

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**Medicamentos genéricos em Portugal. Dos  
requisitos regulamentares até ao utente – 30  
anos depois**

**Rute Alexandre Lourenço**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2020**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Medicamentos genéricos em Portugal. Dos  
requisitos regulamentares até ao utente – 30  
anos depois**

**Rute Alexandre Lourenço**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Professor Auxiliar, Doutor Paulo Jorge Pereira  
Alves Paixão.**

**Co-orientador: Professor auxiliar, Doutor Luís Filipe Baptista  
Pleno de Gouveia.**

**2020**



# Resumo

Os medicamentos genéricos são reconhecidos pela sua qualidade, segurança e eficácia, bem como pelos preços mais baixos quando comparados com os medicamentos de referência. A sua utilização promove uma melhoria da eficiência e da sustentabilidade dos sistemas de saúde, pelo que é vantajoso tanto para o Estado como para os cidadãos o crescimento do mercado de medicamentos genéricos em Portugal.

Este trabalho tem como objetivo analisar o mercado de medicamentos genéricos em Portugal na atualidade – 30 anos depois de ter sido emitido o primeiro diploma legal referente ao tema. Numa primeira parte é feita uma introdução ao tema, com o enquadramento dos medicamentos genéricos em Portugal. O Governo Português introduziu os medicamentos genéricos em Portugal na década de 90. No entanto, durante anos o mercado não se desenvolveu. A partir da década de 2000, diversas medidas legislativas e ações foram tomadas no sentido de promover a utilização dos medicamentos genéricos.

Numa segunda parte serão abordados os requisitos regulamentares necessários à obtenção da Autorização de Introdução no Mercado. O pedido dos medicamentos genéricos está dispensado de apresentar os resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos mas, por outro lado, tem de apresentar estudos que demonstrem a bioequivalência com o medicamento de referência.

A terceira parte deste trabalho aborda os aspetos inerentes à comercialização, como a atribuição de preços e de comparticipação e a prescrição e dispensa. A atribuição de preços aos medicamentos genéricos obedece a regras definidas pela legislação em vigor, tal como a elegibilidade para comparticipação pelo SNS. Em Portugal, a prescrição dos medicamentos é feita através da Denominação Comum Internacional da substância ativa e na farmácia, no momento da dispensa, o utente tem o direito de opção. É abordada a evolução do mercado de medicamentos genéricos e os fatores que influenciam a adesão aos medicamentos genéricos. A adesão aos medicamentos genéricos é influenciada por fatores relacionados com os utentes, com o custo dos medicamentos e com o médico prescriptor. É essencial promover a adesão aos medicamentos genéricos tanto junto dos utentes como dos profissionais de saúde.

**Palavras-chave:** Medicamentos genéricos; Autorização de Introdução no Mercado; Bioequivalência; Quota de mercado

# Abstract

Generic medicines are recognized for their quality, safety and effectiveness, as well as their lower cost when compared to the reference medicines. Their use promotes the efficiency and sustainability of the health system. Therefore, the growth of the generic medicines market in Portugal is advantageous for both the Government and citizens.

The aim of this work is to analyse the generic medicines market in Portugal – 30 years after the first legislative framework has come into place. The first part is an introduction to the theme, with the framework of generic medicines in Portugal. The Portuguese government introduced generic medicines in Portugal in the 90s. However, the generic market share started to increase only in the 2000s, although moderately, as a result of policies and campaigns implemented at that time.

The second part will address the regulatory requirements for the marketing authorization. The request for generic medicines does not need to present preclinical and clinical studies, but it has to provide studies for bioequivalence assessment between the generic and the reference medicine.

The third part of this work will address the aspects related to commercialization, as pricing, reimbursement approval, prescription and dispensing. The pricing of the generic medicines is a process based on the Portuguese legislation, as well as on the reimbursement approval. The medical prescriptions must be made using the INN (International Non-proprietary Names) instead of brand names and the patient, at the pharmacy, may choose between the generic and the reference listed medicine. The evolution of the market share of generic medicines will also be addressed, as well as the factors that impact the use of generic medicines. The use of generic medicines is influenced by the level of information of the patient, the cost of the medicines and the physician. Encouraging adherence to them, from patients to healthcare professionals, is essential.

