

Carla Sofia Santos Silva

Medicamentos Biossimilares de Uso Veterinário do Princípio Ativo ao Mercado

Dissertação de Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica, orientada pelo Professor Doutor Sérgio Simões
e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Fevereiro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Dissertação de Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica

Medicamentos biossimilares de uso veterinário – do princípio ativo ao mercado

Agradecimentos

O espaço limitado desta secção de agradecimentos, seguramente, não me permite agradecer, como gostaria, a todas as pessoas que, ao longo do meu Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica me ajudaram e incentivaram a cumprir os meus objetivos. Desta forma, deixo apenas algumas palavras, com um sentimento profundo de reconhecido agradecimento.

Aos coordenadores do Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica da FFUC, Professores Doutores Sérgio Simões, Luís Pereira de Almeida e João Nuno Moreira, agradeço a oportunidade e o privilégio que tive em frequentar este mestrado que contribuiu para o enriquecimento da minha formação académica, científica, profissional e pessoal. A forma brilhante como transmitem os vossos conhecimentos e a preocupação constante em convidar oradores destacados da comunidade científica para contactar com os alunos é incrivelmente inspiradora.

Ao Professor Doutor Sérgio Paulo de Magalhães Simões expresso o meu profundo agradecimento pela orientação, pela partilha de conhecimentos, pelo tempo, pelo exemplo irrepreensível e pelo apoio incondicional que muito contribuiu para a minha perseverança e vontade de aprender, saber e fazer. Muito obrigada.

À Doutora Liliana Mendonça pela presença constante e pela disponibilidade, pela simpatia e vontade de cooperação entre professores e alunos.

Aos meus antigos colegas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra que, passados vinte anos, me receberam novamente nesta digníssima faculdade, me mostraram as novas instalações, me acolheram em vossas casas e me apoiaram nesta etapa. Em especial, ao prof. Doutor Samuel Martins Silvestre, amigos Sam e Cris, pela preocupação constante em receber-me, guiar-me no mundo académico, pelo carinho com que leram toda a dissertação e pela presença constante e amizade pura.

Aos meus novos colegas do Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica, pela energia e jovialidade, pela união e pela entreatajuda. Foram fabulosos!

Ao Engenheiro Henrique Fonseca e toda a sua equipa, pela disponibilidade com que sempre me receberam na Dinazoo, pela partilha de conhecimentos e pela orientação no mercado dos medicamentos de uso veterinário. Agradeço profundamente a amizade e orgulho-me de ter pertencido a uma equipa de trabalho tão dinâmica e positiva.

Aos meus colegas de trabalho, muito obrigada pelo esforço das horas suplementares que tiveram de levar a cabo para prescindir da minha presença na farmácia, nas constantes idas a Coimbra.

Acima de tudo, agradeço à minha extraordinária família: pais, mana, avós, tios e priminhos. Aos meus pilares, Rui, Simão e Maria Inês, querido marido e adorados filhos, por existirem. Um enorme obrigada por acreditarem em mim e naquilo que faço e por todos os ensinamentos de vida, que fazem de mim a pessoa feliz que sou hoje. A esta família fantástica dedico todo este trabalho.

Resumo

Num cenário de crescente internacionalização das relações políticas, sociais e económicas, o setor farmacêutico, que desde há décadas atravessava um conjunto de transformações, também contribuiu fortemente para a consolidação de um mercado global mundial. Na viragem para o século XXI, o setor farmacêutico adquiriu nova configuração, para não perder o mercado dos seus produtos cujas patentes já haviam expirado ou estavam em vias de expirar nos próximos anos. Esse processo de reestruturação abrangeu a ampliação do portfólio das indústrias farmacêuticas, que passou a englobar a área de saúde animal. De entre as principais tendências que marcam a atual concorrência e organização produtiva da indústria farmacêutica internacional é possível destacar a crescente pressão e competição dos medicamentos genéricos. Analisando o mercado de medicamentos de uso veterinário na Europa, vemos a possibilidade de introdução do conceito de medicamento genérico de uso veterinário e, em particular, de um medicamento biossimilar imunológico de uso veterinário.

Já nos Estados Unidos da América, os animais de companhia, representaram em 2015, 43% do volume de negócios da saúde animal, enquanto os animais de produção representam 47% desse volume e os equinos os restantes 10%. A carne é a fonte de proteína com maior consumo nos EUA. Com base na análise destes dados, pretendemos destacar a importância da utilização de imunológicos nas espécies de animais de produção e abordar a utilização racional dos antibacterianos de uso animal. A utilização de antibióticos em animais pode ser reduzida pelo uso adequado e atempado de medicamentos veterinários imunológicos, resultando num benefício para a saúde animal e consequentemente para a saúde humana. Na perspectiva de introduzir os medicamentos genéricos e biossimilares de uso veterinário, foi feita uma análise regulamentar a nível nacional, europeu e norte-americano.

Feita toda a análise regulamentar dos medicamentos veterinários, mostramos o caso específico da vacina da circovirose suína do tipo 2 (PCV2), fazendo uma revisão teórica sobre a doença e abordando aspetos como a história do PCV2, a infeção pelo Circovírus Porcino Tipo 2 e as doenças subjacentes (PCVD), a distribuição geográfica e temporal da doença, a taxonomia, morfologia e organização genómica, a variação genética, patogénese da infeção por PCV2, o diagnóstico, vacinação e produção da vacina, a importância das PCVD na segurança alimentar e na saúde pública. Depois desta exposição, analisamos a forma como introduzir no mercado o conceito de medicamento genérico, biossimilar e imunológico de uso veterinário, partindo das bases regulamentares e explorando as políticas europeias de incentivo à indústria farmacêutica e à vacinação.

As vacinas veterinárias desempenham um papel importante na proteção da saúde animal através da prevenção e controlo de doenças epizoóticas graves. Elas também têm um impacto na saúde humana, garantindo alimentos seguros e evitando a transmissão de doenças infecciosas.

Por outro lado, são uma ferramenta eficaz para reduzir a necessidade de usar antibióticos em animais, contribuindo assim para a luta contra a resistência antimicrobiana com que o mundo se tem vindo a deparar. Em conclusão, a introdução de medicamentos genéricos, biossimilares imunológicos de uso veterinário, não só a nível nacional como europeu e mundial vem colmatar uma série de necessidades no âmbito da saúde animal com reflexo na saúde humana.

Palavras-chave: genéricos, biossimilares, imunológicos veterinários e circovirose.

Abstract

In a scenario of growing internationalization of political, social and economic relations, the pharmaceutical sector, which has been undergoing a series of transformations for decades, has also contributed strongly to the consolidation of a global market. At the turn of the 21st century, the pharmaceutical sector has acquired a new configuration so as not to lose the market for its products whose patents have already expired or are about to expire in the coming years. This restructuring process included the expansion of the portfolio of pharmaceutical industries, which now includes the animal health area. Among the main trends that mark the current competition and productive organization of the international pharmaceutical industry, it is possible to highlight the increasing pressure and competition of generic medicines. Analyzing the market for veterinary drugs, we see the possibility of introducing the concept of generic veterinary drug in Portugal and, in particular, a veterinary biosimilar immunological drug.

In the United States of America, pet animals accounted for 43% of animal health turnover in 2015, while livestock represented 47% of that volume and equines the remaining 10%. Meat is the most important source of protein in the United States. Based on the analysis of these data, we intend to highlight the importance of the use of immunologics in the species of production animals and address the rational use of antibacterial medical products for animal use. The use of antibiotics in animals may be reduced by the appropriate and timely use of immunological veterinary medicinal products, resulting in a benefit to animal health and consequently to human health.

After completing the regulatory analysis of veterinary drugs, we conducted the study on the type 2 porcine circovirus (PCV2) vaccine, doing a theoretical review about the disease and addressing aspects such as the history of PCV2, infection with Porcine Circovirus Type 2 (PCVD), the geographical and temporal distribution of the disease, taxonomy, morphology and genomic organization, genetic variation, pathogenesis of PCV2 infection, diagnosis and vaccination, production of the vaccine and the importance of PCVD in food safety and public health . After this presentation, we analyzed how to introduce the concept of generic, biosimilar and immunological veterinary drug, starting from the regulatory bases and exploring European policies to encourage the pharmaceutical industry and vaccination.

Veterinary vaccines play an important role in protecting animal health through the prevention and control of severe epizootic diseases. They also have an impact on human

health, ensuring safe food and preventing transmission of infectious diseases. On the other hand, they are an effective tool to reduce the need to use antibiotics in animals, thus contributing to the fight against the antimicrobial resistance that the world has come across. In conclusion, the introduction of generic, biosimilar and immunological veterinary medicines, not only in Portugal but in Europe and word wide is meeting a range of animal health needs with reflects in humans.

Key Words: generics, biosimilars, veterinary immunologics, circoviroses.

Índice

Agradecimentos	I
Resumo	IV
Abstract	VI
Índice	VIII
Índice de figuras.....	X
Lista de abreviaturas e acrónimos.....	XI
Introdução	I
1. Características e tendências da indústria farmacêutica mundial	I
2. A indústria farmacêutica de medicamentos genéricos e os medicamentos de uso veterinário.....	4
Objetivos e Métodos	10
Parte I.....	12
Análise Regulamentar de Medicamentos Veterinários.....	12
A – Âmbito e definições	14
B – Pedido de autorização de introdução no mercado	15
C – Ensaio clínicos, farmacotoxicológicos e analíticos dos MUV	17
D – Procedimentos comunitários de pedidos de AIM.....	28
E – Pedido de AIM nos E.U.A.	33
F – Harmonização dos requisitos técnicos no registo de MUV	35
Parte II.....	37
Revisão Teórica da Doença da Circovirose.....	37
A – O Mercado Veterinário.....	37
B – História do PCV2.....	39
C – A infeção pelo Circovírus Porcino Tipo 2 e as PCVD.....	41
D – Distribuição geográfica e temporal	42
E – Taxonomia e morfologia.....	44
F – Organização Genómica	44
G – Variação genética.....	47
H – Patogénese	48
I – Diagnóstico	50
J – Vacinação.....	51
k – Produção da vacina Porcilis® PCV	54
L – Importância das PCVD na Segurança Alimentar e na Saúde Pública	55

Parte III.....	56
Políticas e Incentivos para a introdução no mercado de medicamentos Biossimilares Imunológicos de Uso Veterinário	56
Análise Crítica e Conclusão	59
Bibliografia	61
Anexo I.....	67

Índice de figuras

Figura 1 - O mercado da saúde animal na Europa e Variação Homóloga face ao ano anterior.....	6
Figura 2 - Análise do mercado da saúde animal por espécies e Variação Homóloga face ao ano anterior.....	7
Figura 3 - O mercado da saúde animal por grupos terapêuticos e Variação Homóloga face ao ano anterior.....	8
Figura 4 - Representação esquemática dos requisitos a que devem obedecer os medicamentos de uso veterinário a introduzir no mercado, constantes no Anexo III do Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de outubro.....	18
Figura 5 - Representação esquemática das regras que regem os produtos farmacêuticos, EudraLex.....	25
Figura 6 - Representação esquemática do top 10 das indústrias farmacêuticas (de acordo com os dados Fiercepharma 2015).....	38
Figura 7 - O PCV e a doença sistémica.....	41
Figura 8 - Ocorrência de PCV2-SD no mundo e ano dos primeiros acontecimentos.....	42
Figura 9 - Estrutura do vírus de PCV2.....	44
Figura 10 - Mapa genómico do PCV2.....	45
Figura 11 - Invasão epitelial e disseminação linfática da infeção por circovírus.....	49

Lista de abreviaturas e acrónimos

- AIM – Autorização de Introdução no Mercado
- ANADA – Do inglês: *Abbreviated New Animal Drug Application*
- APHIS – Do inglês: *Animal and Plant Health Inspection Service*
- APIFARMA – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica
- APOGEN – Associação Portuguesa de Genéricos
- ARN – Ácido Ribonucleico
- CD – Células Dendríticas
- CECA – Comunidade Europeia do Carvão e do Aço
- CEE – Comunidade Económica Europeia
- CVB USDA – Centro de Biológicos Veterinários do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América
- DGAV – Direção Geral de Agricultura e Veterinária
- DGV – Direção Geral de Veterinária, atual DGAV
- DIVA – Do inglês: *Differentiating Infected from Vaccinated Animals*
- ELISA – Do inglês: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*
- EMA – Agência Europeia de Medicamentos
- EUA – Estados Unidos da América
- FDA – Do inglês: *Food and Drug Administration*
- GADA – Do inglês: *Generic Animal Drug Alliance*
- GMD – Ganho Médio Diário
- GRAS – Do inglês: *Generally Recognized As Safe*
- I&D – Investigação e Desenvolvimento
- IFA – Do inglês: *Indirect Fluorescent Antibody Assay*
- IHC – Do inglês: *Immunohistochemical*
- IPMA – Imunoperoxidase em monocamada de células
- ISH – Hibridização *In Situ*
- mCD – Células Dendríticas mielóides
- MDA – Anticorpos de Origem Materna
- MUV – Medicamentos de Uso Veterinário
- MVI – Medicamentos Veterinários Imunológicos
- NAFTA – Tratado Norte Americano de Livre Comércio
- NK – Do inglês: *Natural Killer cells*

OECE – Organização para a Cooperação Económica
ORF – Do inglês: *Open Reading Frames*
OIE – Organização Mundial da Saúde Animal
OMC – Organização Mundial do Comércio
PBMCs – Do inglês: *Peripheral Blood Mononuclear Cells*
PC – Pedido Centralizado
pCD – Células Dendríticas plasmocitóides
PCR – Do inglês: *Polymerase Chain Reaction (qPCR- quantitative)*
PCVI e 2 – Circovírus Porcino do tipo 1 e 2
PCVAD – Doença Associada ao Circovírus Porcino
PCVD – Doença do Circovírus Porcino
PD – Procedimento Descentralizado
PDNS – Do inglês: *Porcine Dermatitis and Nephropathy Syndrome*
PMWS – Do inglês: *Post – Weaning Multisystemic Wasting Syndrome*
PNP – Do inglês: *Proliferative Necrotizing Pneumonia*
PRDC – Do inglês: *Porcine Respiratory Disease Complex*
PRM – Procedimento de Reconhecimento Mútuo
RCMV – Resumo das Características do Medicamento Veterinário
SNS – Serviço Nacional de Saúde
UE – União Europeia (também pode constar EU)
VAMF – Do inglês: *Vaccine Antigen Master File*
VICH – Do inglês: *International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products*

Introdução

I. Características e tendências da indústria farmacêutica mundial

A indústria farmacêutica a nível mundial, tal como qualquer outro ramo da indústria na segunda metade do século XX, em paralelo com uma reorganização política, social e económica mundial, viu surgir um processo denominado "globalização". Segundo Almeida (1), "a globalização [...] é a internacionalização crescente dos circuitos produtivos e dos sistemas financeiros". Esta globalização obrigou a que ocorressem transformações rápidas e complexas, que geraram mudanças institucionais e possibilitaram o aparecimento de novos papéis a serem desempenhados pelos estados, pela sociedade civil e pelos mercados.

Neste cenário de crescente internacionalização das relações políticas, sociais e económicas, o setor farmacêutico mundial, que desde há décadas atravessava um conjunto de transformações, contribuiu fortemente para a consolidação de um mercado global mundial.

Recuando até finais do século XIX, o setor farmacêutico mundial começou a organizar-se tendo como fundamento a revolução química (desenvolvimento da extração química e dos métodos experimentais, que permitiram o isolamento e a purificação dos princípios ativos).

Segundo Achilladelis e colaboradores (2), nos anos de 1820-1880 surgiram, no continente europeu, as inovações farmacêuticas de primeira geração, introduzidas pelo pesquisador Lavoisier e pela Escola Francesa de Química. Entre os anos de 1880 a 1930, ocorreram as inovações de segunda geração no setor farmacêutico, realizadas pelos laboratórios públicos de pesquisa médica, a fim de produzir soros e vacinas, e pelas indústrias alemãs, francesas e suíças, com experiência em química orgânica. A partir dos anos de 1930 até 1960, a indústria farmacêutica mundial passou pela terceira geração de inovação, que conduziu ao isolamento e à síntese de vitaminas, corticosteróides, hormonas sexuais e antibacterianos.

Como afirma ainda o mesmo autor, após 1945, com o término da Segunda Guerra Mundial, ocorreu a "explosão farmacológica" e o aparecimento da indústria farmacêutica norte-americana, a qual herdou os espólios do setor farmacêutico alemão, com foco na síntese química. Nessa perspetiva, no pós-guerra, o setor farmacêutico mundial consolidou-se e deu início à produção em massa, com conseqüente diversificação da oferta e da demanda por medicamentos.

Assim, as indústrias farmacêuticas reestruturaram a sua estratégia e, segundo Queiroz e Gonzáles (3), passaram a investir em investigação e desenvolvimento (I&D) de novos fármacos, numa primeira fase, produção industrial desses novos fármacos numa segunda fase, produção de especialidades farmacêuticas (terceira fase) e em marketing e comercialização numa quarta fase.

No período compreendido entre 1960 e 1980, surgiram as inovações da quarta geração, resultado da mudança na base científica da indústria de química e farmacologia com as ciências da vida. A liderança dos Estados Unidos na indústria farmacêutica mundial, mesmo depois da reconstrução da Europa, foi proporcionada pelo ambiente institucional favorável, que possibilitou o desenvolvimento de inovações de carácter tecnológico. De acordo com Magalhães *et al.* (4):

“[...] o cenário mundial, após a Segunda Guerra, serviu de berço para a indústria farmacêutica moderna, com incremento da competitividade das empresas através de estratégias de internacionalização das suas atividades. As indústrias conquistaram posições de liderança no desenvolvimento das estruturas corporativas e práticas de marketing e vendas. Tal facto garantiu o retorno dos investimentos em I&D e o lucro da indústria farmacêutica em todo o mundo.”

Nos anos de 1980, teve início o quinto e último ciclo de inovação do setor farmacêutico mundial, que se fundamentou na descoberta da biotecnologia, com ênfase nas técnicas de DNA recombinante e nos métodos de obtenção de anticorpos monoclonais, a fim de produzir proteínas fisiológicas usadas na terapia ou no diagnóstico de várias doenças.

Durante a década de 1990, o setor farmacêutico mundial adquiriu nova configuração, para não perder o mercado dos seus produtos cujas patentes já haviam expirado ou estavam em vias de expirar nos próximos anos. Esse processo de reestruturação abrangeu a ampliação do portfólio das indústrias farmacêuticas, que passou a englobar desde a área de saúde animal até aos produtos de higiene e de cuidado pessoal, de nutrição e de dietética. Efetivamente, a indústria de saúde animal desfrutou durante uma década de uma posição privilegiada, uma vez que aumentou a demanda por medicamentos veterinários devido essencialmente ao crescimento do consumo de proteínas de origem animal e da posse de animais de companhia. Por outro lado, as indústrias farmacêuticas dos países desenvolvidos mantiveram nas suas matrizes a concentração em I&D, e verticalizaram a produção de medicamentos. Na maioria das vezes, a indústria farmacêutica transferiu a sua produção, o marketing e a comercialização dos seus produtos para os países em vias de desenvolvimento.

Também houve a abertura de capital e a intensificação do processo de aquisições e fusões farmacêuticas.

