



João Pedro Silva Ribeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “The Regulatory World of Generic Medicines and Patents” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Alexandra Albuquerque, da Dra. Marta Marcelino, e do Professor Doutor João José Sousa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

João Pedro Silva Ribeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “The Regulatory World of Generic Medicines and Patents” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Alexandra Albuquerque, da Dra. Marta Marcelino, e do Professor Doutor João José Sousa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, João Pedro Silva Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011150061, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*The Regulatory World of Generic Medicines and Patents*” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 17 de julho de 2017.



(João Pedro Silva Ribeiro)

“I seem to have been only like a boy playing on the seashore, and diverting myself in now and then finding a smoother pebble or a prettier shell than ordinary, whilst the great ocean of truth lay all undiscovered before me.”

Isaac Newton

Os meus mais sinceros agradecimentos,

Ao INFARMED, I.P. e incrível equipa da Direção de Avaliação de Medicamentos, por ter despoletado em mim a vocação farmacêutica, assim como à Farmácia Bairro S. Miguel por poder vivenciar o valor do Farmacêutico e da proximidade com o utente em ambiente comunitário.

Ao Prof. Dr. João José Sousa, por me ter vindo a apoiar ao longo de um ano de trabalho, não podendo ter melhor orientador que me pudesse ajudar, motivar e encaminhar, pela vasta área Regulamentar do Medicamento que tanto nos significa.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelos conhecimentos e oportunidades que me concedeu ao longo dos últimos seis anos, proporcionando-me um percurso académico sem igual.

Aos meus amigos, que ao meu lado percorreram este caminho inesquecível.

Aos meus pais e irmã, por serem a minha base de apoio incondicional.

A Coimbra, para sempre no meu coração.

A todos, um obrigado do fundo do ser.

Índice Geral

Parte I – Relatório de Estágio Curricular – Farmácia Bairro S. Miguel

Lista de Abreviaturas	10
I. Introdução	11
2. Equipa Farmácia Bairro S. Miguel	11
3. Análise SWOT	12
3.1 Pontos Fortes (Strengths)	12
I. Equipa Técnica	12
II. Localização e população abrangida	13
III. Aprovisionamento e gestão de stocks	13
IV. Atendimento e dispensa de medicamentos.....	14
V. Preparações extemporâneas.....	15
VI. Prestação de serviços.....	16
3.2 Pontos Fracos (Weaknesses)	16
I. Aconselhamento ao utente.....	16
II. Acompanhamento farmacoterapêutico	17
3.3 Oportunidades (Opportunities)	17
I. Formações	17
II. Reuniões com Delegados de Informação Médica.....	18
3.4 Ameaças (Threats)	18
I. Confiança variável do utente.....	18
II. Ameaças ao sector farmacêutico	19
4. Considerações Finais	20
5. Referências Bibliográficas	21
6. Anexo	22

Lista de Abreviaturas	24
I. Introdução	25
2. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.	26
2.1 Fundação e Atribuições.....	26
2.2 Direção de Avaliação de Medicamentos.....	26
3. Análise SWOT	27
3.1 Pontos Fortes (Strengths)	27
I. Formação inicial e apoio constante.....	27
II. Desenvolvimento de competências e diversidade de tarefas	28
III. Desenvolvimento de conhecimentos na área Regulamentar	29
IV. Contato diário com a Indústria Farmacêutica	30
V. Autonomia, responsabilidade e confiança.....	30
VI. Duração do estágio.....	30
3.2 Pontos Fracos (Weaknesses)	30
I. Limitações em recursos humanos e tecnológicos	30
3.3 Oportunidades (Opportunities)	31
I. Assistir a uma reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos	31
II. Aprender com profissionais experientes na área regulamentar	31
III. Participar no projeto KAIZEN	31
3.4 Ameaças (Threats)	32
I. Formação do Farmacêutico	32
II. Competitividade no mercado farmacêutico	32
4. Considerações Finais	33
5. Referências Bibliográficas	34
6. Anexos	35

Parte III – The Regulatory World of Generic Medicines and Patents

List of Figures	8
List of Tables	8
List of Abbreviations	41
Glossary	42
Resumo	43
Abstract	44
1. Introduction	45
2. Generic Medicines and Marketing Authorization Introduction	46
2.1 Pharmaceutical Legislation – Generics	46
2.1.1 Definition – In the European Union.....	46
2.1.2 Definition – In Portugal.....	46
2.1.3 History of Pharmaceutical Regulation.....	47
2.1.4 Revision and Evolution of Portuguese Legislation.....	48
2.2 Pharmaceutical Legislation – Marketing Authorization Introduction	50
2.2.1 Marketing Authorization Procedures.....	50
2.2.2 Procedure Submission Dossier – <i>Common Technical Document</i>	51
2.2.3 Investigation of Bioequivalence.....	52
2.3 Generic Medicines Cost	53
2.4 Generic Medicines Market – Growth & Market Share	56
2.4.1 Portuguese Market.....	56
2.4.2 European Market.....	58
3. Intellectual Property, Patents and Exclusivity	60
3.1 Definition and applications: Intellectual Property	60
3.2 Definition and applications: Patents	61
3.3 European Regulatory Environment	62
3.3.1 Data Exclusivity and Market Protection.....	62
3.3.2 Bolar Exemption.....	64
3.3.3 Sunset Clause.....	64
4. Industrial Strategies & Techniques – Pharmaceutical Brand Defense	65
4.1 Industrial Monopoly Power	65
4.2 Pharmaceutical Strategic Defense	65
4.2.1 Lifecycle Management Planning – R&D Solutions.....	66
4.2.2 Lifecycle Management Planning – Business Development Solutions.....	67

4.3 Price and Patent Linkage	69
5. Future Perspectives – Market Expansion Overview	71
6. Conclusion – The Right to Health	74
7. References	75
8. Annexes	80

List of Figures

Figure 1 – History of Pharmaceutical Regulations – Timeline of significant legislations until the 21 st Century.....	48
Figure 2 – Schematic of the Research & Development process.....	55
Figure 3 – Left: Portuguese generic medicines market share evolution from 2000 until 2010; Right: Portuguese generic medicines market growth rate from 2000 until 2010.....	56
Figure 4 – Portuguese generic medicines market share evolution between 2010 and 2016.....	57
Figure 5 – Price reduction and number of treatment days.....	58
Figure 6 – Evolution of volume, price, and treatment cost in seven therapy areas.....	58
Figure 7 – Share of generics in the total OECD member countries pharmaceutical market in 2013...	59
Figure 8 – Lifecycle of an innovator product.....	62
Figure 9 – European Union data exclusivity 8+2(+1) formula for all Marketing Authorization Applications.....	63
Figure 10 – Strategic defense options against generic medicines.....	66
Figure 11 – Left: <i>Claritin/Clarinet</i> sales, 1999 – 2004; Right: <i>Prisolec/Nexium</i> sales, 1999 – 2004.....	67
Figure 12 – Categorization decision-tree of patent settlement agreements.....	68
Figure 13 – Effects of patent linkage on generic launching.....	70
Figure 14 – Ageing population projections for 2010 – 2070 for the European Union.....	71
Figure 15 – Worldwide total prescription medicines sales, from 2008 until 2022.....	72
Figure 16 – Worldwide sales at risk from patent expiration, from 2010 until 2022.....	73
Figure 17 – Left: Downward and upward spiral of patient compliance; Right: Pharmaceutical Industry polarization.....	73

List of Tables

Table 1 – Generic medicines related legislation measures applied chronologically.....	48
Table 2 – Research & Development process description in 10 steps.....	54
Table 3 – Methods for setting reference prices in European countries.....	69

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Bairro São Miguel



Estágio orientado pela Dr.ª Alexandra Albuquerque, no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Lista de Abreviaturas

DCI	Denominação Comum Internacional
CNP	Código Nacional de Produto
EC	Estágio Curricular
FBSM	Farmácia Bairro São Miguel
FEUC	Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa exclusiva em farmácia
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
OTC	<i>Over-the-Counter</i>
PA	Princípio Ativo
PVP	Preço de Venda ao Público
SA	Substância Ativa
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	Pontos Fortes (<i>Strengths</i>), Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>), Oportunidades (<i>Opportunities</i>), Ameaças (<i>Threats</i>)

I. Introdução

Contemplado no plano de estudo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), consta o estágio curricular (EC) em Farmácia Comunitária. Este apresenta como principal objetivo, a criação do elo de ligação entre os conhecimentos técnico-científicos adquiridos no decorrer do percurso académico com a realidade diária de uma farmácia portuguesa. Este também irá permitir um enriquecimento profissional essencial, ao realizar o primeiro contato com o mercado de trabalho, adquirindo aptidões humanas, sociais e éticas mais afinadas.¹

Sendo o farmacêutico o profissional de saúde especialista do medicamento, é capaz de desempenhar funções nos mais variados sectores, porém é aqui que existe uma maior proximidade com o doente, estando sempre disponível para este. A nossa formação enquanto profissionais responsáveis pela saúde pública, coloca-nos numa posição privilegiada de interação com o doente, sendo importante o seu devido acompanhamento e monitorização, identificação de situações de farmacovigilância, promoção da saúde e do uso racional de medicamentos. Enquanto farmacêutico comunitário, também deve desempenhar diferentes tarefas, tais como a organização e gestão do espaço na farmácia, o aprovisionamento e gestão de stocks e também a faturação relativa às encomendas da farmácia realizadas no dia-a-dia.²

O presente relatório diz respeito ao EC que realizei na Farmácia Bairro S. Miguel (FBSM), localizada no Prolongamento do Bairro de S. Miguel em Eiras, Coimbra, de 20 de março a 8 de julho de 2017.

Devo anotar que qualquer assunto alvo de sigilo profissional será salvaguardado pela minha pessoa.

2. Equipa Farmácia Bairro S. Miguel

A equipa técnica encontra-se sob orientação da Dr.^a Maria Filomena Oliveira, Diretora Técnica, associada a um conjunto de profissionais incrivelmente dotados que passo a citar:

- Dr.^a Alexandra Albuquerque - Farmacêutica Substituta;
- Dr.^a Cátia Ferreira - Farmacêutica;
- Sr. Sílvio Marques - Ajudante Técnico de Farmácia;
- Sr. André Oliveira - Ajudante Técnico de Farmácia;
- Dr. Vítor Oliveira - responsável pela Contabilidade e Administração.

A partir desta equipa, tive a possibilidade de experienciar o sentido de responsabilidade inserido numa farmácia e adquirir uma vastidão de conhecimentos imprescindíveis à minha prática farmacêutica, caso venha a seguir a área comunitária.

3. Análise SWOT

No sentido de desenvolver uma análise crítica e sucinta, a apresentação do relatório de EC é baseada numa análise SWOT. Esta é uma ferramenta bastante útil, para corretamente definir e expôr ideas, através da qual se fará uma avaliação geral das competências, conhecimentos e experiências adquiridas e a sua adequação à realidade profissional.

O termo SWOT é um acrónimo das palavras *Strengths* (pontos fortes), *Weaknesses* (pontos fracos), *Opportunities* (oportunidades) e *Threats* (ameaças), sendo os tópicos considerados essenciais para esta autoanálise, tendo em conta fatores internos (*Strengths* e *Weaknesses*) e externos (*Opportunities* e *Threats*).³

Tabela I – Análise SWOT



3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

I. Equipa Técnica

Um ponto forte bastante palpável da FBSM, são os seus recursos humanos. Aqui está presente uma equipa técnica eximamente qualificada, organizada e competente. Cada elemento está mais especializado em certas funções, permitindo a agilização e distribuição da carga de trabalho no decorrer do dia, o que contribui para o seu sucesso enquanto entidade privada com necessidades lucrativas e para satisfação dos utentes durante o atendimento. Existe um enorme sentido de responsabilidade e rigor que me foram sempre inculcados no decorrer do EC e que contribuíram fortemente para a minha formação enquanto farmacêutico. Não obstante, a presença de um ambiente interpessoal de excelência entre toda a equipa, que considero essencial no meu processo de integração.

II. Localização e população abrangida

A farmácia encontra-se numa zona bastante privilegiada, por se localizar numa estrada de acesso ao centro da cidade, com bastante estacionamento e próxima de várias áreas residenciais. Devido à sua localização geográfica, serve uma população diversificada pertencente a diferentes faixas etárias e extratos socioeconómicos, apesar de uma notável maioria dos utentes serem pessoas idosas que vivem pela zona ou até utentes que se deslocam propositadamente vindo de locais mais afastados da cidade, que se tornaram clientes habituais da farmácia, até fazendo várias visitas por semana, mantendo um contato próximo com a equipa da FBSM. No entanto, a heterogeneidade existente representou para mim um desafio e ao mesmo tempo, um ponto forte no decorrer do EC, pois tive perante situações pertinentes com necessidade de abordagens e cuidados diferenciados em relação ao utente. Isto permitiu o despoletar e ganho de confiança enquanto profissional de saúde, enfrentando qualquer tipo de desafio que surgisse.

III. Aprovisionamento e gestão de stocks

Nas semanas iniciais do EC, comecei por realizar o processo de receção de encomendas, conferências e armazenamento de produtos. Através da execução destas tarefas, tive a possibilidade de manter um contato próximo com todos os medicamentos e produtos comercializados pela FBSM, o que me permitiu familiarizar com os nomes comerciais e associações com as respetivas substâncias ativas (SA), formas farmacêuticas e indicações terapêuticas, assim como ter uma melhor noção de quais eram as preferências feitas pelos utentes e as suas maiores necessidades medicamentosas. Durante esta fase, foi-me progressivamente ensinado os procedimentos a adotar na realização de aprovisionamento, gestão de *stocks* e armazenamento, sendo tarefas essenciais para um serviço eficiente e com qualidade, para assegurar a disponibilidade de produtos indispensáveis, nas condições ideais.

A FBSM possui uma cadeia ordenada de prioridade quanto à escolha de fornecedores para as suas encomendas diárias, sendo esta ordem definida tendo em base vários fatores, tais como a qualidade dos serviços prestados, número de possíveis entregas diárias, rapidez, leque de produtos farmacêuticos disponíveis e vantagens financeiras, sendo este último o fator decisivo. Nos dias de hoje, é de extrema importância a otimização de recursos disponíveis e despesas, no sentido de incrementar a rentabilidade de uma farmácia e obter as melhores condições possíveis, denotando o enorme esforço de gestão realizada pela FBSM na realização de encomendas, tendo aprendido bastante nesta área em termos financeiros e de gestão.

Durante a realização destas tarefas, é verificada a integridade física das embalagens, prazos de validade e respetivos preços dos produtos recebidos diariamente, conferindo sempre se

estes coincidem com os valores faturados pelos fornecedores, e ainda se são os devidos produtos que foram encomendados (por exemplo através do código CNP). Desta forma é assegurada a qualidade, eficácia e segurança dos produtos. Quanto a medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), tive a oportunidade de aprender a definir os preços de venda ao público (PVP) de acordo com as margens estipuladas por lei. Aqui também se encontra presente a importância da gestão de stocks e margens financeiras da farmácia, para assegurar a sustentabilidade no contexto económico. Procede-se seguidamente à arrumação minuciosa dos produtos na farmácia, sendo uma tarefa de grande responsabilidade, uma vez que medicamentos fora do respetivo lugar potenciam a ocorrência de erros durante o atendimento, o que pode colocar em risco a saúde dos utentes. A arrumação é realizada de acordo com o prazo de validade, colocando em prática a regra “*First-Expire, First-Out*”.

Concluindo este ponto, consegui conhecer melhor os produtos farmacêuticos e a sua devida localização, para além de promover o sentido de responsabilidade e perceção das regras de funcionamento da FBSM. Considero que a aprendizagem multifacetada que me foi proporcionada nesta área, será muito útil para o meu futuro profissional, independentemente da área farmacêutica em que me venha a inserir.

IV. Atendimento e dispensa de medicamentos

Considero este ponto o mais importante em farmácia comunitária, pois enquanto agente de saúde pública, destaca-se a nossa posição privilegiada de proximidade e primeiro contato com o utente, a quem estes recorrem muitas vezes como primeiro posto de salvaguarda dos seus problemas e dúvidas relacionadas com a sua saúde. Durante o EC, denotei que a interação com o utente é uma tarefa complexa, onde deve ser criada uma relação de confiança que ultrapassa a simples vertente comercial de cedência do medicamento ou qualquer outro produto. O farmacêutico deve garantir que o utente sai da farmácia completamente esclarecido quanto à sua medicação, nomeadamente no que diz respeito a posologia, funções terapêuticas, cuidados a ter na toma, duração de tratamento, possíveis reações adversas e até condições de conservação específicas (no caso de insulinas e certos colírios ou suspensões orais de antibióticos).⁴ É essencial que saibamos ouvir o utente, pois este, vê a farmácia como um “porto-seguro” onde muitas vezes partilha os problemas da sua vida pessoal e encontra alguém disponível para conversar, dado que valoriza a pessoa por trás do balcão, assim como nós devemos, acima de tudo, dar valor ao utente.

Aprendi que deve ser assumida uma postura calma, simpática, de disponibilidade e interesse, onde a comunicação não-verbal também influencia a qualidade do atendimento. Tentar

apresentar uma comunicação objetiva, clara e simples para que o utente consiga compreender a mensagem que é transmitida, e ao mesmo tempo, ser ágil na resolução do atendimento com a maior eficácia possível, sendo que nos dias de hoje as pessoas tornam-se cada vez mais impacientes e apressadas. Todos estes fatores tornam-se essenciais, pois a farmácia deve sempre lutar pela fidelização do utente, sempre atento a um atendimento personalizado e adaptado da linguagem à idade e nível sociocultural de cada pessoa, que pode ser denominada por P2P – “*Person to Person*”. Foi sem dúvida inesperado, vivenciar a relação de proximidade que se cria com os utentes na FBSM, sendo constantemente promovido um contato de empatia e confiança com os mesmos. Neste aspeto, penso que as minhas capacidades de interação e comunicação evoluíram progressivamente, que sem dúvida são importantíssimas à prática profissional no ambiente comunitário.

Durante o atendimento, a receita eletrónica serviu-me de enorme auxílio, pois ajudou mais uma vez a confrontar e reconhecer as associações SA e respetivos nomes comerciais que é realizada pela prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI), conforme imposto pela legislação portuguesa (caso exemplificativo de dispensa em Anexo I). No entanto, existem exceções com a devida justificação técnica para a cedência de receita manual pelos médicos. Adicionalmente, o manuseamento do sistema informático SIFARMA 2000[®] permitiu visualizar uma vertente mais burocrática, passando pela análise atenta da receita médica, validação e processamento para efeitos de faturação. Assim sendo, tive a capacidade de ultrapassar dificuldades iniciais e ser capaz de expor as mais variadas opções existentes ao utente, para que este pudesse optar de acordo com as suas preferências. Todas as ferramentas de trabalho ao nosso dispor, permitiram-me compreender a importância destes fatores para que o trabalho pudesse ser realizado da maneira mais correta possível, com espírito crítico e cada vez mais de forma autónoma, para poder dar o meu devido contributo à FBSM.

V. Preparações extemporâneas

Existem no mercado várias preparações extemporâneas que são comercializadas sob a forma de suspensões orais em que é necessária a preparação prévia à sua dispensa, onde podemos destacar com maior incidência, antibióticos indicados a crianças. Na FBSM aprendi a lidar com este tipo de preparações. Aquando da sua dispensa, o farmacêutico deve sempre ter a preocupação em informar o utente quanto a condições de conservação ou para a necessidade de agitar antes de usar. E nunca demais avisar, a importância de cumprir o tratamento do antibiótico até ao fim, por forma a evitar o aparecimento de estirpes resistentes ou recidivas.

VI. Prestação de Serviços

Por último ponto forte, destaco a minha aprendizagem face aos serviços farmacêuticos que são prestados, tais como a medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos que a FBSM tem a seu dispor para os utentes e a possibilidade de os saber realizar corretamente. Para além de possuir uma balança que permite medir a tensão arterial e Índice de Massa Corporal, podem ser realizadas determinações de glicémia capilar, colesterol total no sangue, triglicéridos e ainda ácido úrico. Adicionalmente, é possível obter seguimento e aconselhamento nutricional, sendo este serviço prestado por nutricionistas que se encontram disponíveis para consultas na FBSM dois dias por semana. Destaco ainda a possibilidade de administração de vacinas e injetáveis, apenas realizado por farmacêuticos da equipa especializados para o efeito.

Através destes serviços farmacêuticos, é possível uma maior proximidade com o utente, analisar se existe a devida adesão à terapêutica atribuída e reforçar sempre o aconselhamento em hábitos de vida saudáveis, principalmente através de uma dieta equilibrada e pela prática de exercício físico.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

I. Aconselhamento ao doente

A maior fraqueza que senti, foi ao colocar em prática toda a formação teórica que é adquirida ao longo do MICF, apesar deste nos proporcionar uma formação científica diversificada com abordagem às diferentes áreas de intervenção farmacêutica. Aqui deparei-me com lacunas em algumas áreas bastante importantes em farmácia comunitária, tais como a cosmética, dermofarmácia, puericultura, produtos de uso veterinário e suplementos alimentares. Foi nestas áreas que senti maior dificuldade em proporcionar aos utentes da farmácia um conselho exímio e completo, levando conseqüentemente, a uma falta de autonomia no aconselhamento em períodos iniciais. Penso que seria muito vantajoso aos alunos do MICF uma abordagem com uma componente mais prática nas áreas supracitadas, para uma melhor adaptação à realidade de uma farmácia, como por exemplo, através das unidades curriculares de Intervenção Farmacêutica em Auto-cuidados de Saúde e Fitoterapia, Dermofarmácia e Cosmética e Produtos de Uso Veterinário. Sem o apoio da excelente equipa da FBSM, nunca teria conseguido ultrapassar este obstáculo, tendo ganho confiança e autonomia progressiva ao longo do EC, o que considero bastante importante.