**Keywords:** Generic medicines; Market Authorization; Bioequivalence; Market share

# Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AUC – *Area under the curve* (Área sob a curva)

CEE – Comunidade Económica Europeia

CHMP – *Committe for Human Medicines*

Cmax – Concentração plasmática máxima

CNPEM – Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos

CTD – *Common Technical Document* (Documento Técnico Comum)

DCI – Denominação Comum Internacional

eCTD – *electronic Common Technical Document* (Documento Técnico Comum eletrónico)

EMA – *European Medicines Agency* (Agência Europeia do Medicamento)

EMR – Estado-Membro de Referência

IVA – Imposto sobre o valor acrescentado

Nees – *Non eCTD electronic Submission* (Submissão eletrónica não eCTD)

PVA – Preço de venda ao armazenista

PVP – Preço de venda ao público

RCM – Resumo das características do medicamento

SNS – Serviço nacional de Saúde

UE – União Europeia

## Índice:

1.	Introdução .....	11
1.1.	Medicamentos genéricos .....	11
1.2.	Evolução histórica dos medicamentos genéricos em Portugal .....	13
2.	Autorização de Introdução no Mercado .....	22
2.1.	Tipos de procedimentos para obtenção de AIM .....	22
2.1.1.	Procedimento nacional .....	22
2.1.2.	Procedimento centralizado .....	22
2.1.3.	Procedimento de reconhecimento mútuo .....	23
2.1.4.	Procedimento descentralizado .....	23
2.2.	Renovação da AIM .....	24
2.3.	AIM dos medicamentos genéricos .....	24
2.3.1.	CTD de um medicamento genérico .....	26
3.	Estudos de bioequivalência .....	28
3.1.	Planeamento dos estudos .....	29
3.2.	Seleção dos indivíduos participantes do estudo .....	31
3.3.	Condução do estudo .....	31
3.4.	Recolha de amostras .....	32
3.5.	Critérios para determinar a bioequivalência .....	33
4.	Comercialização .....	36
4.1.	Atribuição de preços aos medicamentos .....	36
4.1.1.	Medicamentos não genéricos .....	37
4.1.2.	Medicamentos genéricos .....	37
4.2.	Comparticipação de medicamentos pelo Serviço Nacional de Saúde .....	38
4.2.1.	Pedido de participação .....	38

4.2.2.	Comparticipação através do Sistema de Preços de Referência .....	39
4.3.	Prescrição.....	40
4.4.	Dispensa.....	41
5.	Mercado de medicamentos genéricos em Portugal.....	43
5.1.	Evolução da quota de mercado de medicamentos genéricos.....	43
5.2.	Quota de mercado por grupo terapêutico em 2019.....	46
6.	Fatores que influenciam a adesão aos medicamentos genéricos .....	48
6.1.	Fatores relacionados com o utente.....	48
6.2.	Custo dos medicamentos .....	49
6.3.	Fatores relacionados com o prescritor .....	49
6.4.	Iniciativas de promoção à adesão aos medicamentos genéricos .....	50
7.	Conclusão.....	51
8.	Referências bibliográficas.....	53

### **Índice de figuras:**

Figura 1:	Diagrama representativo da exclusividade de dados e de mercado, aplicável aos medicamentos genéricos. Adaptado de EGA fact sheet on generic medicines (8).....	12
Figura 2:	Campanha de medicamentos genéricos publicada em 2001 (15).....	14
Figura 3:	Cartaz da campanha “Genéricos. Iguais na qualidade, diferentes no preço” (16)....	15
Figura 4:	Cartaz da campanha de divulgação dos medicamentos genéricos em 2007 (18). ....	16
Figura 5:	Campanha "Não acha que estar doente já custa o suficiente?" (19).....	17
Figura 6:	Campanha de promoção dos medicamentos genéricos promovida em 2016 (25)....	18
Figura 7:	Procedimentos de AIM válidos na UE. ....	24
Figura 8:	Esquema da organização do CTD (52).....	26
Figura 9:	Representação gráfica da concentração plasmática de uma substância ativa ao longo do tempo, após administração oral, e respetivos parâmetros farmacocinéticos (57). ....	29
Figura 10:	Representação de um estudo cruzado com duas sequências e dois períodos (57)..	30