Nos anos 2000, dando continuidade ao processo de reestruturação iniciado na década anterior, a indústria farmacêutica mundial, devido principalmente à perda de patentes, passou a concentrar-se mais no segmento de inovações em I&D, principalmente de medicamentos biotecnológicos. Nesse contexto, Estados Unidos, Alemanha, Suíça e Reino Unido constituíram-se como os principais produtores de biotecnológicos (5).

Em relação aos desafios de reestruturação, cabe ainda enaltecer o papel da crescente pressão competitiva associada aos medicamentos genéricos num momento em que os medicamentos líderes de venda viram as suas patentes expirar. De entre as principais tendências que marcam a atual concorrência e organização produtiva da indústria farmacêutica internacional, é possível destacar a crescente competição dos medicamentos genéricos, havendo a intensificação no processo de fusões e aquisições entre empresas produtoras desses medicamentos. Também no sector da saúde animal, as vantagens competitivas adquiridas na década de 90, em que o investimento em I&D de medicamentos de uso veterinário (MUV) era muito grande e acompanhava todo o seu ciclo de vida, viu uma forte tendência para a entrada de medicamentos genéricos veterinários (6).

2. A indústria farmacêutica de medicamentos genéricos e os medicamentos de uso veterinário

O aumento da despesa com medicamentos, a introdução de medicamentos biotecnológicos e medicamentos órfãos mais dispendiosos, o envelhecimento da população, o aumento da prevalência de doenças crónicas e a necessidade cada vez maior de tratamentos individualizados têm contribuído para o crescimento significativo dos encargos do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e são fatores que, juntamente com a atual crise económica e financeira estão a impulsionar a introdução de medicamentos mais eficazes mas simultaneamente menos dispendiosos. Face a este cenário, muitos países da Europa, incluindo Portugal têm apostado no desenvolvimento do mercado dos genéricos na medida em que contribui para a redução do crescimento da despesa com medicamentos que apresentam a mesma qualidade, segurança e eficácia terapêutica dos medicamentos de referência. Como são medicamentos cujas substâncias ativas se encontram no mercado há vários anos, oferecem maior garantia de efetividade e permitem um melhor conhecimento do respetivo perfil de segurança. Assim, representam vantagens não só para o Estado, como também para os próprios utentes, uma vez que podem usufruir de um medicamento de qualidade comprovada, a um preço inferior, tendo um papel crucial na acessibilidade ao medicamento, na adesão à terapêutica e na sustentabilidade do SNS (7).

A utilização de medicamentos genéricos de uso humano em Portugal é uma realidade corrente e, segundo dados de 2015 da Associação Portuguesa de Genéricos e Biossimilares (APOGEN), já ronda os 50% em volume do total de medicamentos comparticipados pelo SNS (8).

Os medicamentos biossimilares utilizados pelo SNS em 2016 eram seis, em diversas áreas terapêuticas. Segundo a APOGEN, entre 2017-2020, serão lançados no mercado português 20 fármacos biossimilares que pretendem diminuir em 100 milhões de euros o orçamento da saúde (9).

Já o Ministério da Saúde, no memorando do “Compromisso para a sustentabilidade e o desenvolvimento do SNS 2016/2018”, salienta o propósito de “estimular o aumento da poupança com a utilização de genéricos e biossimilares como catalisadores da concorrência no setor do medicamento” (10).

Já no que diz respeito aos medicamentos para uso veterinário, desde o início de 2010, a indústria tradicional desses medicamentos enfrenta algumas tendências de declínio que incluem:

1. Diminuição do retorno em I&D – Embora invistam o dobro em investigação e desenvolvimento, os produtos que veem aprovados cai para metade face à década anterior;
2. Portfólios de moléculas muito antigas – média de 15-20 anos no mercado, o que diminui as estratégias de aumento do ciclo de vida do medicamento;
3. Forças competitivas – muitas das indústrias farmacêuticas de medicamentos para saúde animal (a chamada bigpharma) lançaram genéricos de marca de forma a aumentar a competitividade do seu portfólio (6).

Contudo, o aumento da produção mundial de alimentos exige cada vez mais uma maior produção e desenvolvimento de MUV e uma apertada gestão no fornecimento destes na cadeia global mundial, o que abre portas à entrada de genéricos e biossimilares nestes circuitos.

Em Portugal, de acordo com dados da APIFARMA referentes ao ano de 2015, são dezasseis as entidades a operar em Portugal no mercado de Medicamentos de Uso Veterinário (MUV), afiliadas desta associação, com um volume total de negócios a ultrapassar os 55 milhões de euros por ano, com transações mensais a rondar os 7.28 milhões de euros; se nestes cálculos incluirmos os aditivos alimentares, o valor do mercado de saúde animal em 2015 foi de 101.6 milhões de euros, com uma taxa de crescimento de 5,6% (referente a empresas associadas da APIFARMA)(11).

Ainda de acordo com a mesma associação, os dados disponibilizados referentes ao ano de 2016, apresentam um crescimento do mercado da saúde animal de 101,6 M€ em 2015 para 103,5 M€ em 2016.

O mercado da saúde animal na Europa ascende aos 5571 milhões de euros em 2015, valores estes sempre em crescimento desde 2010 (4342 milhões de euros), tal como mostra a Figura 1.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Valor do Mercado - M€	4.342	4.468	4.670	4.900	5.170	5.571
Tx. cresc. (%)	3,1%	2,9%	4,5%	4,9%	5,5%	7,7%

Fonte: IFAH - Europe

Evolução do mercado da saúde animal na Europa

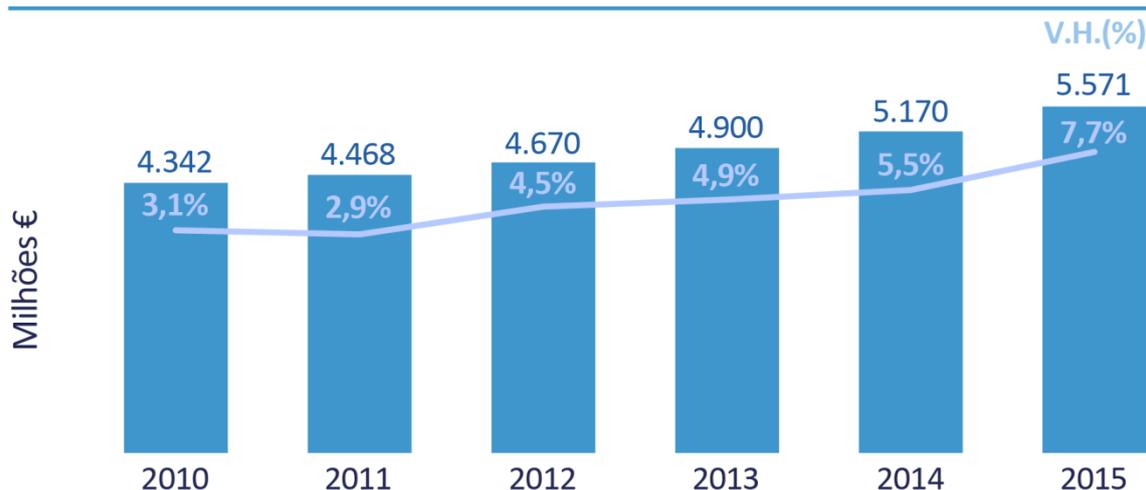


Figura 1 - O mercado da saúde animal na Europa e Variação Homóloga face ao ano anterior. Adaptado de: Apifarma publicações, a indústria farmacêutica em números, 2015, P. 61.

Embora a União Europeia (UE) apenas permita o uso de medicamentos em animais destinados à produção de alimentos que tenham sido autorizados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), e também limite a utilização de substâncias farmacologicamente ativas apenas em animais produtores de alimentos se estas foram objeto de uma avaliação de risco, este mercado é muito promissor e continua em crescimento.

Já nos Estados Unidos da América (EUA), de acordo com a *Generic Animal Drug Alliance* (GADA), existem cerca de 145 milhões de animais de estimação, dos quais mais de metade foi medicada no ano transato. Acompanhando a tendência da população humana, os animais têm uma maior esperança de vida e também enfrentam problemas de saúde associados ao envelhecimento, para os quais necessitam de medicação crónica: artrite, doença renal, distúrbios metabólicos, entre outros. Ainda segundo a GADA e comparando com o mercado dos medicamentos de uso humano, os vinte principais fármacos que perderam a proteção de patente foram na sua totalidade comercializados como genéricos, enquanto que na saúde animal, só vinte por cento dos principais medicamentos veterinários utilizados em animais de companhia foram comercializados como tal. Nos EUA, os animais

de companhia representam 43% do volume de negócios da saúde animal, enquanto os animais de produção representam 47% desse volume e os equinos os restantes 10%. Só nos EUA estima-se que existam cerca de 100 milhões de bovinos, 65 milhões de suínos e mais de 1000 milhões de aves (galinhas e perus). Neste contexto é de referir que a carne é a fonte de proteína com maior consumo nos EUA ainda de acordo com dados da GADA referentes a 2009(12).

Retomando a realidade portuguesa, podemos fazer uma análise do mercado da saúde animal por espécies e estas podem ser subdivididas em dois grandes grupos:

- Animais de companhia – 42% das vendas em 2016;
- Animais de produção – 58% das vendas, das quais 23% correspondem a ruminantes e 19% a suínos; aves, coelhos e equinos constituem os restantes 16%, como demonstra a Figura 2.

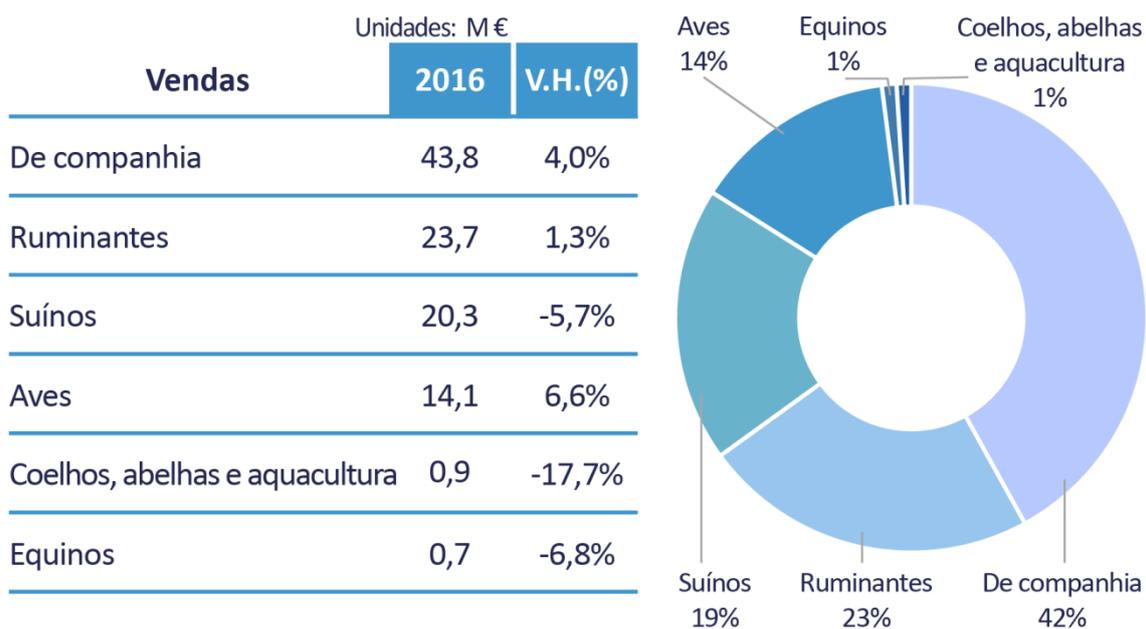


Figura 2 - Análise do mercado da saúde animal por espécies e Variação Homóloga face ao ano anterior. Adaptado de Apifarma publicações, a indústria farmacêutica em números, 2016, P. 64.

Podemos também fazer uma análise do mercado da saúde animal por grupos terapêuticos, e tendo por base a Figura 3, constatamos que 30% do valor de vendas em 2016 correspondia a parasiticidas/inseticidas; antimicrobianos 24% do valor de vendas, com uma variação homóloga de 3,9% negativos; e imunológicos 24% do valor de vendas com uma variação homóloga de 4,6%. Estes dados estão em consonância com as tendências do mercado europeu e norte-americano para o setor da saúde animal (13).

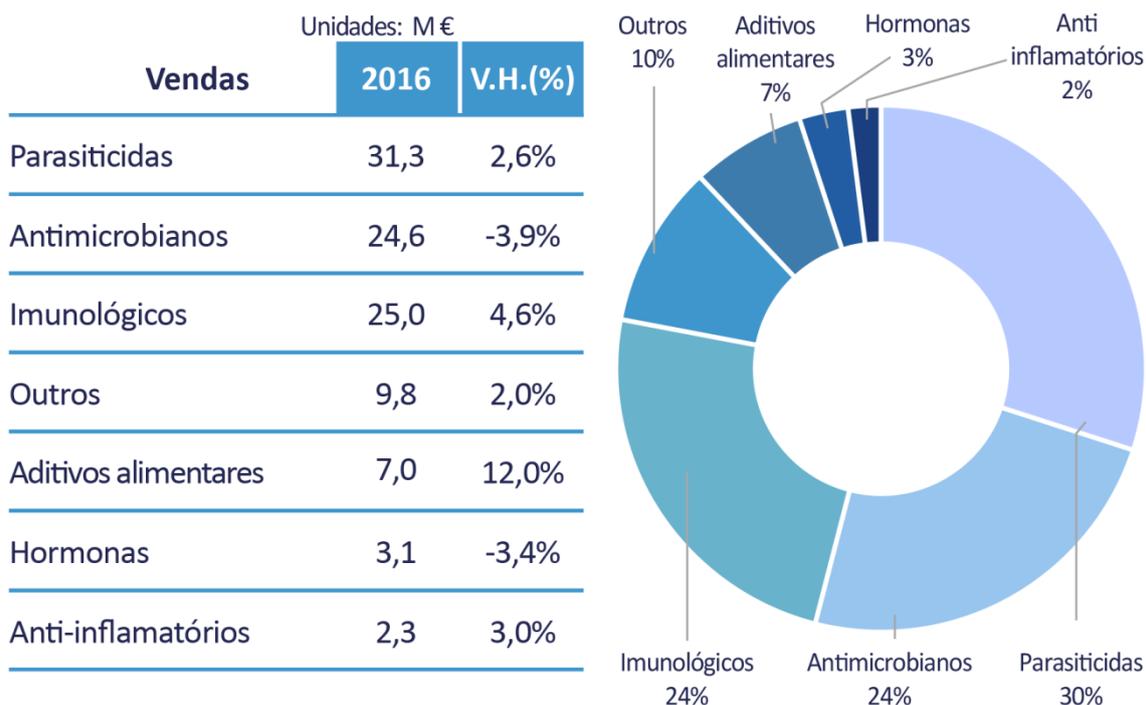


Figura 3 - O mercado da saúde animal por grupos terapêuticos e Variação Homóloga face ao ano anterior. Adaptado de Apifarma publicações, a indústria farmacêutica em números, 2016, P. 63.

Analisando agora as medidas legislativas que regulamentam os MUV em Portugal, podemos constatar que:

Embora o Decreto Lei n.º 148/2008 de 29/06, com alterações introduzidas pelo Decreto Lei n.º 314/2009 de 28/10 que transpõe da União Europeia a norma 2009/9/CE de 10/02, defina o conceito de medicamento genérico e medicamento biossimilar de uso veterinário, presentemente, estes não são comercializados em Portugal dessa forma. O que se comercializa são medicamentos com a mesma constituição química, forma farmacêutica e dosagem terapêutica do medicamento de marca que lhe deu origem, com outro nome comercial adotado pelo laboratório produtor (cópias de marca) (14).

Se quisermos fazer uma analogia com os medicamentos de uso humano para percebermos o porquê de não haverem verdadeiramente genéricos e biossimilares de

medicamentos de uso veterinário, podemos ter em consideração que o circuito dos medicamentos veterinários é um setor privado. Não havendo investimento e despesa por parte de organismos públicos, não há também pressão para diminuição dos custos com medicamentos. Assim, a indústria farmacêutica de medicamentos de uso veterinário, de forma a prolongar o ciclo de vida dos seus medicamentos originais, lança cópias de marca desses produtos, razão pela qual não existe uma indústria farmacêutica de medicamentos genéricos em veterinária.

Objetivos e Métodos

A utilização de medicamentos genéricos de uso humano em Portugal é uma realidade e cerca de metade do total de medicamentos comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde são genéricos (8). Em analogia com esta realidade, pretende-se com esta dissertação analisar o mercado de medicamentos de uso veterinário, a possibilidade de introdução do conceito de medicamento genérico de uso veterinário em Portugal e, em particular, de medicamentos biossimilares de uso veterinário.

Da análise dos dados do mercado da saúde animal por espécies e por grupos terapêuticos, pretendemos com esta dissertação destacar a importância da utilização de imunológicos nas espécies de animais de produção e alertar para a importância do controlo de parasitas e pragas através do uso de parasiticidas e inseticidas. Pretendemos ainda abordar a utilização racional dos antibacterianos de uso animal. A utilização de antibióticos em animais pode ser reduzida pelo uso adequado e atempado de medicamentos veterinários imunológicos, resultando num benefício para a saúde animal e conseqüentemente para a saúde humana. Neste contexto, escolhemos um medicamento imunológico para exemplificar esta realidade.

Numa ótica regulamentar, pretendemos abordar os medicamentos genéricos de uso veterinário em Portugal e na Europa, de medicamentos biossimilares e particularmente de imunológicos - do princípio ativo ao mercado. Depois dessa abordagem no contexto europeu, temos ainda como objetivo fazer um paralelismo com o mercado norte-americano e respetivo enquadramento regulamentar.

Para uma visão global da introdução de medicamentos genéricos e biossimilares de uso veterinário no mercado, salientamos o papel da Cooperação Internacional para a Harmonização dos Requisitos Técnicos no Registos de Medicamentos Veterinários (VICH) na harmonização dos requisitos para pedido de AIM destes medicamentos.

Esta dissertação tem ainda como objetivo abordar uma doença muito prevalente nos animais de produção da espécie suína, a circovirose e dissertar acerca da distribuição geográfica, taxonomia, morfologia, variação genética e patogénese da mesma para explicar de seguida a vacinação, a produção da vacina e a importância da doença na segurança alimentar e na saúde pública.

É ainda objetivo desta dissertação pesquisar as políticas de incentivos à indústria farmacêutica para a introdução no mercado de medicamentos genéricos e biossimilares imunológicos de uso veterinário.

A metodologia utilizada na elaboração desta dissertação foi fundamentada na pesquisa em base de dados formais, com publicações científicas, recorrendo à internet, em particular à Pubmed, Medvet, Embase e Medline; a sites oficiais da DGAV, EMA, Infarmed e Eurostat, pesquisando por palavras-chave como genéricos, biossimilares, imunológicos veterinários e circovirose, tanto em português como em inglês.

De forma a selecionar a literatura, foi feita uma análise dos autores mais citados, com mais publicações científicas ou participações em pesquisas relacionadas com o tema da dissertação.

Os anos de pesquisa referidos nesta dissertação vão desde a descoberta da doença e sua caracterização, passando pelas décadas subsequentes em que foram introduzidas as primeiras vacinas no mercado, até aos dias de hoje, com os últimos estudos publicados e abordando ainda as perspectivas futuras até ao ano de 2020.

Foram ainda utilizados métodos informais de pesquisa que se fundamentaram em entrevistas conduzidas presencialmente a médicos veterinários, engenheiros zootécnicos, farmacêuticos e membros em funções governamentais na área da saúde animal.

