

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 11, 18 DE JANEIRO DE 2018

O MINISTRO DE ESTADO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, EM EXERCÍCIO, no uso da atribuição que lhe confere o art. 87, parágrafo único, inciso II, da Constituição, tendo em vista o disposto no Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, no Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, e o que consta do Processo nº 21000.054662/2017-26, resolve:

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico para a Produção, Controle da Qualidade, Comercialização e Emprego de Vacinas contra a febre aftosa, na forma desta Instrução Normativa.

CAPÍTULO I

DAS DEFINIÇÕES

Art. 2º Para efeito desta Instrução Normativa, entende-se por:

I - antígenos: componentes biológicos, purificados, padronizados, inativados, específicos e sensíveis, capazes de induzir uma resposta imune;

II - apresentação: tipo de embalagem, volume e número de doses;

III - 0 DPV: Zero dia da vacinação;

IV - 28 DPV: Vinte e oito dias pós-vacinação;

V - 28 DPR: Vinte e oito dias pós-revacinação;

VI - 56 DPV: cinquenta e seis dias pós vacinação;

VII - 84 DPV: Oitenta e quatro dias pós-vacinação;

VIII - 168 DPV: Cento e sessenta e oito dias pós vacinação;

IX - EPP - Expectativa Percentual de Proteção;

X - PNE - Proteínas não Estruturais;

XI - partida: quantidade de um produto produzida em um ciclo final de fabricação (formulação e envase), cuja característica essencial é a homogeneidade e a identificação sob um mesmo código alfanumérico;

XII - semente mãe (master seed): toda e qualquer amostra de semente inicial de vírus, células ou outro substrato destinada à fabricação de semente de trabalho, multiplicada ou replicada, mantidas as condições de segurança, pureza, imunogenicidade e potência; e

XIII - semente de trabalho (work seed): toda e qualquer amostra de vírus derivada da semente mãe, destinada à fabricação de antígenos, multiplicada ou replicada segundo os mesmos métodos de multiplicação da semente mãe, mantidas as condições de segurança, pureza, imunogenicidade e potência.

CAPÍTULO II

DA PRODUÇÃO DA VACINA

Art. 3º Os substratos e ingredientes utilizados na produção e controle da qualidade das vacinas de que trata o presente Regulamento devem estar de acordo com os padrões de pureza e qualidade preestabelecidos em farmacopéia ou literatura técnico-científica reconhecida internacionalmente.

Parágrafo único. As combinações e os substratos utilizados na formulação não devem alterar substâncias específicas da vacina, diminuir a potência mínima exigida dentro do prazo de validade da mesma e nem a resposta imunológica durante o período de imunidade estabelecido.

Art. 4º As partidas de vacinas contra a febre aftosa comercializadas no Brasil serão produzidas a partir das cepas de vírus da febre aftosa devidamente autorizadas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA.

Art. 5º Os estabelecimentos fabricantes de vacinas contra a febre aftosa somente poderão manipular e manter cepas ou amostras de vírus da febre aftosa autorizadas pelo MAPA.

Art. 6º As sementes mãe e as sementes de trabalho devem conter apenas o agente específico identificado e apresentarem-se livres de outros patógenos e contaminantes.

Art. 7º O estabelecimento fabricante ou importador deve comunicar ao Serviço de Fiscalização correspondente, da Superintendência Federal de Agricultura - SFA da sua jurisdição a programação anual de fabricação ou importação, até trinta dias após o recebimento da comunicação da demanda oficial de vacinas pelo MAPA.

Art. 8º As etapas de produção e de controle da qualidade das partidas de vacinas devem ser realizadas conforme relatório técnico do registro do produto aprovado pelo MAPA e registradas em protocolos específicos, obedecendo às determinações deste regulamento e as normas de Boas Práticas de Fabricação vigentes no Brasil.