II. Acompanhamento farmacoterapêutico

Penso que a ausência do serviço de acompanhamento farmacoterapêutico na FBSM possa ser considerado um ponto fraco, pois desta maneira, não tive a possibilidade de o ver a ser aplicado na prática diária de uma farmácia e entender o seu funcionamento na realidade de uma farmácia. Este serviço revela-se bastante útil em doentes crónicos e polimedicados que, por vezes, encontram-se com erros de medicação (p.e. duplicação de terapias), motivada pela falta de comunicação existente entre os diferenciados serviços de saúde existentes tais como médicos de família e médicos de especialidade, que podem passar despercebidos. Contudo, compreendo a necessidade de uma gestão eficiente do tempo para cumprir todas as tarefas existentes, impossibilitando a realização deste serviço de acompanhamento, que infelizmente é uma realidade comum nos dias de hoje.

Destaco então, a importância no desenvolvimento de mais relações fortemente interligadas entre os profissionais de saúde dos vários sectores no nosso país, tendo como objetivo obter uma prestação de serviços mais efetiva, com minimização de riscos no uso do medicamento e aumento incremental de segurança farmacoterapêutica.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

I. Formações

Considero uma grande oportunidade que tive no decorrer deste EC, foi a participação em várias formações por intermédio da FBSM. Realizei várias formações internas, externas e de *e-learning*, quer por parte de Delegados de Informação Médica na FBSM, quer organizadas por entidades farmacêuticas tais como a *Bial*, *Omron* ou *Pierre Fabre*. Todas estas formações serviram como um incremento aos meus conhecimentos relativos a produtos existentes na farmácia, o que me permitiu obter um melhor enquadramento quanto à sua utilização de acordo com a situação específica de cada utente, aumentando a minha compreensão acerca de patologias, mecanismos de ação e a capacidade de distinguir e seleccionar o mais adequado a cada caso.

Não podia acabar este ponto, sem realçar a importância da constante formação que me foi proporcionada pela equipa experiente da Farmácia S. Miguel, que sem dúvida constituiu uma enorme oportunidade de aprendizagem diária, consolidando conhecimentos imprescindíveis à prática farmacêutica.

II. Reuniões com Delegados de Informação Médica

Adicionalmente, outra excelente oportunidade que tive foi em assistir às reuniões com os Delegados de Informação Médica que visitavam a FBSM semanalmente. Cada um representava a sua empresa farmacêutica apresentando os respetivos leques de produtos, muitas vezes associados a promoções ou objetivos de vendas a atingir, para a FBSM poder obter promoções adicionais. Através destas reuniões, conheci uma vasta gama de produtos medicamentosos, quer de MSRM quer produtos *Over-the-Counter* (OTC), sendo também muitas vezes apresentadas estratégias de marketing, como por exemplo, em termos de posicionamento no espaço da farmácia e de *cross-selling* ou *up-selling*. Estes também proporcionaram algumas formações como referi anteriormente, que complementavam o aconselhamento ao utente.

3.4 Ameaças (*Threats*)

I. Confiança variável do utente

Com o decorrer do EC, fui denotando alguma desconfiança existente por parte de alguns utentes, em duas vertentes. A primeira, face ao atendimento pelo estagiário, pois representando uma cara nova na farmácia onde já se sente acostumado a ser recebido por certos farmacêuticos, por vezes fica apreensivo e duvidoso, alguns preferindo mesmo esperar mais tempo para ser atendido pela sua pessoa de confiança. Contudo, penso que à medida que frequentavam a FBSM, estes utentes começavam a sentir mais abertura e confiança ao serem atendidos pelo estagiário, reconhecendo a minha capacidade enquanto um jovem profissional de saúde, capaz de fornecer um serviço farmacêutico igualmente capaz.

Numa segunda vertente, devo relatar a clara incerteza e dúvida quanto à aquisição e toma de medicamentos genéricos, principalmente no que diz respeito à sua segurança e qualidade, perguntando frequentemente, se “eram bons” ou “se funcionavam da mesma maneira”. Alguns utentes, sendo a maioria destas pessoas mais idosas ou com baixa escolaridade, optam mesmo por fazer sacrifícios a nível económico e levar o medicamento de marca, pois já se encontravam mais familiarizados com a imagem das suas embalagens e, por isso, ficando mais resilientes à mudança. Penso que algumas informações que são transmitidas pelos *media*, não são feitas da forma mais correta levando a estas suspeitas, recaindo sob o farmacêutico a necessidade de desmitificar as questões existentes em torno dos genéricos, de modo a que o utente compreenda a importância de optar por um medicamento que possua a relação custo/benefício mais favorável para si.

Tanto na FFUC como nos estágios que realizei na FBSM e INFARMED, foi-me ensinado que os genéricos são considerados idênticos aos medicamentos de referência, sabendo que a sua

bioequivalência foi comprovadamente demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados (ou através de ensaios clínicos realizados para formas farmacêuticas específicas), estando dentro de intervalos de aceitação propostos. Há que ter sempre presente a ideia, de que qualquer medicamento está sujeito a variabilidade intra e inter-individual e que é natural ocorrerem variações de resultados/efeitos no organismo de cada pessoa.

Estas eventuais diferenças acabam por ser vistas como responsabilidade do farmacêutico, levando ao aumento ou diminuição da confiança no utente e ao prestígio na prática da nossa profissão. Essencialmente, somos a “linha final” do processo de tratamento terapêutico, em que nos deparamos com a face emocional dos utentes em que temos o dever de saber lidar e apoiar o utente, independentemente da situação que atravessa.

II. Ameaças ao sector farmacêutico

Uma das principais ameaças com que pude constatar, está relacionada com as sucessivas alterações de preços e regras de comparticipação relativas a diferentes medicamentos. Ao longo dos últimos anos, assistimos à queda dos preços dos medicamentos, sendo posta em causa a sustentabilidade das farmácias portuguesas, uma vez que estas têm de suportar os prejuízos que daqui advêm. Atualmente, muitas farmácias recorrem a grupos farmacêuticos como é o caso da FBSM, obtendo vantagens e descontos adicionais por certos laboratórios, sendo então essencial uma gestão financeira constante. Destaco aqui a possibilidade de implementar uma parceria com a Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra (FEUC), no sentido da criação de uma unidade curricular com vertente económica e financeira para preparar os alunos da FEUC para a realidade empresarial existente. Estas alterações persistentes de níveis de comparticipação geram um clima de insegurança no utente, pois para muitos, torna-se de difícil compreensão as constantes mudanças no setor impostas pelo SNS, acabando por responsabilizar a farmácia por tal, onde o problema é enfrentado diretamente.

Outro fator, prende-se com a falta de medicamentos, sendo uma situação de difícil explicação perante o utente que poderá causar o seu desagrado. Este é um problema alheio à farmácia, dada a diversidade de medicamentos genéricos existentes no mercado é impossível que a farmácia apresente todos estes em *stock*. Também existe a prática de produtos rateados pelos laboratórios nacionais, exportando os seus medicamentos para obter maiores rendimentos financeiros. Desta forma, nem sempre é possível fornecer ao utente o medicamento pretendido, apenas a partir de uma encomenda caso esteja disponível pelos fornecedores da farmácia ou então através de encomendas direitas a certos laboratórios, que só serão entregues mediante pagamento prévio.

4. Considerações Finais

Termino este relatório dirigindo um profundo agradecimento ao corpo docente da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra que me acolheu todos estes anos, por lutar sempre pelos direitos dos seus estudantes e pela reconhecida excelência no ensino ao longo do curso, assim como pelas imensas oportunidades dos mais variados locais de estágio que nos são oferecidos para a finalização do MICF. É através do EC que a maior parte dos estudantes da FFUC realiza o seu primeiro contato real com o mercado de trabalho e todas as suas vertentes e nuances, onde podem explorar aptidões e competências adquiridas ao longo do percurso académico, compreender a realidade do setor farmacêutico e tomar decisões quanto a que carreira profissional desejam seguir, dada a abrangência que o nosso Mestrado oferece.

Destaco como conclusão, a oportunidade para uma maior exploração da área veterinária que se encontra em notável crescimento e procura pelos utentes, oposta à necessidade de adaptação devido à diminuição da procura por produtos de dermofarmácia e puericultura, face à concorrência das grandes superfícies comerciais que têm a capacidade de apresentar preços bastante competitivos. Ainda, a construção de um maior leque de medicamentos e produtos categorizados como MNSRM-EF, que pudessem incrementar valor às farmácias portuguesas. Sendo todas estas ideias, algumas hipóteses de exploração em unidades curriculares de gestão, marketing e economia num possível futuro protocolo com a FEUC.

Com o finalizar do EC, posso concluir que esta experiência me permitiu criar, limar e adicionar ferramentas às minhas capacidades e conhecimentos de foro técnico-científico, em que devo denotar a extrema importância da constante procura pela inovação tecnológica, poder de superação à mudança, eficácia com eficiência de processos e a valorização do utente enquanto ser humano. A FBSM permitiu-me enraizar a essência do agente de saúde pública que é o farmacêutico do mundo moderno. Sempre atento aos problemas e dúvidas do utente, capaz de conhecer toda a abrangência de substâncias medicamentosas, desde atividades de aconselhamento farmacêutico nos MNSRM, farmacoterapêutico com dispensa ativa de MSRM e lutando pelo uso racional e seguro do medicamento dia após dia.

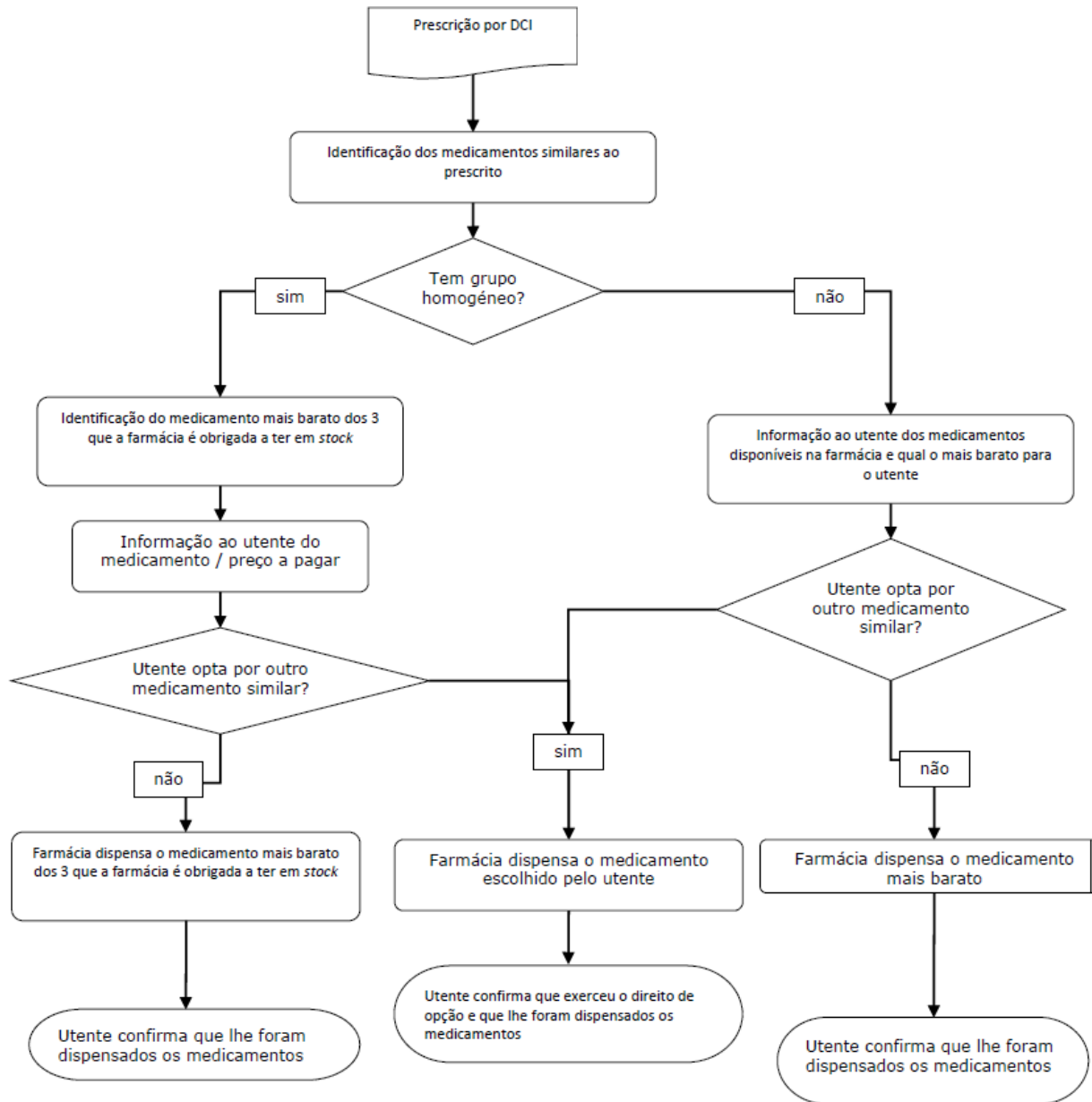
Não poderia acabar sem deixar uma palavra de apreço a toda a excelente equipa da Farmácia S. Miguel por me ter recebido tão amigavelmente, pela disponibilidade demonstrada e por tanto terem contribuído para a minha aprendizagem e constante formação. Foi sem dúvida uma experiência enriquecedora, a nível social, cívico e profissional. E por todos estes motivos, é a eles que dirijo a última palavra do meu relatório, o meu mais sincero obrigado!

5. Referências Bibliográficas

1. Decreto-Lei n.º 288/2001 - **D. R. I-A Série**. 261 (2001) 7150–7165.
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - CÓDIGO DEONTOLÓGICO DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. [s.d.] 9.
3. RENAULT, Val - **SWOT Analysis: Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats** [Em linha] [Consult. 11 may. 2017]. Disponível em: <http://ctb.ku.edu/en/table-of-contents/assessment/assessing-community-needs-and-resources/swot-analysis/main>
4. INFARMED - **Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde**. [S.l.] : INFARMED, 2015.

6. Anexo

Anexo I – Esquema de dispensa em prescrição por DCI, pelo INFARMED.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM ASSUNTOS REGULAMENTARES DO MEDICAMENTO

INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.



*Estágio orientado pela Dr.ª Marta Raposo Marcelino, no âmbito da unidade Estágio Curricular do
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Faculdade de Farmácia da
Universidade de Coimbra*

Lista de Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CAM	Comissão de Avaliação de Medicamentos
CE	Comissão Europeia
CEP	Certificado de Conformidade de Fabrico com a Farmacopeia Europeia
CESP	<i>Common European Submission Portal</i>
CMDh	<i>Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human</i>
CTD	<i>Common Technical Document</i>
DAM	Direção de Avaliação de Medicamentos
DL	Decreto-Lei
DMF	<i>Drug Master File</i>
EC	Estágio Curricular
EEE	Espaço Económico Europeu
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FI	Folheto Informativo
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
GMP	<i>Good Manufacturing Procedures</i>
IF	Indústria Farmacêutica
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
PSMF	<i>Pharmacovigilance System Master File</i>
QRD	<i>Quality Review of Documents</i>
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SMUH - AIM	Sistema de gestão de Medicamentos de Uso Humano – Submissão eletrónica de pedidos de AIM
SMUH - ALTER	Sistema de gestão de Medicamentos de Uso Humano – Submissão eletrónica de pedidos de alteração aos termos de AIM
SWOT	Pontos fortes (<i>Strengths</i>), Pontos fracos (<i>Weaknesses</i>), Oportunidades (<i>Opportunities</i>), Ameaças (<i>Threats</i>)
TSE	<i>Transmissible Spongiform Encephalopathies</i>
UIM	Unidade de Introdução ao Mercado
UMM	Unidade de Manutenção do Mercado

I. Introdução

Com o culminar da aquisição de todas as competências adquiridas durante o meu percurso académico na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) oferece-me a oportunidade de conhecer e integrar no mercado de trabalho com base no panorama atual nacional, através da realização do estágio relativo à unidade de Estágio Curricular (EC). Este tem como base o *Decreto-Lei n.º 288/2001, Artigo 77.º e 78.º*, do Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, onde é referido o Ato Farmacêutico e a habilitação do farmacêutico em exercer funções nas mais variadas áreas, desde Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar, Indústria Farmacêutica (IF), Indústria Química e Alimentar, Análises Clínicas, Assuntos Regulamentares, entre outras áreas ligadas ao ciclo de vida do medicamento, ao doente e à saúde pública.¹

A nível pessoal, surgiu um interesse exponencialmente crescente pela vasta área Regulamentar do medicamento, tendo conseqüentemente optado por realizar um estágio adicional nesta mesma área, sendo sem dúvida, o feito mais enriquecedor de todo o meu percurso académico. Com a realização deste estágio, tive a oportunidade de alargar profundamente os meus horizontes, capacidades enquanto futuro farmacêutico, enriquecer conhecimentos nas mais variadíssimas áreas tais como em *Regulatory Affairs, Pharmacovigilance, Market Access* e *Marketing* e ainda de manter um contato bastante próximo com a Indústria Farmacêutica.

O presente relatório destina-se ao desenvolvimento escrito das minhas experiências adquiridas e atividades realizadas durante o período de estágio na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. – INFARMED – inserido na Unidade de Introdução do Mercado (UIM) por um período de 5 meses e na Unidade de Manutenção do Mercado (UMM) durante 1 mês, sendo estes 2 dos 4 subdepartamentos da Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM). O estágio foi iniciado a 19 de setembro de 2016 e terminado a 17 de março de 2017, sob orientação da Dr.ª Marta Marcelino, excelentíssima Diretora da DAM.

Devo anotar que qualquer assunto alvo de sigilo profissional será salvaguardado pela minha pessoa.

2. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

2.1 Fundação e Atribuições

O INFARMED, fundado em 1993, é uma instituição de domínio público, estando integrado na administração indireta do Estado e dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio. É a autoridade competente do Ministério da Saúde, colaborando com este na formulação da política geral de saúde, com desígnio para a definição e execução das medidas de política na área dos medicamentos e produtos de saúde. O INFARMED não produz nem vende medicamentos, a atividade de fabrico, distribuição e venda é feita exclusivamente por entidades autorizadas.^{2,3}

A si tem atribuída a avaliação, autorização, inspeção e controlo de produção, distribuição, comercialização e utilização de medicamentos de uso humano, incluindo os medicamentos à base de plantas e homeopáticos, e de produtos de saúde (tais como produtos cosméticos e de higiene corporal, dispositivos médicos e dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*) em Portugal. A sua principal missão, sendo a base de todas as suas atribuições e funções, passa pela promoção constante da Saúde Pública.^{2,3}

2.2 Direção de Avaliação de Medicamentos – DAM

A DAM consiste em 4 subunidades orgânicas, 3 das quais estão especializadas por área de intervenção, especificamente a Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), Unidade de Introdução no Mercado (UIM) e Unidade de Manutenção no Mercado (UMM). Sendo que a última, é de carácter transversal, a Unidade de Avaliação Científica (UAC). Atualmente a Diretora da DAM é a Dra. Marta Marcelino. Em anexo encontra-se o organograma estrutural do INFARMED (Anexo I).

À UIM compete assegurar as atividades necessárias ao registo ou à autorização, com vista à introdução de medicamentos no mercado e adicionalmente, as atividades necessárias à autorização de utilização especial e excecional de medicamentos e de importações paralelas.

À UMM compete assegurar as atividades necessárias à manutenção no mercado de medicamentos já registados ou autorizados, designadamente as que visem a autorização de alterações, renovações, bem como de revogação ou declaração da caducidade, de registos ou autorizações de introdução no mercado de medicamentos.

3. Análise SWOT

No sentido de desenvolver uma análise específica e sucinta, a apresentação do relatório de EC é realizada tendo em base uma análise SWOT. Esta é uma ferramenta bastante útil, para melhor definir e expôr ideias, através do qual se fará uma avaliação geral das competências, conhecimentos e experiências adquiridas.

O termo SWOT é um acrónimo das palavras *Strengths* (pontos fortes), *Weaknesses* (pontos fracos), *Opportunities* (oportunidades) e *Threats* (ameaças), sendo os tópicos considerados essenciais para esta autoanálise, tendo em conta fatores internos (*Strengths* e *Weaknesses*) e externos (*Opportunities* e *Threats*).⁴

Tabela I – Análise SWOT

<p>Pontos Fortes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Formação inicial e apoio constante - Desenvolvimento de competências - Desenvolvimento de conhecimentos na área regulamentar - Contato diário com a IF - Autonomia, responsabilidade e confiança - Duração do estágio 	<p>Pontos Fracos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Limitações em recursos humanos e tecnológicos
<p>Análise SWOT</p>	
<p>Oportunidades</p> <ul style="list-style-type: none"> - Assistir a uma reunião da CAM - Aprender com profissionais experientes na área - Participar no projeto KAIZEN 	<p>Ameaças</p> <ul style="list-style-type: none"> - Formação do Farmacêutico - Competitividade no Mercado Farmacêutico

3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

I. Formação inicial e apoio constante pela equipa da DAM

Nas semanas iniciais de estágio, a receção e integração dos estagiários no INFARMED incluiu formações internas em vários tópicos, tais como as bases legais para submissões de pedidos de AIM, tipos de registo Europeus e respetivos procedimentos. Adicionalmente, foram dadas formações relativas às plataformas informáticas usadas pela UIM e UMM, entre as quais o GIMED, GestProc, SMUH-Alter, SMUH-AIM e CTS. Considero este ponto essencial no início do estágio, pois para além de permitir relembrar as bases adquiridas ao longo do curso (principalmente através da cadeira de Assuntos Regulamentares), proporcionou-me uma correta contextualização sobre as áreas de incidência do trabalho a efetuar e facilitou a integração na corrente de trabalho diário.

