

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO

MINISTÉRIO DA SAÚDE

GABINETE DO MINISTRO

INSTRUÇÃO NORMATIVA INTERMINISTERIAL Nº 31, DE 9 DE JULHO DE 2007

O MINISTRO DE ESTADO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO e o MINISTRO DE ESTADO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhes confere o art. 87, parágrafo único, inciso II, da Constituição, tendo em vista o previsto no Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, na Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, no Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004,

Considerando as normas do Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral do Ministério da Saúde;

Considerando que a leishmaniose visceral é uma zoonose e um grave problema de saúde pública no Brasil, exibindo elevado potencial de expansão, em função da grande mobilidade da fonte de infecção, isto é, dos reservatórios e vetores com risco de estabelecimento de novos focos de transmissão em novas áreas e manutenção dos níveis endêmicos em áreas de transmissão antigas;

Considerando a ausência de legislação específica para o desenvolvimento e o registro de vacinas antileishmaniose canina, e o que consta do Processo nº 21000.004551/2005-35, resolvem:

.Art. 1º Aprovar o REGULAMENTO TÉCNICO PARA PESQUISA, DESENVOLVIMENTO, PRODUÇÃO, AVALIAÇÃO, REGISTRO E RENOVAÇÃO DE LICENÇAS, COMERCIALIZAÇÃO E USO DE VACINA CONTRA A LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA, na forma do Anexo à presente Instrução Normativa Interministerial.

.Art. 2º As empresas proprietárias de vacinas contra leishmaniose visceral canina já registradas no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento terão um prazo de 36 (trinta e seis) meses, a partir da publicação desta Instrução Normativa Interministerial, para adequação a este regulamento.

.Art. 3º O não-cumprimento das determinações da presente Instrução Normativa Interministerial configurar-se-á infração, estando as pessoas físicas e jurídicas passíveis das penalidades previstas no [art. 88, do Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004](#), e no [art. 10, incisos VI, VII e VIII, da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977](#).

.Art. 4º Esta Instrução Normativa Interministerial entra em vigor na data de sua publicação.

REINHOLD STEPHANES

Ministro de Estado da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

JOSÉ GOMES TEMPORÃO

Ministro de Estado da Saúde

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO PARA PESQUISA, DESENVOLVIMENTO, PRODUÇÃO, AVALIAÇÃO, REGISTRO E RENOVAÇÃO DE LICENÇAS, COMERCIALIZAÇÃO E USO DE VACINA CONTRA A LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA

DAS DEFINIÇÕES

Fases: etapas às quais os produtos em desenvolvimento devem ser submetidos, obedecendo-se à evolução cronológica das mesmas, para que ao final do estudo obtenham-se dados e informações precisas sobre segurança, eficácia e outro atributo indispensável à avaliação do produto.

Eficácia: definida como a capacidade da vacina proteger os animais vacinados da infecção, sob as condições recomendadas pelo fabricante do produto conforme legislação vigente.

Eficácia vacinal: é o parâmetro que expressa a redução da incidência da infecção nos animais vacinados comparado com o mesmo indicador nos animais não-vacinados.

Potência: é um indicador de eficácia determinado por métodos apropriados.

Proteção: é o parâmetro que expressa a capacidade da vacina proteger os animais vacinados da infecção.

Desafio: inoculação em animais pela via de administração apropriada, de uma cepa de um determinado agente, em quantidade suficiente capaz de reproduzir a infecção natural e produzir sinais clínicos da doença.

Fase I: estudos de segurança para demonstrar a ausência de efeitos colaterais adversos relevantes em animais sadios, sensíveis ao agente em estudo, em condições de laboratório.

Fase II: nessa fase, além de confirmar a segurança, será determinada a imunogenicidade, a via de administração, a dose e esquema que serão utilizados na Fase III, bem como a estimativa preliminar da eficácia em animais sensíveis da espécie-alvo.

Fase III: destina-se à realização de estudos controlados, randomizados e mascarados para avaliar a eficácia vacinal.