CAPÍTULO III

VACINA DO CONTROLE DA QUALIDADE NO PROCESSO DE PRODUÇÃO DA

Art. 9º O estabelecimento fabricante de vacina contra a febre aftosa deve realizar o controle da qualidade, durante o processo de fabricação da vacina, incluindo no mínimo:

- I - controle de qualidade das matérias primas;
- II - testes de tipificação, pureza e titulação nas sementes mãe e de trabalho;
- III - controle de agentes contaminantes nos substratos biológicos;
- IV - pesquisa de vírus residual ativo ao final da etapa de inativação de cada lote de antígeno monovalente, sobre uma amostra equivalente a no mínimo duzentas doses de vacina; e
- V - cinética de inativação.

CAPÍTULO IV

DO CONTROLE DA QUALIDADE NO PRODUTO ACABADO

Art. 10. Somente poderá ser comercializada a partida de vacina contra a febre aftosa previamente submetida e aprovada pelo fabricante aos processos de controle de esterilidade, de vírus residual ativo, tolerância, potência, pesquisa de anticorpos contra PNE e estabilidade da emulsão.

Parágrafo único. A liberação para a comercialização de cada partida será feita pelo MAPA mediante a realização de testes oficiais ou a aceitação pela Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários do Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários - CPV/DFIP/SDA/MAPA dos resultados dos testes realizados pelo fabricante

CAPÍTULO V

DO TESTE DE ESTERILIDADE

Art. 11. A esterilidade e eficiência dos meios de cultura utilizados devem ser avaliadas pelo fabricante e pelo laboratório oficial, antes do início do teste ou paralelamente à realização da prova de esterilidade do produto.

Art. 12. Os testes de esterilidade do produto devem ser realizados pelo método de filtração em membrana, ou inoculação direta, ou conforme metodologia aceita pelo MAPA.

CAPÍTULO VI

DO TESTE DE PESQUISA DE VÍRUS ATIVO

Art. 13. Para pesquisa de vírus ativo no produto acabado, deverá ser adotada a metodologia de inoculação de células sensíveis, submetidas previamente a testes de

sensibilidade, com amostras equivalentes a no mínimo duzentas doses da vacina ou outra metodologia aceita pelo MAPA.

Art. 14. Para fins de realização de teste de vírus residual ativo no produto acabado, cada fabricante deve informar a metodologia para a quebra de emulsão (eluição do antígeno) de sua formulação.

CAPÍTULO VII

DO TESTE DE TOLERÂNCIA

Art. 15. O teste de tolerância deve ser realizado em 18 (dezoito) bovinos com idade entre 18 (dezoito) a 24 (vinte e quatro) meses, com bom estado sanitário e de nutrição, aplicando-se em cada animal, em um único ponto, uma dose indicada pelo fabricante, utilizando-se exclusivamente a via subcutânea ao 0 DPV, observando-se as boas práticas clínicas.

§ 1º Quando administrada, a vacina não deve produzir sinais clínicos de febre aftosa ou qualquer reação indesejável local ou sistêmica na espécie alvo.

§ 2º Os animais deverão ser observados no mínimo duas vezes, sendo a primeira observação no dia da vacinação e a segunda aos 28 DPV para verificação de sinais que possam ser atribuídos a reação vacinal.

§ 3º Na ocorrência de nódulo (s) no local da aplicação, os mesmos devem ser medidos para o cálculo da média da(s) área(s) desta lesão no grupo de animais testado.

§ 4º Caso um ou mais animais, apresente sinais tais como, morte, torção, rigidez do pescoço e transtornos de locomoção ou se, na ocorrência de nódulos, a média a que se refere o § 3º for superior a 45cm² (quarenta e cinco centímetros quadrados), será realizada uma segunda etapa do teste, utilizando o mesmo número de animais.

§ 5º Ocorrendo, na segunda etapa do teste, os achados descritos no parágrafo anterior, a partida de vacina será considerada reprovada.

§ 6º Para o teste de tolerância poderão ser utilizados os mesmos animais utilizados na prova de pesquisa de anticorpos contra PNE.