Parte I

Análise Regulamentar de Medicamentos Veterinários

Tal como foi referido anteriormente, embora o Decreto Lei n.º 148/2008 de 29/06, com alterações introduzidas pelo Decreto Lei n.º 314/2009 de 28/10 que transpõe da União Europeia a norma 2009/9/CE de 10/02, defina o conceito de medicamento genérico e medicamento biossimilar de uso veterinário, presentemente, estes não são comercializados em Portugal dessa forma.

É neste enquadramento legislativo que nos propomos a analisar os “Medicamentos Biossimilares de Uso Veterinário: do princípio ativo ao mercado”. Efetivamente, é o Decreto-Lei n.º 148/2008, D.R. n.º 145, Série I de 2008-07-29 que transpõe para a ordem jurídica interna a Diretiva n.º 2004/28/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março (...) e revoga os Decretos-Leis n.º 146/97, de 11 de junho, 184/97, de 26 de julho, 232/99, de 24 de junho, 245/2000, de 29 de setembro, 185/2004, de 29 de julho, e 175/2005, de 25 de outubro.

Tal como é referido no próprio Decreto-Lei n.º 148/2008 do:

**“MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, DO DESENVOLVIMENTO RURAL E DAS
PESCAS**

Os medicamentos veterinários são um bem público e recursos cruciais para a defesa da saúde e do bem-estar dos animais e para a proteção da saúde pública, sendo igualmente um instrumento de salvaguarda das produções animais, com impacto considerável na economia das explorações agropecuárias e das alimentares.

Os Decretos-Leis n.º 184/97, de 26 de julho, e 245/2000, de 29 de setembro, desempenharam até agora um papel fundamental no ordenamento da produção e da dispensa de medicamentos veterinários porquanto criaram um quadro organizativo que permitiu melhorar a capacidade de resposta e implementar um conjunto de regras fundamentais para a defesa da saúde animal e para a salvaguarda da saúde pública.

Contudo, à luz da experiência adquirida, do progresso técnico-científico, das novas prioridades políticas e da necessidade de simplificar e harmonizar a legislação nacional ao direito comunitário, torna-se agora necessário clarificar definições, melhorar procedimentos, suprimir e aprovar algumas disposições visando a melhoria no desempenho do setor e

garantir um nível adequado de qualidade, de eficácia e de segurança dos medicamentos veterinários.”

Este documento refere ainda que:

“Em matéria de procedimentos de autorização de introdução no mercado, é acrescido o procedimento descentralizado aos procedimentos nacional, de reconhecimento mútuo e centralizado, já previstos na legislação nacional e comunitária, em conformidade com a natureza e âmbito de comercialização.”

Embora este decreto-lei enquadre todos os medicamentos de uso veterinário, quer se destinem a animais de companhia, quer se destinem a animais de exploração, estes últimos são os que vão ter maior enfoque nesta dissertação, dado que o caso particular que vai ser apresentado se enquadra nesta categoria. Assim, o Decreto-Lei n.º 148/2008 ressalva:

“...São adotados, ..., critérios mais consistentes na concessão da autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários destinados aos animais de exploração por forma a assegurar condições que garantam maior segurança dos géneros alimentícios no que diz respeito a eventuais resíduos de tais medicamentos nos alimentos para consumo humano.”

Ainda de interesse neste Decreto-Lei n.º 148/2008:

“... Em relação aos medicamentos veterinários genéricos, são adotados e clarificados certos procedimentos para efeitos de autorização de introdução no mercado, mas são fixados períodos de proteção administrativa de dados por forma a salvaguardar e encorajar a indústria farmacêutica veterinária para o desenvolvimento de novos medicamentos veterinários.

Os medicamentos veterinários biológicos similares a um medicamento veterinário de referência não preenchem, habitualmente, todas as condições necessárias para serem considerados um medicamento veterinário genérico, principalmente devido às características do processo de fabrico, às matérias -primas utilizadas, às características moleculares e aos mecanismos e ação terapêutica, pelo que, nesses casos, devem ser apresentados os resultados de ensaios adequados a fim de satisfazer os requisitos exigíveis no domínio da segurança (ensaios pré-clínicos) ou da eficácia (ensaios clínicos) ou em ambos os domínios.”

Assim sendo, este decreto-lei, vem definir e enquadrar legislativamente o propósito desta dissertação de mestrado em biotecnologia farmacêutica.

Pretende-se, seguidamente, analisar o referido decreto-lei, salientar o âmbito do mesmo e apresentar algumas definições nele contidas.

A – Âmbito e definições

De acordo com o “Decreto-Lei n.º 148/2008, Capítulo I, Disposições gerais:

(...) Artigo 2.º

Âmbito

I – O presente decreto-lei estabelece o regime jurídico a que obedece a autorização de introdução no mercado (AIM) e as suas alterações e renovações, o fabrico, a importação, a exportação, a distribuição, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância, a detenção ou posse e a utilização de medicamentos veterinários, incluindo, designadamente, as pré -misturas medicamentosas, os medicamentos veterinários imunológicos, homeopáticos e à base de plantas e os gases medicinais.”....

Pelo que é exposto no âmbito deste diploma é notório que vem enquadrar todo o percurso do medicamento veterinário, desde a sua origem ao mercado. Seguidamente salientamos algumas definições presentes neste decreto-lei e que constituem uma base de análise dos medicamentos de uso veterinário genéricos e biossimilares sob os quais pretendemos incidir esta dissertação. Assim sendo no:

“Artigo 3.º

Definições

I – Para efeitos da aplicação do presente decreto-lei, entende -se por:

«Medicamento veterinário» toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas;

«Medicamento veterinário biológico» o medicamento cuja substância ativa é uma substância biológica;

«Medicamento veterinário genérico» o medicamento veterinário com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento veterinário de referência tenha sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados;

«Medicamento veterinário essencialmente similar» o medicamento veterinário com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, sob a mesma forma farmacêutica e para o qual, sempre que necessário, foi demonstrada bioequivalência com o medicamento veterinário de referência, com base em estudos de biodisponibilidade apropriados;

«Medicamento veterinário imunológico» o medicamento veterinário administrado aos animais com o fim de estimular uma imunidade ativa ou passiva, ou diagnosticar o estado imunológico;

«Substância biológica» a substância extraída ou produzida a partir de uma fonte biológica cuja caracterização e definição de qualidade requerem a combinação de ensaios físicos, químicos e biológicos com o processo de fabrico e respetivo controlo;

«Vacina para uso veterinário» o medicamento veterinário imunológico que contém substâncias antigénicas destinadas a criar imunidade ativa específica contra as doenças provocadas por bactérias, toxinas, vírus ou parasitas, podendo conter microrganismos vivos ou inativados, parasitas, frações antigénicas ou substâncias elaboradas por estes mesmos organismos tornadas inofensivas, mas tendo conservado no todo ou em parte as suas propriedades antigénicas.”

B – Pedido de autorização de introdução no mercado

Clarificados o âmbito e definições presentes neste decreto lei, cabe-nos agora debruçar sobre alguns capítulos do mesmo, de forma a enquadrar, numa ótica regulamentar, a presente dissertação.

No CAPÍTULO II vêm definidas as normas a que deve obedecer a Autorização de introdução no mercado e, dentro deste capítulo, a SECÇÃO I define o Procedimento de

autorização. Neste procedimento de AIM, caso se trate de um medicamento veterinário genérico ou biossimilar, o artigo 8.º refere-se a:

“Dispensa de ensaios e medicamentos veterinários genéricos

I – Sem prejuízo da legislação relativa à proteção da propriedade industrial e comercial, não é exigido ao requerente que forneça os resultados dos ensaios de segurança e dos estudos de resíduos nem dos ensaios pré-clínicos ou clínicos caso possa comprovar que:

a) O medicamento veterinário é um genérico de um medicamento veterinário de referência autorizado em Portugal há, pelo menos, oito anos;

b) O medicamento veterinário é um genérico de um medicamento veterinário de referência autorizado noutro Estado membro há pelo menos oito anos, de acordo com as disposições comunitárias, indicando o país em que o mesmo está ou foi autorizado;

c) As substâncias ativas do medicamento veterinário genérico têm tido uma utilização em medicina veterinária bem estabelecida, na Comunidade Europeia, há pelo menos 10 anos, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, desde que o requerente forneça a bibliografia científica adequada.”

O requerente pode ser dispensado de apresentar estudos de biodisponibilidade se demonstrar que o medicamento veterinário genérico satisfaz os critérios pertinentes definidos em diretrizes adotadas ao nível nacional ou comunitário.

Na situação referida na alínea b) do n.º I, a autorização bem como a composição completa do medicamento veterinário de referência é confirmada pela DGV (atualmente designada por DGAV – direção geral de alimentação e veterinária) junto do Estado membro que a concedeu e, se necessário, solicita outra documentação relevante.

No ponto 9 do mesmo artigo 8º:

“Caso um medicamento veterinário biológico que seja similar a um medicamento veterinário biológico de referência não satisfaça as condições da definição de medicamento veterinário genérico devido, em especial, a diferenças relacionadas com as matérias-primas utilizadas ou com os processos de fabrico, devem ser apresentados os resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos adequados e relacionados com essas condições e ter em conta o disposto no número seguinte.

10- A natureza e a quantidade dos dados adicionais a fornecer nos termos do número anterior devem basear-se em critérios pertinentes constantes das normas legais aplicáveis e das orientações adotadas em conexão com os mesmos, não podendo ser

apresentados os resultados de outros ensaios constantes do processo do medicamento veterinário de referência.”

Entretanto, com a publicação da Diretiva n.º 2009/9/CE, da Comissão, de 10 de fevereiro, foram introduzidas alterações à Diretiva n.º 2001/82/CE, na qual se baseava o Decreto-Lei n.º 148/2008, nomeadamente no que diz respeito aos requisitos específicos, científicos e técnicos, pormenorizados em matéria de ensaios de medicamentos veterinários, com base nos quais deve ser avaliada a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos, bem como as instruções relativas à apresentação e ao conteúdo do processo de pedido de autorização de introdução no mercado (15).

C – Ensaios clínicos, farmacotoxicológicos e analíticos dos MUV

De acordo com a diretiva 2009/9/CE, passou a haver a seguinte redação em Portugal, contemplada no decreto-lei n.º 314/2009 de 28 de outubro:

“Artigo 5.º [...] 8 - Sem prejuízo das restantes disposições do presente decreto-lei, as normas técnicas a que obedecem os ensaios analíticos, farmacotoxicológicos e clínicos dos medicamentos veterinários, encontram-se estabelecidas no Anexo III do presente decreto-lei, do qual faz parte integrante.”

É então neste Anexo III que vêm discriminados todos os requisitos a que devem obedecer os medicamentos de uso veterinário a introduzir no mercado e está dividido em quatro títulos, como mostra a Figura 4:

○ título I descreve os requisitos normalizados aplicáveis aos pedidos relativos a medicamentos veterinários que não constituam medicamentos imunológicos;

○ título II descreve os requisitos normalizados aplicáveis aos pedidos relativos a medicamentos veterinários imunológicos;

○ título III descreve tipos específicos de pedidos de introdução no mercado e os respetivos requisitos (ex.: genéricos e biossimilares);

○ título IV descreve os requisitos aplicáveis a determinados tipos de medicamentos veterinários (ex.: vacinas).

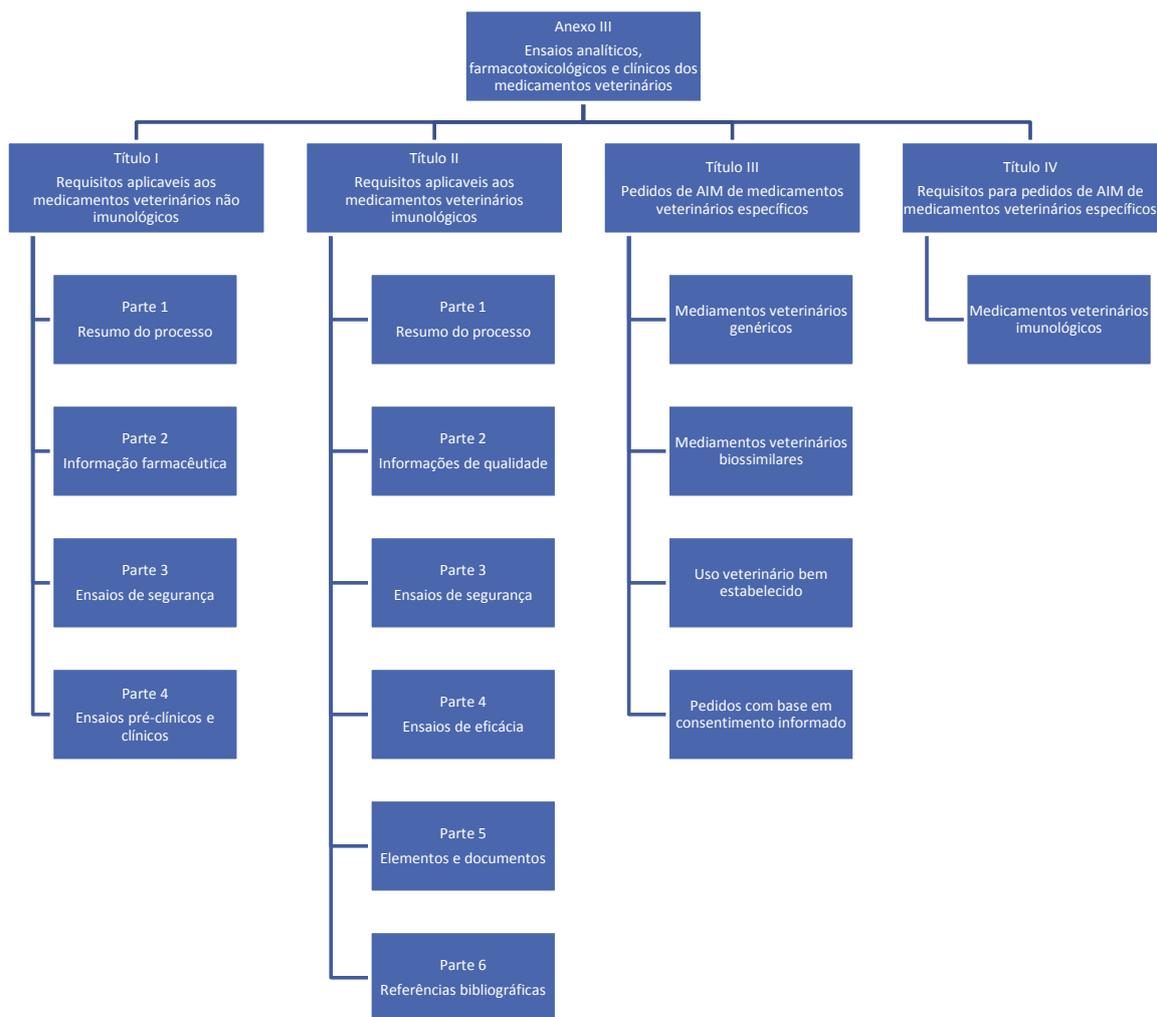


Figura 4 - Representação esquemática dos requisitos a que devem obedecer os medicamentos de uso veterinário a introduzir no mercado, constantes no Anexo III do Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de outubro.

Título I

Os medicamentos que se enquadram no título I não constituem objeto de estudo desta dissertação, contudo, apresentam-se de seguida os tópicos que são enumerados neste mesmo título:

Na Parte I faz-se um resumo do processo (A – informações administrativas; B – resumo das características do medicamento veterinário, rotulagem e folheto informativo; C – relatórios de perito.)

Na Parte 2 está: A – informação farmacêutica (físico-química, biológica ou microbiológica) relativa a qualidade – Princípios e requisitos básicos – composição qualitativa e quantitativa dos componentes. B – Descrição do processo de fabrico. C – Controlo das matérias-primas. D – Testes de controlo efetuados nas fases intermédias do processo de

fabrico. E – Testes de controlo do produto acabado. F – Ensaio de estabilidade. G – Outras informações.

Na Parte 3 devem constar os ensaios de segurança e de resíduos: A – Ensaio de segurança. B – Estudo dos resíduos (Capítulos I e II).

A Parte 4 destina-se aos ensaios pré-clínicos e clínicos divididos nos Capítulos I a III.

Título II

O título II, que define os requisitos aplicáveis aos medicamentos veterinários imunológicos, está subdividido em:

“Parte I – Resumo do processo

Informações administrativas

Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

Relatórios de perito: estes resumos pormenorizados e críticos respeitantes aos resultados dos ensaios físico-químicos, biológicos ou microbiológicos (qualidade), dos ensaios de segurança e de resíduos (segurança), dos ensaios pré-clínicos e clínicos (eficácia) e dos ensaios relativos à avaliação do potencial risco da utilização do medicamento veterinário para o ambiente devem:

- Ser elaborados tendo em conta o estado atual dos conhecimentos científicos;
- Conter uma avaliação dos vários testes e ensaios que constituem o processo de autorização de introdução no mercado e abordar todos os aspetos pertinentes para a avaliação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento veterinário imunológico;”

“Parte 2 – Informações químicas, farmacêuticas, biológicas/microbiológicas referentes à Qualidade

Os dados farmacêuticos (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos) a apresentar relativamente à(s) substância(s) ativa(s) e ao medicamento veterinário acabado devem incluir informação sobre o processo de fabrico, a caracterização e as propriedades, os procedimentos e requisitos de controlo da qualidade, a estabilidade, bem como uma descrição da composição, do desenvolvimento e da apresentação do medicamento veterinário.

Todos os procedimentos de ensaio devem respeitar os critérios aplicáveis em matéria de análise e controlo da qualidade das matérias-primas e do produto acabado e ter sido objeto de validação. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação.

Quaisquer instrumentos ou equipamentos especiais suscetíveis de serem utilizados devem ser adequadamente descritos, podendo eventualmente esta descrição ser acompanhada por diagramas. As fórmulas dos reagentes laboratoriais devem, se necessário, ser acompanhadas do respetivo método de fabrico.

No que respeita aos procedimentos de ensaio constantes da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia de um Estado membro, a referida descrição poderá ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

Quando disponível, deve ser utilizado material de referência químico e biológico da Farmacopeia Europeia. Se forem utilizadas outras preparações e substâncias de referência, estas devem ser identificadas e descritas em pormenor.”

A - Composição qualitativa e quantitativa dos componentes

B - Descrição do método de fabrico

“Para este efeito, a descrição deve incluir, no mínimo:

- A menção das diversas fases de fabrico (incluindo a produção do antigénio e os processos de purificação), por forma que se possa apreciar a reprodutibilidade do processo de fabrico, bem como os riscos de efeitos adversos nos produtos acabados, como a contaminação microbiológica; deve demonstrar-se a validação das etapas principais do processo de produção, bem como a validação do processo de produção na sua globalidade, com indicação dos resultados obtidos em três lotes consecutivos produzidos pelo método descrito;”

C - Produção e Controlo das matérias-primas

“Para efeitos da presente secção, entende-se por «matérias-primas» o conjunto de componentes utilizados na produção do medicamento veterinário imunológico. Os meios de cultura constituídos por vários componentes utilizados para a produção da substância ativa são considerados uma só matéria-prima. O processo deve incluir as especificações e informações sobre os testes a efetuar com vista ao controlo da qualidade de todos os lotes de matérias-primas e os resultados obtidos num lote relativamente a todos os constituintes utilizados.”