II. Desenvolvimento de competências e diversidade de tarefas

Ao longo do estágio, enquanto acompanhei a equipa da UIM e UMM, desempenhei um vasto leque de tarefas, incidentes com a fase nacional de finalização de submissões de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) por Procedimento Descentralizado e de Reconhecimento Mútuo estando Portugal inserido como Estado Membro Envolvido (EME), e por Procedimento Nacional, sendo estes últimos mais criteriosos e morosos, dado que só existe avaliação por parte do nosso país. Através de todo este processo, tive a capacidade de desenvolver competências de análise, correção e avaliação, entre as quais destaco as seguintes:

- Análise e revisão dos *Dossiers* de AIM, submetidos obrigatoriamente no formato *Common Technical Document* (CTD) ou *electronic Common Technical Document* (eCTD), no caso de procedimentos comunitários, que corresponde a um dossier único redigido numa língua reconhecida por todos os Estados-Membros (EM) para que a informação se encontre harmonizada a nível europeu;
- Revisão e correção linguística em função de *Quality Review of Documents* (QRD) dos textos de informação relativos aos medicamentos submetidos pelos Titulares de AIM, nomeadamente do Resumo de Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo (FI) e Rotulagem;
- Análise e verificação de documentação tais como – Certificado de Conformidade de Fabrico com a Farmacopeia Europeia (CEP), Declaração da Pessoa Qualificada relativa ao cumprimento das Boas Práticas de Fabrico, Carta de acesso ao *Drug Master File* (DMF) da substância ativa, *Pharmacovigilance System Master File* (PSMF), Certificado de *Good Manufacturing Procedures* (GMP) emitidos por Autoridades Competentes do Espaço Económico Europeu (EEE), Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia para *Transmissible Spongiform Encephalopathies* (TSE) e Fluxograma da Cadeia de Produção do medicamento devidamente descrita;
- Preenchimento das bases de dados, nomeadamente GIMED e GestProc, de parâmetros tais como a composição qualitativa e quantitativa dos medicamentos, descrição de materiais de acondicionamento primário e condições de conservação tendo em conta as Normas Europeias *Standard Terms* e respetivas cadeias de produção dos produtos;
- Análise e correção de submissões de alterações a AIMs, com as suas respetivas categorias e tipificações.

III. Desenvolvimento de conhecimentos na área Regulamentar

Um dos pontos fortes que considero mais importantes, foi a capacidade de aprendizagem prática e alargamento de horizontes, quanto à complexidade de toda a legislação farmacêutica europeia existente, assim como de todas as suas nuances e trâmites necessários à colocação dos diversos tipos de produtos medicamentosos no mercado. Destaco principalmente o estudo do Estatuto do Medicamento do Uso Humano – a partir da submissão do *Dossier* de AIM no formato CTD (delineado extensivamente em Anexo 2) – contendo toda a informação relativa ao medicamento, dividida em 5 módulos:

- Informações regionais e administrativas;
- Resumos gerais;
- Informações químicas, farmacêuticas e biológicas (quanto à qualidade);
- Relatórios de estudos não-clínicos (quanto à segurança);
- Relatórios de estudos clínicos (quanto à eficácia).

Assim como informação quanto às bases legais relativas aos pedidos de AIM, tendo como base a *Diretiva 2001/83/CE* e *Artigo 19º do Decreto-Lei (DL) nº 176/2006*:

- Pedido Completo (*Artigo 8(3)*);
- Pedido Genérico/Eurogenérico/Híbrido/Biossimilar (*Artigo 10*);
- Uso Bem Estabelecido, referido como Bibliográfico (*Artigo 10a*);
- Novas Associações Fixas (*Artigo 10b*);
- Consentimento Informado (*Artigo 10c*).⁵

Ainda de referir, conhecimentos relativos a procedimentos pós-AIM, nomeadamente:

- Renovações de AIM – concedidas 5 anos após a AIM, elaboradas tendo em conta os Relatórios Periódicos de Segurança (RPS) de acordo com os dados de farmacovigilância e o rácio benefício/risco associado;
- Alterações à AIM – podendo ser dos tipos IA_{IN}, IA e IB, correspondendo a alterações menores; do tipo II, sendo uma alteração maior e por últimas extensões. Encontram-se classificadas em 4 categorias principais, administrativas (A); de qualidade (B); de segurança, eficácia e farmacovigilância (C) e de Dossiers Principais do Plasma e Dossiers Principais dos Antígenos das Vacinas (D). Todas estas tendo com base o *Regulamento (CE) nº 1234/2008* e em *Notice to Applicants* cedidas pela Comissão Europeia (CE).⁶

IV. Contato diário com a Indústria Farmacêutica

Sendo este um ponto forte que considero igualmente importante, foi a possibilidade de estar constantemente em contato com a IF, Consultoras e Autoridades Competentes dos Estados Membros. Esta atividade permitiu-me desenvolver uma linguagem de comunicação profissional, através da troca constante de *e-mails* e telefonemas, levando a uma aprendizagem de expressões técnicas e científicas.

V. Autonomia, responsabilidade e confiança

O acompanhamento e ensino por parte dos membros da equipa da DAM aquando da realização das tarefas que me foram sendo atribuídas facilitou a minha aprendizagem, assim como o esclarecimento de dúvidas a qualquer momento. Consequentemente, e com o passar do tempo, fui executando cada tarefa com mais autonomia, responsabilidade e confiança crescente. Com esta evolução, senti que qualquer membro da equipa que me pedisse para realizar um determinado trabalho, depositava confiança em mim, o que considero crucial quer para a minha valorização profissional, quer para o despertar da vontade de aprender diariamente algo novo.

VI. Duração do estágio

Penso que o facto de ter realizado 6 meses de estágio no INFARMED, permitiu-me ter a possibilidade de aprender imenso na área regulamentar, a lidar com os mais variados tipos de casos e a consolidar um vasto leque de conhecimentos, que não teria acontecido se o estágio tivesse uma duração inferior.

30

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

I. Limitações em recursos humanos e tecnológicos

Devo salientar que as instituições de domínio Público, devido à crise económica que atravessou o nosso país e a Europa, não têm a seu dispor os meios e recursos financeiros, tecnológicos e humanos ideais para o desenvolvimento de todas as atividades existentes, ficando por vezes muito trabalho pendente. De tal maneira, foram surgindo algumas dificuldades que afetaram a eficácia e rendimento do meu desempenho, causados por problemas técnicos e informáticos, devido a sistemas ou programas desatualizados. Aqui surge uma vincada necessidade de atualização dos mesmos, para acompanhar devidamente a carga de tarefas existente, com o principal objetivo de gerir as imensas submissões de AIM que entram diariamente, da maneira mais correta, eficaz e eficiente possível.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

I. Assistir a uma reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos

No decorrer do primeiro mês de estágio, surgiu a oportunidade de ir assistir a uma reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM), presidida pelo Prof. Dr. Vasco Maria. A esta equipa multifacetada (composta por avaliadores farmacêuticos, médicos, toxicológicos, entre outros) compete a emissão de pareceres em matérias relacionadas com a avaliação da qualidade, eficácia e segurança de medicamentos que poderão ser introduzidos no mercado português.⁷

II. Aprender com Profissionais experientes na Área Regulamentar

Apesar deste fator também poder ser considerado como um ponto forte, pesou mais em mim como uma excelente oportunidade. O INFARMED deu-me a possibilidade de aprender com os melhores, através de profissionais bastante experientes na área regulamentar (tais como avaliadores farmacêuticos e médicos, técnicos e gestores de processos) que possuem uma noção muito vasta de toda a legislação – desde Decretos-Lei e Portarias nacionais, a Diretivas, *Notice to Applicants* ou *Guidelines* expostas pela CE ou pela Agência Europeia do Medicamento – em adição a todos os saberes relacionados com o Medicamento e Produtos de Saúde. Estes ensinaram-me bastante e a eles devo grande parte dos conhecimentos que adquiri ao longo de todo o estágio.

III. Participar no projeto KAIZEN

Adicionalmente, tive a oportunidade de participar na implementação da metodologia KAIZEN “mudar para melhor”, realizado pelo *KAIZEN Institute Portugal*. Este teve como objetivo a simplificação da gestão operacional de projetos no INFARMED, tendo em base o tema “*Lean Project Management*”. Através deste, foi adotado um conjunto de ferramentas de cariz visual, tendo resultado na montagem de uma sala de gestão visual do projeto ISI (Integração e Simplificação de processos do INFARMED). Daqui, realço o notório aumento de resultados positivos, devido à identificação dos principais riscos e aspetos críticos e como decidir para atuar perante os mesmos, que a metodologia KAIZEN permitiu.⁸

3.4 Ameaças (Threats)

I. Formação do Farmacêutico

Segundo a Diretiva 2005/36/CE, a formação do Farmacêutico requer 4 anos de ensino teórico e prático a tempo inteiro numa universidade e 6 meses de estágio exclusivamente realizados em farmácia comunitária e adicionalmente em farmácia hospitalar, para que seja reconhecido com esse título na CE.⁸ No entanto, o ato farmacêutico incide em mais áreas para além destas, e por tal razão penso que a formação obrigatória deveria incluí-las mais fortemente, como possíveis opções para EC. São estes estágios que nos permitem obter o primeiro contato com o mercado laboral e nos ajudam a adquirir alguma experiência base, para mais tarde o poder integrar com sucesso. Daí que considero o facto de não serem incluídas como vertente igualmente obrigatória na nossa formação, uma ameaça tanto para os estudantes, como para as empresas que nos irão receber no futuro, tendo estas que fornecer aprendizagens que poderiam ser introduzidas durante o estágio.

II. Competitividade no mercado farmacêutico

O INFARMED ofereceu-me a oportunidade de experienciar o lado real e prático da Indústria Farmacêutica e da enormíssima área regulamentar. O mercado farmacêutico é fortemente regulamentado e submetido a pressões por parte das autoridades competentes e entidades ligadas ao Medicamento. Devido à crise política e financeira que vivemos nos dias de hoje, este é também caracterizado por uma elevada competitividade, tendo observado a forte competição existente entre as empresas farmacêuticas pela submissão e vontade de aprovação rápida das suas AIMs e pedidos de alterações, para maior domínio do mercado e sucesso empresarial. Neste sentido, na eventualidade de integrar um posto de trabalho neste sector, devo estar preparado para esta realidade de modo a conseguir corresponder e superar todas as expetativas e desafios impostos durante um longo caminho.

4. Considerações Finais

Durante a frequência do MICF, a realidade e dinâmica interna de uma empresa aparentam-se um pouco abstratas. Enquanto estudantes conseguimos ter uma ideia generalista de como será estar do lado de dentro, mas nem sempre correspondendo à realidade. Neste contexto, o meu estágio curricular no INFARMED, ultrapassou por completo as expectativas por mim impostas e atuou não só como uma fonte de conhecimento para a verdadeira realidade do mercado, mas também como um fio condutor para uma melhor integração ao meu futuro profissional na área farmacêutica. Acima de tudo, devo denotar que estes meses na Autoridade Nacional do Medicamento, permitiram-me encontrar uma vocação e um gosto crescente pela enormíssima área regulamentar do Medicamento – pela constante procura de inovação, justiça, harmonia, equilíbrio, sustentabilidade e igualdade de direitos e deveres em relação às entidades ligadas à saúde e ao ciclo de vida de produtos medicamentosos.

Deixo como termo de nota conclusiva, a possibilidade de melhoria e harmonização regulamentar e procedimental, em relação a: revisão da classificação quanto à dispensa de medicamentos ao público, cuja DCI, posologia, modo de administração e dosagem seja idêntica, pois existem várias discrepâncias no mercado português (p.e. ibuprofeno 400 mg proveniente de diferentes laboratórios); harmonização quanto a pedidos de elementos a nível europeu e obrigatoriedade de atualização dos mesmos, conforme as várias fases procedimentais de submissão de AIM, incluindo a fase nacional; criação de um documento *Guidance*, que pudesse ser estipulado a nível nacional e possivelmente europeu, quanto à ordenação e prioridade de avaliação de AIMs submetidas nas Autoridades Regulamentares do Espaço Económico Europeu.

Apresento um profundo agradecimento à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todo o seu corpo docente, por se pautar pela excelência no ensino que concede aos seus estudantes ao longo de 5 anos, oferecendo inúmeras oportunidades que sem réstia de dúvida marcam a diferença e com certeza terão um enorme impacto no futuro profissional dos seus alunos.

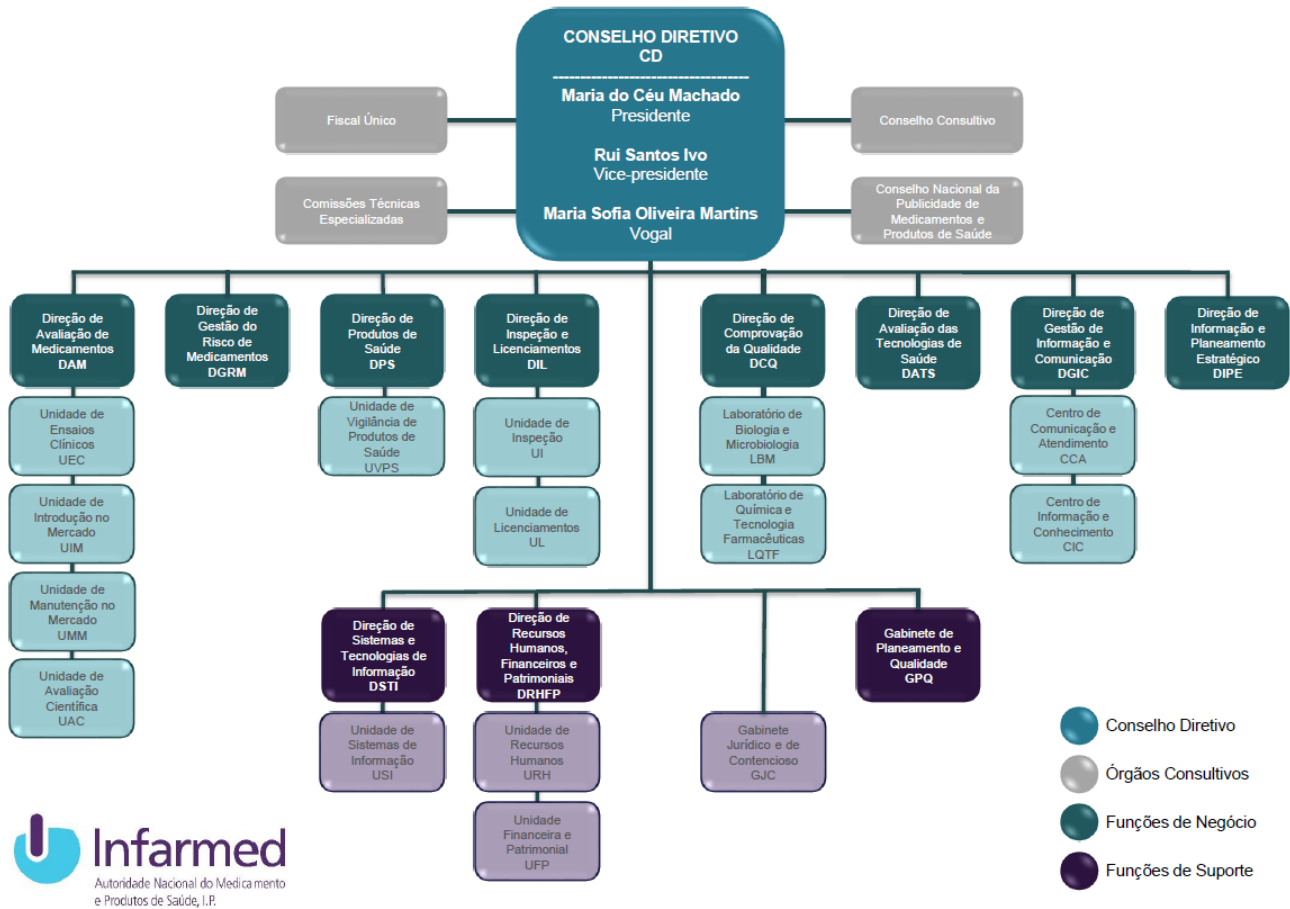
É com todo o gosto que dirijo por fim uma palavra de apreço e carinho à equipa do INFARMED, I.P. que sempre me acompanhou ao longo de 6 meses altamente gratificantes, pela disponibilidade demonstrada e preocupação constante com a minha aprendizagem e formação profissional, para além do magnífico acolhimento que a equipa notadamente da UIM, me foi capaz de garantir.

5. Referências Bibliográficas

1. Decreto-Lei n.º 288/2001 - **D. R. I-A Série**. 261 (2001) 7150–7165.
2. INFARMED - **Dossier de Imprensa** [Em linha] [Consult. 9 jan. 2017]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/imprensa/dossier_imprensa
3. INFARMED - **Sobre o Infarmed** [Em linha] [Consult. 16 jan. 2017]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/sobre-o-infarmed>
4. RENAULT, Val - **SWOT Analysis: Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats** [Em linha] [Consult. 11 mai. 2017]. Disponível em: <http://ctb.ku.edu/en/table-of-contents/assessment/assessing-community-needs-and-resources/swot-analysis/main>
5. Decreto-Lei n.º 176/2006 - **D. R. I Série**. 167 (2006) 6297–6383.
6. Regulamento (CE) n.º 1234/2008 - **Jornal Oficial da União Europeia**. c 223 (2013) 1–79.
7. INFARMED - **Comissão de Avaliação de Medicamentos** [Em linha] [Consult. 23 feb. 2017]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-de-avaliacao-de-medicamentos>
8. **Kaizen Institute Portugal** - [Em linha] [Consult. 15 mar. 2017]. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/home.html>
9. Diretiva 2005/36/CE do Parlamento Europeu e do Conselho - **Jornal Oficial da União Europeia**. L 255 (2005) 22–142.

6. Anexos

Anexo I – Organograma do INFARMED, I.P.



Anexo 2 – Estrutura do *Common Technical Document* (CTD).

Modulo I: Informações Administrativas

Requerimento

1.1 Índice

1.2 Formulário do Pedido

Formulário

Anexos

5.1 – Comprovativo do pagamento da taxa

5.2 – Carta de consentimento informado do Titular de AIM do medicamento autorizado

5.3 – Prova de que o requerente está sediado no EEE

5.4 – Carta de autorização para contacto em representação do requerente/Titular de AIM

5.5 – Curriculum Vitae da Pessoa Qualificada responsável pela Farmacovigilância

5.6 – ‘Autorização de fabrico requerida de acordo com o disposto no Artigo 40º da Diretiva 2001/83/CE (ou equivalente, fora do EEE onde o MRA ou outros acordos comunitários se encontrem em vigor)

5.7 – Justificação para mais do que um fabricante responsável pela libertação de lotes no EEE

- 5.8 – Fluxograma indicando todos os locais envolvidos no processo de fabrico do medicamento e substância ativa
 - 5.9 – Declaração (ou Certificado de BPF/GMP emitido por uma Autoridade Competente do EEE, quando disponível) da Autoridade Competente que realizou a inspeção ao(s) local/locais de fabrico (datada de há menos de 3 anos)
 - 5.10 – Carta(s) de acesso ao(s) Drug Master File(s) da substância ativa ou cópia do(s) Certificado(s) de Conformidade da Farmacopeia Europeia
 - 5.11 – Declaração escrita do fabricante da substância ativa comprometendo-se a informar o requerente no caso de alteração do processo de fabrico ou das especificações
 - 5.12 – Certificado(s) de Conformidade da Farmacopeia Europeia para TSE
 - 5.13 – Consentimento(s) escrito(s) da Autoridade Competente para a libertação de OGM no meio ambiente
 - 5.14 – Aconselhamento científico prestado pelo CHMP
 - 5.15 – Certificado(s) de Autorização de Introdução no Mercado, de acordo com os artigos 8(j)-(L) da Diretiva 2001/83/CE no EEE
 - 5.16 – Correspondência com a Comissão Europeia relativa e pedido(s) múltiplo(s)
 - 5.17 – Lista dos projetos de embalagem planificados/exemplares e amostras enviadas com o pedido
 - 5.18 – Cópia da Decisão da designação de Medicamento Órfão
 - 5.19 – Lista de nomes de fantasia propostos para o medicamento e dos seus Titulares de AIM dos Estados-membros envolvidos
 - 5.20 – Cópia do Certificado da EMA para um Vaccine Antigen Master File (VAMF)
 - 5.21 – Cópia do Certificado da EMA para um Plasma Master File (PMF)
 - 5.22 – Para cada substância ativa, declaração da pessoa qualificada do(s) Titular(es) da(s) autorização(ões) de fabrico indicada(s) na secção 2.5.1., e da pessoa qualificada de cada um do(s) titular(es) da(s) autorização(ões) de fabrico (i.e. localizadas no EEE) indicado(s) na secção 2.5.2 nas quais a substância ativa é utilizada como matéria-prima, em como o(s) fabricante(s) da substância ativa indicado(s) em 2.5.3. funciona(m) em cumprimento das normas detalhadas das Boas Práticas de Fabrico para matéria(s)-prima(s)
- I.3 Informação sobre o medicamento
- I.3.1 Resumo das Características do Medicamento, Material de Embalagem e Folheto Informativo
 - I.3.2 Mock-up
 - I.3.3 Specimen
 - I.3.4 Resultados das avaliações realizadas em cooperação com grupos-alvo de doentes
 - I.3.5 RCMs já aprovados noutros Estados-membros
 - I.3.6 Braille
- I.4 Informações sobre os peritos
- I.4.1 Qualidade
 - I.4.2 Não clínico
 - I.4.3 Clínico
- I.5 Requisitos específicos para diferentes tipos de pedidos
- I.5.1 Pedido para medicamento de uso clínico bem estabelecido
 - I.5.2 Pedido para medicamento genérico, híbrido ou biológico similar