CAPÍTULO VIII

DO TESTE DE POTÊNCIA

Art. 16. Para a avaliação da potência no produto acabado, será utilizada a prova Elisa CFL ou outra prova aceita pelo MAPA, com sangria aos 56 DPV, ou a prova de Proteção à Generalização Podal- PGP com desafio aos 84DPV.

Art. 17. O teste de potência pela prova ELISA CFL deverá ser realizada de acordo com a seguinte metodologia:

I - utilizar bovinos, com idade entre dezoito e vinte e quatro meses, com peso mínimo de duzentos quilos, homogêneos, em bom estado sanitário e de nutrição, que não tenham sido previamente vacinados contra a febre aftosa, nem tenham padecido desta enfermidade e cujos soros não possuam anticorpos contra proteínas estruturais e não estruturais do vírus da febre aftosa;

II - os animais a que se refere o Inciso I devem estar aclimatados por no mínimo dez dias antes de serem submetidos à vacinação;

III - poderão ser utilizados animais de faixa etária menor que a definida no Inciso I, após autorização do DFIP, desde que a metodologia para a realização da prova tenha a correlação estabelecida com a metodologia de referência definida pelo MAPA;

IV - os bovinos serão selecionados através de prova laboratorial do tipo ELISA-Screening, com metodologia descrita pelo fornecedor e aceita pelo MAPA;

V - vacinar pela via subcutânea ou intramuscular, de acordo com o procedimento definido pelo laboratório oficial de controle, dezoito bovinos por partida testada, com 1 (uma) dose de vacina contra a febre aftosa;

VI - em cada teste oficial deve ser incluída, no mínimo, uma vacina controle com resultados conhecidos, obtidos pela mesma metodologia;

VII - a cada teste realizado, independentemente do número de partidas avaliadas por teste, deverão ser agregados no mínimo dois bovinos não vacinados como testemunhos para fins de validação da prova;

VIII - o sangue dos bovinos será colhido no momento da vacinação dia zero e aos 56 DPV;

IX - serão utilizadas microplacas com 96 (noventa e seis) cavidades para a distribuição e a inoculação dos soros de teste e controles, sendo suas diluições e layout de prova padronizados e definidos pelo MAPA;

X - cada micro placa deve conter controles de antígeno (todos os reagentes, menos os soros) e branco (todos os reagentes, menos o antígeno e os soros);

XI - as placas devem ser lidas em espectrofotômetro, com filtro de 492nm (quatrocentos e noventa e dois nanômetros), subtraindo o valor da média das densidades óticas (DO) do branco de todas as leituras;

XII - o título 50% (cinquenta por cento) de ELISA-CFL com anticorpos policlonais ou monoclonais, de um soro frente ao vírus da febre aftosa está definido pela recíproca da diluição deste soro, expresso em log de base 10, que proporciona uma DO igual a 50% (cinquenta por cento) da média das DO obtidas no controle do antígeno;

XIII - a prova será considerada válida quando cumprir os parâmetros de aceitação indicados pelo método sorológico definido e disponibilizado pelo MAPA;

XIV - os títulos de anticorpos em ELISA-CFL dos soros de teste dos bovinos serão transformados e expressos em Expectativa Percentual de Proteção (EPP), segundo a tabela de correlação dos níveis de anticorpos versus Proteção à Generalização Podal (PGP) aprovada pelo MAPA; calcular para cada partida de vacina a média de EPP excluindo-se os soros com maior e menor título;

XV - uma partida de vacina é considerada aprovada quando a média das EPPs for igual ou superior a 80% (oitenta por cento) para cada um dos antígenos testados;

XVI - uma partida de vacina é considerada reprovada quando a média das EPPs for inferior a 80% (oitenta por cento) em pelo menos um dos antígenos testados; e

XVII - a contraprova quando solicitada, deverá ser realizada frente ao(s) antígeno(s) no(s) qual(is) a partida não obteve aprovação no primeiro teste, utilizando-se um novo grupo de dezoito animais, sem a exclusão da possibilidade de utilização dos demais antígenos.