Fase IV: compreende a fase de vigilância e pesquisa pósregistro do produto.

Art. 1º O desenvolvimento de vacinas antileishmaniose visceral canina deve contemplar a realização de testes para determinar a segurança, a eficácia, a inocuidade, a proteção, a infecção e a imunogenicidade das vacinas, conduzidos por meio de ensaios de Fase I, Fase II e Fase III.

Parágrafo único. Todas as fases de que trata este Anexo devem ser conduzidas, respeitando o bem-estar animal, seguindo critérios estritamente científicos e éticos.

Art. 2º Os ensaios biológicos específicos relacionados a vacinas antileishmaniose visceral canina, durante a fase de desenvolvimento devem:

I - estimar a suscetibilidade à infecção em animais vacinados, em ambiente controlado ou apenas em condições naturais.

II - avaliar a capacidade do cão vacinado para transmitir o agente ao vetor;

III - identificar métodos para distinguir entre infecção natural pela *Leishmania* (*Leishmania chagasi*) e a resposta imune ao produto vacinal; e

IV - definir a metodologia que quantificará a potência da vacina.

Art. 3º As fases do desenvolvimento das vacinas antileishmaniose visceral canina devem atender às definições já descritas com as seguintes especificidades:

I - Fase I: nesta fase deverá ser descrita a toxicidade local e sistêmica para doses únicas e repetidas.

II - Fase II: nesta fase os estudos devem:

a) continuar demonstrando que a vacina é segura para espécie alvo;

b) definir os parâmetros que mensurem a resposta imune, induzida pelo produto;

- c) definir a dose e esquema de vacinação;
- d) definir a metodologia que será utilizada para aferir a potência do produto e a eficácia vacinal, incluindo o teste desafio ou metodologia equivalente;
- e) identificar os métodos para diferenciar cães vacinados de cães naturalmente infectados;
- f) demonstrar efeito protetor contra infecção e doença; e
- g) definir um método para avaliar a transmissão do parasito para o vetor.

III - Fase III: nesta fase os estudos devem:

- a) demonstrar de forma acurada a redução da incidência de infecção, doença e transmissão do parasito para o vetor;
- b) ser realizados no campo, preferencialmente, em municípios endêmicos com comprovada prevalência de infecção canina, segundo classificação do Ministério da Saúde;
- c) ter desenho amostral adequado, considerando a prevalência da infecção e doença canina e os resultados preliminares da eficácia obtida na Fase II;
- d) monitorar o perfil das reações adversas; e
- e) descrever as interações clínicas relevantes e restrições de uso do produto.

IV - Fase IV: nesta fase os estudos devem monitorar e informar a ocorrência de eventos adversos associados à vacinação.

Art. 4º Para registro junto ao Ministério de Agricultura Pecuária e Abastecimento será necessário o cumprimento de todos os itens relacionados no art. 4º, nas Fases I, II e III.

Parágrafo único. Caberá ao MAPA a responsabilidade de consultar o Ministério da Saúde para emitir parecer sobre as características do produto em relação aos aspectos do programa de controle da leishmaniose visceral humana.

Art. 5º Sob demanda específica do Ministério da Saúde, o proprietário do produto deverá cooperar com a realização de estudos para avaliar impactos sobre a população humana.

Art. 6º O conteúdo e o uso da vacina fora das áreas de risco delimitadas pelo Ministério da Saúde não exime as empresas e os profissionais de responsabilidade.

§ 1º Os municípios nos quais a leishmaniose visceral canina é endêmica, segundo o Ministério da Saúde, só poderão utilizar vacinas que permitam diferenciar cães vacinados de cães infectados.

§ 2º Para realizar a comercialização de vacinas que permitem a diferenciação entre cães vacinados e cães infectados nos municípios indenes, deverá haver disponibilidade de kits para diagnóstico registrados no MAPA para tal fim.

§ 3º A indicação de uso do produto deverá ser atribuição exclusiva de um médico veterinário, salvo casos de interesse público conforme normatização do Ministério da Saúde.