- I.5.3 Exclusividade de mercado
- I.5.4 Pedido em circunstâncias excecionais
- I.5.5 AIM condicionada
- I.6 Avaliação do risco ambiental
 - I.6.1 Non-OGM
 - I.6.2 OGM
- I.7 Informação sobre medicamentos Órfãos
 - I.7.1 Similaridade
 - I.7.2 Exclusividade de mercado
- I.8 Informação relativa à Farmacovigilância
 - I.8.1 Sistema de Farmacovigilância
 - I.8.2 Sistema de gestão de risco
- I.9 Informação relativa aos Ensaio Clínicos
- Respostas a questões
- Dados adicionais

Modulo 2: Resumos

- 2.1 Índice
- 2.2 Introdução
- 2.3 Resumo Geral da Qualidade
 - 2.3.A Apêndices
 - 2.3.P Produto Acabado
 - 2.3.S Substância Ativa
 - 2.3.R Informações adicionais para a Comunidade Europeia
- 2.4 Síntese não clínica
- 2.5 Síntese clínica
- 2.6 Resumo não clínico
 - 2.6.1 Introdução
 - 2.6.2 Resumo descritivo farmacológico
 - 2.6.3 Resumo farmacológico em formato tabelar
 - 2.6.4 Resumo descritivo farmacocinético
 - 2.6.5 Resumo farmacocinético em formato tabelar
 - 2.6.6 Resumo descritivo toxicológico
 - 2.6.7 Resumo toxicológico em formato tabelar
- 2.7 Resumo clínico
 - 2.7.1 Resumo dos métodos biológicos, farmacêuticos e analíticos
 - 2.7.2 Resumo dos estudos farmacológicos clínicos
 - 2.7.3 Resumo da eficácia clínica
 - 2.7.4 Resumo da segurança clínica
 - 2.7.5 Referências
 - 2.7.6 Sinopses de estudos individuais

Modulo 3: Qualidade

- 3.1 Índice
- 3.2 Conteúdo do Módulo 3
 - 3.2.S Substância ativa
 - 3.2.S.1 Informações Gerais
 - 3.2.S.2 Fabrico
 - 3.2.S.3 Caracterização
 - 3.2.S.4 Controlo da substância ativa
 - 3.2.S.5 Substâncias ou preparações de referência
 - 3.2.S.6 Sistema de fecho do recipiente
 - 3.2.S.7 Estabilidade
 - 3.2.P Produto acabado
 - 3.2.P.1 Descrição e composição do medicamento
 - 3.2.P.2 Desenvolvimento farmacêutico
 - 3.2.P.3 Fabrico
 - 3.2.P.4 Controlo dos excipientes
 - 3.2.P.5 Controlo do produto acabado
 - 3.2.P.6 Substâncias ou preparações de referência
 - 3.2.P.7 Sistema de fecho do recipiente
 - 3.2.P.8 Estabilidade
 - 3.2.A Apêndices
 - 3.2.R Informações adicionais para a Comunidade Europeia
- 3.3 Referências bibliográficas

Modulo 4: Relatórios de estudos não clínicos

- 4.1 Índice
- 4.2 Relatório dos estudos
 - 4.2.1 Farmacologia
 - 4.2.1.1 Farmacodinamia primária
 - 4.2.1.2 Farmacodinamia secundária
 - 4.2.1.3 Farmacologia de segurança
 - 4.2.1.4 Interações farmacodinâmicas
 - 4.2.2 Farmacocinética
 - 4.2.2.1 Relatórios sobre métodos analíticos e validação
 - 4.2.2.2 Absorção
 - 4.2.2.3 Distribuição
 - 4.2.2.4 Metabolismo
 - 4.2.2.5 Excreção
 - 4.2.2.6 Interações farmacocinéticas (não clínicas)
 - 4.2.2.7 Outros estudos farmacocinéticos
 - 4.2.3 Toxicologia
 - 4.2.3.1 Toxicidade por dose única

- 4.2.3.2 Toxicidade por dose repetida
- 4.2.3.3 Genotoxicidade in vitro e in vivo
- 4.2.3.4 Carcinogenicidade
- 4.2.3.5 Toxicidade da função reprodutora e desenvolvimento
- 4.2.3.6 Tolerância local
- 4.2.3.7 Outros estudos de toxicidade

4.3 Referências bibliográficas

Modulo 5: Relatórios de estudos clínicos

- 5.1 Índice
- 5.2 Lista de todos os estudos clínicos
- 5.3 Relatório dos estudos clínicos
 - 5.3.1 Relatório de estudos biológicos e farmacêuticos
 - 5.3.2 Relatório de estudos relevantes para a farmacocinética utilizando substâncias biológicas de origem humana
 - 5.3.3 Relatório de estudos farmacocinéticos no ser humano
 - 5.3.4 Relatório de estudos farmacodinâmicos no ser humano
 - 5.3.5 Relatório de estudos de eficácia e segurança
 - 5.3.6 Relatório de experiência pós-comercialização
 - 5.3.7 Formulários de notificação de casos e registos individuais dos doentes
- 5.4 Referências bibliográficas

THE REGULATORY WORLD OF GENERIC MEDICINES AND PATENTS

European Vision, Industrial Strategies and Market Perspectives



Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Dr. João José Sousa e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

List of Abbreviations

API	Active Pharmaceutical Ingredient
BA	Bioavailability
BE	Bioequivalence
CMS	Concerned Member States
CAGR	Compound Annual Growth Rate
CTD	Common Technical Document
DL	Decree-Law
DMF	Drug Master File
EEA	European Economic Area
EC	European Community
EPO	European Patent Office
EU	European Union
GM	Generic medicines
GMP	Good Manufacturing Practices
ICH	International Conference on Harmonization
INFARMED	National Authority of Medicines and Health Products, I.P.
INN	International Non-proprietary Names
IP	Intellectual Property
MA	Marketing Authorization
MAA	Marketing Authorization Application
MAH	Marketing Authorization Holder
MS	Member State(s)
NCE	New Chemical Entity
NHS	National Health Service
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development
OTC	Over-the-Counter
PCT	Patent Cooperation Treaty
PI	Pharmaceutical Industry
PIP	Paediatric Investigation Plan
QES	Quality, Efficacy and Safety
R&D	Research & Development
RMP	Reference Medicinal Product

RMS	Reference Member State
RP	Reference Price
RRP	Recommended Retail Price
SmPC	Summary of Product Characteristics
SPC	Supplementary Protection Certificate
WEU	Well-Established Use
WIPO	World Intellectual Property Organization
WTO	World Trade Organization

Glossary

^(a) **AUC_(0-t)** – Area under the plasma concentration curve from administration to last observed concentration at time t;

^(b) **AUC_(0-72h)** – Area under the plasma concentration curve from administration to 72h;

^(c) **Bioequivalence** – Two medicinal products containing the same active substance are considered bioequivalent if they are pharmaceutically equivalent or pharmaceutical alternatives and their bioavailabilities (rate and extent) after administration in the same molar dose lie within acceptable predefined limits. These limits are set to ensure comparable in vivo performance, i.e. similarity in terms of safety and efficacy;

42

^(d) **C_{max}** – Maximum plasma concentration;

^(e) **Portaria** – Rule or ordinance act of administrative power bestowed upon the Government by the Portuguese Constitution;

^(f) **TRIPS** – The *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* of the WTO was negotiated between 1986 to 1994 in *Uruguay Round* and has come to introduce new rules in the multilateral market for the first time. It is centered in 5 main areas: Provisions on basic principles of commercial systems and international IP deals; standards for the substantive protection of all essential IP rights and adequate enforcement for those rights at a national level; provisions on dispute settlements of IP between WTO members; establishment of institutional arrangements during the system introduction period.

Resumo

O medicamento genérico é desenvolvido para ser essencialmente similar a um medicamento já existente no mercado, contendo a(s) mesma(s) substância(s) ativa(s) em relação ao medicamento de referência. No entanto, podem ser diferentes quanto ao nome, aspeto e revestimento, tendo em conta o uso de outros excipientes na sua formulação, assim como pelo uso de diferentes bases da substância ativa desde que não afete a sua atividade e biodisponibilidade. Estes são fabricados de acordo com os mesmos parâmetros de qualidade, eficácia e segurança a que todos os restantes medicamentos são sujeitos, sendo esta atividade assegurada pelas autoridades regulamentares, que analisam a documentação de suporte ao pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e realizam inspeções periódicas para comprovar e validar boas práticas de fabrico. Apesar de existir alguma desconfiança quanto a produtos genéricos, esta tendência tem vindo a diminuir progressivamente com o tempo.

Apenas após o término do período de exclusividade conferido ao medicamento de referência, é que o Titular de AIM do genérico poderá ter acesso à informação necessária para o seu desenvolvimento. A legislação europeia confere este tempo de exclusividade de mercado e de proteção de dados por um período limitado às empresas responsáveis por criações inovadoras. A Indústria Farmacêutica pode fazer uso da legislação regulamentar da patente com o intuito de obter períodos mais alargados de monopólio de mercado, recorrendo a várias estratégias através de Investigação e Desenvolvimento (I&D), soluções de negócio ou acordos de resoluções litigiosas. Contudo, esta vantagem competitiva inerente ao poder protetivo da patente é crucial para a recuperação de altos gastos realizados em I&D, ao simultaneamente gerar lucro, estimular inovação e crescimento económico.

Tendo conhecimento do clima económico e social moderno, é importante valorizarmos os medicamentos genéricos, inseridos numa agenda política de contenção de despesa pública, sendo o seu custo consideravelmente mais barato em relação a um produto de marca. Com o sentido de compreender os requisitos regulamentares para obter uma AIM, a legislação governamental interligada à sustentabilidade dos Sistemas de Saúde e do mercado Europeu, as regras da propriedade intelectual e o acesso da população ao Medicamento. Tendo como propósito final, a luta por melhores cuidados de saúde num mercado mais justo e competitivo, e valorizando a vida, com toda a sua constante capacidade de inovação e sujeita à mudança.

Palavras-chave: Medicamentos Genéricos, Área Regulamentar, Indústria Farmacêutica, Propriedade Intelectual, Proteção por Patente, Sustentabilidade dos Sistemas de Saúde

Abstract

A generic medicine is developed to be essentially similar of a medicine that has already been authorized, containing the same active substance(s) of the branded-name reference medicine. However, they can differ in name, appearance and packaging considering the possibility of possessing different excipients, and also different forms of the active substance as long as it does not affect the medicine's activity. These are manufactured according to the same quality, efficacy and safety standards as all other medicines and health products, as it is assured by pharmaceutical regulatory authorities that perform periodic inspections to ensure and validate good manufacturing practices. Despite a general mistrust on generic products by the population, this tendency has been progressively decreasing.

The Marketing Authorization Holder (MAH) of a generic product can only obtain data for the developing of its product once the period of exclusivity on the reference medicine has ended. This period of market exclusivity and data protection is given by the European Union legislation to the company that created the original product, for a defined period of time. Pharmaceutical industries as globalized capitalism entities may use or “abuse” patent law in order to obtain longer periods of protection, recurring to a various amount of strategies through Research and Development (R&D), business related solutions or even patent settlement agreements. However, this temporary monopoly position and competitive advantage inherent to a protective patent, allows the recovery of high-stakes investments made in R&D, simultaneously generating revenue, further innovation stimulation and economic growth, as we can comprehend a notable dependency in a system that protects its intellectual property.

Having knowledge of the current economic and social climate we live in, it is crucial to value generic medicines in a costs-saving policy driven agenda, as they are much cheaper than innovators. In a sense to comprehend the regulatory legal requirements for a Marketing Authorization Introduction, government legislative measures interconnected with sustainable Health Systems and European markets, patenting rules and the essential medicines' access to people. For the final purpose to fight for better healthcare provisions in a fair and competitive market, while valorizing life with all its innovative and ever-changing ability.

Keywords: Generic Medicines, Regulatory Environment, Pharmaceutical Industry, Intellectual Property, Patent Protection, Health Systems Sustainability

I. Introduction

Health is a right to every single human being, regardless of origin, culture or wealth. It should constitute an investment on people and as a powerful strengthening factor for cohesion on economic and social development. The health systems are meant to best serve its people in useful time, contributing to a humanized fairer and solidary society. These are becoming broader and more complex, with the always rising of healthcare expenditure, consuming approximately 10% of the national gross domestic product each year, linked to the increase of healthcare treatments and medicines spending.¹

Each country possesses different regulatory requirements when it comes to legislate medicines and pharmaceutical entities accordingly. The role of regulatory authorities is to ensure the quality, efficacy and safety (QES) of all authorized pharmaceutical products. It not only includes the process of regulating, safekeeping and monitoring but also all the activities involved in manufacturing, distribution, pricing and promotion, regardless of being a medical device, a generic or innovator medicine.

The strengthening of the generic medicines (GM) sector has led to a shift in the European market, as policymakers are under the pressure from patients, doctors and manufacturers to increase and facilitate the access to modern, innovative or cheaper therapies. The influence and relevance of intellectual property (IP) protection, the fall of major blockbuster patents and the success of pharmaceutical and technologic innovation over the last decades has led to the availability of many off-patent medicines to treat disease areas with major public health need while providing substantial cost savings. Therefore, the success of public health programs in improving health status is highly dependent on the efficiency of GM policies and on fair market competition, between innovator or generic manufacturers.²

The objective of this monograph is to make a comprehensive regulatory guide on GM, from their definition to how they are subjected under National and European laws. Establish the existing connection to the dual notion of IP and patents, while describing its influence on the pharmaceutical market. Recognize and describe industrial strategies on brand defense and competition against (or for) generic manufacturers. Analyze the present and near future effects on health systems across Europe, aiming for a final proposition of foreseeing possible improvements on regulation and legislation regarding health affairs, to better serve the common citizen and worldwide industrial entities.³

2. Generic Medicines and Marketing Authorization Introduction

2.1 Pharmaceutical Legislation – Generics

2.1.1 Definition – In the European Union

According to the 2004/27/CE Directive of the European Parliament and Council of 31st of March of 2004, a generic medicine is defined as:

“...a medicinal product which has the same qualitative and quantitative composition in active substances and the same pharmaceutical form as the reference medicinal product, and whose bioequivalence with the reference medicinal product has been demonstrated by appropriate bioavailability studies. The different salts, esters, ethers, isomers, mixtures of isomers, complexes or derivatives of an active substance shall be considered to be the same active substance, unless they differ significantly in properties with regard to safety and/or efficacy. In such cases, additional information providing proof of the safety and/or efficacy of the various salts, esters or derivatives of an authorized active substance must be supplied by the applicant. The various immediate-release oral pharmaceutical forms shall be considered to be one and the same pharmaceutical form. Bioavailability studies need not be required of the applicant if he can demonstrate that the generic medicinal product meets the relevant criteria as defined in the appropriate detailed guidelines.”⁴

Also defines at point 3 that *“in cases where the medicinal product does not fall within the definition of a generic medicinal product as provided in paragraph 2(b) or where the bioequivalence cannot be demonstrated through bioavailability studies or in case of changes in the active substance(s), therapeutic indications, strength, pharmaceutical form or route of administration, vis-à-vis the reference medicinal product, the results of the appropriate pre-clinical tests or clinical trials shall be provided.”⁴*

2.1.2 Definition – In Portugal

The Decree-Law (DL) n. 176/2006 of 30th of August, has transposed this definition for the national context, defining generic medicine as a medicine with the same qualitative and quantitative composition in active substances, the same pharmaceutical form (with the exception to oral solutions of immediate release) and whose ^(c)bioequivalence (BE) with the reference medicinal product (RMP) has been demonstrated through appropriate bioavailability (BA) studies. Also, defines reference medicine or innovator as a medicine which has been authorized based on complete documentation, including results of pharmaceutical, pre-clinical and clinical studies.⁵

This decree also defines in Article 19.^o that GM can only be commercialized:

- 10 years after initial authorization of the RMP, given at communitarian or national level;

▪ 11 years after initial authorization of the RMP, case given, if in the first 8 to 10 years the MAH of the reference medicine had obtained a new authorization for one or more new therapeutic indications that, in the scientific evaluation previous to its authorization, it is considered to bring a significant clinical benefit to the existing therapeutic options until that moment.⁵

2.1.3 History of Pharmaceutical Regulation

The first Directive in the EU related to pharmaceutical legislation, *65/65/EEC*, arrived at 26th January of 1965. It aimed to obtain a high level of protection for public health and established that a prior approval of innovator products was required for possession of a marketing license. The principle cause for the arrival of this Directive was the “thalidomide disaster” that had happened in the 60s, when thousands of babies were born with limb deformities as a result of their mothers taking thalidomide as a sedative during pregnancy. This Directive aimed to prevent its recurrence and the same type of extremely dangerous tragedies. To the shock of public domain, it became clear that no medicinal product could ever be sold again without prior authorization analysis, in order to safeguard public health.^{6, 7}

A decade passed, *Directives 75/318/EEC* and *75/319/EEC* were introduced to spread the benefits of innovator medicines to patients across the European Community (EC) by introducing a procedure for Mutual Recognition (MR) by Member States (MS), of their respective national Marketing Authorizations (MA). To facilitate this procedure, the *Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)* was established, which assessed if the candidate products were in compliance with the *65/65/EEC Directive*.³

Moreover, legislation surrounding distribution, classification for supply, labelling, packaging and advertising of medicinal products for human use were adopted around 1992. Pharmacovigilance was also introduced in the EU, to increase the surveillance of the medicines safety during its marketing time, requiring MS to collect and evaluate information on adverse reactions to their products and take appropriate security actions when necessary.³

Later in January of 1995, a new European system was introduced (via *Regulation EEC/2309/93* and *Directive 93/41/EEC*) for medicines' authorization along with the establishment of the *European Medicines Evaluation Agency* (currently known as EMA). It introduced the Centralized (CP) and Decentralized (DCP) procedures through which the applications were made to the MS selected by the applicant, so the procedures were completed as a mutual recognition of the nationally approved MA.⁸

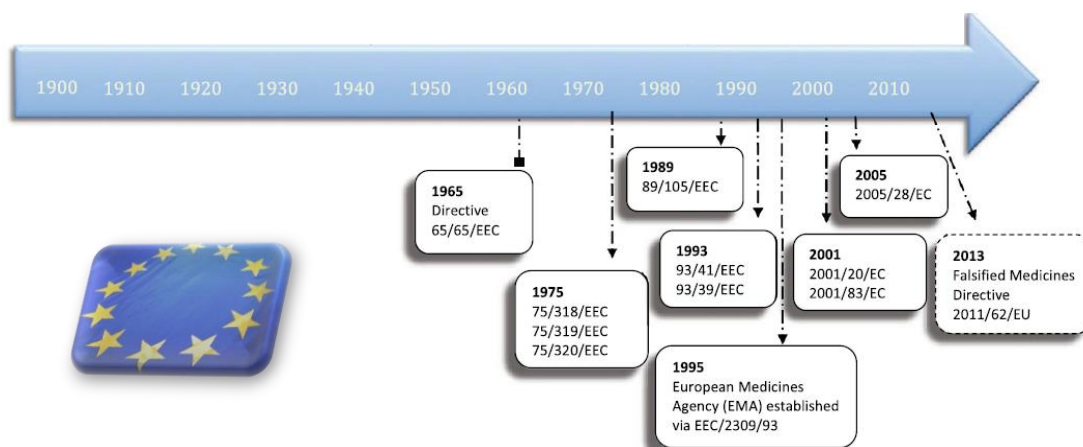


Figure 1 – History of Pharmaceutical Regulations – Timeline of significant legislations until the 21st Century.⁸

2.1.4 Revision and Evolution of Portuguese Legislation

In our beloved country, the first legal diploma to regulate production, authorization, distribution, price and reimbursement of generic medicines was *Decree-Law (DL) n. 81/90* dated 12th March of 1990. Afterwards, *DL n. 72/91*, 8th February of 1991, came to define generic medicine and establish the conditions to their prescription and dispensing. Until the year 2000, there was practically no existent legislation regarding GM, and the national market was showing a residual share, inferior to 0.5%. Afterwards, some decrees that came to approval facilitated their introduction and marketing.³ Now, we will set chronologically the most significant Law Decrees and *Portarias*^(e) invoked nationally, related to generics:

Table I – Generic medicines related legislation measures applied chronologically.³

<i>DL n. 249/93</i>	Changes the conditions for marketing authorization introduction, demonstration of BE when necessary and authorization of change to generic.
<i>DL n. 291/98</i>	Changes generic identification, allowing the use of the marketing authorization holder (MAH) name or a fantasy name associated to the common medicine denomination.
<i>DL n. 205/00</i>	Introduces a 10% State reimbursement in generic medicines' price.
<i>DL n. 242/00</i>	Changes to the definition, identification, prescription mode and generics waiver. For the first time, the "MG" (generic medicines) abbreviation was used.
<i>Portaria n. 577/01</i>	Changes the regimen for price formation, establishing at 35% the minimum price difference at recommended retail price (RPP) between the RMP and GM. (Revoked by DL n. 65/2007)
<i>DL n. 84/01</i>	Allows the change of pharmaceutical specialties already existent in the market to GM.
<i>DL n. 270/02</i>	Creation of the Reference Pricing System: determined by the existence of available generics in the market, being the reference price (RP) defined by the generic that holds the highest price in the respective homogenous group.
<i>DL n. 271/02</i>	Institutes the mandatory prescription by International Non-proprietary Names (INN) for active substances with existing authorized generic medicines.