Parágrafo único. Os bovinos, cujos soros ao dia zero apresentarem títulos de anticorpos contra o vírus da febre aftosa superiores aos que serão estipulados pelo MAPA, serão excluídos da prova.

Art. 18. O teste de potência pela prova de Proteção à Generalização Podal em Bovinos (PGP) deve ser realizada somente pelo MAPA de acordo com a seguinte metodologia:

I - utilizar bovinos, com as características descritas nos Incisos I e II do art. 17 deste Regulamento;

II - os bovinos serão selecionados através de prova laboratorial do tipo ELISA-Screening, com metodologia descrita pelo fornecedor e aceita pelo MAPA;

III - selecionar 18 (dezoito) bovinos e vacinar dezesseis deles com uma dose da vacina, pela via indicada pelo fabricante, mantendo-se dois bovinos testemunhos sem vacinação;

IV - aos 84 DPV inocular 0,2 mL (zero vírgula dois mililitros) de uma suspensão de vírus desafio, que contenha 10.000 (dez mil) Dose Infectante (DI) 50% bovinos, por via intradermolingual, em dois pontos, no volume de 0,1 mL (zero vírgula um

mililitros) por ponto, nos bovinos selecionados a que se refere o Inciso II, incluindo os animais testemunhos;

V - utilizar vírus desafio de origem bovina, proveniente de epitélio lingual, conservado em temperatura igual ou inferior a -70°C (setenta graus centígrados negativos), sob a forma de suspensões virulentas glicerizadas monovalentes fracionadas;

VI - as suspensões deverão ser tipificadas, tituladas e subtipificadas por fixação do complemento, tituladas em bovinos e cultivos celulares ou camundongos lactantes, devendo apresentar 10.000 (dez mil) DI 50% bovinos;

VII - os bovinos deverão ser sangrados no momento da vacinação (dia zero) e a intervalos de quatro semanas até o término da prova;

VIII - os soros deverão ser mantidos congelados até o momento da realização das provas sorológicas, quando necessário;

XI - a leitura será realizada de sete a oito dias após a inoculação do vírus desafio; todos os bovinos serão examinados e as lesões linguais e podais anotadas; um bovino é considerado protegido quando não apresentar lesões de febre aftosa em nenhuma das patas;

X - uma partida de vacina é considerada aprovada quando obtiver, no mínimo, 75% (setenta e cinco por cento) de animais protegidos dos dezesseis vacinados;

XI - uma partida é considerada reprovada quando proteger menos de 75% (setenta e cinco por cento) dos dezesseis animais vacinados;

XII - poderá ser incluída uma vacina de controle na prova ou na contraprova;

XIII - a prova ou contraprova é considerada válida se os dois bovinos testemunhos não vacinados apresentarem lesões podais em uma ou mais patas, em até sete ou oito dias após a inoculação; e

XIV - em caso de ocorrer morte não atribuível ao ato de desafio de no máximo quatro animais, excetuando os dois testemunhos, a prova será considerada válida, devendo o cálculo ser realizado com base nos animais restantes.

CAPÍTULO IX

DO TESTE DE PESQUISA DE ANTICORPOS CONTRA PNE

Art. 19. Para realização do teste de pesquisa de anticorpos contra PNE, deve ser utilizada a prova ELISA 3ABC/EITB na forma a seguir descrita:

I - utilizar um grupo de bovinos com as características descritas no art. 17, inciso I e II deste Regulamento;

II - os animais serão sangrados na seleção e ao 0 (zero) dia da prova, antes da vacinação, e os soros submetidos à avaliação não deverão apresentar reatividade considerada positiva;

III - após a sangria do dia 0 (zero), esses bovinos serão vacinados e sangrados aos 28 DPV;

