo coberto pelo estudo de estabilidade acelerado, como ocorreu em casos anteriores.**

Por fim, a GPBIO destaca que os dados apresentados no documento SEI 2874624, no qual o produto foi mantido a 37°C por 14 dias e também a 25°C por 6 meses, **indicam um potencial perfil estável do produto**. No entanto, sem o estudo de ciclagem térmica, não é possível fazer uma avaliação adicional do impacto da excursão de temperatura ocorrida. Ressalta, ainda, que não foi feita qualquer avaliação sobre a qualidade, eficácia e segurança da vacina importada, visto não se tratar de produto registrado junto à Anvisa.

Diante das manifestações técnicas exaradas, teço a seguir algumas ponderações a respeito do pleito ora em análise.

Do exposto pelas áreas técnicas da Anvisa, ressalto que a GPBIO aponta que os dados apresentados **indicam um potencial perfil estável do produto, e que o MS poderia propor a utilização do medicamento de forma célere, dentro do tempo coberto pelo estudo de estabilidade acelerado, como ocorreu em casos anteriores.**

Nesse ponto, ressalto que o MS, ao responder a diligência do Gadip, sugeriu a distribuição prioritária dos frascos que sofreram excursão de temperatura, conforme transscrito abaixo (3351655):

Dessa forma, considerando o CMM do produto, informa-se que todo o quantitativo de 860 frascos contidos na caixa de número 14 seriam consumidos pela rede em menos de 1 (um) mês. Nesse contexto, o **Ministério da Saúde pode atuar realizando a distribuição prioritária destes frascos, 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 à ANVISA.** (grifo nosso)

Adicionalmente, 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 o caso em tela se assemelha a outros já deliberados pela Diretoria Colegiada da Anvisa, a exemplo do instruído no processo SEI 25351.800703/2024-67; b) que os dados apresentados indicam um potencial perfil estável do produto; c) que o Ministério da Saúde propôs 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; e d) 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 24/3431400-9 (principal) e 24/3831688-0 (substitutiva).

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 **Círculo Deliberativo**.

Subsídios para a análise:

Gerência de Produtos Biológicos (**GPBIO/GGBIO**) - 3358563 3298017

Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/COPAF/GCPAF/GGPAF) - 3299934

Referências MS:

Ordem de compra - APO 24-00012072

Licença de Importação - LI 24/3431400-9 (PRINCIPAL) e 24/3831688-0 (SUBSTITUTIVA)

NUP-MS 25000.145708/2024-03

Nota Informativa 290/2024-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 3290753

Ofício Nº 70/2024/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - 3290752

Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor(a)-Presidente Substituto(a)**, em 06/01/2025, às 11:29, 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 **3354540** e o código CRC **530B6B38**.

Referência: Processo nº
25351.826440/2024-16

SEI nº 3354540