THE REGULATORY WORLD OF GENERIC MEDICINES AND PATENTS
European Vision, Industrial Strategies and Market Perspectives

<i>Portaria n. 1501/2002</i>	Introduces a new medical prescription single model.
<i>Portaria n. 914/2003</i>	Changes the regimen for generics price formation: the price of new medicines for which there is a homogenous group must be equal or inferior to the RP of the same group. (Revoked by DL n. 65/2006)
<i>DL n. 81/2004</i>	Establishes reference prices revision to happen quarterly.
<i>DL n. 129/2005</i>	Eliminates the 10% State reimbursement in generics.
<i>DL n. 176/2006</i>	Establishes that the MA of generics is subject to the same legal dispositions as other medicines, being exempt the presentation of pre-clinical and clinical trials if demonstrated its BE based on BA studies, or when these do not meet the required standards, shown therapeutic equivalence by appropriated clinical pharmacology studies.
<i>Portaria n. 30-B/2007</i>	Reduces prices by 6% and changes margins.
<i>DL n. 65/2007</i>	Defines a new price formation regimen.
<i>Portaria n. 1016-A/2008</i>	Reduces maximum sale prices of GM to the public: the maximum sale prices to the public (RRP) of generics superior to 5€, approved until 31 st March of 2008, are reduced by 30%.
<i>DL n. 129/2009</i>	Establishes at 100% State reimbursement of generics to pension holders that earn an income below the minimum wage.
<i>Portaria n. 1460-D/2009</i>	Reduces the maximum sale prices of generics to the public.
<i>DL n. 48-A/2010</i>	Updates the RP of medicines homogenous groups and revokes the 100% reimbursement of all GM for pension holders.
<i>DL n. 106A/2010</i>	Revises the A-Scale level of reimbursement, with a 5% reduction.
<i>Portaria n. 198/2011</i>	Establishes the Mandatory Electronic Prescription.
<i>DL n. 62/2011</i>	Creates a composition regimen of the emerging industrial property rights litigations when GM and RM are at stake.
<i>DL n. 112/2011</i>	Revises prices and margins methodology; defines new reference countries.
<i>DL n. 171/2012</i>	Pharmacies must provide at least 3 of the 5 lowest price medicinal products of each homogenous group.
<i>Portaria n. 91/2013</i>	Revokes the 6% discount and revises prices with new reference countries.
<i>DL n. 19/2014</i>	Defines the minimum RRP value of GM and predicts the possibility of rewarding pharmacies that sell GM amongst the cheapest ones.
<i>Portaria n. 18-A/2015</i>	Defines terms and conditions to which complies the payment of an additional remuneration to pharmacies participating in public Health programs, for contribution to the reduction of National Health Service (NHS) expenses and GM users, through increase of the GM market share reimbursed by the NHS and dispensed by pharmacies.
<i>Portaria n. 290-B/2016</i>	Defines reference countries to consider for 2017 for pricing of newly authorized GM and introduces an exceptional criterion to apply in the pricing revision regime, and its suspension for GM.

2.2 Pharmaceutical Legislation – Marketing Authorization Introduction

2.2.1 Marketing Authorization Procedures

In order to obtain a MA introduction, regulatory authorities such as INFARMED in Portugal and the European Medicines Agency (EMA), which oversees EU-wide medicines' authorization, should base their decision exclusively on scientific criteria and on quality, efficacy and safety (QES) factors independently of any economic condition. By working closely together, MS reduce duplication, share the workload and ensure the effective regulation of medicines across the EU. Each MA has a MAH associated, which must reside within the EC or Economic European Area (EEA) that's hold responsible as legal representative. MAs have a valid date of 5 years, at the end of which must be renewed for an unlimited time, unless an additional renewal date is necessary for pharmacovigilance motives, after 5 years.^{9, 10}

In the European Union, there are 4 types of procedure submissions:

1. Centralized Procedure (CP) – Introduced by the *Regulation (EEC) n. 2309/93* and *n. 726/2004*, allows the marketing of a medicine on the basis of a single EU-wide assessment and MA which is valid throughout the EU. Applicants submit a single MAA to EMA. Then, the *Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* or *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)* carry out a scientific evaluation of the MA and gives a recommendation to the European Commission on whether or not to grant a MA. Once granted by the EC, the CP marketing authorization is valid in all EU Member States (which include the 28 EEA countries plus Liechtenstein, Norway and Iceland). It is mandatory for medicinal products manufactured using biotechnological processes, for orphan medicinal products and for medicines containing a new active substance which was not authorized in the EC before 20 May 2004 (date of entry into force of *Regulation n. 726/ 2004*) and which are intended for the treatment of AIDS, cancer, neurodegenerative disorder or diabetes;

2. Mutual Recognition Procedure (MRP) – Introduced by the *Directive 2001/83/CE* and foresees that applicants possessing an authorized medicine in a MS can apply for this authorization to be recognized in other EU countries. This process allows MS to rely on each other's scientific assessments. After conclusion of the procedure, a new MA is obtained in the Concerned Member States (CMS);

3. Decentralized Procedure (DCP) – Introduced by *Directive 2004/27/CE* and differing from MRP for not needing an existent approved MA in a MS. Through this procedure, the applicant can choose the MS where he wishes to obtain the MA. Several copies of the MA dossier are sent to the CMS competent authorities. There is an authority that works as the

Reference Member State (RMS), coordinating all evaluation process between the CMS, and in the end, if a positive decision is taken, a MA is granted for all MS involved;

4. National Procedure (NP) – consists in the obtainment of a MA just for a single MS. These are approved by the competent authorities of each respective country.⁹

2.2.2 Procedure Submission Dossier – Common Technical Document

The regulatory body for medicines' approval in the EU is EMA. The legal requisites and registration procedures are defined by *Directive 2001/83/EC* and *Regulation (EC) n° 726/2004* and generic medicines fall under *Article 10(1)* of the above-mentioned Directive. It is implied that the applicant is not required to provide the results of pre-clinical and clinical tests if he can demonstrate that the medicinal product is a generic medicine of a RMP which is or has been authorized under *Article 6* of *2001/83/EC Directive*, for not less than 8 years in a MS.¹¹

The MAA for generics should follow the structure of the *Common Technical Document* (CTD) format (Annex I) and its electronic variant, the eCTD, which is highly recommended and mandatory in most of EU countries. The CTD was born through the *International Conference on Harmonization (ICH)*, in ways to create a single harmonized document, to present all the necessary information on QES, in a clear and transparent form, to facilitate revision and evaluation. Nowadays, this format is officially accepted in ICH regions (Europe, Japan and USA), and efforts are being made to harmonize this procedure to non-ICH regions.¹²

The CTD is divided in 5 Modules:

Module 1 – Containing administrative, regional and national information, differing from country to country and summarized evidence that the medicinal product is a generic form of the RMP. It should include qualitative and quantitative composition of the active substance(s), its pharmaceutical form and safety/efficacy profile of the active substance(s) compared to the RMP, as well as details related to BA/BE studies, where necessary. Most relevant points include: name choosing requisites, proposed *Summary of Product Characteristics* (SmPC), label and package leaflet texts, readability texts, braille information, *Environmental Risk Assessment* and *EU Risk Management Plan*, if required;

Module 2 – It presents itself as an expertise resume of the documentation shown in modules 3, 4 and 5. Includes the overall quality summary with non-clinical and clinical overview, which focus on: summary of impurities, BE studies or justification for its absence, updated published literature, discussion of claims in the SmPC and additional safety/efficacy information;

Module 3 – Corresponds to the Quality module. All pharmaceutical chemistry information on the medicine is detailed here. The applicant must follow the Communitarian Guidelines (CHMP-ICH), internal monographies, the *European Pharmacopoeia* and other applicable legislation for its correct construction. The RA professionals require a highly and permanently updated knowledge of all this legislation. The documentation of the manufacturer referring to the active pharmaceutical ingredient (API) is submitted through a *Drug Master File* (DMF) or a *Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia* (CEP). Related to the finished product, it will contain qualitative and quantitative composition, manufacture process, quality and stability tests, validation specifications and detailed analytical methods. All tests must be validated, available and within the allowed parameters;

Module 4 and 5 – These are constituted by non-clinical and clinical report studies. In the case of GM, module 4 is not applicable as non-clinical studies have already been performed with the RMP, so it is not necessary to provide toxicological and pharmacological tests. Same goes for module 5, the results of clinical trials are not contemplated. Only the results of the BE studies performed are included here. When different salts, esters, ethers, isomers, mixtures of isomers, complexes or derivatives of the active substance of the RMP are used, additional information proving that their safety or efficacy profile is not different from that of the RMP is required.⁹

2.2.3 Investigation of Bioequivalence

As it is stated in the *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* by the CHMP, “*In applications for generic medicines, according to Directive 2001/83/EC, Article 10(1), the concept of bioequivalence is fundamental. The purpose of establishing bioequivalence is to demonstrate equivalence in biopharmaceutics quality between the generic medicine and a reference medicinal product in order to allow bridging of preclinical tests and of clinical trials associated with the reference medicine... In studies to determine bioequivalence after a single dose, the parameters to be analyzed are ^(a) $AUC_{(0-t)}$ or, when relevant, ^(b) $AUC_{(0-72h)}$ and ^(d) C_{max} . For these parameters, the 90% confidence interval for the ratio of the test and reference products should be contained within the acceptance interval of 80.00-125.00%.*”

This Guideline, although approaching other pharmaceutical forms, its applicable to immediate release oral forms (such as tablets, capsules and oral suspensions) as to chemical active substances.

There are some specific situations where these studies can be dismissed:

- Different strengths, where BE has already been demonstrated for one of the existing strengths and extrapolation is permitted, if the following cumulative factors prevail: same manufacture process, same qualitative composition and isometric quantitative composition;
- Aqueous oral solutions where the API concentration in solution is the same as of the RMP, with no existing excipients that interfere with the gastrointestinal flow;
- Parenteral preparations, if there are no excipients that could react with the API in the formulation or that its quantity is similar to the RMP;
- Gases for inhalation.^{9, 13}

Nevertheless, of GM presenting the same QES as the RMP, there are still some doubts in therapeutic substitution related to medicines with a narrow therapeutic window, e.g. antiarrhythmics, antiepileptics and immunosuppressive medicines. In these cases, a slight API concentration variation could lead to a significant impact in efficacy and safety, being mandatory a closer monitorization of serum levels and therapeutic responses. None the less, in cases of treatments with narrow dosage windows, the only reason when opting for the generic or original version (not considering price factors) is due to personal preference by the user, which may have a better response for one of both. Studies have shown to support and prove, that there were no worst end results or adverse effects, when therapeutic substitution to a GM was made, in terms of antiepileptic, antipsychotic or cardiovascular medicines.^{3, 14, 15}

The API does not differ between the RMP and the GM, however formulation excipients can be different, some being known to provoke contraindications or adverse events. Each user may have idiosyncratic sensitivity to different excipients (e.g. coloring agents and emulsifiers), but besides being a rare incident, the same reaction can happen with a branded or innovator medicine.³

2.3 Generic Medicines Cost

For a better understanding on this question, it is necessary to comprehend the costs involved in researching and developing a new drug molecule. It is a long path from a new chemical entity (NCE) discovery to obtain a medicine with verified quality, efficacy and safety for end-users, being a process that could take as up from 10 to 15 years. Studies have shown that costs can approximately be between €700 million to €2.2 billion to get a new medicinal product.¹⁶

Now it is shortly summarized in 10 steps what is needed to complete this complex process in order to better comprehend why it is so time-consuming and highly costly:

Table 2 – Research & Development process description in 10 steps.¹⁷

<i>Pre-discovery</i>	Based on a disease or health condition focus, researchers work to better understand its mechanisms, causes and effects.
<i>Drug Discovery</i>	Researchers select a “target” such as a gene or protein, then search for a compound, which may react on the target to alter the disease.
<i>Pre-clinical Tests</i>	Early safety and efficacy tests are undertaken using computer models, cells and animals.
<i>Phase I Clinical Trials</i>	The “top” candidate molecule is tested in people for the first time. Studies are usually conducted on a small number (20 to 100) of healthy volunteer the dose is gradually increase during these clinical trials to allow the investigator to measure the participant’s clinical response to the medicine and its effects (such as bioavailability, adverse responses, etc.).
<i>Phase II Clinical Trials</i>	Researchers evaluate the potential medicines’ efficacy in treating an illness or medical condition, in about 100 to 500 patients with the disease. In this phase, it is determined the most effective dosages and delivery methods.
<i>Phase III Clinical Trials</i>	It is studied the potential medicine in about 1000 to 5000 patients to generate data on safety, efficacy and the overall benefit-risk ratio and assessment to be described on the labelling.
<i>Licensing approval</i>	All data obtained from studies as well as detailed description of the medicine’s manufacturing process, controls and specifications are compiled and submitted to the respective regulatory agencies in order to demonstrate the safety, quality and effectiveness of the new medicine.
<i>Health Technology Assessment (HTA)</i>	Once it has been concluded that a medicine is safe and effective, its value and cost-effectiveness must be assessed. HTA processes are used by the relevant regulatory body to assess the added-value of medicines and inform the decisions on its access. Then, HTAs can be used to determine pricing, reimbursement status, and/or prescribing.
<i>Medicines on the market</i>	Once a medicine license has been authorized, accorded its pricing and reimbursement measures, it may be marketed to patient.
<i>Post-approval study (Phase IV)</i>	These are extremely necessary to monitor a medicine’s long-term effects and success, pharmacovigilance is posted in practice.

The MAA's of GM are made at the same moment for registration as the innovators (red vertical dashed line in the image). As we can refer from Figure 2, the notable difference related to the cost of GM is primarily due to the fact that the investment in generics is significantly less than for NCE to enter the market. Without the need to spend millions in pre-clinical and clinical studies, generics can price their products remarkably lower compared to the innovator because they do not need to recover their investments in such high amounts. Nevertheless, the market price of the medicine can be influenced by end-user and prescriber perception, national regulations and reimbursement models, due to the existence of differentiated pricing systems, as we will refer to ahead.

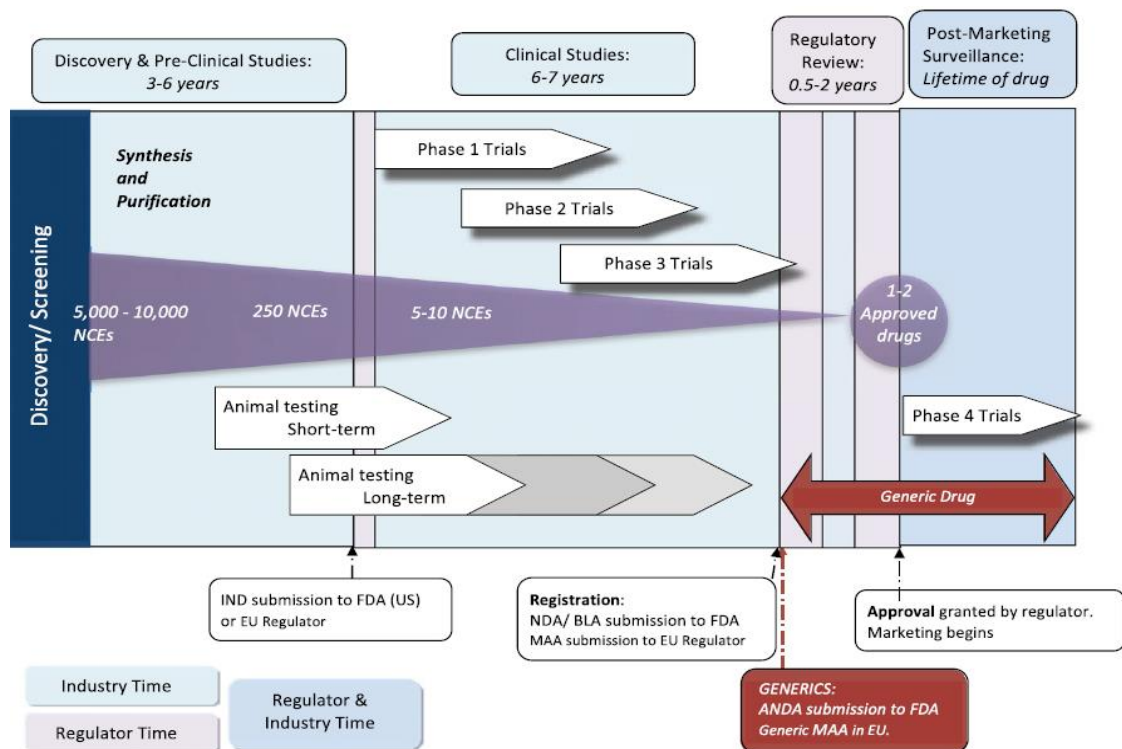


Figure 2 – Schematic of the Research & Development process.⁸

From the point of view of the manufacturer, the production costs of an innovator or a generic will not differ significantly if they are both manufactured under the same industry standards and conditions. Nowadays, it has become more common for the manufacturer of the innovator to become the manufacturer of the generic version of the same medicine, once its patent has expired and it becomes open for generic competition. From an economic perspective, this possibility allows the company a continuation to regain the cost of their capital and R&D investment from first introducing the innovator product to the market.

2.4 Generic Medicines Market – Growth & Market Share

2.4.1 Portuguese Market

Through several measures installed by the government, such as the *XVII Constitutional Government Program* by the National Health Plan, generics have been promoted during these last two decades. Defining a Portuguese timeline, still far from the EU market share average around December of 2010 we accomplished 18.3% by individual units and 19.1% by RRP value. Through the first half of the new millennia decade, there was a huge dynamic, due to the *Generic Medicines Promotion Integrated Program* promotion by the Health Ministry, adding to all the applied legislation, as was listed before. The generics market was practically null until 2001, and only then, a rapid growth came through which declined to near null figures once more after 2008.¹⁸ It is possible to demonstrate the GM market development through medicines sales in this next figure:



Figure 3 – Left: Portuguese generic medicines market share evolution from 2000 until 2010;
Right: Portuguese generic medicines market growth rate from 2000 until 2010.¹⁸

According to the visualized market growth rate peak, we can verify the existence of a first growth phase in the beginning of the millennia due to the 10% state reimbursement increase, as well as mandatory INN prescription, GM sensitization/promotion programs by INFARMED and the introduction of the Reference Pricing System. Afterwards, there is a growth deceleration, coinciding with the suspension of the 10% state reimbursement around 2005, coming to stagnation near 2008 to 2010, before the rising values of the last years. The national generics implementation and development were considered to be mildly successful, due to all of the promoting actions. Although, some adopted measures did not achieve the expected goals, as it is also referred that the limited success occurred because of the existence of heavy regulation in prices, the absence of incentives for medical prescriptions and pharmacists dispense of GM.¹⁸

In the later years, the market share of GM has come to rise, reaching values of 36.2% in 2011, 41.2% in 2012, 44.7% in 2013, 46.5% in 2014, 47% in 2015 and 47.3% in 2016 (in terms of units) and thus, almost fulfilling the EU average valued around 50%. This value is currently the main goal of Portuguese pharmacies, as stated by the President of *Associação Nacional das Farmácias*.¹⁹

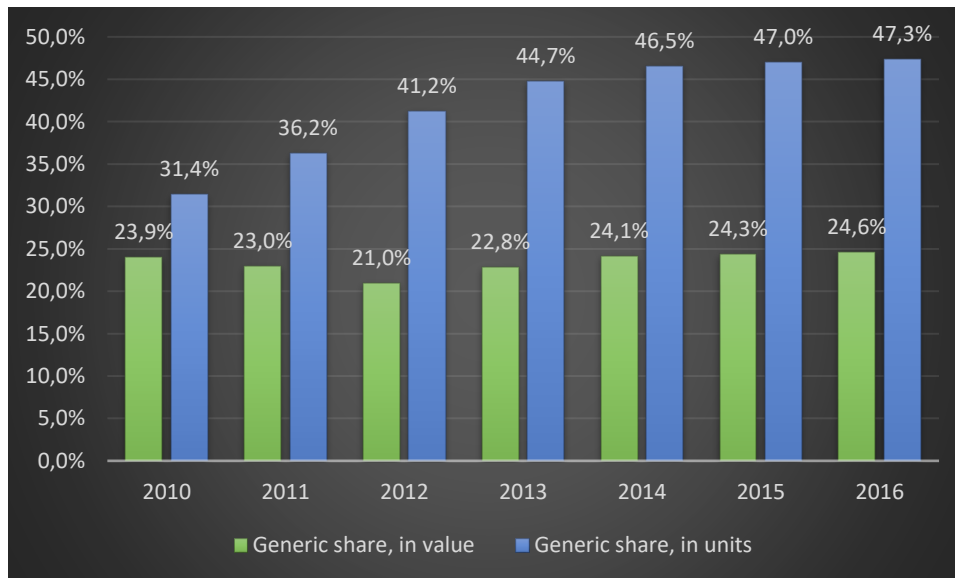


Figure 4 – Portuguese generic medicines market share evolution between 2010 and 2016 (Based from statistic data of INFARMED, CIMI – *Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde*).