§ 4º O médico veterinário deverá emitir atestado ou preencher cartão de vacinação que contenha todos os dados sobre a identificação do animal, sobre o responsável civil pelo animal, inclusive endereço completo, e informações completas do produto (nome, data de fabricação, data de validade, nº de partida, nº de doses). Estas informações devem ficar armazenadas por 5 (cinco) anos.

§ 5º O proprietário do registro do produto deve manter obrigatoriamente, durante, no mínimo, 3 (três) anos após a data de distribuição do produto, informações completas sobre os médicos veterinários responsáveis pela aplicação da vacina.

§ 6º O fabricante deverá encaminhar para o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento relatórios trimestrais de produção, distribuição e os municípios nos quais o produto esteja sendo comercializado, como também o número de doses vendidas por município. Cabe ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento remeter trimestralmente os dados ao Ministério da Saúde.

§ 7º A vacina deverá ser usada somente em cães com diagnóstico sorológico negativo para leishmaniose visceral, utilizando kits para diagnóstico registrados no MAPA.

Art. 7º Além das exigências contidas no presente regulamento, o registro dos produtos deverá obedecer à legislação geral de produtos de uso veterinário em vigor e ainda conter na rotulagem e material informativo:

§ 1º A bula e o material de propaganda devem destacar "A vacina deverá ser usada somente em cães assintomáticos com resultados sorológicos negativos para leishmaniose visceral".

§ 2º A bula, o material de propaganda e o atestado ou cartão de vacinação devem conter os seguintes dizeres: "A vacinação não é o único instrumento de prevenção e controle desta enfermidade. Outras medidas também devem ser adotadas conforme normatização do Ministério da Saúde. Os animais vacinados que apresentarem sinais clínicos de leishmaniose visceral, reações sorológicas positivas que não possam ser atribuídas à imunidade vacinal estarão passíveis de adoção das medidas sanitárias vigentes"; e

§ 3º A bula dos produtos conterá ainda os seguintes dizeres:

"O médico veterinário deverá obrigatoriamente manter sob sua guarda, durante, no mínimo, 3 (três) anos após a última dose da vacina, cadastro e registro sobre informações completas do produto (nome, data de fabricação, data de validade, nº de partida, nº de doses); informações sobre o responsável civil pelo animal, incluindo o endereço completo e ainda a identificação completa do animal vacinado, bem como as datas de vacinação do mesmo".

Art. 8º No caso de vacina desenvolvida no exterior, para registro no Brasil, deverá ser submetida a ensaios clínicos de Fase III no Brasil.

Parágrafo único. Quando não submetidos a ensaios prévios com *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi* devem ser realizados ensaios de Fase II no Brasil.

Art. 9º Controle de Elaboração: todas as fases de produção e controle serão registradas em protocolos específicos.

Art. 10. Pesquisa de Agentes Estranhos: devem ser realizados testes de pesquisa para agentes estranhos em sementes, substratos, produto final e diluentes. Devem ser utilizadas técnicas e procedimentos previstos em farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceitos pelo MAPA, visando pesquisa de agentes aeróbios, anaeróbios e fungos. A esterilidade e a sensibilidade dos meios utilizados devem ser comprovadas. No caso de crescimento de agentes contaminantes a partida deverá ser considerada imprópria para a comercialização e destruída.

Art. 11. Controle de Inocuidade: devem ser utilizadas técnicas e procedimentos previstos em farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceitos pelo MAPA, visando verificar a inocuidade do produto em animais de laboratório ou na espécie-alvo.

Art. 12. Controle de Potência: devem ser utilizadas técnicas e procedimentos validados perante o MAPA, visando verificar a potência do produto *in vitro* ou *in vivo* utilizando animais de laboratório ou espécie-alvo.

Art. 13. O prazo de validade das vacinas será de até 24 (vinte e quatro) meses, a contar da data da fabricação.

Art. 14. Dose e vias de aplicação: a critério do laboratório fabricante, segundo resultados de estudo de Fase II.

D.O.U., 10/07/2007 - Seção 1