D - Testes de controlo no decurso do processo do fabrico

E - Testes de controlo do produto acabado

“Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado devem incluir informações relativas aos testes de controlo do produto acabado.

Relativamente a cada teste, as técnicas de análise do produto acabado devem ser descritas de modo suficientemente pormenorizado de forma a permitir uma avaliação da qualidade.”

F - Uniformidade dos lotes

“De forma a garantir a uniformidade e a reprodutibilidade da eficácia dos vários lotes em termos de qualidade e para demonstrar a conformidade com as especificações, deve ser fornecido um protocolo completo de três lotes consecutivos, com os resultados de todos os testes realizados durante a produção e no produto acabado.”

G - Ensaio de estabilidade

“Devem ser descritos os ensaios com base nos quais o requerente determinou o prazo de validade. Estes ensaios devem ser sempre em tempo real; devem efetuar-se num número suficiente de lotes produzido em conformidade com o processo de produção descrito e em produto(s) armazenado(s) no(s) recipiente(s) final(ais); os estudos incluem testes biológicos e físico-químicos.”

H - Outras informações.

Parte 3 – Ensaio de Segurança

A - Introdução e requisitos gerais

“Os ensaios de segurança devem pôr em evidência os riscos potenciais do medicamento veterinário imunológico suscetíveis de ocorrer nas condições propostas de utilização nos animais; os riscos devem ser confrontados com as vantagens potenciais do medicamento.

Caso os medicamentos veterinários imunológicos envolvam organismos vivos, especialmente os suscetíveis de serem transmitidos por animais vacinados, deve avaliar-se o risco potencial para animais não vacinados potencialmente expostos, quer da mesma quer de outras espécies.

Os estudos de segurança devem ser efetuados nas espécies alvo.”

B - Ensaio laboratoriais

1 - Segurança da administração de uma dose

2 - Segurança da administração única de uma sobredosagem (só para medicamentos veterinários imunológicos vivos).

C - Estudos de campo

D - Avaliação do risco ambiental

E - Avaliação necessária no caso dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados.

Parte 4 – Ensaio de eficácia

Capítulo I: Princípios gerais e execução dos ensaios;

Capítulo II: A – Requisitos de caráter geral;

B – Ensaio laboratoriais;

C – Ensaio de campo.

Parte 5 – Elementos e Documentos

Parte 6 – Referências Bibliográficas

Título III

O Título III refere-se a Requisitos aplicáveis a pedidos de autorização de introdução no mercado específicos, tais como:

“1 – Medicamentos veterinários genéricos. – Os pedidos apresentados com base no artigo 8.º (medicamentos veterinários genéricos) devem conter os dados referidos nas partes 1 e 2 do título I do presente anexo, bem como uma avaliação do risco ambiental e dados que demonstrem que o medicamento tem a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas e a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência, além de dados comprovativos da bioequivalência com este último.

Se o medicamento veterinário de referência for um medicamento biológico, devem ser cumpridas as exigências de documentação estabelecidas no n.º 2 deste título para medicamentos veterinários biológicos similares.

2 – Medicamentos veterinários biológicos similares – Em conformidade com o n.º 9 do artigo 8.º, caso um medicamento veterinário biológico que seja similar a um medicamento biológico de referência não satisfaça as condições da definição de medicamento genérico, a informação a fornecer não se pode limitar à prevista nas partes 1 e 2 (dados farmacêuticos, químicos e biológicos), completada por dados de bioequivalência e biodisponibilidade.

Em tais casos, é necessário fornecer dados adicionais relativos, em especial, à segurança e à eficácia do medicamento:

– O tipo e a quantidade de dados adicionais (ou seja, estudos toxicológicos e outros estudos de segurança, bem como estudos clínicos apropriados) serão determinados caso a caso, de acordo com normas científicas relevantes;

– Devido à diversidade dos medicamentos veterinários biológicos, a DGV determina os estudos necessários, previstos nas partes 3 e 4, atendendo às características específicas de cada medicamento veterinário biológico.

Os princípios gerais a aplicar são abordados em normas orientadoras a adotar pela Agência (Europeia do Medicamento - EMA), tendo em conta as características do medicamento veterinário biológico em questão. Caso o medicamento veterinário biológico de referência tenha mais de uma indicação, a eficácia e a segurança do medicamento veterinário biológico que se evoca como similar têm de ser justificadas ou, se necessário, demonstradas separadamente para cada uma das indicações requeridas.”

3 – Uso veterinário bem estabelecido. – “Para medicamentos veterinários cuja(s) substância(s) ativa(s) tenha(m) tido um «uso veterinário bem estabelecido», como referido na alínea c) do n.º I do artigo 8.º, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, aplicam-se as seguintes regras específicas:

O requerente apresenta as partes 1 e 2 de acordo com o título I do presente anexo.

No que respeita às partes 3 e 4, uma bibliografia científica detalhada abordará todos os aspetos de segurança e eficácia.

Aplicam-se regras específicas de forma a demonstrar o uso veterinário bem estabelecido, tais como:

- a) Período de tempo durante o qual a substância ativa foi utilizada;
- b) Aspetos quantitativos da utilização da substância ativa;
- c) Grau de interesse científico na utilização da substância ativa (refletido na literatura científica publicada);
- d) Coerência das avaliações científicas.

O período de tempo exigido para demonstrar o uso veterinário bem estabelecido de um componente de um medicamento veterinário não pode ser inferior a 10 anos após a primeira utilização sistemática e documentada dessa substância como medicamento veterinário na Comunidade.

A documentação apresentada pelo requerente deve abranger todos os aspetos da avaliação da eficácia e ou da segurança do medicamento para a indicação proposta nas

espécies alvo, utilizando a via de administração e o regime de dose propostos. Deve incluir ou fazer referência a uma revisão da literatura relevante.

No que respeita às disposições relativas ao «uso veterinário bem estabelecido», é particularmente necessário esclarecer que a referência bibliográfica a outras fontes de dados (estudos posteriores à introdução no mercado, estudos epidemiológicos, etc.), e não apenas os dados relacionados com estudos e ensaios, pode constituir uma prova válida de segurança e eficácia de um medicamento se o requerente explicar e fundamentar a utilização de tais fontes de informação de forma satisfatória.

A experiência pós-comercialização com outros medicamentos que contenham os mesmos constituintes é particularmente importante e os requerentes devem dar uma ênfase especial a esta questão.”

4 – Pedidos com base em consentimento – “Os pedidos apresentados devem conter os dados descritos na parte I do título I do presente anexo desde que o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário original tenha dado consentimento ao requerente para se referir ao conteúdo das partes 2, 3 e 4 do processo desse medicamento.

Neste caso, não é necessário apresentar resumos pormenorizados e críticos relativos à qualidade, segurança e eficácia.”

É também de particular interesse para esta dissertação de mestrado os medicamentos regulamentados pelo título seguinte.

Título IV

No Título IV estão definidos os Requisitos para pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários específicos, isto é, relacionados com a natureza das substâncias ativas neles contidas.

“I – Medicamentos veterinários imunológicos

A – Dossier principal do antigénio da vacina

No que respeita a medicamentos veterinários imunológicos específicos e em derrogação ao disposto no título II, parte 2, secção C (produção e controlo das matérias-primas), relativamente às substâncias ativas, é introduzido o conceito de dossiê principal do antigénio da vacina (*VAMF-vaccin antigen master file*).

Para efeitos do presente anexo, o VAMF é um documento autónomo que faz parte do processo de pedido de autorização de introdução no mercado de uma vacina e que contém todas as informações relevantes em matéria de qualidade relativas a cada uma das substâncias ativas que fazem parte deste medicamento veterinário.

Esse documento pode ser comum a uma ou mais vacinas monovalentes e ou combinadas apresentadas pelo mesmo requerente ou titular de uma autorização de introdução no mercado. A Agência adotará normas científicas para a apresentação e avaliação de um dossier principal do antigénio da vacina.

O procedimento de apresentação e avaliação destes dossiers deve atender às normas publicadas pela Comissão nas Regras Que Regem os Produtos Farmacêuticos na União Europeia, vol. 6B, «Informações aos requerentes».”

Efetivamente, na UE, as regras que regem os produtos farmacêuticos, estão reunidas na EudraLex, sendo esta um conjunto de dez volumes, como mostra a Figura 5.

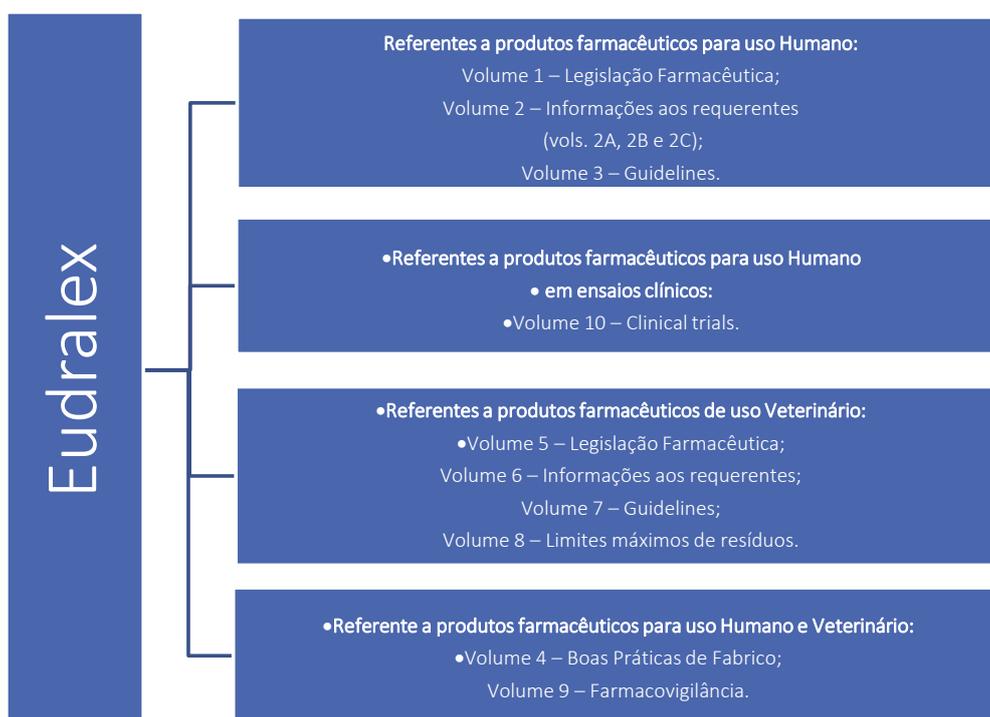


Figura 5 - Representação esquemática das regras que regem os produtos farmacêuticos, EudraLex.

O Volume 6 – “Informações aos requerentes” foi elaborado pela Comissão Europeia, em consulta com as autoridades competentes dos Estados-Membros e a EMA. Estas

“informações aos requerentes” não têm força legal e não representam necessariamente os pontos de vista definitivos da Comissão. Por conseguinte, em caso de dúvida, deve ser feita referência às diretivas e regulamentos comunitários adequados.

As “informações aos requerentes” foram publicadas pela primeira vez em 1986 e são atualizadas regularmente. Estão divididas em três sub-volumes:

Volume 6A – Procedimentos de AIM;

Volume 6B – Apresentação e conteúdos do Dossier de AIM;

Volume 6C – Guidelines Regulatórias.

É no volume 6B que estão reunidas as orientações aos requerentes de AIM de medicamentos veterinários sobre a apresentação dos dados exigidos e os resumos do processo.

O dossiê do pedido, que deve ser apresentado em procedimento nacional ou comunitário (ou seja, para as autoridades competentes dos Estados-Membros ou para a EMA), consiste em informações administrativas e a demonstração necessária de qualidade, segurança e eficácia do medicamento veterinário. Os requisitos para o conteúdo do dossier do pedido constam do anexo I da Diretiva 2001/82 / CE, isto é, os dados e documentos que acompanham um pedido de autorização de introdução no mercado nos termos do artigo 12.º da Directiva2001/82/CE.

Esta atualização do Volume 6B das Informações aos requerentes foi necessária pela revisão do Anexo I da Diretiva 2001/82/CEI. O Anexo I revisto entrou em vigor em 6 de setembro de 2009.

Este volume fornece orientação para a compilação de dossiers para pedidos de autorização de comercialização e é aplicável ao procedimento centralizado e aos procedimentos nacionais, incluindo o reconhecimento mútuo e os procedimentos descentralizados.

Em resumo, devemos ter em consideração os seguintes pontos para a introdução no mercado de medicamentos genéricos, biossimilares e imunológicos de uso veterinário:

- A legislação a que deve obedecer o pedido de AIM está reunida no Decreto-lei n.º 148/2008 de 29/06, com alterações introduzidas pelo Decreto-lei n.º 314/2009 de 28/10;

- O Anexo III do Decreto-lei n.º 314/2009 de 28/10 refere os ensaios analíticos, farmacotoxicológicos e clínicos dos medicamentos veterinários e está dividido em quatro títulos.
- Os Decretos-lei mencionados resultam da transposição de diretivas comunitárias para o direito farmacêutico português.

Para fazer o pedido de AIM, podemos proceder de diversas formas, dependendo se o pedido de AIM é nacional ou Comunitário, tal como vem também estipulado no Decreto-lei n.º 148/2008 de 29/06.

“1 – O pedido de AIM deve contemplar os requisitos necessários à instrução processual, de acordo com o presente decreto-lei;

2 – O pedido da AIM, apresentado preferencialmente em suporte informático, é dirigido ao diretor-geral de Alimentação e Veterinária;

3 – O requerimento referido no número anterior deve ser acompanhado do formulário, em língua portuguesa, de modelo a disponibilizar pela DGAV.”

D – Procedimentos comunitários de pedidos de AIM

Se o Pedido de AIM não se restringir ao território nacional, este deve ser elaborado tendo em conta o referido nos artigos n.º 28 a 30 do:

“Decreto Lei 148/2008 de 29 de julho, SECÇÃO III

Procedimentos comunitários de reconhecimento mútuo, descentralizado e centralizado, Artigo 28.º

Procedimento de reconhecimento mútuo

1 – O procedimento de reconhecimento mútuo (PRM) aplica -se aos pedidos apresentados perante a DGAV com vista ao:

- a) Reconhecimento noutro Estado membro de uma AIM de um medicamento veterinário concedida em Portugal;
- b) Reconhecimento em Portugal de uma AIM de um medicamento veterinário concedida noutro Estado membro.

2 – Os pedidos referidos no número anterior são dirigidos ao diretor-geral de Veterinária mediante requerimento instruído com os seguintes elementos:

- a) A indicação de que a DGAV assume a qualidade de Estado membro de referência no caso previsto na alínea a) do número anterior ou a indicação do Estado membro de referência responsável pela elaboração do relatório de avaliação no caso previsto na alínea b) do número anterior;
- b) Os documentos e demais elementos previstos nos artigos 5.º (pedido de AIM) e 6.º (RCM veterinário), bem como, consoante o caso, no artigo 8.º (dispensa de ensaios clínicos e medicamentos veterinários genéricos), podendo a DGAV autorizar que algum ou alguns deles sejam apresentados noutras línguas em termos definidos pelo diretor-geral de Veterinária;
- c) Todos os demais elementos relevantes para a elaboração do relatório de avaliação previsto no artigo 30.º, sempre que aplicável.

3 – Ao disposto no número anterior são aplicáveis, com as devidas adaptações, as disposições pertinentes do artigo 10.º (validação e avaliação).

Artigo 29.º

Procedimento descentralizado

1 – O procedimento descentralizado (PD) aplica-se aos pedidos de AIM de um medicamento veterinário, apresentado perante a DGAV, com a indicação da apresentação, em simultâneo, de igual pedido noutro ou noutros Estados membros.

2 – Os pedidos referidos no número anterior são dirigidos ao diretor-geral de Veterinária, mediante requerimento instruído com os seguintes elementos:

- a) Lista dos Estados membros envolvidos;
- b) A indicação do Estado membro de referência responsável pela elaboração do relatório de avaliação;
- c) Os documentos e demais elementos previstos nos artigos 5.º e 6.º, bem como, consoante o caso, no artigo 8.º, podendo a DGAV autorizar que algum ou alguns deles sejam apresentados noutras línguas em termos definidos pelo diretor -geral de Veterinária;
- d) Todos os demais elementos relevantes para a elaboração do relatório de avaliação previstos no artigo seguinte e dos projetos de RCMV, da rotulagem e do folheto informativo, sempre que aplicável, ou lhe sejam solicitados.

3 – Ao disposto no número anterior são aplicáveis, com as devidas adaptações, as disposições pertinentes do artigo 10.º.

Artigo 30.º

Estado membro de referência e Estado membro envolvido

1 – A DGAV atua, em representação de Portugal, na qualidade de Estado membro de referência sempre que:

- a) A primeira AIM de um medicamento veterinário, objeto do PRM, tiver sido concedida pela DGAV e o requerente formalizar essa indicação;
- b) O requerente o solicitar no âmbito da aplicação do PD.

2 – Quando a DGAV atua, em representação de Portugal, como Estado membro de referência, compete-lhe:

- a) No caso de procedimento de reconhecimento mútuo:

- i) Preparar e apresentar o relatório de avaliação ou, caso já exista e se mostre necessário, uma versão atualizada, no prazo de 90 dias contados da data de receção de um pedido válido;
- ii) Remeter o relatório referido na alínea anterior ao requerente e aos restantes Estados membros envolvidos, acompanhado dos projetos de RCMV, da rotulagem e do folheto informativo.

b) No caso do procedimento descentralizado:

- i) Preparar e apresentar o relatório de avaliação no prazo de 120 dias a contar da receção de um pedido válido, bem como os projetos de RCMV, rotulagem e folheto informativo;
- ii) Remeter os elementos referidos no número anterior ao requerente e aos restantes Estados membros envolvidos.

c) Encerrar o procedimento e notificar a decisão ao requerente se os Estados membros envolvidos, no prazo de 90 dias contados das notificações previstas nas subalíneas ii) das alíneas anteriores, aprovarem os documentos aí referidos e notificarem a aprovação à DGAV.

3 – A DGAV, quando não atue como Estado membro de referência, deve:

- a) Aprovar, no prazo de 90 dias após a respetiva receção, o relatório e os projetos previstos nos números anteriores, elaborados pela autoridade competente do Estado membro de referência e comunicar o facto ao mesmo Estado, salvo nos casos previstos no n.º 5;
- b) A DGAV, caso o Estado membro de referência constate e comunique a existência de um acordo entre os vários Estados membros a que o pedido diz respeito, deve:
 - i) Adotar, no prazo de 30 dias e em conformidade com os elementos referidos na alínea a) do n.º 2, a decisão de autorização;
 - ii) Decidir, no prazo de 30 dias, em conformidade com os elementos a que se refere a alínea b) do n.º 2.

4 – Quando não se verifique o acordo referido na alínea b) do n.º 3 e após 60 dias a contar da comunicação da divergência ao Grupo de Coordenação, a DGAV pode, a pedido do requerente, conceder a AIM desde que tenha aprovado os respetivos documentos.

5 – A DGAV, sempre que considere existir um potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente, pode emitir um parecer desfavorável à aprovação dos

documentos nos prazos referidos, consoante os casos, na subalínea i) da alínea a) do n.º 2 ou na alínea a) do n.º 3.