The *Premivalor Consultings* company made an analysis of 70 API's which hold for 97% of the total generic market share in Portugal and came to the conclusion that its price is in average, lower to the ones held by Spain, Italy, France and Greece, the four countries used as reference for pricing definitions in Portugal. In Spain (based on a 55 molecules analysis that hold 89.9% market share of the Portuguese generic medicines), generics are 23% more expensive. In Italy (43 molecules analyzed, holding 79.3% market share), generics are 9.2% more expensive. Talking about France (48 molecules analyzed, holding 77.9% share), GM are 19.5% more expensive. Greece (37 analyzed molecules, holding 66.6% share) has the most remarked price discrepancies with Portugal, being 37.1% more expensive.¹⁸

As a plausible justification for these values, it is suggested that the GM market development was achieved by attributing generous prices and higher levels of reimbursement by the NHS, with the intuit of attracting generics manufacturers to the Portuguese market. Another possible explanation was the increased sales of larger units.¹⁸

2.4.2 European Market

Across Europe, the access and usage of medicines is mainly driven by treatment guidelines, disease prevalence, availability and affordability. As we have concluded, GM have pushed forward these last two mentioned factors. In order to comprehend the impact of patent expirations on both cost and access of generics, studies have been made by *IMS Health* in 7 key therapeutic areas over 10 years. Here were analyzed volumes, products and prices.²⁰

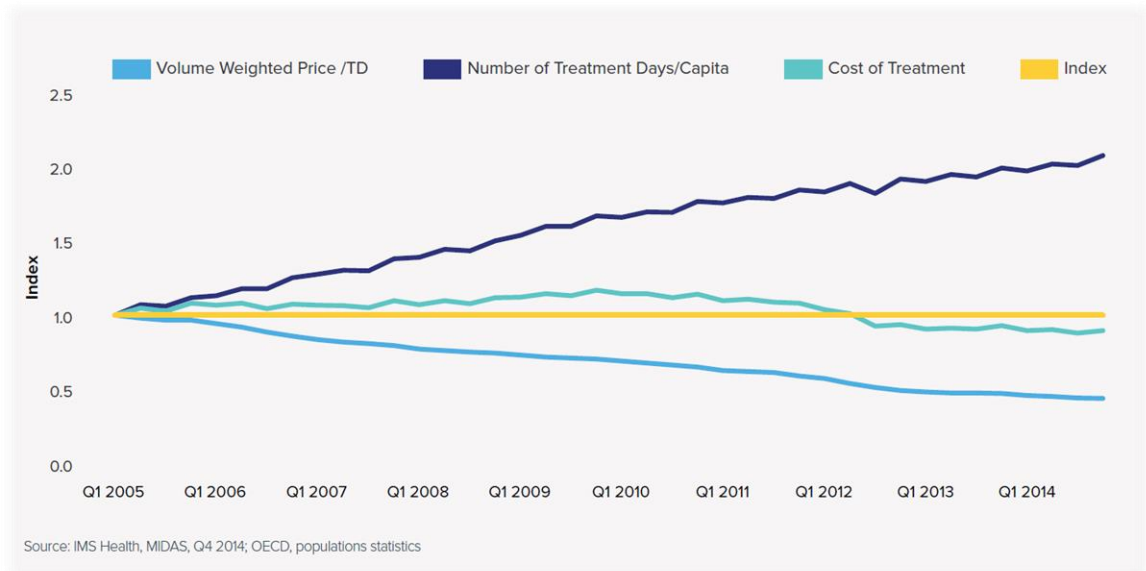


Figure 5 – Price reduction and number of treatment days.²⁰

Through this exhibit, it is possible to attain that prescription volumes continued to grow as prices decreased and resulted in lower costs per treatment day. Only anti-epileptics have shown a reverse effect (increased price), illustrating that in some therapeutic areas, it is still needed to prescribe the innovator, despite the availability of cheaper generic products.²⁰

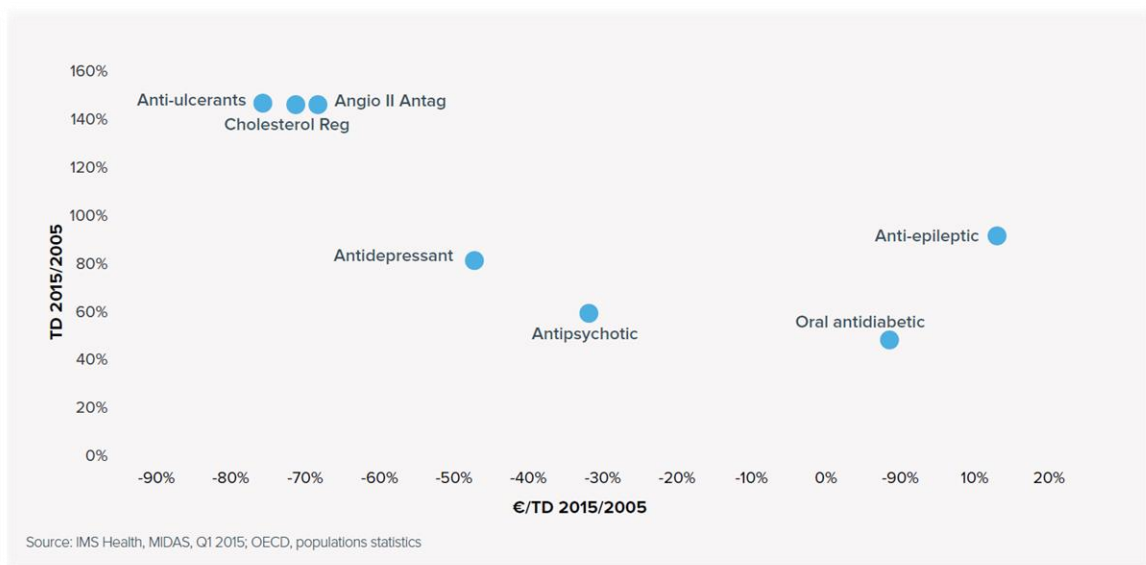
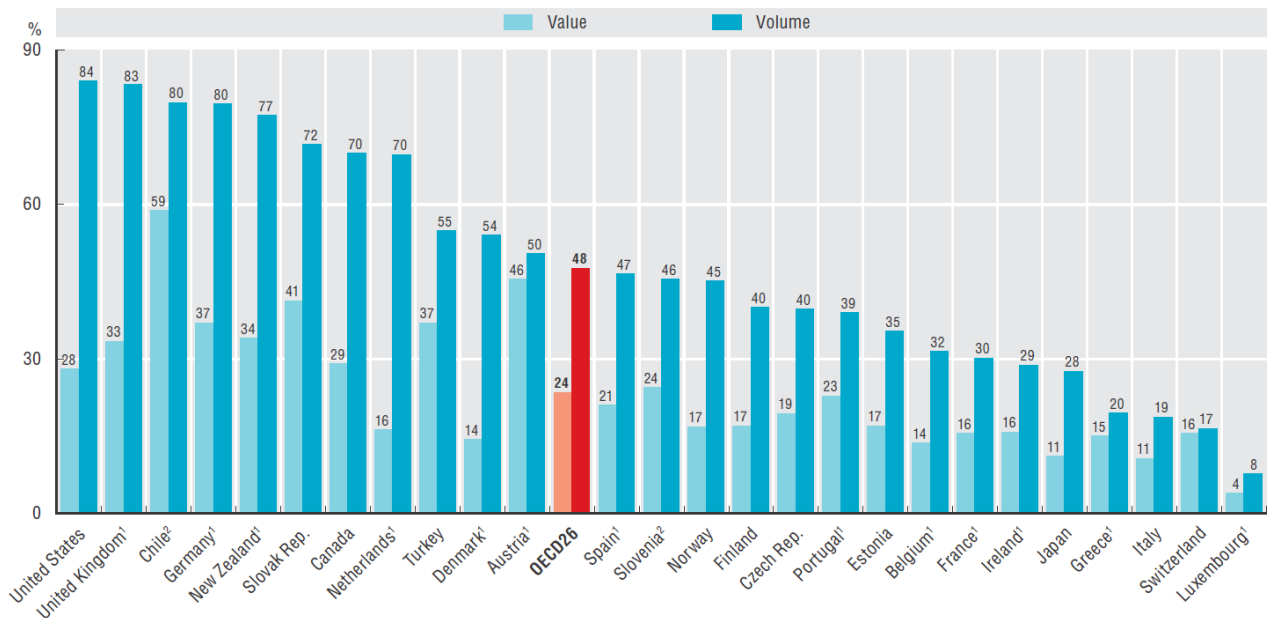


Figure 6 – Evolution of volume, price, and treatment cost in seven therapy areas.²⁰

From 2005 to 2015, the trend has been for a progressive decrease, in about 50%, in medication price per treatment day and for an increase, in about 100%, in prescription volumes due to lower cost, and consequently more access. It should be appointed that the rise of medicines utilization was not only due to higher affordability, but also due to modifications in the population’s health and clinical guidelines.²⁰

Additionally, through a study from the *Organization for Economic Co-operation and Development (OECD)* with comparable data on key indicators of the 34 OECD member countries, in 2013, generic products accounted for more than three-quarters of the volume of pharmaceuticals sold in the United States, United Kingdom, Chile, Germany and New Zealand, whereas they represented less than one-quarter of the market in Luxembourg, Switzerland, Italy and Greece.²¹

The main differences in generic uptake are explainable by market structures, notably the number of off-patent medicines, prescribing practices, financial incentives and much dependable on policies implemented by countries. Several countries have expanded their efforts to encourage generic uptake since the onset of the economic crisis in 2008. All the referred policies, associated with patent expiries of several blockbusters in recent years, have contributed to the increase in generic market share observed over the past decades.²¹



1. Reimbursed pharmaceutical market.

2. Community pharmacy market.

Source: OECD Health Statistics 2015, <http://dx.doi.org/10.1787/health-data-en>.

Figure 7 – Share of generics in the total OECD member countries pharmaceutical market in 2013.²¹

3. Intellectual Property, Patents and Exclusivity

3.1 Definition and applications of Intellectual Property

We can refer to intellectual property (IP) as creations of the mind: inventions; literary and artistic works; symbols, names and images used in commerce. IP is law protected by, for example, patents, copyright and trademarks, which enable people to earn recognition or financial benefit from what they invent or create.²² It is divided into two categories:

- **Industrial Property** – which includes patents for inventions, industrial designs and geographical indications;
- **Copyright** – which covers literary works, films, music, artistic works and architectural design.²³

IP rights allow creators or owners of patents, trademarks or copyrighted works to benefit from their own investment and hardship involved in a new creation. Their rights are outlined in *Article 27 of the Universal Declaration of Human Rights*, which provides for the right to benefit from the protection of moral and material interests resulting from own authorship and give exclusive right to the inventor or his assignee to fully utilize his invention/creation for a given period of time.²³ Nowadays, it is very well settled that IP plays a vital role in the modern economy, for the quantum jump in R&D costs associated with high investments that to put a new product in the market requires. The stake of the developers has become extremely high, and hence, the need to protect the knowledge from unlawful use has become expedient, at least for a period of time, to assure the return on investment made, time, creative efforts with all the added costs and justified profits, for a continuous essential cycle of investment. Thus, IP rights aids the economic development of a country by promoting regulated healthy competition and encouraging industrial research, economic growth, fair trading and creating new jobs and enhancing the quality of life.²⁴

The IP system is regulated at a global level through treaties such as the *TRIPS Agreement* administered by the *World Trade Organization (WTO)* which resulted due to the according of the *Uruguay Round* in 1995, where all MS of WTO had to implement mechanisms that would assure a minimum protection level of IP, including pharmaceutical products. Adding to other treaties under the regulatory body of the *World Intellectual Property Organization (WIPO)*, as exposed in Annex (Annex 2).²⁵

3.2 Definition and applications of Patents

A patent is an exclusive right, granted for limited time to an invention, which is a product or process that provides a new way of doing something, or that offers a new technical solution to a problem. Patent protection means that an invention cannot be commercially made, used, distributed or sold without the patent owner's consent. A patent owner has the right to decide who may use the patented invention for the period during which it is protected. They may give permission to, or license, other parties to use their inventions on mutually agreed terms, or even sell the invention rights. Once a patent expires, its protection ends and the invention enters in public domain. This is also known as becoming off-patent, meaning the owner no longer holds exclusive rights to the invention, and it becomes available for commercial exploitation by others. In return for patent protection, all patent owners are obliged to publicly disclose information on their inventions in order to enrich the total body of technical knowledge in the world. This ever-increasing amount of public knowledge promotes further creativity and evolution, inspiring future generations of researchers and inventors.^{23, 26}

Patents are granted by offices that carry out examination work for a group of countries. In Europe, it is the *European Patent Office (EPO)*, where an applicant request protection for an invention in one or more countries, each one deciding whether to offer or not patent protection within its borders. In terms of international applications, they can be filled with the national or regional patent offices of Contracting States of the *Patent Cooperation Treaty (PCT)* or the *International Bureau of WIPO* by any resident of a PCT Contracting State. A single international application has the same effect as national or regional application, being a more straightforward choice by simultaneously seeking protection in a large number of countries.^{27,28} Additionally, the Unified Patent Court which is a specialized jurisdiction in patent matters for the participating MS, guides to help enhancement of legal certainties for business and avoiding duplication or of litigation cases before reaching the courts of the concerned MS.²⁹

The legal lifetime of a patent does not exceed 20 years from the application date, of which around 10 to 12 years are spent to go through all stages up to market approval. In acknowledgment of the length of R&D process in some instances, the EPO also provides *Supplementary Protection Certificates (SPC)* which extend the period of exclusivity of the patent. These aim to offset the loss of patent protection for products that occur due to the compulsory lengthy testing and clinical trials they require prior to obtaining regulatory MA. An SPC can extend a patent right to a maximum of 5 years. Also, a 6-month additional extension is available in accordance with *Regulation (EC) 1901/2006*, if the SPC relates to a

medicinal product for children which data has been submitted according to a *Paediatric Investigation Plan (PIP)*.³⁰

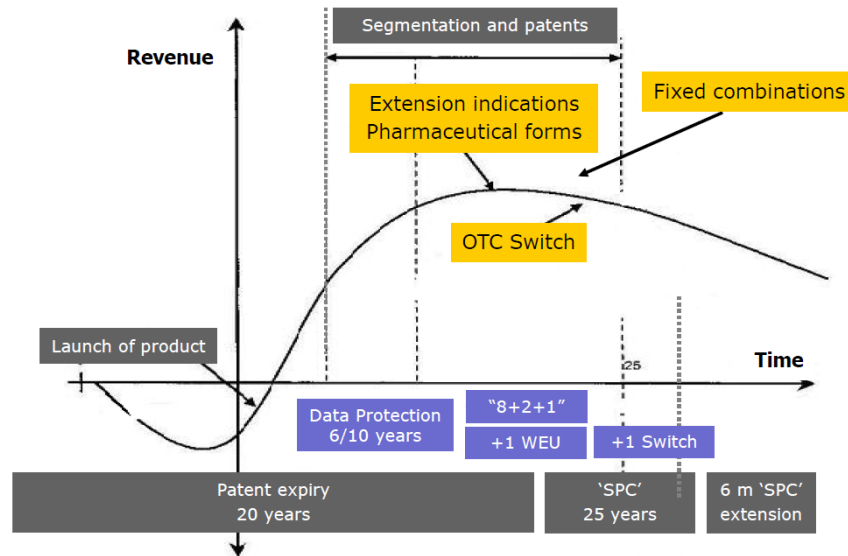


Figure 8 – Lifecycle of an innovator product.³¹

It is not of uncommon practice, for pharmaceutical products to be protected by 20 or up to 40 different patents on various aspects or properties of the product. These are the pharmaceutical properties which have been eligible for patenting along the last decades:

- **1980s:** Primary uses, processes and intermediates, bulk forms, simple formulations and composition of matter;
- **1990s:** Previously mentioned properties, methods of treatment, mechanism of action, packaging, delivery profiles, dosing regimen, range and route, combinations, screening methods, chemistry methods, biological targets and fields of use.³²

3.3 European Regulatory Environment

3.3.1 Data Exclusivity and Market Protection

The EU pharmaceutical legislation provides two main types of regulatory incentives to promote innovation, by giving the innovative sector of industry the possibility to recoup its investments, through data exclusivity and market protection. Data exclusivity represents the period of time during which a pharmaceutical company cannot cross-refer to the pre-clinical and clinical trial data of another MA, whereas market protection is defined as the period of time during which a generic, hybrid or biosimilar cannot be placed on the market, even if that medicinal product has already received a marketing grant.²⁹

Data exclusivity, also classified as a *TRIPS PLUS* Measure, becomes market protection when:

- There is no patent, or weak patents are invalidated;
- A country has no patent law;
- No patents are granted for the innovator;
- Data exclusivity period goes beyond patent/SPC expiry (the EU claims that about 7% of generic product launches were limited by data exclusivity, as seen in *EC Report on Pharmaceutical Sector Inquiry 2009*).³³

It is possible to define the chronological application of data exclusivity as it is explained in *Directive 2004/2007/EC* through the “8+2+1” formula, applying to all medicinal products with submissions after 31st of October, 2005:

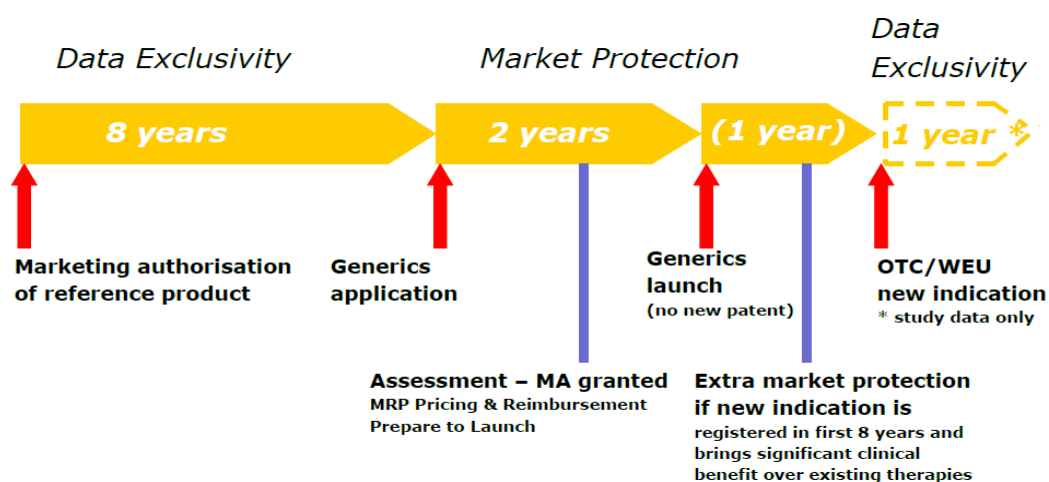


Figure 9 – European Union data exclusivity 8+2(+1) formula for all Marketing Authorization Applications.³¹

In these cases, GM companies can only apply for a MA based on BE studies, only after the 8-year data exclusivity period has expired, and can only market their product 2 (in most cases) or 3 years afterwards. The effective period of marketing exclusivity is therefore 10 to 11 years. The extra year of market protection applies when new therapeutic indications (which must have significant clinical benefit) are added by the innovator during the first 8 years of marketing the product. Otherwise, an extra year of data exclusivity can be added, if there is a change in classification of the medicine on the basis of significant pre-clinical or clinical tests, as is established from *Article 74(a) Directive 2001/83/EC*, meaning a +1 year for OTC switch.³¹

Medicines which the initial submission was made prior to transposition of the *Directive 2001/83/EC*, continue to benefit from the previous periods of protection which are:

- **10 years** – for NP and MRP authorizations granted by: Belgium, France, Germany, Italy, Luxembourg, the Netherlands, Sweden and United Kingdom;

- **6 years** – for NP and MRP authorizations granted by: Austria, Denmark, Finland, Ireland, Portugal, Spain, Greece, Poland, Czech Republic, Hungary, Lithuania, Latvia, Slovenia, Slovakia, Malta, Estonia, Cyprus, Norway, Liechtenstein and Iceland;
- **10 years** – for all medicinal products authorized through the CP.³²

3.3.2 Bolar Exemption

Bolar exemption (could also be referred as clause or provision) appoints to the right to undertake pre-patent expiry development and registration of GM as an assurance that these may be released into the market immediately after patent expiry of the RMP. It presents an exception to the exclusive right granted by a patent, allowing the use of patented products in BA/BE studies for the purpose of obtaining regulatory approval before hand.³⁴

This exemption from patent infringement was firstly introduced by *Directive 2004/27/EC*, stating at *Article 10(6)* that “conducting the necessary studies and trials with a view to the application of paragraphs 1, 2, 3 and 4 and the consequential practical requirements shall not be regarded as contrary to patent rights or to supplementary protection certificates for medicinal products.”⁴ EU Member States had to implement this Directive into national legislations, with the purpose to harmonize the approach in exemption acts all across Europe. However, many countries have not proceeded to its implementation, or if so, in different measures. Many of the new entrants to the EU already legislated for a Bolar-type exemption, as among these were some of the main generic manufacturers in Europe.³⁵

3.3.3 Sunset Clause

The Sunset Clause is defined as a provision leading to the cessation of the validity of the MA if the medicinal product is not placed on the market within 3 years of the authorization being granted or if the medicinal product previously placed on the market is absent for three consecutive years. Although, the EC may allow exemptions on public health grounds and in exceptional circumstances which are duly justified. This Clause applies to all centrally authorized medicinal products from the date of entry into force of the Regulation by the EC, 20th of November 2005.³⁶

All factors combined, these vast measures offer a remarkably strong IP protection for pharmaceutical products in the EU.