IV - os mesmos 18 (dezoito) animais deverão ser revacinados entre 28DPV e 42DPV, sangrados aos 28DPR, e os soros submetidos à avaliação;

V - será considerada aprovada a partida de vacina que não induzir reação considerada positiva em nenhum dos bovinos utilizados na prova aos 28 DPV e aos 28 DPR;

VI - será considerada reprovada a partida de vacina que induzir reação considerada positiva em um ou mais dos bovinos utilizados na prova aos 28 DPV ou aos 28 DPR; e

VII - para realização desta prova, somente poderão ser utilizados kits ELISA autorizados pelo MAPA.

Parágrafo único. Outra metodologia validada e aceita pelo MAPA poderá ser utilizada.

CAPÍTULO X

DO TESTE DE ESTABILIDADE DA EMULSÃO

Art. 20. As partidas de vacinas deverão ser submetidas a provas de estabilidade térmica para avaliação da qualidade da emulsão, utilizando amostras de pelo menos um frasco para cada apresentação, adotando-se as seguintes metodologias:

I - incubar em estufa a 36°C +/- 2°C (trinta e seis graus centígrados mais ou menos dois graus centígrados), durante quinze dias, e

II- manter outro grupo de frascos em refrigerador à temperatura de 2°C (dois graus centígrados) a 8°C (oito graus centígrados), durante no mínimo trinta dias.

§ 1º Em caso de aparecimento de fase aquosa no fundo do frasco quando da realização dos testes descritos nos Incisos I ou II, submeter este mesmo frasco ao teste de centrifugação.

§ 2º O teste de centrifugação a que se refere o § 1º consiste em transferir parte do conteúdo do frasco para um tubo de centrifuga, centrifugá-lo por 1 (uma) hora a 2500 xg e medir o volume de fase aquosa existente no tubo após a centrifugação.

§3º. Após a realização dos procedimentos descritos no § 2º, no caso de constatação de volume de fase aquosa superior a 5% (cinco por cento) do volume submetido a centrifugação, a partida será considerada reprovada.

CAPÍTULO XI

DOS TESTES PARA REGISTRO E ALTERAÇÃO DE REGISTRO

Art. 21. Para a concessão de registro do produto e para alterações de registro que exijam testes de eficácia, será exigido, além dos testes preconizados para o produto acabado citados no art. 10, a realização da prova oficial de PGP ou outra prova sorológica definida pelo MAPA, para avaliação da duração de imunidade, com sangria dos animais primovacinaos aos 56 e 168 DPV.

Parágrafo único. A partida de vacina que obtiver uma EPP abaixo do valor estabelecido para aprovação, em qualquer um dos períodos avaliados, será considerada reprovada.

Art. 22. A solicitação de registro deve contemplar, ainda, os dados de estabilidade obtidos na partida-piloto de no mínimo cento e oitenta dias.

Parágrafo único. No caso apontado no caput, o prazo de validade inicial a ser concedido será de dezoito meses.

CAPÍTULO XII

DA ARMAZENAGEM, COMERCIALIZAÇÃO E EMPREGO DAS VACINAS

Art. 23. As vacinas registradas deverão apresentar indicação de uso para bovinos e bubalinos.

Art. 24. O volume da dose deve ser de 2,0 mL (dois mililitros) e a administração pela via intramuscular ou subcutânea.

Art. 25. As vacinas deverão ser conservadas sempre à temperatura entre 2°C e 8°C.

Parágrafo único. Em caso de constatação de armazenamento em temperatura diferente da estipulada neste artigo, não será permitida a comercialização do produto, e os frascos deverão ser inutilizados, não cabendo qualquer tipo de avaliação técnica.

Art. 26. O prazo de validade das vacinas contra febre aftosa é de no máximo 24 (vinte e quatro) meses a partir da data da fabricação.

CAPÍTULO XIII

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 27. As vacinas contra a febre aftosa devem conter em sua formulação substância indicadora de pH.