6 – O parecer referido no número anterior é remetido ao Estado membro de referência, aos restantes Estados membros envolvidos, ao requerente e, quando a DGAV atue como Estado membro de referência, ao Grupo de Coordenação acompanhado de uma exposição pormenorizada com os fundamentos da sua posição e indicando as medidas que entender necessárias para suprir as deficiências do pedido.

7 – A DGAV pode recusar a concessão de uma AIM de um medicamento veterinário imunológico com base nos fundamentos referidos nas alíneas g) e h) do artigo 13.º (fundamento da recusa, suspensão ou indeferimento do pedido) e da decisão notifica a Comissão Europeia.

8 – O disposto no número anterior não prejudica a aplicação de legislação comunitária específica relativa à utilização de medicamentos veterinários imunológicos para controlo e erradicação de certas doenças nos animais.

9 – Os procedimentos previstos nas disposições comunitárias aplicam -se sempre que não houver unanimidade relativamente à decisão a adotar pelas autoridades competentes dos Estados membros.”

(...)

“Artigo 32.º

Procedimento centralizado

1 – Os medicamentos veterinários autorizados por órgãos próprios da Comunidade Europeia, ao abrigo da legislação comunitária aplicável, estão sujeitos ao disposto no presente decreto-lei em tudo o que não contrariar a referida legislação.

2 – Os titulares de uma AIM, concedida ao abrigo da legislação referida no número anterior, requerem à DGAV a atribuição de um número da autorização de introdução no mercado, sem prejuízo de instruções que podem ser definidas pelo diretor-geral de Veterinária.”

Assim, consoante o tipo de procedimento do pedido de AIM que se pretende, também as especificações são diferentes; no entanto, tendem a ser consonantes em todos os Estados Membros da UE.

No que concerne ao objeto de estudo desta dissertação de mestrado, “Medicamentos Biossimilares de Uso Veterinário: do princípio ativo ao mercado” podemos sistematizar os passos a seguir neste processo de acordo com o “formulário do pedido de autorização de introdução no mercado para medicamentos veterinários” da DGAV, o qual é apresentado no Anexo I e que indica como proceder a nível nacional e europeu.

E – Pedido de AIM nos E.U.A.

Para pedidos de autorização de introdução de medicamentos para uso veterinário no mercado dos Estados Unidos da América, a agência que regula a aprovação e licenciamento desses medicamentos, à semelhança dos de uso humano, é a FDA (*Food and drug Administration*) (16).

Na FDA há uma secção que gere todas as políticas e questões relacionadas com os animais e produtos veterinários, quer se trate de informações sobre produtos ou medicamentos aprovados para animais, quer se trate de alimentos para animais (incluindo alimentos para animais de estimação), importações e exportações desses produtos.

A informação é veiculada ao público em geral, a médicos veterinários ou à indústria farmacêutica. No departamento de pesquisa e desenvolvimento científico, a equipa da FDA apoia as necessidades dos reguladores de saúde animal em questões como revisão de medicamentos antes da entrada no mercado, conformidade, monitorização pós-aprovação e segurança alimentar animal, facultando o manual “*guidance for industry*” (orientações para indústria), com as Políticas e Procedimentos, Leis, Medicamentos para animais não aprovados e informações sobre resíduos de medicamentos.

Os MUV aprovados nos EUA estão reunidos no “*GreenBook*” (livro verde em tradução livre). Esta é uma compilação de todos os medicamentos de uso veterinário elegíveis para o mercado de genéricos.

O processo de introdução de um medicamento genérico veterinário encontra-se estipulado no ANADA – *Abbreviated New Animal Drug Application*, da responsabilidade do CVM – Centro de Medicamentos de uso Veterinário.

“ANADA is used to seek approval for a generic new animal drug and includes any subsequent supplements to an approved ANADA. A generic new animal drug is a copy of an approved new animal drug for which patents or other periods of exclusivity are near expiration.” In US fda.

Contudo, e no âmbito desta dissertação, os medicamentos biológicos não estão sob a tutela da FDA mas sim do CVB, USDA – Centro de Biológicos Veterinários do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América. Importa referir que o termo “biológicos veterinários” para este departamento, inclui todos os vírus, soros, toxinas ou

produtos análogos de origem natural ou sintética que se destinam a ser utilizados no tratamento de animais e que atuam principalmente através da estimulação direta, suplementação ou modulação do sistema imunológico ou da resposta imune. Tais produtos incluem, mas não estão limitados a vacinas, bactérias, alérgenos, anticorpos, diagnóstico, antitoxinas, imunostimulantes e, componentes antigênicos, destinados a serem usados na prevenção, diagnóstico, manejo ou tratamento de doenças em animais. A USDA é responsável por regular os produtos biológicos veterinários quanto à pureza, segurança e eficácia, no APHIS – *Animal and Plant Health Inspection Service*.

F – Harmonização dos requisitos técnicos no registo de MUV

A Cooperação Internacional para a Harmonização dos Requisitos Técnicos no Registos de Medicamentos Veterinários (VICH) é um programa internacional que visa fornecer orientação sobre os requisitos técnicos para o registo de medicamentos veterinários. A VICH foi criada em 1996 como um meio de colaboração principalmente entre as autoridades reguladoras e a indústria de saúde animal da UE, Japão e EUA. As autoridades reguladoras e a indústria de saúde animal da Austrália, Nova Zelândia, Canadá e África do Sul também participam ativamente como membros observadores do VICH. A Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) participa como membro associado da VICH com o objetivo de apoiar e divulgar os resultados obtidos com o processo a nível mundial para os MUV.

Em novembro de 2011, foi tomada a decisão de criar o VICH *Outreach Forum*, para fornecer uma base para uma maior harmonização internacional dos requisitos de registo de MUV além das regiões e países membros e observadores da VICH. O Fórum tem como objetivo melhorar o intercâmbio de informações e aumentar a consciencialização sobre a VICH e a compreensão das diretrizes da VICH, facilitando o seu uso mais amplo. O VICH *Outreach Forum* atualmente inclui representantes das autoridades reguladoras de 17 países ou organizações regionais. As prioridades da VICH para a sua quarta fase de atuação, compreendida entre 2016-2020 estão enquadradas no âmbito do programa VICH e abrange os medicamentos veterinários, incluindo produtos farmacêuticos, biológicos (vacinas e outros produtos biológicos) e pré-misturas medicamentosas. As orientações da VICH estabelecem requisitos técnicos harmonizados para o registo de novos medicamentos veterinários, bem como a vigilância pós-comercialização.

Nesta quarta fase há o objetivo de:

- produzir novas diretrizes e acompanhar e manter atualizadas as existentes da VICH;
- expandir o alcance geográfico da VICH através da promoção das atividades do Fórum de Extensão da VICH;
- promover uma cooperação eficaz com a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE);
- harmonizar os requisitos técnicos para o controle regulamentar de medicamentos de veterinária a nível internacional, a fim de minimizar o impacto de

doenças que podem ser controladas através de um tratamento adequado com medicamentos veterinários seguros e eficazes;

- reduzir o uso de animais no registo de medicamentos veterinários eliminando a necessidade de repetição de estudos em cada região e promovendo a aceitação de estratégias harmonizadas que diminuam os ensaios clínicos em animais;

- contribuir para os esforços internacionais de combate às resistências antimicrobianas ao promover o acesso a agentes antimicrobianos eficazes;

- usar eficientemente os recursos, tanto dentro das autoridades reguladoras como da indústria de medicamentos veterinários;

- minimizar o custo de registo e, assim, facilitar a entrada de novos medicamentos veterinários e melhorar o acesso a medicamentos mais eficazes e seguros.

A VICH apoiará as atividades estratégicas da OIE que visam o bom desenvolvimento dos medicamentos veterinários em países membros da OIE (17).

Feita toda a análise regulamentar dos medicamentos veterinários, nos quais se enquadram os medicamentos veterinários genéricos, biossimilares e imunológicos, objeto de estudo desta dissertação de mestrado, na Parte II deste trabalho abordaremos um caso particular de um biossimilar imunológico.

Parte II

Revisão Teórica da Doença da Circovirose

A – O Mercado Veterinário

Como já foi referido anteriormente nesta tese, o mercado da saúde animal pode ser subdividido em dois grandes segmentos:

- O segmento dos animais de companhia;
- O segmento dos animais de produção.

Da análise destes dois mercados podemos constatar que o segmento dos animais de companhia tem um maior crescimento de ano para ano e representa 42% do total de vendas de MUV, referentes a dados de 2016 da Apifarma, contudo, não é objeto de estudo desta dissertação.

O segmento dos animais de produção detém uma percentagem de vendas de MUV de 58% e a taxa de consumo de medicamentos neste setor é muito intensa, de forma a manter em perfeitas condições as explorações pecuárias.

Neste contexto é de destacar o papel dos MVI, com cada vez maior utilização, tendo em 2015 uma cota de mercado de 23,9 milhões de Euros e em 2016 de 25 milhões de Euros, ainda de acordo com dados da Apifarma (13). De facto, a vacinação dos animais de produção representa um esforço financeiro muito grande por parte das explorações pecuárias mas que ainda pode ser melhorado, uma vez que só cerca de 50% dos animais de exploração são vacinados. Com o aumento da vacinação, diminui a necessidade do uso de medicamentos para tratamento de patologias associadas, nomeadamente antibióticos, o que resulta numa melhoria para a saúde animal e consequentemente para a saúde humana. Tendo por base a importância deste tema, decidimos abordar nesta dissertação o desenvolvimento de MUV biossimilares imunológicos em animais de exploração da espécie suína.

Analisando o *top 10* das indústrias farmacêuticas a operar em Portugal no segmento da saúde animal, pode-se constatar que a *MSD Animal Health* se encontra no topo da lista, sendo a nível mundial a segunda maior companhia veterinária, com vendas de 3.3 mil milhões de dólares em 2015, números só superados pela farmacêutica Zoetis (de acordo com os dados Fiercepharma 2015, representados na Figura 6) (18).

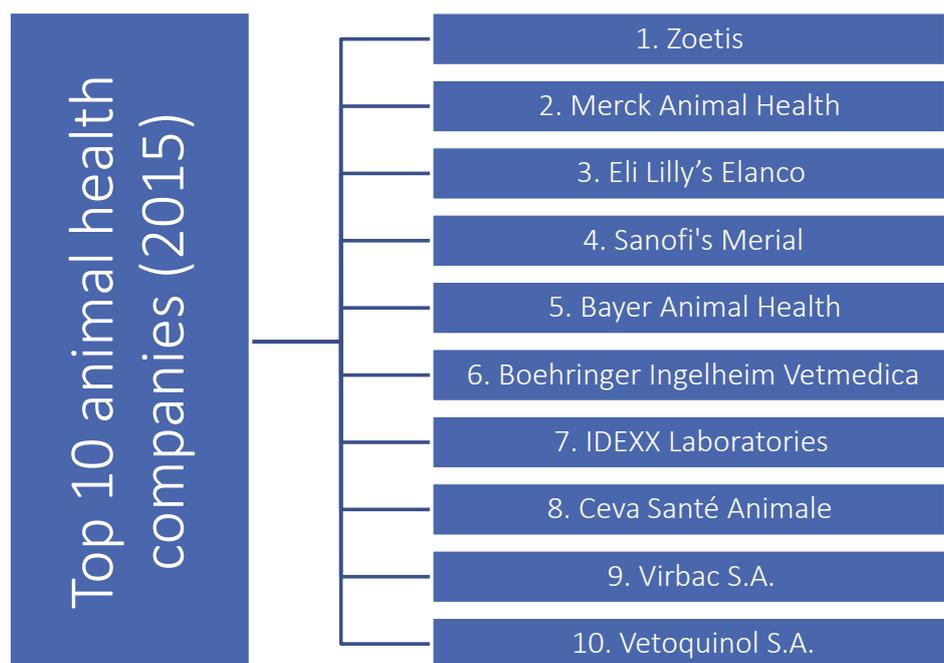


Figura 6 - Representação esquemática do top 10 das indústrias farmacêuticas (de acordo com os dados Fiercepharma 2015).

A MSD Animal Health tem no seu portfólio uma vacina denominada Porcilis PCV®, emulsão injetável para porcos, que constitui um dos medicamentos com mais vendas no setor dos animais de exploração da espécie suína. Esta vacina é utilizada para imunizar os animais contra o circovírus porcino do tipo 2. O circovírus porcino tipo 2 (*porcine circovirus type 2 - PCV2*) é o agente causal primário de várias síndromes coletivamente designadas doenças do circovírus porcino (*porcine circovirus diseases - PCVD*), na Europa; ou doenças associadas ao circovírus porcino (*porcine circovirus associated diseases - PCVAD*), nos EUA. A nível mundial, este vírus é responsável por enormes prejuízos económicos na indústria produtora de suínos, sobretudo por não existir uma terapêutica eficaz para os animais atingidos pelo agente. Neste sentido, a prevenção assume-se como um ponto fundamental na luta contra o PCV2, da qual fazem parte a implementação de regras de manuseamento dos animais que limitem a transmissão viral e a correta vacinação dos efetivos. Sendo a vacinação contra o PCV2 uma prática corrente nas atuais condições de suinicultura intensiva, inclusivamente em Portugal, considerou-se pertinente e importante abordar nesta dissertação a problemática da criação de um MUV biossimilar deste medicamento imunológico.

B – História do PCV2

O circovírus porcino (*porcine circovirus - PCV*) foi inicialmente descrito em 1974, na Alemanha, como um contaminante persistente e não citopatogénico de uma cultura de células de rim de suíno, (PK-15). O PCV isolado desta cultura celular nunca foi implicado na ocorrência de casos naturais de doença (19) e, em condições experimentais, foi igualmente incapaz de produzir doença clínica em suínos (20). Contudo, nos anos 90, uma nova variante do PCV foi associada a uma síndrome emergente. De facto, em 1991, o médico veterinário canadiano John Harding documentou aumentos de mortalidade na ordem dos 12 a 15% num grupo de leitões de recria, observando-se morte súbita, emagrecimento acentuado, icterícia, diarreia e dispneia (21). A maioria dos animais afetados acabou por sucumbir. As análises anatomopatológicas realizadas pelo veterinário patologista Edward Clark a alguns destes animais revelaram a existência de uma marcada imunossupressão caracterizada por depleção linfocitária e infiltração granulomatosa dos tecidos linfóides, indicativa de uma potencial implicação de resposta inflamatória. Devido ao envolvimento de variados sistemas orgânicos e à idade de apresentação da doença, Harding e Clark descrevem pela primeira vez a síndrome multissistémica de emagrecimento pós-desmame (*post-weaning multisystemic wasting syndrome - PMWS*), uma síndrome devastadora que afeta principalmente os suínos de recria e engorda, também em explorações de elevado nível sanitário, e que se descreve mais abaixo. Após exclusão de etiologia bacteriana, e dada a semelhança das lesões histopatológicas observadas com as registadas em infeções por outros circovírus, nomeadamente os aviários (22), aquelas amostras foram analisadas, tendo-se identificado a presença de um circovírus nos tecidos. Os primeiros estudos de sequenciação nucleotídica concluíram que existia menos de 80% de homologia entre o isolado avirulento da cultura celular e a nova variante patogénica associada à PMWS (23), pelo que estes agentes foram denominados PCV1 (*porcine circovirus type 1 - circovírus porcino tipo 1*) e PCV2, respetivamente (24).

Gradualmente, tornou-se evidente que o agente e a afeção recentemente caracterizados eram os causadores de uma grande percentagem das perdas registadas nos principais países produtores de suínos. Interessantemente, estudos retrospectivos de amostras arquivadas de soro e tecidos demonstraram que o PCV2 já circulava entre a população suína antes de 1991, tendo sido detetadas evidências da sua presença desde 1969 na Bélgica, 1970 no Reino Unido, 1973 na Irlanda, 1985 no Canadá e Espanha e 1989 no Japão (25). O primeiro caso de infeção pelo PCV2 foi retrospectivamente identificado na

Alemanha em 1962, enquanto que os primeiros diagnósticos retrospectivos de PMWS datam apenas de meados dos anos 80 (26), coincidindo com o aumento da prevalência do vírus. Estes resultados, juntamente com a presença simultânea de PCV2 em explorações afetadas e não afetadas por PCV2-SD (*systemic disease*), parecem sugerir uma possível existência de diferenças de patogenicidade entre diversos isolados do vírus, ou mesmo uma eventual mutação para uma forma mais patogénica de PCV2. Aliás, alguns autores têm sugerido que a suscetibilidade dos hospedeiros à PCVD poderá ter sido aumentada devido a alterações de manejo introduzidas na indústria produtora de suínos.

Vários estudos serológicos demonstram a presença de anticorpos anti PCV2 de forma global na população suína mundial, muitas vezes em até 100% dos indivíduos analisados, facto compatível com o carácter ubiqüitário do vírus (27).

C – A infeção pelo Circovírus Porcino Tipo 2 e as PCVD

O alcance clínico e patológico da infeção pelo PCV2 tem-se expandido nos últimos 25 anos, atribuindo-se ao vírus um papel causal num elevado número de síndromes clínicas. A mais descrita é a síndrome multissistémica de emagrecimento pós-desmame (*post-weaning multisystemic wasting syndrome - PMWS*), embora o PCV2 também possa desempenhar um papel relevante na ocorrência de problemas reprodutivos, doenças do complexo respiratório porcino (*porcine respiratory disease complex - PRDC*), enterite, síndrome de dermatite e nefropatia porcina (*porcine dermatitis and nephropathy syndrome - PDNS*) e pneumonia necrosante proliferativa (*proliferative necrotizing pneumonia - PNP*) (28).

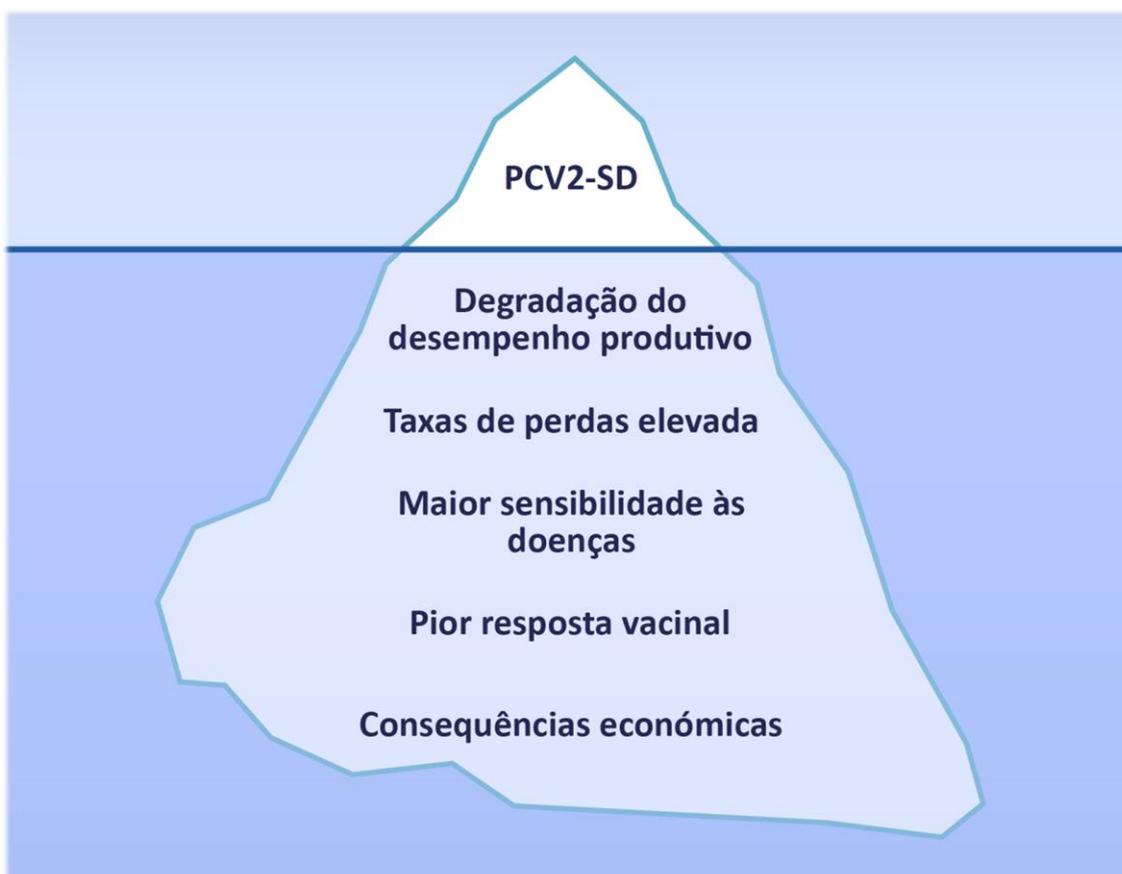


Figura 7 - O PCV e a doença sistémica; Adaptado de Sialelli, 2011.