4. Industrial Strategies & Techniques – Pharmaceutical Brand Defense

4.1 Industrial Monopoly Power

The main rationale for the temporary patent system given to a certain product is based on the assumption that it will encourage the inventor to keep its innovative ability, recouping its R&D costs along the “monopoly time”. However, there is the downside that sometimes it comes at an expensive price to society. A patent gives the patentee the right “to prevent third parties not having the owner’s consent from the acts of: making, using, offering for sale, selling, or importing for these purposes that product”. As a consequence, prices of single source products (possessing a monopoly) are generally higher than they would be if there was free competition. Secondly, patent monopolies limit what other pharmaceutical enterprises could do with the subject matter and may hamper possible follow-up innovation, e.g. new dosage forms or fixed-dose combinations related to the patented API.³⁷

Patent protection has increased over the last decades, despite the falling rate of innovation and the rise of “copycat” products of little or no therapeutic gain. This global trend in R&D has especially been impacting the needs of people in developing countries. There is evidence that implementing TRIPS has not increased R&D directed to the needs of the poor.³⁸ The TRIPS Agreement is based on granting monopolies as the predominant incentive for innovation, being its provisions for technology transfer limited.

A policy agenda for market and public access and well-purposed medical innovation is sorely needed and should address the fundamental question of how to create incentives for R&D directed to health problems that do not create access barriers.³⁸

4.2 Pharmaceutical Strategic Defense – Lifecycle Management Planning

The PI which is dedicated to the manufacture of innovators has come to vigorously defend their profits and market share, as they face the increasing generic competitors. Since the growth of the generic industry and patent expirations hindering innovator products companies’ success, their brand teams must plan patent defense strategies, even before launch, avoiding profit lost during the medicine’s life cycle. On the other side, generic manufacturer companies may discover those strategies and develop counter-attacks.³⁹

Brand teams, product lifecycle managers and portfolio planners pursue both legal and product-based defense strategies against the competition. It is their responsibility to assure the return of profits on the extensive research, development and commercialization investments that their companies submitted. Following up, those strategies will be described.

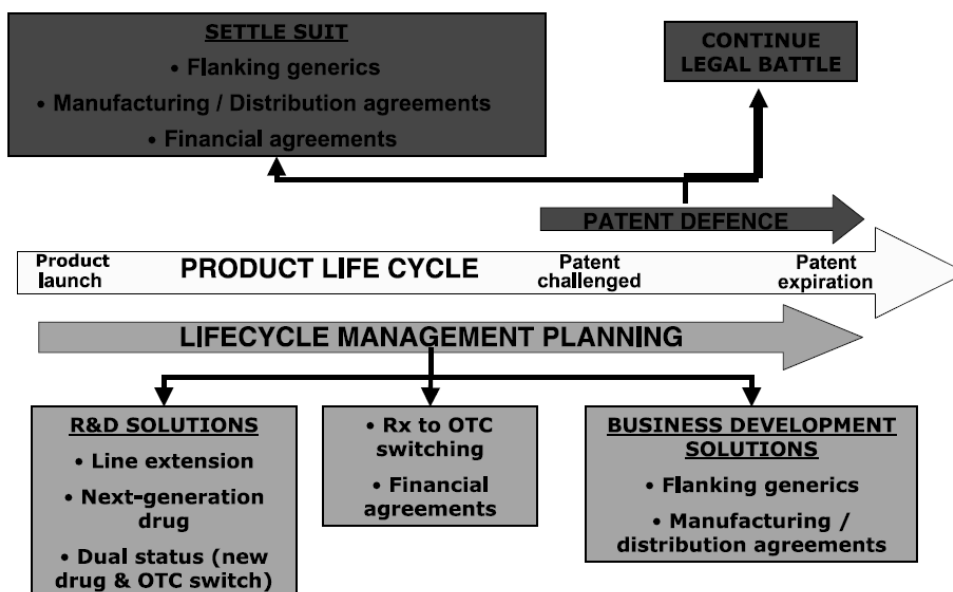


Figure 10 – Strategic defense options against generic medicines.³⁹

4.2.1 Lifecycle Management Planning – R&D Solutions

The most successful strategy used by innovator producers is called ‘evergreening’, which is the development of line extensions or next-generation franchise extensions to maintain market share. The main objective of these altered forms of the original API, is an attempt to switch patients to the newly patented medicine before the patent on the original one expires. As cited by Herrling “I agree that if it doesn’t provide the slightest advantage to patients, it does not deserve protection. You can’t merely take a molecule and paint it a different color. But anything you do to a molecule, as small as it could be, if it results in a clear medical advantage for patients, then it should be protected.”⁴⁰

However, the question here is if these modified forms of the innovator offer enough of an advantage over generic versions of the original, to get the deserved patent protection and more market monopoly power. These are created primarily to help bottom lines and company revenues rather than patients and public health, being too much R&D reinvested only to result in more “me-too” medicinal products. Line extensions provide the ability to buy additional market time, these include altering drug dosages, its form of delivery or modifying its formulations by adding safety profiles or producing extended-release forms.

There have been innumerable examples of evergreening failures such as the *Claritin/Clarinex* line extension switch and of successful ones, like the transitioning of *GlaxoSmithKline’s Wellbutrin* to *Zyban* or *AstraZeneca’s Prisolect* to *Nexium* (next-generation example), being able to transfer 40% of its users to the new product form, while *Prisolect* gained OTC status. This change kept generic competitors away from *AstraZeneca’s* revenue and market share.³⁹

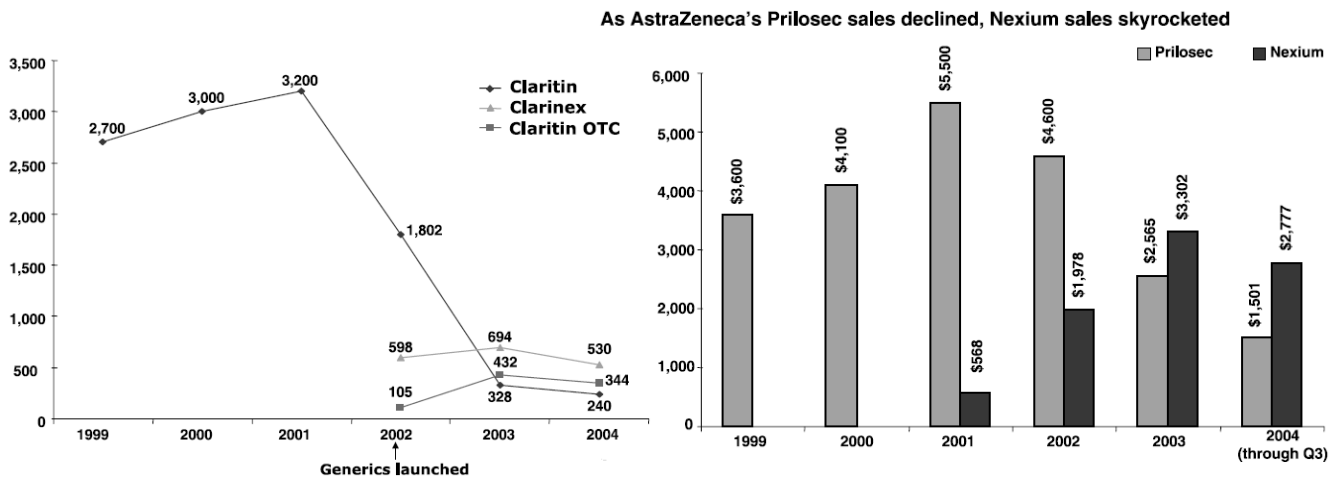


Figure 11 – Left: Claritin/Clarinex sales, 1999 – 2004; Right: Prilosec/Nexium sales, 1999 – 2004.³⁹

Another defensive strategy option is to change from a mandatory prescription status to an OTC, however this option is not always attainable due to regulatory specifications. This option will make the market unattractive for the introduction of additional GM, and thus giving patients less choices, while increasing the usage of the original product.

Besides of all the R&D costs, it is necessary investments on direct-to-consumer marketing, hospital discounts on the products, free samples for doctors' offices and media advertising. There is an enormous spending on advertising and marketing, with the purpose to maintain consumer awareness and intent to purchase, in order to win over generic competitors. Usually, a brand-name medicine could lose up to 80% of its market share in the first year in which it faces generics competition, after patent fall.³⁹

4.2.2 Lifecycle Management Planning – Business Development Solutions

A different approach in terms of defensive tactics by branded medicines' companies is to distribute their own generic version of the product or to create partnerships with other GM industries, involving manufacturing or distribution agreements between them. Frequently, these partnerships function as settlements made out of court resolutions to patent infringement law suits. The main considerations for entering into patent settlement agreements are:

- Strength of own company's position;
- Market size and revenue of the originator product to be protected;
- Expected or avoided costs of litigation and impact on personnel cost;
- Inherent uncertainty involved in patent litigation and its duration.⁴¹

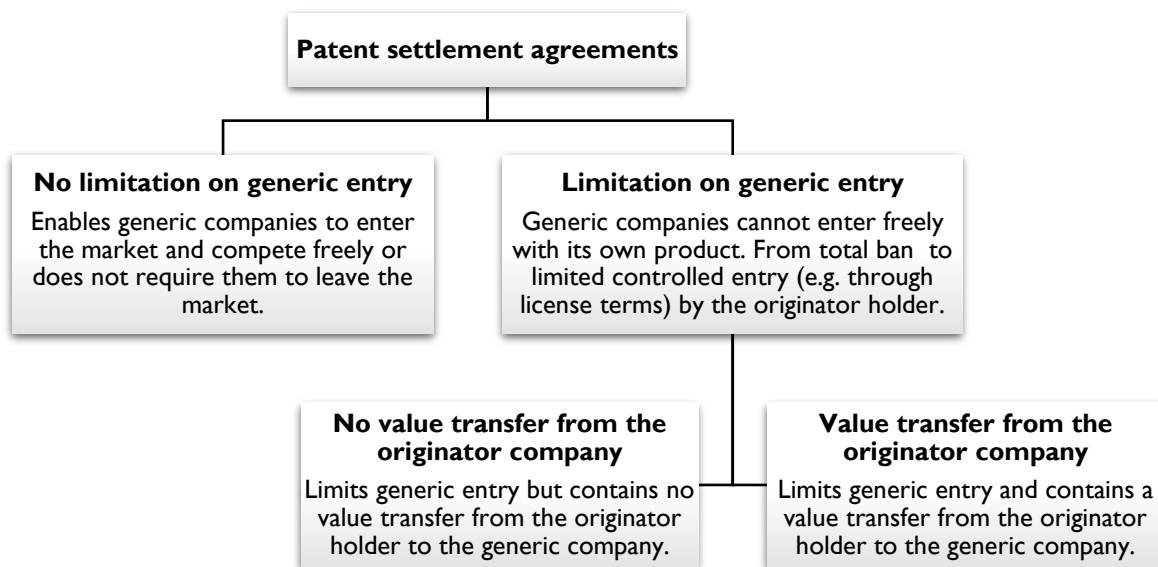


Figure 12 – Categorization decision-tree of patent settlement agreements.³⁹

The strategy known as “flanking” or “authorized” generics, is defined as agreements, deals or negotiations between both sides of the coin, as innovator producers which are allowed to manufacture their own generic label to be distributed by a generic manufacturer company in exchange for royalties on sales, possibly even prior to patent expiry. This method will discourage the appearance of more generic medicines for that API (comparing small profit margins to GM pharmaceutical industries), preventing lost market share from multiple generic introductions.³⁹

These partnerships between companies tend to create win-win situations for both parties. Generics producers will not have the necessity to invest in expensive manufacturing facilities because that need is fulfilled by the innovator firm, which can easily produce the generic version within its existing manufacturing operation. And for the branded-products companies, higher investments in manufacturing and R&D are recovered.

Generic manufacturers that develop more innovative Research & Development functions, try to succeed in the industry by filling of market niches left by branded medicines. The traditional lines that divided generic from innovator products enterprises are fading, through management strategies that include partnerships, alliances, manufacturing and distribution agreements between them that provide mutual benefits, higher market margins and expansions, as generics producers become important influencers in the overall Pharmaceutical Industry and patient competition.³⁹

4.3 Price and Patent Linkage

According to *Medicines for Europe* (formerly known as the *European Generic Medicines Association*), efforts made by the decision-makers are recognized, to implement and fortify the generics position across Europe and maximize its savings potential. However, there is a huge pressure in the Industry due to the absence of adequate measures, threatened by price policies adopted in some markets. By rule, GM price is fixed, based on an inferior percentage to the price of the RMP or through comparison with other EU countries. This system is called price linkage, and it constitutes a barrier in the penetration of GM, creating a competitive disadvantage. Consequently, generic products are forced to reduce their prices if the RMP price is also lowered, in order to fulfil legal impositions. So, holders of branded medicines may deliberately and drastically lower their prices, in order to eliminate profit margins of respective generic versions and even sometimes, forcing them to retreat from the market and dissuading new competitors. Not all countries use this fixed-price system or external reference pricing, such as the United Kingdom or Sweden, which use a free-price system to obtain increased offer competition. There are a variety of pricing systems which are differently applied by European countries.^{42, 43}

Table 3 – Methods for setting reference prices in European countries.⁴³

Reference Price Basis	Country
On the average price of medicines	Croatia, Hungary
On the average price of generic medicines	France
On the lowest priced medicines	Bulgaria, Czech Republic, Finland, Hungary, Italy, Latvia, Poland, Spain, Turkey
On the lowest priced generic medicines	Bulgaria, Denmark, France, Latvia
On the average of the 5 lowest priced generic medicines	Portugal
On the percentage of originator medicines prices	Belgium
On the weighted average of all products in one group and calculated by regression analysis (econometric model)	Germany
Based on the weighted average price of medicines	The Netherlands

When a patent expires, it constitutes an important tool for governments in terms of costs maintenance, providing more alternatives in the market with additional generic entrance. For an effective use of pricing and co-payment systems, *Directive 89/105/UE* specifies for all UE members a 90-day limit to adopt a decision in pricing, adding more 90 days for co-payment requisites. However, there are delays in these processes even after MA approval, creating additional obstacles for competition generic market entrance.⁴²

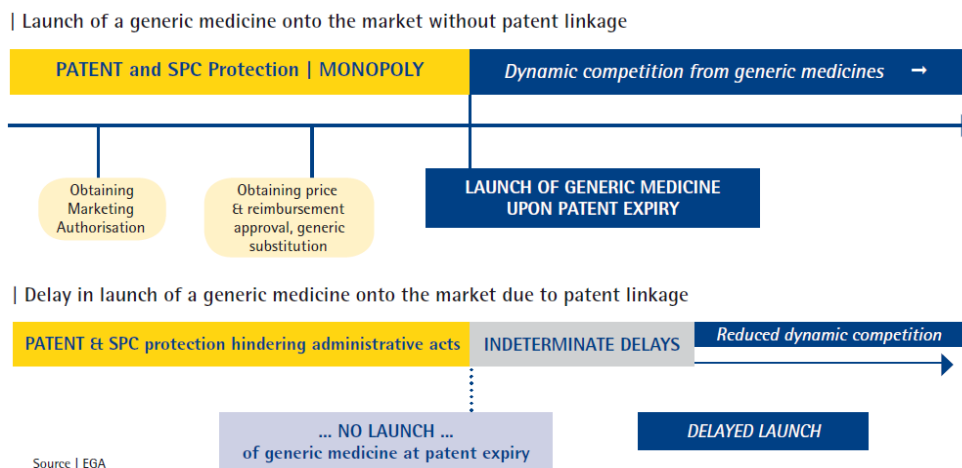


Figure 13 – Effects of patent linkage on generic launching.⁴²

It is estimated a delay rounding about 153 days between European countries, caused by a phenomenon known as patent linkage, leading to a negative impact in the sustainability of health services and on the access to low-priced medicines. This is defined as the practice of linking the approval of the MA, pricing, reimbursement status or any other regulatory approval for a generic medicine, to the status of an existing patent related to the RMP. However, our European laws do not officially recognize this linking activity, giving protection to the generic medicine MA by the *Directive 89/105/UE*. Originator producers try to draw market time from generics by entering in long litigation processes in court, only to gain further profits and avoiding earlier generic availability in the market. According to data from INFARMED, there were 796 generic products with pending price approval referred to 23 active substances, in march of 2011.¹⁸

A MA evaluation is taken on the basis of the scientific criteria concerning the QES of the medicinal product in case, being uniquely directed to public health considerations and no other implications should be taken. If there are issues relating to private law, e.g., the patent status of a medicine, it must be dealt accordingly to patent laws in the court, determining whether or not there are patent infringements. Some innovator medicines holders may even form patent clusters, which consist on a variety of granted patents or pending applications, to multiply the layers of protection over their original molecule through narrower specifications, each one having a procedural life of their own. A patent cluster may come quite extensive in scope, reaching formulations, dosage regimens or manufacturing processes.⁴¹

5. Future Perspectives – Market Expansion Overview

As we may foresee for the following decades (Figure 14), the ageing of the population will have a significant impact on economies and societies of the EU, accompanied with the raise of the median age. Due to lower birth rates and the evolution of life expectancy, the shape of the “age pyramid” may invert its position. Through a projection made by the *European Parliamentary Research Service*, people aged 65 or above will almost duplicate in proportion to the working age population (aged between 15 and 64). It is predicted an increase in tax burden and social expenditure by the active population in order to sustain the elderly, that may have to accept lower levels of public financial aid to support healthcare and long-term care.⁴⁴

Still considering the range of people aged 65 years or older within the EU, it is estimated an increase from 129 million (17.3% of the population) in 2010 to 191 million (23.3% of the population) in 2050. As an ageing society associated with expected neglected lifestyles, chronic conditions such as diabetes, cardiovascular diseases, asthma, many varieties of cancer and mental disorders (mainly dementia, schizophrenia and depression) will prevail. All these factors lead to a higher demand of health systems, homecare and specialized assistance, public and private capital and self-management services.²⁰ Pharmaceutical companies undoubtedly must have a crucial impact on the development and evolution of future healthcare services and on technological drives.

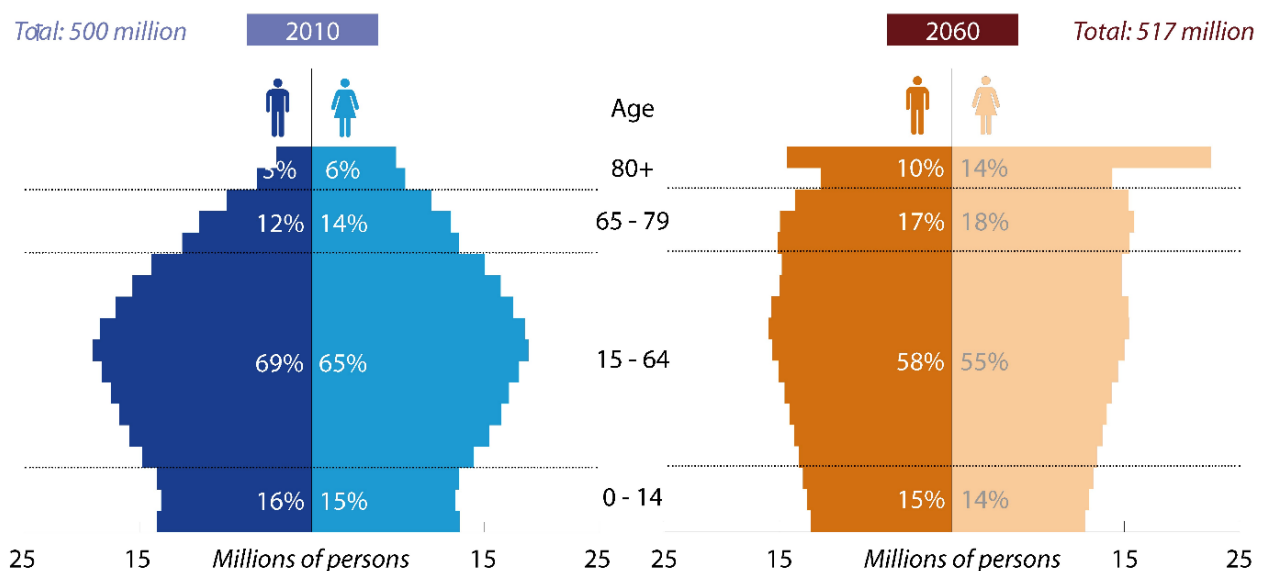


Figure 14 – Ageing population projections for 2010 – 2070 for the European Union.⁴⁴

Through a report made by *EvaluatePharma* (shown in Figure 15) based on the leading 500 pharmaceutical and biotechnology companies, it is estimated a value of 6.3% in the Compound Annual Growth Rate (CAGR) in worldwide prescription medicines sales, reaching about €975 billion by 2022.⁴⁵

The increased usage will be primarily in emerging markets of developing countries, counting with two-thirds of the global medicines volume, mostly due to generic products and the drastic increase of wide-reaching health systems with more and easier access to medicines. However, developed markets will continue to account for the larger pie of medicines spending, both due to higher prices per unit, adding to innovator, specialized or market niches products which bring significant clinical benefits to patients facing a wider range of chronic diseases, as previously detailed.^{46, 47}