Parágrafo único. No caso de o produto apresentar indicação de alteração de pH, a partida correspondente deve ser considerada imprópria para o uso.

Art. 28. Os frascos utilizados no envase da vacina contra a febre aftosa devem permitir a observação da cor do seu conteúdo.

Art. 29. O volume de cada frasco não pode ser inferior ao declarado na licença do produto.

Parágrafo único. Os frascos devem apresentar um excesso mínimo de 2% (dois por cento) sobre o volume total rotulado.

Art. 30. Os critérios para aprovação ou reprovação em contraprova são os mesmos estabelecidos para a realização da prova.

Parágrafo único. O resultado da contraprova será considerado conclusivo no âmbito administrativo.

Art. 31. A partida de vacina somente poderá ser colhida para realização de testes oficiais após a conclusão de, pelo menos, teste de vírus residual e de esterilidade realizados pelo fabricante e apresentação dos resultados dos mesmos em protocolos específicos aprovados pelo MAPA.

Art. 32. Qualquer partida de vacina produzida e apresentada ao controle oficial para fins de comercialização em território nacional não deverá ter quantidade inferior a dois milhões de doses, aceitando-se variações de até -10% (menos dez por cento).

Art. 33. Poderá ser concedida contraprova, desde que solicitada pelo interessado ao Serviço de Fiscalização da Superintendência Federal da Agricultura de sua jurisdição, em até dez dias contados da data de recebimento do resultado oficial.

Art. 34. Será considerado para contagem do prazo de validade do produto, a data do seu envase.

§ 1º Fica vedada a fabricação de vacinas com monovalentes, cuja inativação tenha sido feita há mais de 6 (seis) meses do início da data de produção da partida.

§ 2º O disposto no parágrafo primeiro não se aplica aos casos de antígenos armazenados para uso exclusivo em bancos de antígenos, conservados a - 180°C (cento e oitenta graus centígrados negativos) .

Art. 35. Não será concedida a contraprova para a partida de vacina reprovada em provas de controle de vírus residual ativo, em prova de esterilidade ou em teste de tolerância.

Art. 36. Toda partida de vacina reprovada nos testes oficiais que não tiver solicitação de realização de contraprova em dez dias, ou que tenha sido reprovada em contraprova prevista neste regulamento deve ser imediatamente inutilizada.

Parágrafo único. O procedimento de inutilização será de responsabilidade da empresa proprietária do produto.

Art. 37. As provas oficiais para fins de registro ou de alteração de produto e as contraprovas serão realizadas de acordo com a disponibilidade no calendário de testes oficiais.

Art. 38. Os resultados das provas para a avaliação da qualidade de uma partida de vacina contra a febre aftosa devem ser informados em protocolos que acompanharão a colheita oficial do produto.

Parágrafo único. Havendo a necessidade de conclusão de testes internos após a colheita, os mesmos devem ser finalizados e terem seus resultados disponibilizados ao MAPA antes da conclusão dos testes oficiais.

Art. 39. Os protocolos de bancada e os registros de fabricação e de controle da qualidade constituem documentos que garantem a qualidade do produto.

Art. 40. A concessão do registro de vacinas que contenham em sua formulação Organismos Geneticamente Modificados ou seus derivados fica condicionada à

manifestação prévia da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, conforme estabelece o art. 16 da Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005.

Art. 41. Os casos omissos e as dúvidas suscitadas na aplicação deste regulamento serão dirimidos pelo Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários da Secretária de Defesa Agropecuária do MAPA - DFIP/SDA/MAPA.

Art. 42. Os atos complementares necessários para aplicação deste regulamento serão elaborados e publicados pela Secretaria de Defesa Agropecuária - SDA/MAPA.

Art. 43. Esta Instrução Normativa entra em vigor na data da sua publicação.

Art. 44. Fica revogada a Instrução Normativa nº 50, de 23 de setembro de 2008.

EUMAR ROBERTO NOVACKI