De todas as PCVD, e apesar do desenvolvimento de vacinas ter diminuído o impacto negativo do PCV2 nas populações suínas (29), a PMWS, para além da manifestação clínica mais comum, é considerada a principal causadora de perdas importantes no sector da produção suína. Figura 7.

D – Distribuição geográfica e temporal

A importância da PCV2-SD varia consoante o momento e o país em questão.

Provavelmente, antes da fase explosiva dos anos 90, a doença já existiria sob uma forma menos nefasta, manifestada pelo aparecimento de um reduzido número de leitões na recria ou no início de engorda exibindo sintomatologia sem que se conhecessem ao certo os fatores implicados. Este facto leva a questionar porque razão as manifestações clínicas associadas ao PCV2 evoluíram de casos esporádicos e individuais para epidemias globais com graves consequências a nível sanitário e económico, e como pôde um vírus tão comum e presente em virtualmente todas as explorações tornar-se um agente patogénico tão importante em tão curto período de tempo.

A PCV2-SD já foi identificada em países de todos os cinco continentes, independentemente do tipo e tamanho do sistema de produção, como demonstra a figura 8.

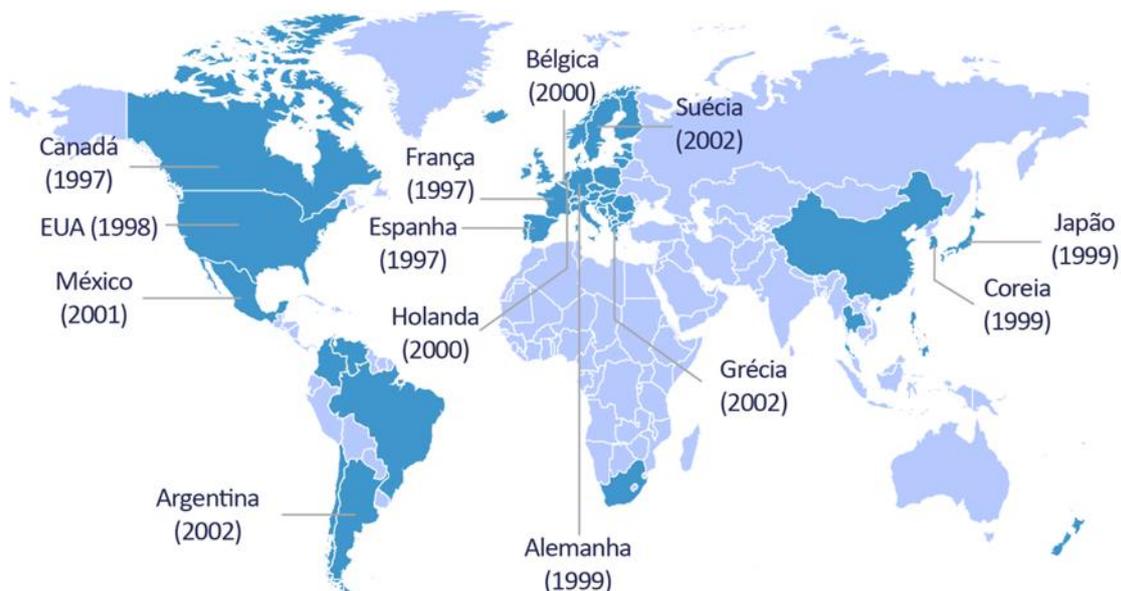


Figura 8 - Ocorrência de PCV2-SD no mundo e ano dos primeiros acontecimentos; Adaptado de Chae, 2004 e Grau-Roma, Fraile & Segalés, 2011.

Inicialmente, a doença comportou-se de modo tipicamente epizootico, disseminando-se quase globalmente num curto período de tempo pelo que, em 2002, poucos eram os países produtores de suínos poupados pela enfermidade. Num primeiro período, entre os anos 1991 e 1997, detetou-se PCV2-SD nos EUA e Canadá. Posteriormente, entre 1995 e 2004, a doença começou a ser descrita na UE e no continente asiático, exibindo um

comportamento epizootico e exercendo um efeito económico muito importante sobre a produção. Entre 2007 e 2008, a América do Norte experienciou uma nova epizootia. Estes dados sugerem que a PCV2-SD poderá alternar entre períodos de apresentação esporádica e epizootica (30).

Em Portugal, o primeiro caso reportado de PCV2-SD data do ano 2000. Apesar de ter sido considerada a principal afeção da indústria de produção de suínos até 2004, regista-se atualmente uma tendência decrescente no que respeita ao aparecimento de novos casos. De facto, o uso generalizado de vacinas contra o PCV2 em explorações afetadas clínica ou subclínicamente pelo vírus, alterará provavelmente o estado sanitário dos efetivos, que passará de períodos de surtos clínicos gravíssimos para infeções subclínicas auto limitantes com surtos ocasionais (28).

E – Taxonomia e morfologia

O PCV1 e o PCV2 são atualmente reconhecidos pelo Comité Internacional de Taxonomia de Vírus (31) como duas espécies distintas dentro do género *Circovírus*. Os circovírus porcinos, membros da família *Circoviridae*, são considerados os mais pequenos vírus com capacidade de replicação autónoma em células de mamíferos. Embora a maioria dos circovírus afete aves, o PCV1 e o PCV2 atingem apenas suínos domésticos e selvagens. Os circovírus são específicos dos hospedeiros ou possuem um espectro relativamente estreito de hospedeiros. Todos os circovírus atualmente conhecidos, exceto o PCV1, estão associados a doenças imunossupressoras ou imunodepressoras acompanhadas de depleção linfóide ou infeção subclínica e persistente (32).

Os pequenos viriões sem envelope do PCV2, de aproximadamente 17 nm de diâmetro, exibem simetria icosaédrica e o ADN viral, envolvido por uma cápside proteica, é constituído por uma cadeia simples (ssADN) de forma circular, covalentemente fechada e ambisenso, como é apresentado na Figura 9.

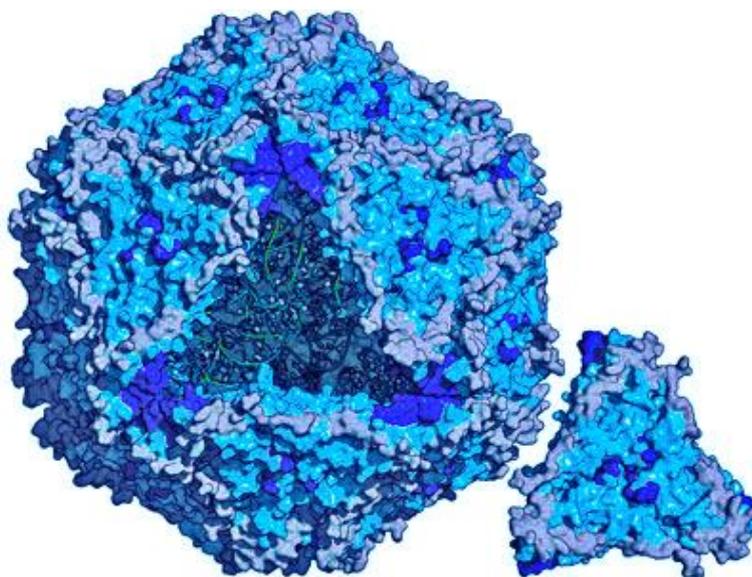


Figura 9 - Estrutura do vírus de PCV2; Adaptado de https://www.3tres3.com/circovirose_porcina/vacunas-y-evolucion-de-pcv2_34457/, setembro 2017.

F – Organização Genómica

Após infeção, o ssADN é convertido num intermediário de cadeia dupla (dsADN), também conhecido como forma replicativa. A região que contém a origem de replicação encontra-se delimitada por duas grelhas de leitura aberta (*open reading frames - ORFs*), ORF1 e ORF2. A ORF1 codifica as proteínas de replicação viral - replicases - Rep e Rep', enquanto a ORF2 codifica a proteína estrutural da cápside - Cap - que contém os epítomos antigénicos imunodominantes (27). Pensa-se que uma terceira ORF(ORF3) possa estar envolvida na codificação de uma proteína não essencial à replicação viral, envolvida em mecanismos de apoptose celular (33), observe-se a Figura 10.

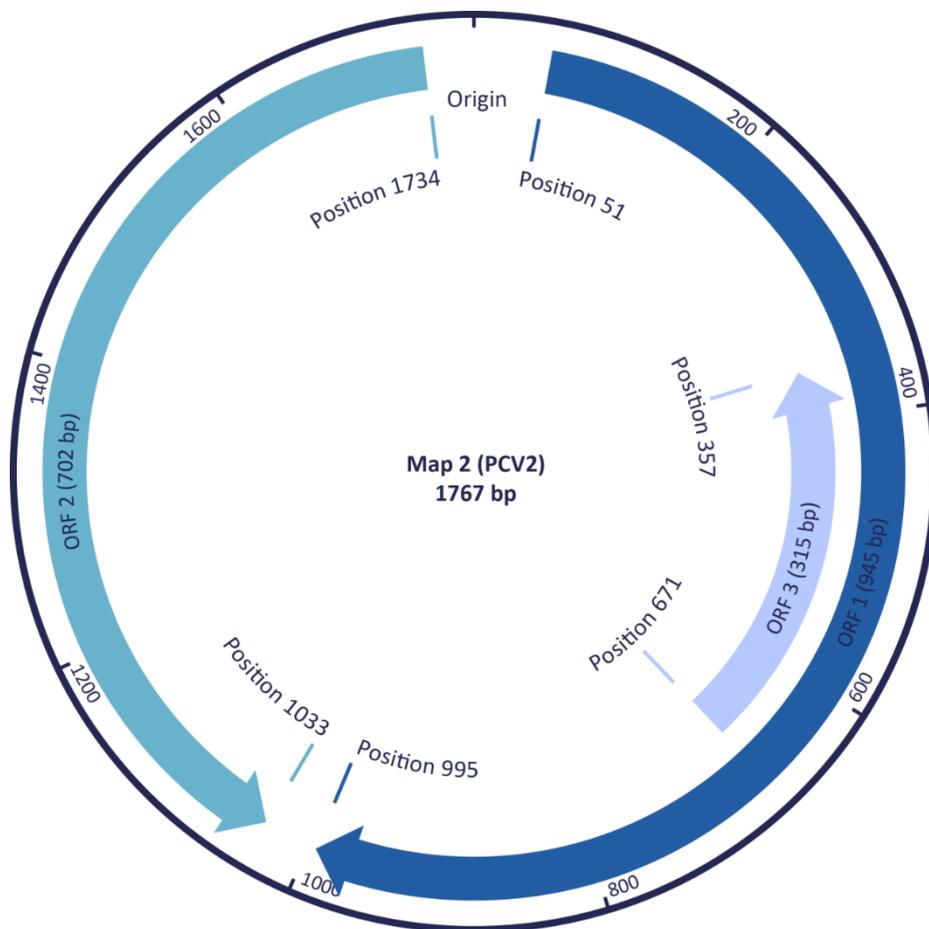


Figura 10 - Mapa genómico do PCV2, adaptado de:
https://www.researchgate.net/figure/262789364_fig1_Genome-maps-of-PCV1-and-PCV2, em novembro 2017.

Apesar de a molécula de ADN viral conter 11 ORFs putativas, só as proteínas codificadas por ORF1 e ORF2 foram identificadas em células infetadas.

A análise das sequências genómicas do PCV1 e do PCV2 revelou a existência de uma maior variação da sequência nucleotídica entre ambas ao nível de ORF2 - 65% de homologia - o que se traduz em diferenças ao nível da cápside proteica e, conseqüentemente, em variações da patogenicidade do agente, dado que modificações ao nível da cápside viral têm implicações ao nível do tropismo celular e nas interações vírus hospedeiro. Já a sequência nucleotídica de ORF1 encontra-se altamente conservada entre PCV1 e PCV2 - 86% de homologia - remetendo para a importância do complexo proteico Rep na sobrevivência destes vírus (34).

G – Variação genética

O PCV2 é atualmente classificado em dois grupos filogenéticos distintos, comumente denominados genótipos 1 e 2 na Europa e PCV2b e PCV2a na América do Norte, respectivamente. Por sua vez, estes encontram-se divididos em vários subgrupos de acordo com as suas sequências de ADN. Vários destes isolados de todo o mundo têm sido sequenciados e analisados, tendo-se demonstrado uma homologia de mais de 95% entre si (23). Vários estudos mundiais têm revelado uma predominância crescente do PCV2b, apontando para uma possível alteração de PCV2a para PCV2b na maioria dos países produtores de suínos, incluindo Portugal (35).

A presença simultânea de vários isolados do mesmo ou de diferentes genótipos num mesmo indivíduo tem sido documentada em amostras de campo, tratando-se de um achado relativamente comum tanto em explorações afetados por PCV2-SD como nas sem manifestação de doença clínica. Ao tentarem estabelecer uma possível correlação entre o genótipo de PCV2 e o estado de saúde dos animais analisados, Grau-Roma *et al.* (2008) observaram que os animais afetados por PCV2-SD continham sempre sequências pertencentes ao genótipo PCV2b, sendo o genótipo PCV2a mais associado a efetivos aparentemente saudáveis. A importância destas observações é desconhecida, embora possa robustecer a teoria que o genótipo PCV2b é, provavelmente, mais patogénico que o genótipo PCV2a. Esta hipótese é reforçada uma vez que a infeção experimental resultou em sinais clínicos típicos de PCV2-SD e lesões mais severas nos suínos infetados com PCV2b, comparativamente aos infetados com PCV2a (36).

H – Patogénese

A patogénese da infeção por PCV2 ainda não foi totalmente elucidada e os mecanismos pelos quais o agente reconhece, adere e penetra nas células encontram-se ainda em estudo. Pensa-se que o vírus utiliza um recetor celular relativamente comum, dado que o antígeno viral é observado numa grande variedade de células. Devido ao reduzido genoma e consequente limitada capacidade de codificação proteica, o ciclo de vida do vírus baseia-se predominantemente na célula hospedeira (37). Assim, uma vez que o PCV2 não codifica para as suas próprias ADN polimerases, necessita de células na fase S do ciclo celular para que consiga completar o seu ciclo infeccioso. Deste modo, assume-se que as células com taxas mitóticas mais elevadas são as que mais eficientemente suportam a replicação do PCV2, permitindo a entrada do genoma viral no núcleo e os subsequentes processos de replicação, transcrição e encapsidação. Esta característica, determinante da sua patogénese, explica a razão para a replicação viral se encontrar maximizada em células em divisão nos tecidos de animais jovens. Similarmente, a replicação do PCV2 é também potenciada durante períodos de imunoestimulação, o que resulta na proliferação de linfócitos nos quais o vírus se pode eventualmente multiplicar (38).

O PCV2 é capaz de infetar células de origem epitelial, endotelial e mieloide, o que explica a sua ampla distribuição nos tecidos de animais infetados. O antígeno e os ácidos nucleicos virais podem ser detetados no citoplasma dos macrófagos e das células dendríticas (CD) que substituem os linfócitos nos folículos dos tecidos linfoides afetados, bem como nos macrófagos alveolares. No entanto, mesmo que o antígeno e o genoma virais possam ser identificados numa grande variedade de tipos celulares, tal observação não implica necessariamente ocorrência de replicação viral, pelo que a aplicação de adequadas técnicas de investigação indica que a replicação do PCV2 processar-se-á principalmente nos linfonodos, pulmões, amígdala e fígado (39). Neste âmbito, os linfócitos B e T constituem importantes populações celulares que suportam o processo replicativo do agente numa fase inicial.

Rosell *et al.* (40), ao caracterizarem a distribuição tecidular e celular do antígeno e genoma virais em animais clinicamente afetados por PCV2-SD após infeção natural, concluíram que a patogénese envolverá a entrada do PCV2 por via oro nasal e que, uma vez no interior do hospedeiro, o vírus infetará primeiro as amígdalas e os linfonodos da cabeça, começando então a replicar-se; finalmente, ocorrerá disseminação sistémica a outros tecidos

linfoides e órgãos parenquimatosos, como o pulmão, o fígado ou o rim. Yu *et al.*(39) observaram resultados semelhantes, especulando que a replicação do PCV2 iniciar-se-á nos linfonodos mais perto do local de infecção, podendo os mesmos desempenhar um papel importante na persistência do vírus no hospedeiro infetado. Uma vez que o PCV2 consegue infectar as células B, é assim facilmente disseminado pelo organismo do hospedeiro através do sistema linfático, como demonstra a Figura 11.

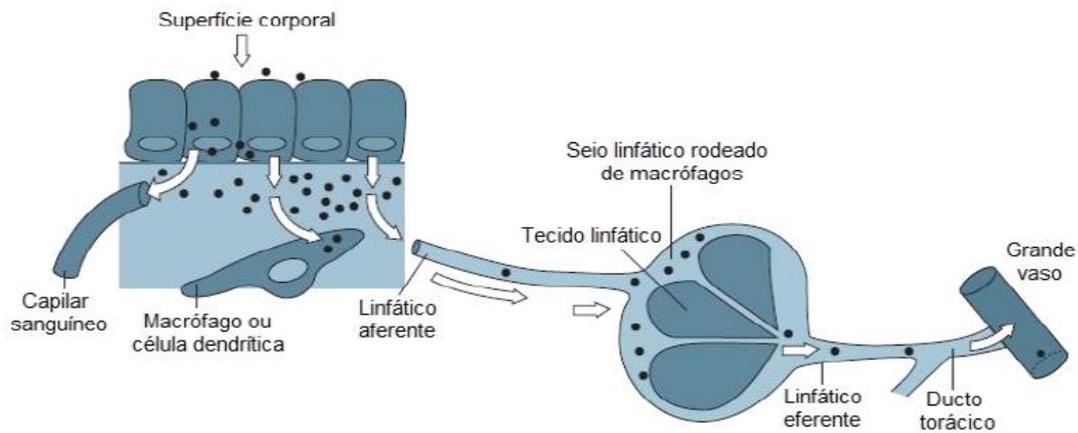


Figura 11 - Invasão epitelial e disseminação linfática da infecção por circovírus, adaptado de MacLachlan & Dubovi, 2011.