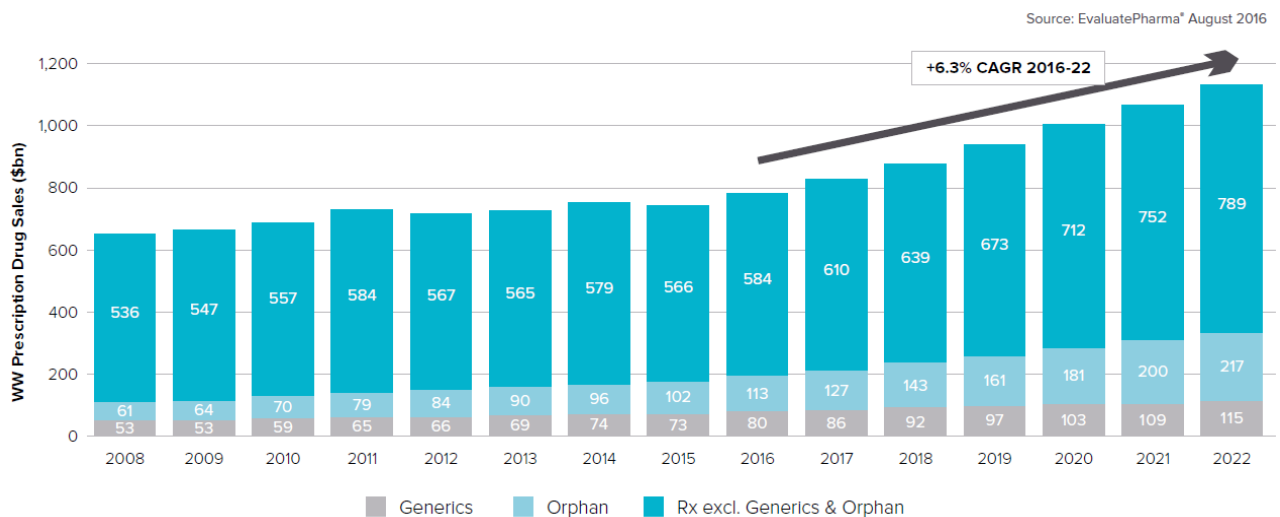


Figure 15 – Worldwide total prescription medicines sales, from 2008 until 2022.⁴⁵

As to sales dependent on patented medicinal products (Figure 16) it is estimated that a total of €270 billion are at risk from patent expiries from 2016 until 2022, as this is signaling the entrance in a second patent cliff era, led by biosimilar products which will challenge the main biologic blockbuster medicines. In contrast, €105 billion were lost from 2009 to 2014. This reduction in expected sales lost for the coming years (between 2016 until 2020) is largely due to softer post-patent sales erosion and a diminished number of branded medicines whose patent will expire, compared to the previous years of this decade.^{43, 44}

Led by blockbusters patent expirations, there were a lot of opportunities for economic savings by MS health systems. Only in Europe, these health services were able to save up to €100 billion, values that will be remarkably less in the coming years, dropping in about 20 to 50%. “Small” molecules patent expiries will also have more impact and there will be a notable rise in the development and use of biologic and biosimilar products.^{18, 44, 45}

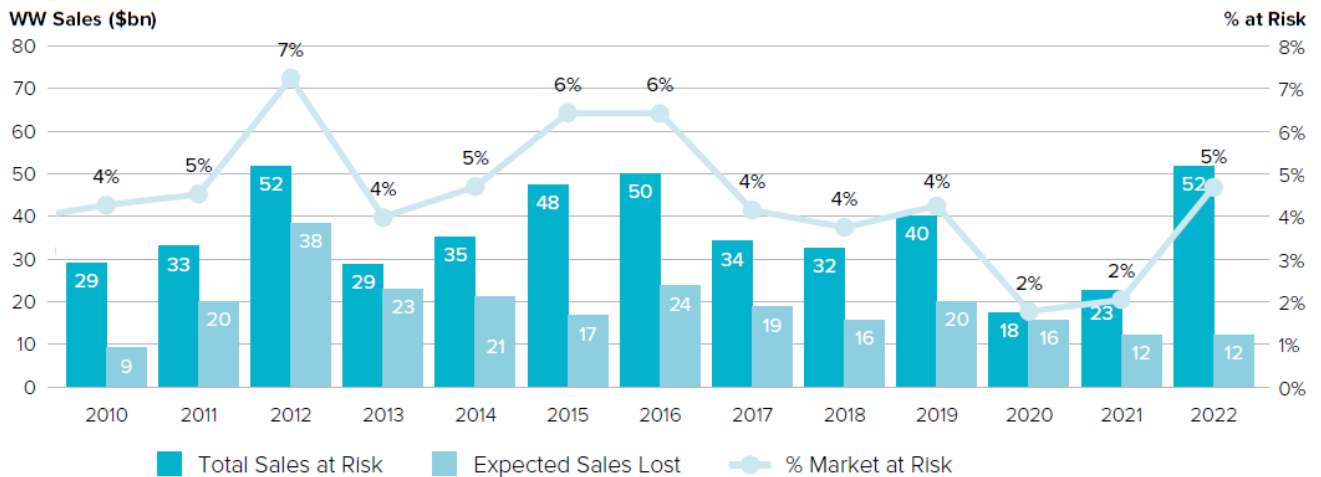


Figure 16 – Worldwide Sales at Risk from Patent Expiration, from 2010 until 2022. Patent analysis note: ‘Total sales at Risk’ represents the worldwide product sales in the year prior to patent expiry but allocated to the year of expiry, e.g. *Plavix* had sales of €6.2 billion in 2011, this is shown above as ‘At Risk’ in 2012.⁴⁵

As we have come to realize, tomorrow’s challenges will be to incentivize prevention, cure and long-term treatment. The downward spiral of poor patient compliance must be broken, as the Pharmaceutical Industry must move away from a “blockbuster approach” and gain public trust, demonstrating clear benefits and higher medicines value. Scientific developments in biology, information, mobile and networking technologies rapidly offer new approaches to solve modern problems, while patients have a growing influence and demand more access to treatments and health products. The industry will be polarized, biased in sectors of ‘Specialty/Niches’ in developed countries and ‘Mass Market’ more recurrently on developing countries.⁴⁸

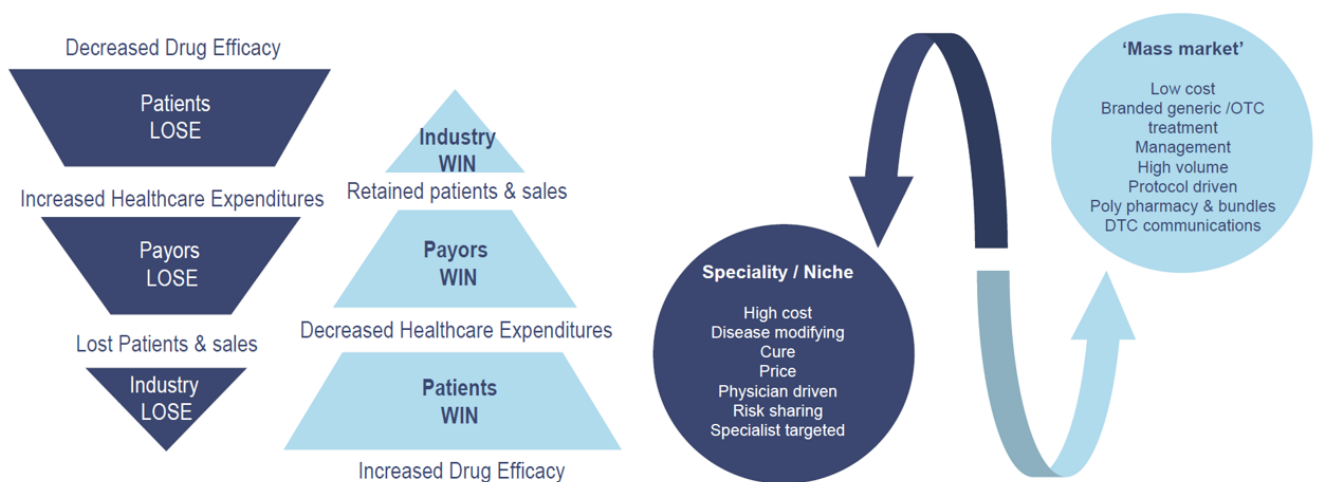


Figure 17 – Left: Downward and upward spiral of patient compliance; Right: Pharmaceutical Industry polarization.⁴⁸

6. Conclusion – The Right to Health

As we have thoroughly seen, meaningful legislation applied on generics in recent years has led to its constant growth in the European market and increased usage by the citizens, through acts such as: mandatory prescription by INN; higher levels of State co-payment and financial incentives to end-users, physicians and pharmacists; introduction of the reference pricing system; the possibility to evaluate generic products through BE/BA studies or appropriated clinical pharmacology studies in order to obtain a quality comparison with the RMP. Besides of all the recognized scientific evidence on the usage of generic products, there are still many obstacles to fulfil a sustainable, dynamic and competitive market. The monopolist position of branded medicines, detail-controlled marketing campaigns, industrial strategies such as evergreening or continuous litigation fights in tribunal courts over accused patented molecules cross-references, keep creating competitive unbalances for GM to keep developing.

Many Agreements such as the *Universal Declaration of Human Rights*, TRIPS or the PCT, were created to fight back against industrial greed, in search of equitable competition and the right to obtain the best healthcare services within our reach. Data exclusivity and the *Bolar exemption* in the EEA have come to provide the needed amount of protection, offering a time window for pharmaceutical companies to recoup huge financial investments made in R&D. It is utopic to believe, that an entity holding a patent right will not make use of it to its own advantage to gain further profits. However, a reduction on patent longevity could be a pondering option or new ways to promote investigation, besides exclusivity through a monopoly. This may be done through more harmonized legislation with effective jurisdictional control, and even by a prize model, rewarding and incentivizing innovation.^{38, 49}

Facing population ageing and constant technologic evolution which have contributed to the increased expenditure of Health Services, it is undisputable the need to believe and invest in GM to fulfil further costs savings, better health treatments and medicines' access. Pharmacy's remuneration systems must be revised and medicines' pricing methods should be studied across Europe. Whether they are based on external references, state reimbursement levels, fixed prices or progressive margins, in order to create stronger mechanisms of prescription incentives, dispensing and utilization of generic products, always with the final proposition of better serving the right to Health of Humanity, and the ones in most need.

As closing sentence, we must not forget the utmost importance of pharmaceutical legislation and all the regulatory entities which provide the QES of medicines independently of being generic or innovator medicines, and to question this principle, is to put at stake the entire evaluation and supervision system in all its complexity.

7. References

1. INE | BP, INE, PORDATA - **Despesa corrente em cuidados de saúde em % do PIB - Portugal** [Em linha] [Consult. 17 oct. 2016]. Disponível em: <http://www.pordata.pt/Portugal/Despesa+corrente+em+cuidados+de+saúde+em+percentagem+do+PIB-610>
2. KALÓ, Zoltán *et al.* - Need for multicriteria evaluation of generic drug policies. **Value in Health**. 18:2 (2015) 346–351.
3. MINAS, Renata - **Regulamentação Farmacêutica na garantia da qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos genéricos**. [S.l.] : Ordem dos Farmacêuticos, 2014.
4. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council - **Official Journal of the European Communities**. L 136 (2004) 34–57.
5. Decreto-Lei n.º 176/2006 - **D. R. I Série**. 167 (2006) 6297–6383.
6. Council Directive 65/66/EEC - **Official Journal of the European Communities**. 369 (1965) 20–24.
7. FINTEL, Bara; SAMARAS, Athena; CARIAS, Edson - **The Thalidomide Tragedy: Lessons for Drug Safety and Regulation** [Em linha], atual. 2009. [Consult. 6 nov. 2016]. Disponível em: <https://helix.northwestern.edu/article/thalidomide-tragedy-lessons-drug-safety-and-regulation>
8. DUNNE, Suzanne *et al.* - A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. **BMC pharmacology & toxicology**. 14:1 (2013) 1–19.
9. FILIPA PONCIANO - **Preparação do processo de Autorização de Introdução no Mercado: A influência dos Assuntos Regulamentares do desenvolvimento até à submissão**. [S.l.] : Ordem dos Farmacêuticos, 2013.
10. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **The European regulatory system for medicines: A consistent approach to medicines regulation across the European Union**. London: EMA, 2014.
11. GABI ONLINE - GENERICS AND BIOSIMILARS INITIATIVE - **EU guidelines for**

generics [Em linha], atual. 2010. [Consult. 23 nov. 2016]. Disponível em:
<http://www.gabionline.net/Guidelines/EU-guidelines-for-generics>

12. ICH: HARMONISATION FOR BETTER HEALTH - **The Common Technical Document** [Em linha] [Consult. 2 dec. 2016]. Disponível em:
<http://www.ich.org/products/ctd.html>

13. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) - Guideline on the investigation of bioequivalence. **European Medicines Agency**. London. 1: January (2010) 1–27.

14. **Recomendações da LPCE sobre a utilização de medicamentos antiepilépticos genéricos** - Porto: Liga Portuguesa Contra a Epilepsia, 2011.

15. KESSELHEIM, Aaron S. *et al.* - Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**. 300(21) (2008) 2514–2526.

16. TUFTS CENTER FOR THE STUDY OF DRUG DEVELOPMENT - **Tufts CSDD Assessment of Cost to Develop and Win Marketing Approval for a New Drug** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 28 nov. 2016]. Disponível em:
http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/tufts_csdd_rd_cost_study_now_published

17. **Biopharmaceutical Research & Development: The Process Behind New Medicines** - . [S.l.] : PhRMA, 2015

18. ALVES, Rui; RAMOS, Fernando - Medicamentos Genéricos e Sustentabilidade do SNS. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**. 3 (2011) 243–254.

19. DUARTE, Paulo - **Presidente da ANF aposta no mercado dos genéricos** [Em linha], atual. 2017. [Consult. 12 jul. 2017]. Disponível em:
<http://www.revistasauda.pt/noticias/Pages/50.aspx>

20. IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS - **The Role of Generic Medicines in Sustaining Healthcare Systems: A European Perspective**. New Jersey : IMS Institute for Healthcare Informatics, 2015.

21. OECD - **Health at a Glance 2015: OECD Indicators**. Paris : OECD Publishing, 2015. ISBN 9789264200715.

22. WORLD TRADE ORGANIZATION - **What are intellectual property rights?** [Em

linha] [Consult. 5 mar. 2017]. Disponível em:
https://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/intel_l_e.htm

23. WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION - **What is Intellectual Property?** Geneva : WIPO, 2003. ISBN 978-92-805-1555-0.

24. BHATTACHARYA, Sanjib; SAHA, ChandraNath - Intellectual property rights: An overview and implications in pharmaceutical industry. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**. ISSN 2231-4040. 2:2 (2011) 93.

25. OLSSON, Henry - **WIPO National Seminar on Copyright, Related Rights, and Collective Management - The TRIPS Agreement**. Khartoum : WIPO, 2005

26. WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION - **Frequently Asked Questions: Patents** [Em linha] [Consult. 23 mar. 2017]. Disponível em:
http://www.wipo.int/patents/en/faq_patents.html

27. WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION - **PCT – The International Patent System** [Em linha] [Consult. 10 feb. 2017]. Disponível em:
<http://www.wipo.int/pct/en/>

28. WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION - **WIPO Guide to Using Patent Information**. Geneva : WIPO, 2015. ISBN ISBN: 978-92-805-2651-6.

29. EUROPEAN COMMISSION - **COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT - Use of ‘-omics’ technologies in the development of personalised medicine**. Brussels: European Commission, 2013.

30. EUROPEAN COMMISSION - **Supplementary protection certificates for pharmaceutical and plant protection products** [Em linha] [Consult. 24 mar. 2017]. Disponível em: https://ec.europa.eu/growth/industry/intellectual-property/patents/supplementary-protection-certificates_en

31. FRIAS, Zaide - Data exclusivity , market protection and paediatric rewards. **Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA**. London. April (2013) 33.

32. EUROPEAN GENERIC MEDICINES ASSOCIATION - EGA Fact Sheet: Generic Medicines, Data Exclusivity and Patents. Brussels. (2011) 2.

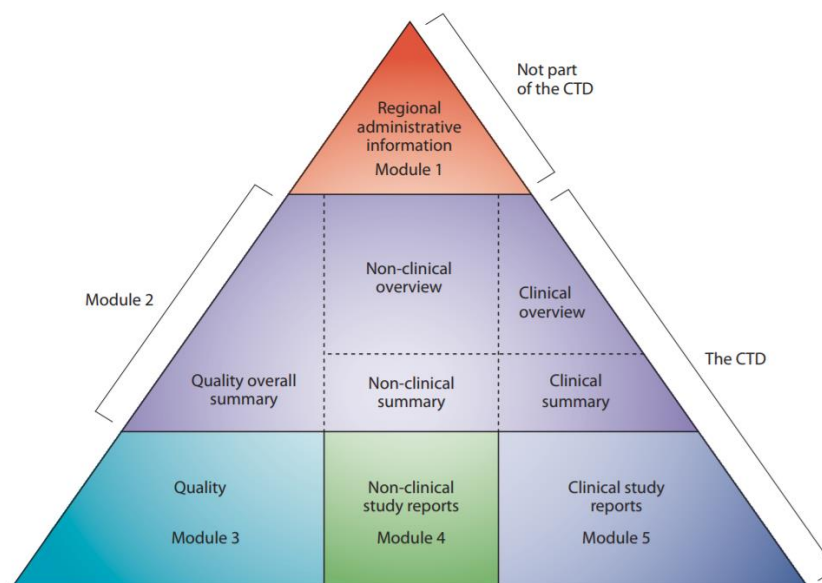
33. STEPNIEWSKA, Beata - WIPO Symposium: Test Data Protection - generic and biosimilar industry perspective. Geneva. (2001) 31.

34. MCKEE, Martin; MACLEHOSE, Laura; NOLTE, Ellen - **Health policy and European Union enlargement**. Berkshire : Open Univerisity Press, 2004. ISBN 0335213537.
35. WRAGGE&CO - EU Advanced Therapies Regulation - special law for cutting edge medical treatments. **Life Sciences Update**. London. 4:October (2007) 17–21.
36. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Post-authorisation procedural Q&A - Sunset- clause monitoring** [Em linha] [Consult. 26 jan. 2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000051.jsp&mid=WC0b01ac05800250b9
37. WORLD TRADE ORGANIZATION - TRIPS - Article 28 - Rights Conferred. (1995) 8.
38. HOEN, Ellen - **The Global Politics of Pharmaceutical Monopoly Power**. Diemen : AMB Publishers, 2009. ISBN 97890 79700 06 6.
39. HESS, Jon; LITALIEN, Shannon - Battle for the market: Branded drug companies' secret weapons generic drug makers must know. **Journal of Generic Medicines**. 3:1 (2005) 20–29.
40. COLLIER, Roger - Drug patents: the evergreening problem. **CMAJ: Canadian Medical Association journal**. 185:9 (2013) 385–386.
41. EUROPEAN COMMISSION - Pharmaceutical Sector Inquiry Final Report. July (2009) 533.
42. BONGERS, Frank; CARRADINHA, Hugo - **How to Increase Patient Access to Generic Medicines in European Healthcare Systems - A Report by the EGA Health Economics Committee**. [S.l.] : EUROPEAN GENERIC MEDICINES ASSOCIATION, 2009
43. DYLIST, Pieter; VULTO, Arnold; SIMOENS, Steven - Reference pricing systems in Europe: characteristics and consequences. **Generics and Biosimilars Initiative Journal**. 1:3–4 (2012) 127–131.
44. SABBATI, Giulio - Ageing population: Projections 2010 - 2060 for the EU27. 2013) 1–6.
45. EVALUATEPHARMA - **World Preview 2016, Outlook 2022**. 9th. ed. London: EvaluatePharma, 2016.
46. EVALUATEPHARMA - **World Preview 2015, Outlook to 2020**. 8th. ed. London : EvaluatePharma, 2015.

47. IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS - **Global Medicines Use in 2020 Outlook and Implications**. New Jersey : IMS Institute for Healthcare Informatics, 2015.
48. JOHNSTON, Sandy - **Pharma 2020: Which path will you take?** [S.l.] : PWC, 2009
49. SANTOS, Georgina - **Patente Farmacêutica: especificidades e tutela**. [S.l.]: Universidade do Minho - Escola de Direito, 2015.

8. Annexes

Annex I – Common Technical Document Triangle, from the ICH.



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

Annex 2 – Industrial Property Protection: Instruments and International Agreements Administered by WIPO.

Instruments of protection	What they protect	Relevant international agreements
Patents and utility models	Inventions	<ul style="list-style-type: none"> – Paris Convention for the Protection of Industrial Property (1883) – Patent Cooperation Treaty (1970) – Budapest Treaty on the International Recognition of the Deposit of Microorganisms for the Purposes of Patent Procedure (1977) – Strasbourg Agreement Concerning the International Patent Classification (1971) – Patent Law Treaty (2000)
Industrial designs	Independently created industrial designs that are new or original	<ul style="list-style-type: none"> – Hague Agreement Concerning the International Registration of Industrial Designs (1925) – Locarno Agreement Establishing an International Classification for Industrial Designs (1968)
Trademarks, certification marks and collective marks	Distinguishing signs and symbols	<ul style="list-style-type: none"> – Madrid Agreement for the Repression of False or Deceptive Indications of Source on Goods (1891) – Madrid Agreement Concerning the International Registration of Marks (1891) – Protocol Relating to the Madrid Agreement Concerning the International Registration of Marks (1989) – Nice Agreement Concerning the International Classification of Goods and Services for the Purposes of the Registration of Marks (1957) – Vienna Agreement Establishing an International Classification of the Figurative Elements of Marks (1973) – Trademark Law Treaty (1994) – Singapore Treaty on the Law of Trademarks (2006)
Geographical indications and appellations of origin	Geographical names linked to a country, region or locality	<ul style="list-style-type: none"> – Lisbon Agreement for the Protection of Appellations of Origin and their International Registration (1958)
Integrated circuits	Layout-designs	<ul style="list-style-type: none"> – Washington Treaty on Intellectual Property in Respect of Integrated Circuits (1989)
Protection against unfair competition	Honest practices	<ul style="list-style-type: none"> – Paris Convention for the Protection of Industrial Property (1883)