A replicação viral iniciar-se-á depois nas células T e nas células mononucleares do sangue periférico (*peripheral blood mononuclear cells - PBMCs*) (39), ocorrendo então distribuição sistêmica.

A PCV2-SD afeta mais comumente suínos entre as 7 e as 16 semanas de idade, entre a fase final de recria e a fase inicial de engorda, o que determina também o momento mais eficaz para se fazer a vacinação.

I – Diagnóstico

O diagnóstico de infecção subclínica implica que, embora o PCV2 seja detetado no sangue e/ou tecidos, a carga viral seja baixa, estando associada a lesões mínimas ou ausentes. Apesar de não se observarem sinais clínicos explícitos, vários estudos indicam que a vacinação contra o PCV2 melhora a eficiência produtiva em cenários de infecção subclínica pelo vírus, pelo que o uso de vacinas comerciais parece constituir um passo fulcral no diagnóstico de infecção subclínica (41).

Uma vez que podem ser diagnosticados casos individuais em efetivos com excelentes desempenhos produtivos, o Consórcio Europeu para a Investigação das PCVD (*European Union Consortium on PCVD Research*) propôs a definição de um diagnóstico de exploração (www.pcvd.eu).

A IHC (análise imuno histoquímica) e a ISH (hibridização in situ), que detetam, respetivamente, antigénio e ácido nucleico virais, são as técnicas mais utilizadas no diagnóstico de PCV2-SD.

É ainda de destacar a PCR, que permite a deteção de ácido nucleico viral e possui a vantagem de poder ser aplicada a uma grande variedade de amostras (soro, excreções e secreções e tecidos). Considerando que as infeções subclínicas são muitíssimo comuns e que a infecção por PCV2 só se manifesta clinicamente sob determinadas condições, os métodos de PCR não quantitativos não devem ser utilizados no diagnóstico de PCV2-SD. Tendo em conta a forte correlação existente entre a quantidade de antigénio e/ou ácido nucleico e a gravidade das lesões histopatológicas, a PCR quantitativa (qPCR) demonstra possuir um valor preditivo da evolução clínica, podendo ser útil a investigadores e clínicos de campo (42). Os testes sorológicos, incluindo IPMA (imunoperoxidase em monocamada de células), imunofluorescência indireta (*indirect fluorescent antibody assay* - IFA) e ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) são maioritariamente utilizados no efetivo, com o objetivo de determinar o momento da infecção ou aferir sobre a vacinação, possuindo reduzido valor diagnóstico.

Presentemente, regista-se uma tendência para a vacinação massiva contra o PCV2, quer em explorações clinicamente afetadas, quer em infetadas subclínicamente, pelo que o diagnóstico laboratorial prévio à vacinação não terá grande interesse. O interesse em estabelecer um diagnóstico laboratorial será maior em situações nas quais: existem sinais clínicos sugestivos de PCV2-SD em suínos vacinados contra o PCV2 e os resultados obtidos após a vacinação contra o PCV2 ficaram aquém do esperado.

J – Vacinação

Dado o carácter multifatorial da PCV2-SD, sempre que surja uma suspeita de doença deve avaliar-se primeiramente a presença de potenciais fatores de risco na exploração, averiguando-se quais deles contribuem mais para a situação.

Uma vez que não se encontram disponíveis no mercado fármacos antivirais de largo espectro, a vacinação, a par de adequadas medidas de higiene, adquire, assim, uma importância vital na prevenção e controlo das infeções virais.

Este sector tem vindo a crescer consistentemente, principalmente devido a novos avanços tecnológicos no desenvolvimento de vacinas, ao aparecimento de resistências aos fármacos ou à emergência de novas doenças. Para além de melhorarem a saúde individual e a do efetivo, bem como os parâmetros produtivos, as vacinas desempenham um papel extremamente importante na Saúde Pública através da redução do uso de fármacos e hormonas e, conseqüentemente, dos seus resíduos na cadeia alimentar humana (43).

Considerando o sector dos animais de produção, regista-se uma tendência crescente no volume de vendas de vacinas de utilização em suínos, esperando-se um crescimento progressivo do mesmo nos próximos anos. De entre as vacinas antivirais para utilização em animais da espécie suína atualmente presentes no mercado, o maior volume de vendas deverá corresponder às vacinas contra o PCV2.

Após vacinação, a proteção dos leitões inicia-se em 2 semanas, mantendo-se, pelo menos, até 22 semanas (44). A indução de uma resposta imunitária ativa contra a proteína da cápside codificada por ORF2 consiste no principal mecanismo imunogénico de proteção conferido pela vacinação. O objetivo primordial é conferir a proteção muito precoce do sistema imunitário do leitão, impedindo que a exposição massiva ao PCV2 lhe provoque uma alteração funcional importante e irreversível.

A utilização de vacinas monodose ou em duas doses é também um ponto de discussão que depende, obviamente, da eficácia do produto e da magnitude do desafio a que o animal é sujeito. Regra geral, os produtos que exigem a inoculação de apenas uma dose são mais populares devido à diminuição do custo de mão de obra, à conveniência e à *compliance*; a principal desvantagem da não aplicação de um *booster* reside na geração de um menor número de células de memória, o que se traduz num período de tempo mais alargado sem contacto com o antígeno viral. Opriessnig *et al.* (45) estudaram a eficácia da aplicação de uma ou duas doses de uma vacina comercial, sujeitando os suínos a um estudo

3 meses após a vacinação. Como esperado, os suínos vacinados com duas doses do mesmo produto comercial exibiram níveis de anticorpos anti-PCV2 mais elevados uma semana após a revacinação. Para além desta, nenhuma outra diferença, em termos de imunidade humoral, foi observada entre os dois protocolos vacinais. Tanto a utilização da vacina em monodose como em duas doses revelou-se eficaz na redução da virémia e das lesões microscópicas associadas ao PCV2, comparativamente a controlos positivos não vacinados. A aplicação de duas doses pode, contudo, revelar-se ligeiramente mais vantajosa quando a pressão do vírus de campo é muito precoce e elevada, quando os níveis de MDA são muito elevados e é necessária uma vacinação precoce (46) ou quando a proteção não é suficiente para cobrir todo o período de engorda. Em situações de *compliance* baixa ou duvidosa, a implementação de um programa vacinal de duas doses também pode ajudar a garantir que mais indivíduos fiquem expostos à mesma quantidade de antigénio vacinal. Ainda assim, assiste-se a uma tendência cada vez mais crescente da aplicação de apenas uma dose vacinal, pelo que os fabricantes se têm empenhado na conceção de vacinas cada vez mais imunogénicas, permitindo um rápido estabelecimento da imunidade com interferência mínima com a imunidade materna, mantendo-se os níveis de proteção durante toda a vida produtiva dos animais.

Idealmente, a vacina contra o PCV2 deve ser administrada quando os anticorpos de origem materna são mínimos e antes de os leitões se infetarem naturalmente.

Neste âmbito, Martelli *et al.* (46) demonstraram o efeito benéfico da vacinação de leitões com 3 semanas de idade com uma monodose em condições de campo, nomeadamente em duas explorações nas quais a PCV2-SD se registava sobretudo na fase de engorda. A vacinação reduziu a taxa de mortalidade global, facto que se deveu a uma diminuição do número de suínos afetados pela doença. Estes resultados permitiram concluir que a probabilidade de um leitão vacinado morrer de PCV2-SD é 12 vezes menor que a de um leitão controlo não vacinado.

Também a morbilidade, contabilizada neste estudo como o número de administrações individuais de antibióticos, foi influenciada pela vacinação tendo-se verificado que, em média, os animais não vacinados receberam mais 30% de injeções de antibiótico comparativamente aos vacinados. Durante o período de infeção, os suínos não vacinados evidenciaram cargas virais mais elevadas no soro, enquanto que nos suínos vacinados a duração da virémia e a carga viral, bem como a sintomatologia clínica associada, foram significativamente menores.

Conseqüentemente, obtiveram-se melhores resultados produtivos nos animais vacinados, refletidos num melhor GMD (ganho médio diário) durante o período de virémia (+70 g/dia) e num maior peso ao abate (+4,5 kg). A utilização do mesmo produto em duas doses ou em monodose em estudos experimentais permitiu reduzir a excreção nasal e fecal do vírus em cerca de 14 vezes e preveniu ou encurtou a virémia. Face a estes resultados, alguns autores sugerem que a vacinação pode não só ser benéfica na redução da carga viral nas excreções e da doença numa base individual, como também numa escala populacional (47).

Ainda que não se tenham registado diferenças entre os dois grupos no que se refere ao peso ao abate, os animais vacinados exibiram maior homogeneidade, para além de um menor tempo de permanência na engorda (-9,4 dias). Ao ponderar estes fatores, considerou-se que os benefícios obtidos geraram um retorno do investimento de aproximadamente 5,6€ por suíno, incluindo o custo da vacina.

A primeira vacina a ser comercializada, com licença temporária em 2004 em França e na Alemanha foi a Circovac® da Merial, para leitões e porcas, utilizando o antigénio PCV2a inativado. A partir de 2006/2007 a licença de comercialização passou a ser definitiva. Em 2007 um surto da doença muito acentuado nos EUA conduziu ao aprofundamento no desenvolvimento de novas vacinas, surgindo em 2008 a Porcilis® PCV (Europa e Ásia), Circumvet® PCV (EUA e Canadá) da MSD *Animal Health* / Intervet em que o antigénio era a proteína ORF2 da cápside de PCV2a expressa em Baculovírus, bem como a Ingelvac CircoFLEX® da Boheringer Ingelheim em 2009. Nos EUA e Canadá foi comercializada a Fosterá™ PCV da Pfizer, resultante da reformulação da Suvaxyn®PCV2 da FortDodge *Animal Health Inc.*, suspensa na Europa desde fevereiro de 2010. Esta última consistia no antigénio quimérico inativado de PCV1-PCV2a.

k – Produção da vacina Porcilis® PCV

Existem essencialmente dois tipos de vacinas, as vacinas vivas modificadas e as vacinas inativadas, como é o caso da vacina Porcilis® PCV utilizada em suínos com o intuito de conferir imunização ativa contra o circovírus porcino do tipo 2, comercializada pela MSD *Animal Health*.

O princípio ativo desta vacina é um produto biotecnológico que consiste em subunidades do antigénio do circovírus porcino do tipo 2 ORF2, ou seja, da cápside do vírus.

O antigénio da vacina é a principal proteína da cápside codificada por um gene específico (*The Open Reading Frame 2, ORF2*) do Circovírus Porcino Tipo 2 (PCV2). Este antigénio é reconhecido como altamente imunogénico.

O desenvolvimento desta vacina da subunidade foi escolhido com base na evidência científica de que a ORF2 é uma proteína imunogénica importante(48). Além disso, a alta produtividade do sistema de expressão de baculovírus foi considerada essencial para a produção comercial de uma vacina de subunidade efetiva. O componente ativo da vacina é a proteína PCV2 ORF2 expressa em células de inseto após inoculação com um baculovírus recombinante contendo o gene ORF2 a partir de uma estirpe de vírus PCV2 proveniente de tecido pulmonar de porco que sofre clinicamente de PMWS. Para apoiar a adequação da inclusão na vacina do ORF2 PCV2 selecionado, foram realizadas experiências usando isolados recentes, imitando condições de campo representativas da maioria dos países europeus.

L – Importância das PCVD na Segurança Alimentar e na Saúde Pública

O potencial impacto das PCVD ao nível da Segurança Alimentar e da Saúde Pública tem vindo a tornar-se um importante assunto de debate (49). A par da preocupação com o bem-estar animal, a segurança alimentar é a principal exigência do consumidor atual. Ao comprometer o sistema imunitário do hospedeiro, o PCV2 conduz ao aparecimento frequente de infeções bacterianas e virais graves, as quais exigem um tratamento mais estratégico por parte do médico veterinário na medida em que, muito frequentemente, as terapêuticas prescritas não funcionam; simultaneamente, os honorários e os custos da medicação aumentam sem resultados palpáveis.

A imunossupressão associada à PCV2-SD pode favorecer a contaminação com agentes patogénicos importantes, como *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter jejuni* ou *Yersinia enterocolitica* (49). Outra preocupação premente refere-se ao aumento do uso de antibióticos, devido às tentativas de controlo de agentes secundários frequentemente associados à PCV2-SD, conduzindo a um potencial aumento na seleção de microrganismos resistentes e à deteção de resíduos de fármacos na carne.

Nesta perspetiva, e tendo em conta o propósito a que nos debruçamos nesta dissertação de mestrado, vamos de seguida analisar a forma como introduzir no mercado o conceito de medicamento genérico, biossimilar e imunológico de uso veterinário, partindo das bases regulamentares e explorando as políticas europeias de incentivo à indústria farmacêutica e à vacinação animal.

Parte III

Políticas e Incentivos para a introdução no mercado de medicamentos Biossimilares Imunológicos de Uso Veterinário

“Availability of veterinary vaccines

Vaccination is one of the most effective tools for preventing animal diseases and for promoting animal health and welfare, safe food production and public health. Despite their importance, there are often challenges to ensuring that suitable veterinary vaccines are available in a timely manner on the European Union (EU) market. The European Medicines Agency (EMA) and its partners in the European medicines regulatory network are implementing an action plan to help increase the availability of veterinary vaccines in the EU”. Ema-Europe-veterinary regulatory.

Tal como a Agência Europeia de Medicamentos reconhece, a vacinação é uma das ferramentas mais eficazes para prevenir doenças em animais, promovendo assim o seu bem-estar, a segurança alimentar para os humanos e melhorando a saúde pública no geral. Contudo, esta agência reconhece ainda que há, por vezes, desafios difíceis de cumprir para conseguir que estejam disponíveis vacinas em tempo útil no mercado da UE.

As vacinas veterinárias desempenham um papel importante na proteção da saúde animal através da prevenção e controlo de doenças epizooticas graves. Elas também têm um impacto na saúde humana, garantindo alimentos seguros e evitando a transmissão de doenças infecciosas a humanos. Por outro lado, podem ser uma ferramenta eficaz para reduzir a necessidade de usar antibióticos em animais, contribuindo assim para a luta contra a resistência antimicrobiana com que o mundo se vem deparando há décadas.

A Estratégia da Rede de Agências de Medicamentos da UE para 2020 identifica o aumento da disponibilidade de medicamentos veterinários como área prioritária de ação da rede europeia de regulamentação de medicamentos.

A estratégia da HMA em relação aos medicamentos veterinários até 2020 será a finalização e subsequente entrada em vigor de um quadro regulamentar revisto. O período abrangido por esta estratégia será, por conseguinte, caracterizado pela rede que se prepara para a legislação revista, continuando a garantir que o quadro jurídico existente seja utilizado o mais eficazmente possível no período anterior à entrada em vigor da nova legislação.

Fica claro que, embora já exista uma legislação Europeia no que diz respeito a medicamentos imunológicos veterinários, esta não está a ser suficientemente implementada no que concerne à entrada no mercado destes produtos sobretudo devido à desarticulação legislativa e à falta de celeridade dos processos. Em consequência, as vacinas já aprovadas nem sempre são suficientes para cobrir as necessidades atuais, tanto em número de lotes como em diversidade de produtos para doenças emergentes e outras já instaladas.

Estando alerta para estas necessidades, a EMA prepara uma legislação mais adequada para entrar em vigor até 2020, esperando-se uma maior abertura à introdução de medicamentos veterinários imunológicos no mercado (50).

Neste sentido, entendemos que há um incentivo de cooperação entre estas entidades europeias e a indústria farmacêutica para que os MUV atinjam o mercado atempadamente.

Atualmente, de acordo com o D.L. n.º 148/2008, existe, no âmbito da EMA, um grupo de coordenação (CMDV) composto por um representante de cada estado membro, que examina todas as questões relativas à AIM de um medicamento veterinário em dois ou mais Estados membros, de acordo com os procedimentos de reconhecimento mútuo (PRM) ou descentralizado (PD).

A nível nacional, a AIM depende da autorização do Diretor-geral de Veterinária, representante máximo da Direção Geral de Alimentação e Veterinária sob tutela do Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas, depois de ouvido o GAMV, grupo de avaliação de medicamentos veterinários.

A AIM só pode ser concedida aos requerentes estabelecidos no Espaço Económico Europeu (EEE), ter autorização de fabrico válida em Portugal e, caso o medicamento não seja produzido em Portugal, tem de haver certidão comprovativa de que o fabricante está autorizado a produzir de acordo com as Boas Práticas de Fabrico (BPF) Europeias.

No caso da aprovação de medicamentos genéricos, de acordo com o artigo 6º do mesmo D.L. “é permitida a aprovação de um RCMV idêntico ao do medicamento veterinário de referência, sem prejuízo de não ser permitida a divulgação, por qualquer forma, das partes do RCMV do medicamento veterinário que se refiram às indicações ou à dosagem que ainda se encontram protegidas por direito das patentes ou de propriedade industrial na altura da comercialização do medicamento veterinário genérico.”

Quando se trata de um medicamento imunológico, de acordo com o artigo 12º do referido D.L. “a decisão da AIM relativa aos medicamentos veterinários imunológicos é

comunicada ao Laboratório Oficial de Controlo de Medicamentos Veterinários Imunológicos LOCMVI.”

No artigo 13º, ponto I alínea h), refere -se que o medicamento para o qual se pede a AIM pode ser recusado se “a doença em relação à qual o medicamento veterinário imunológico é suposto conferir imunidade é praticamente inexistente em território nacional.” No mesmo artigo, no ponto 2 “o disposto na alínea h) do número anterior não prejudica a aplicação de legislação comunitária específica relativa à utilização de medicamentos veterinários imunológicos para controlo e erradicação de certas doenças nos animais.”

No caso concreto que estamos a abordar, a doença da circovirose suína, é das doenças mais prevalentes e amplamente difundidas a nível pecuário, não constando, contudo, de um plano de erradicação nacional, como por exemplo o PCEDA – Plano de Controlo e Erradicação da Doença de Ausgesky.

Em relação às explorações animais, salvo se a doença estiver ao abrigo de um protocolo de vacinação obrigatório definido pela DGAV, cada exploração elabora o seu protocolo vacinal estabelecido pelo médico veterinário.

Seria de grande interesse, no âmbito das políticas e incentivos que abordamos, colaborar com as entidades competentes para delinear um plano estratégico de vacinação nacional, enunciando as doenças mais prevalentes nas diferentes espécies animais e com carácter de perigo para a saúde pública, de forma a uniformizar os critérios vacinais.

Com base nessa análise e tendo em conta a salvaguarda da saúde pública, deveriam ser definidos incentivos por parte das instituições governamentais às explorações animais, para que a vacinação de carácter obrigatório abrangesse mais doenças, nomeadamente a circovirose.

Deveriam também ser definidos incentivos por parte das instituições governamentais à indústria farmacêutica de forma a financiar a investigação e desenvolvimento de novos produtos vacinais e facilitar a introdução de genéricos e biossimilares dos produtos já existentes de forma a cobrir totalmente a necessidade de vacinação a nível nacional.

Análise Crítica e Conclusão

Pretendia-se com esta dissertação analisar o mercado dos medicamentos de uso veterinário fazendo um paralelismo com os medicamentos de uso humano pois a nível regulamentar e dos requisitos a que devem obedecer para entrar no mercado são muito semelhantes.

Os medicamentos de uso veterinário, especialmente nos animais de produção, são um recurso crucial para a salvaguarda da saúde pública. Ao fazer a análise de mercado, constatámos a inexistência de medicamentos biossimilares neste segmento. Estipularam-se as classes terapêuticas e as espécies animais que representavam maiores consumos de medicamentos para fundamentar a introdução no mercado de medicamentos biossimilares de uso veterinário neste setor.

Aliando os conhecimentos da biotecnologia e aplicando as disposições legais em vigor, abordámos a vacinação em animais da espécie suína numa doença muito prevalente, a circovirose, para a qual existem várias vacinas no mercado cujas patentes estão em vias de expirar a partir deste ano, constituindo assim uma oportunidade para a entrada no mercado de um medicamento similar imunológico.

Nesta perspetiva, este trabalho vem valorizar a introdução no mercado de medicamentos biossimilares para que esta seja uma realidade, pois, embora exista um enquadramento regulamentar europeu com transposição para Portugal que contempla este tipo de medicamentos, eles ainda não estão disponíveis. Para que o acesso a estes medicamentos represente uma mais valia económica para as explorações pecuárias e para todos os intervenientes da cadeia do medicamento veterinário há que percorrer um caminho ainda não trilhado.

Apostando no desenvolvimento do mercado dos genéricos e biossimilares, na medida em que contribuem para a redução da despesa com medicamentos que apresentam a mesma qualidade, segurança e eficácia terapêutica dos medicamentos de referência já existentes no mercado, teremos medicamentos cujas substâncias ativas oferecem maior garantia de efetividade e permitem um melhor conhecimento do respetivo perfil de segurança. Note-se que, em relação a medicamentos genéricos e medicamentos biossimilares há que fazer uma distinção pertinente, especialmente tendo em conta o seu processo de fabrico. A Agência Europeia do Medicamento define um biossimilar como um medicamento biológico que contém a versão da substância ativa de um outro biológico já aprovado e demonstra

similaridade ao medicamento de referência em termos de qualidade, estrutura molecular, atividade biológica, segurança e eficácia com base num princípio compreensivo de comparabilidade (51). Se num medicamento genérico a mesma composição qualitativa e quantitativa em substância ativa, a mesma forma farmacêutica do medicamento químico que lhe deu origem é exigida para a demonstração de bioequivalência e biodisponibilidade, para um medicamento biossimilar essa demonstração é muito complexa. Os medicamentos biossimilares, devido principalmente ao processo de fabrico, mas também devido às matérias primas utilizadas, às características moleculares e aos mecanismos de ação terapêutica, têm de apresentar requisitos consistentes no domínio da segurança e eficácia para serem introduzidos no mercado. Essa demonstração torna-se muito morosa e onerosa para os requerentes da indústria farmacêutica, o que desencoraja o investimento no desenvolvimento destes medicamentos. Nesta perspetiva, este trabalho vem dar fundamento à necessidade de implementação de medidas regulamentares efetivas, alteradas face às existentes, de forma a incentivar essa indústria para introdução de biossimilares no mercado dos medicamentos de uso veterinário.

Essa introdução representaria vantagens não só para as explorações, como também para todos os intervenientes no ciclo do medicamento veterinário, uma vez que podem comercializar medicamentos de qualidade comprovada, a um preço inferior, tendo um papel crucial na acessibilidade ao medicamento, na implementação terapêutica, sobretudo de protocolos vacinais que constituam uma salvaguarda da saúde animal e, conseqüentemente da saúde humana.

Nesta ótica, o desenvolvimento de medicamentos biossimilares imunológicos contribuiria para a redução da utilização de antibióticos em animais, pelo uso adequado e atempado destes medicamentos veterinários imunológicos, para benefício de todos.

Como perspetiva futura, podemos apontar a implementação de medidas regulamentares revistas que possibilitem o desenvolvimento de mercado no segmento dos medicamentos biossimilares de uso veterinário. como um caminho a percorrer, tanto a nível nacional como comunitário, uma vez que as necessidades destes medicamentos são reconhecidas pela União Europeia e porque já se trabalha para colmatar essas necessidades tendo como horizonte 2020.

Bibliografia

1. ALMEIDA, P.R. - As duas últimas décadas do século XX: fim do socialismo e retomada da globalização. In: SARAIVA, J.F.S. (Org.). História das relações internacionais contemporâneas: da sociedade internacional do século XIX à era da globalização. São Paulo: Saraiva, 2006. p. 253-316.
2. ACHILLADELIS, B.; ANTONAKIS, A.; CINES, M. - The dynamics of technological innovation: The case of the chemical industry. *Research Policy*, n. 19, p. 1-34, 1990.
3. QUEIROZ, S.; GONZÁLES, A.J.V. - Mudanças recentes na estrutura produtiva da indústria farmacêutica. In: NEGRI, B.; DI GIOVANNI, G. (Orgs.). Brasil: radiografia da saúde. Campinas: Unicamp, 2001. p. 123-155.
4. MAGALHÃES, J.L.; BOECHAT, N.; ANTUNES, A.M.S. - A indústria farmacêutica: políticas do Brasil no setor e o caso do laboratório público Farmanguinhos. In: ANTUNES, A.M.S.; MAGALHÃES, J.L. (Orgs.). - Oportunidades em medicamentos genéricos: a indústria farmacêutica brasileira. Rio de Janeiro: Interciência, 2008. p. 1-25.
5. ACHILLADELIS, B.; ANTONAKIS, A. - The dynamics of technological innovation: the case of the pharmaceutical industry. *Research Policy*, n. 30, p. 535-588, 2001. [consulta do artigo a 15/11/17]. Disponível na Internet em: https://europa.eu/european-union/about-eu/history_pt.
6. Drone D., Williams B., Kuman D. – Animal Health: Strategy Playbook for an Evolving Industry. US, 2015. [consulta do artigo a 15/11/17]. Disponível na Internet em: <https://www.pwc.com/us/en/health-industries/our-perspective/assets/pwc-animal-health-strategy-playbook.pdf>.
7. Dylst P., Simoens S.; Generic medicine pricing policies in Europe: current status and impact. *Pharmaceuticals*, 3: 471-81, 2010; Simoens, S., De Coster, S.; Sustaining generic medicines markets in Europe. Leuven: Katholieke Universiteit Leuven, 2006. Disponível na Internet em:
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_MEDICAMENTOS_GENERICOS/#P4. [Consulta do artigo a 15/11/17].
8. INFARMED, I.P. - Gabinete de Estudos e Projetos do INFARMED, IP. /Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos no Ambulatório do SNS - Março 2015.

Disponível na Internet em: <http://www.apogen.pt/quotas-de-mercado.php> [consulta do artigo a 15/11/17].

9. Arreigoso V.L.; Governo pode poupar 100 milhões de euros até 2020 em genéricos topo de gama – *Jornal Expresso, Sociedade*, 24/5/2017. Disponível na Internet em:

<http://expresso.sapo.pt/sociedade/2017-05-24-Governo-pode-poupar-100-milhoes-ate-2020-em-genericos-topo-de-gama> [consulta do artigo a 27/09/17].

10. Ministério da Saúde; Compromisso para a sustentabilidade e o desenvolvimento do Serviço Nacional de Saúde 2016/2018; Lisboa, 6 de fevereiro de 2016. Disponível na Internet em:

https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/03/Compromisso_Sustentabilidade_Desenvolvimento_SNS_25.02.2016_versa%CC%83o-final_I.pdf [consulta do artigo em 27/09/17].

11. Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica, Apifarma Publicações 2015, P. 61. Disponível na Internet em:

<http://www.apifarma.pt/publicacoes/ifnumeros/Documents/IF%20em%20N%C3%BAmeros%202015.pdf> [consulta do artigo a 15/11/17].

12. Generic Animal Drug Alliance, Facts & Figures 2009. Disponível na Internet em: <https://www.gadaonline.org/animalgenerics/facts.cfm> [consulta do artigo a 15/11/17].

13. Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica, Apifarma Publicações P. 60. Disponível na Internet em: <http://www.apifarma.pt/publicacoes/ifnumeros/Paginas/IF.aspx> [consulta do artigo a 15/11/17].

14. DL n.º 148/2008 de 29/6.

15. DL n.º 314/2009 de 28/10.

16. US Food & Drug Administration, Animal & Veterinary, Development & Approval Process, Atualizado a 2/1/2017. Disponível na Internet em: <https://www.fda.gov/> [consulta do artigo a 17/11/17].

17. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products, VICH. Disponível na Internet em: <http://www.vichsec.org/what-is-vich.html> [consulta do artigo a 25/11/17].

18. Weintraub A. – The top 10 animal health companies of 2015, Fiercepharma special report, 18/07/2016. Disponível na internet em: <https://www.fiercepharma.com/special-report/top-animal-health-companies-2015>. [consulta a 25/11/17].

19. CHAE C. (2005). A review of porcine circovirus 2-associated syndromes and diseases. *The Veterinary Journal*, 169, 326-336.

20. ALLAN G.M. et al. (1995). Pathogenesis of porcine circovirus: experimental infections of colostrum deprived piglets and examination of pig fetal material. *Veterinary Microbiology*, 44, 49-64.
21. HARDING J. (2008) Western College of Veterinary Medicine, University of Saskatchewan, Canada. PCVD - Historical perspective and successful control. In *Proceedings of the Boehringer Ingelheim Satellite Symposium IPVS, 24 June, Durban, South Africa*, pp. 6-9. Disponível na Internet em: www.bivkorea.com/proceedings/Harding.pdf [consulta do artigo a 25/11/17].
22. TODD D. (2004). Avian circovirus diseases: lessons for the study of PMWS. *Veterinary Microbiology*, 98, 169-174.
23. TRIBLE B.R. & ROWLAND R.R.R. (2012). Genetic variation of porcine circovirus type 2 (PCV2) and its relevance to vaccination, pathogenesis and diagnosis. *Virus Research*, 164 (1-2), 68-77.
24. SEGALÉS J. (2008) professor at the Universitat Autònoma de Barcelona and researcher at the Centre de Recerca en Sanitat Animal (CRESA) (research centre for animal health). *Circovirus - history and controversy of disease*. Disponível na Internet em: https://www.pig333.com/circovirosis/history-and-controversy-of-disease_73/ [consulta do artigo a 25/11/17].
25. OPRIESSNIG T., MENG X.J. & HALBUR P.G. (2007). Porcine circovirus type 2-associated disease: update on current terminology, clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and intervention strategies. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 19, 591-615. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998548> [consulta do artigo a 25/11/2017].
26. JACOBSEN B., Krueger L. et al. (2009). Retrospective study on the occurrence of porcine circovirus 2 infection and associated entities in Northern Germany. *Veterinary Microbiology*, 138, 27-33. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19268497> [consulta do artigo a 25/11/2017].
27. GILLESPIE J. et al.(2009). Porcine circovirus type 2 and porcine circovirus-associated disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1151-1163. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19780932> [consulta do artigo a 25/11/17].
28. SEGALÉS J. (2012). Porcine circovirus type 2 (PCV2) infections: clinical signs, pathology and laboratory diagnosis. *Virus Research*, 164, 10-19. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056845> [consulta do artigo a 25/11/17].

29. ROSE N. et al. (2012). Epidemiology and transmission of porcine circovirus type 2 (PCV2). *Virus Research*, 164(1-2), 78-89. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22178804> [consulta do artigo a 25/11/17].
30. LÓPEZ-SORIA S., GRAU-ROMA L. & SEGALÉS J. (2008). Epidemiología de la circovirosis porcina. *Suis*, 49, 14-23. Disponível na Internet em: <https://pt.scribd.com/document/226917381/Epidemiologia-de-La-Circovirosis-Porcina> [consulta do artigo a 25/11/17].
31. International Committee on Taxonomy of Viruses, 2017. Disponível na Internet em: <https://talk.ictvonline.org/>. Consulta em setembro de 2017.
32. FAUREZ F. et al (2009). Replication of porcine circoviruses. *Virology Journal*, 6:60. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450240> [consulta do artigo a 25/11/17].
33. LIN W. et al. (2011). The porcine circovirus type 2 nonstructural protein ORF3 induces apoptosis in porcine peripheral blood mononuclear cells. *The Open Virology Journal*, 5, 148-153. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249664/>. Consulta do artigo a 25/11/17.
34. MEERTS P. et al. (2005). Correlation between type of adaptative response against porcine circovirus type 2 and level of virus replication. *Viral Immunology*, 18, 333-341. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16035945>. Consulta do artigo a 25/11/17.
35. HENRIQUES A.M. et al. (2011). Molecular study of porcine circovirus type 2 circulating in Portugal. *Infection, Genetics and Evolution*, 11, 2162-2172. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21925289> . Consulta do artigo a 25/11/17.
36. CHEUNG A., et al. (2007). Comparison of the pathogenicity of porcine circovirus type 2 group 1 and group 2 isolates. In *Proceedings of the 5th International Symposium on Emerging and Re-Emerging Pig Diseases, 24-27 June, Krakow, Poland*, p. 273. Disponível na Internet em: http://www.ars.usda.gov/research/publications/publications.htm?seq_no_115=208757. Consulta de artigo a 25/11/17.
37. FINSTERBUSCH T. & MANKERTZ A. (2009). Porcine circoviruses - small but powerful. *Virus Research*, 143, 177-183. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19647885>. Consulta do artigo a 26/11/17.

38. PARRISCH C.R. (2011). Circoviridae. In N.J. MacLachlan & E.J. Dubovi (Eds.), *Fenner's Veterinary Virology* (4th ed.).(pp. 237-242). London: Elsevier. Disponível em: <https://www.elsevier.com/books/fenners-veterinary-virology/maclachlan/978-0-12-375158-4> Consulta a 26/11/17.
39. YU S., et al. (2007). Porcine circovirus type 2 (PCV2) distribution and replication in tissues and immune cells in early infected pigs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 115, 261-272. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17175030>. Consulta do artigo a 26/11/17.
40. ROSELL C., et al. (1999). Pathological, immunohistochemical, and in-situ hybridization studies of natural cases of postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in pigs. *Journal of Comparative Pathology*, 120, 59-78. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10098016>. Consulta do artigo a 26/11/17.
41. SEGALÉS J. (2012). Porcine circovirus type 2 (PCV2) infections: clinical signs, pathology and laboratory diagnosis. *Virus Research*, 164, 10-19. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056845>. Consulta do artigo a 26/11/17.
42. OPRIESSNIG T., MENG X.J. & HALBUR P.G. (2007). Porcine circovirus type 2-associated disease: update on current terminology, clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and intervention strategies. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 19, 591-615. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998548>. Consulta do artigo a 26/11/17.
43. MEEUSEN E.N.T., et al. (2007). Current status of veterinary vaccines. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(3), 489-510. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630337>. Consulta do artigo a 26/11/17.
44. European Medicines Agency. Disponível na Internet em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/000135/WC500061523.pdf . Consulta do artigo a 26/11/17.
45. OPRIESSNIG T., et al. (2009c). Comparison of efficacy of commercial one dose and two dose PCV2 vaccines using a mixed PRRSV-PCV2-SIV clinical infection model 2-3 months post vaccination. *Vaccine*, 27, 1002-1007. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100807>. Consulta do artigo em 26/11/17.
46. MARTELLI P., et al. (2011). One dose of a porcine circovirus 2 subunit vaccine induces humoral and cell-mediated immunity and protects against porcine circovirus

associated disease under field conditions. *Veterinary Microbiology*, 149, 339-351. Disponível na Internet em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21216540>. Consulta do artigo a 26/11/17.

47. FORT M., et al. (2008). Porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccination of conventional pigs prevents viremia against PCV2 isolates of different genotypes and geographic origins. *Vaccine*, 26, 1063-1071. Disponível na Internet em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18237827>. Consulta do artigo a 26/11/17.

48. European Medicines Agency, Veterinary Regulatory, Scientific Discussion, Porcilis PCV, Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 21/07/2013. Disponível na Internet em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/veterinary/000135/WC500061520.pdf . Consulta do artigo a 25/11/17.

49. TUCKER A.W. & DONADEU M. (2006). . *Porcine multi-systemic wasting syndrome (PMWS): a review. The Pig Journal*, abril 2006. Disponível na Internet em: <http://www.thepigsite.com/pigjournal/articles/1630/porcine-multisystemic-wasting-syndrome-pmws-a-review/> . Consulta do artigo a 26/11/17.

50. European Medicines Regulatory Network Strategy 2020. Disponível na Internet em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001651.jsp&mid=WC0b01ac0580a9e34e. Consulta do artigo a 2/2/18.

51. European Medicines Agency. Questions and answers on Biosimilar medicines.

Disponível na Internet em:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp. Consulta do artigo a 4/2/2018.

Anexo I

FORMULÁRIO DO PEDIDO DE AIM PARA MV

RESUMO DO PROCESSO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO (AIM)



FORMULÁRIO DO PEDIDO: INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS

O formulário do pedido deve ser utilizado para pedidos de Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos Veterinários, submetidos (a) à Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos por procedimento centralizado ou (b) a um Estado Membro (incluindo a Islândia, o Liechtenstein e a Noruega) por procedimento de reconhecimento mútuo ou descentralizado ou por procedimento nacional.

O formulário do pedido deve normalmente ser submetido separadamente para cada dosagem e forma farmacêutica. No procedimento centralizado, é aceite um formulário de pedido combinado (**sempre que adequado, deve ser apresentada sequencialmente a informação sobre cada dosagem e forma farmacêutica**).

DECLARAÇÃO E ASSINATURA

Nome do medicamento

(nome de fantasia):

Dosagem(ns):

Forma farmacêutica:

Substância(s) Activa(s):

Requerente:

Pessoa autorizada para

contacto*, em

representação do requerente :

Confirma-se que toda a documentação existente e que é relevante para a qualidade, segurança e eficácia do medicamento veterinário foi apresentada adequadamente no processo de AIM.

Confirma-se que a taxa foi paga de acordo com a legislação nacional/comunitária**.

Pelo requerente,

Assinatura(s)

NOME*

Função

Local

data (aaaa-mm-dd)

* Nota: Anexar a carta de autorização para contacto/assinatura em representação do requerente da A.I.M. (Anexo 5.4)

** Nota: Anexar comprovativo do pagamento da taxa no Anexo 5.1, se aplicável (ver informação sobre o pagamento da taxa no capítulo 7 do Volume 6A do Notice to Applicants)

ÍNDICE

DECLARAÇÃO E ASSINATURA

1. TIPO DE PEDIDO

1.1 Este pedido refere-se a:

1.2 Alteração de valor equivalente a nova AIM, conforme o anexo II dos Regulamentos (CE) N°1084/2003 ou N°1085/2003 da Comissão.

1.3 Este pedido é submetido de acordo a Directiva 2001/82/CE¹ ou Regulamento 726/2004

1.4 Limite Máximo de Resíduos (LMR's- apenas para animais produtores de alimentos)

1.5 É pedida a consideração deste pedido ao abrigo do Artigo 26(3) da Directiva 2001/82/CE ou Artigo 39(7), Artigo 39(8) do Regulamento (CE) N°726/2004

2 CARACTERIZAÇÃO DO PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

2.1 Nome(s) do medicamento veterinário e classificação ATC Vet

2.2 Dosagem, forma farmacêutica, via de administração, acondicionamento primário e dimensão de embalagens

2.3 Classificação quanto à dispensa ao público

2.4 Titular da AIM / Pessoa(s) para contacto / Empresa

2.5 Fabricante(s)

2.6 Composição qualitativa e quantitativa

3. ACONSELHAMENTO CIENTÍFICO

4. OUTROS PEDIDOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5. DOCUMENTOS EM ANEXO