Figura 11: Representação gráfica da concentração plasmática de paracetamol ao longo do tempo após a administração do medicamento de teste (T) e de referência (R) (60).....	34
Figura 12: Parâmetros farmacocinéticos do paracetamol obtidos com os medicamentos de teste e de referência (60). .....	34
Figura 13: Representação gráfica da evolução do mercado de medicamentos genéricos em volume (número de embalagens) e em valor. Fonte: Infarmed e Apogen. ....	43
Figura 14: Representação gráfica da quota de mercado em volume de embalagens de medicamentos genéricos por grupo farmacoterapêutico, em 2019 (81). ....	47

### **Índice de tabelas:**

Tabela 1: Legislação relativa à definição de preços dos medicamentos genéricos (26–31)....	19
Tabela 2: Legislação relativa à comparticipação dos medicamentos genéricos (32–37).....	20
Tabela 3: Legislação relativa à prescrição e dispensa dos medicamentos genéricos (38–41).	21
Tabela 4: Justificações técnicas para as exceções à prescrição por DCI (71,72).....	41

# 1. Introdução

Uma adequada Política do Medicamento pressupõe o acesso aos cidadãos a medicamentos com segurança, eficácia e qualidade, de uma forma consistente e sustentável (1).

O aumento da despesa com medicamentos verificado nas últimas décadas e o elevado custo de novos medicamentos implica o desenvolvimento de uma política sustentável, que permita conciliar o rigor orçamental com o acesso à inovação terapêutica (2). Para sustentabilizar a despesa com medicamentos, as autoridades de saúde procuram negociar preços mais baixos para medicamentos patenteados, expandir o uso da avaliação das tecnologias da saúde para garantir que os medicamentos serão administrados a quem deles mais se beneficie e utilizar medicamentos genéricos (3).

Este trabalho tem como objetivo analisar o mercado de medicamentos genéricos em Portugal na atualidade – 30 anos depois de ter sido emitido o primeiro diploma legal referente ao tema. Numa primeira parte é feita uma introdução ao tema, com o enquadramento dos medicamentos genéricos em Portugal, que compreende a sua definição e um enquadramento histórico da legislação e das ações tomadas no sentido de dinamizar o mercado dos medicamentos genéricos. Numa segunda parte serão abordados os requisitos regulamentares necessários à obtenção da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e os estudos de bioequivalência, um aspeto fundamental na aprovação dos medicamentos genéricos. A terceira parte deste trabalho aborda a parte pós-aprovação: os aspetos inerentes à comercialização, como a atribuição de preços e de comparticipação, a prescrição e dispensa; a evolução do mercado de medicamentos genéricos; os fatores que influenciam a adesão aos medicamentos genéricos e as ferramentas a implementar em Portugal que visem o aumento deste mesmo mercado.

## 1.1. Medicamentos genéricos

Medicamentos genéricos são medicamentos cuja patente do medicamento de origem expirou e que, por conseguinte, podem ser produzidos por outras empresas diferentes da empresa que desenvolveu o medicamento (4). Define-se como medicamento genérico aquele que contém a mesma substância ativa, dosagem, forma farmacêutica e indicação terapêutica que o medicamento de referência que lhe deu origem e cuja bioequivalência foi demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados. No entanto, os excipientes, o nome, o aspeto e a embalagem poderão ser diferentes (5–7).

A introdução no mercado dos medicamentos genéricos, tal como ocorre com os medicamentos de referência, depende da obtenção de uma AIM. No entanto, os medicamentos genéricos só podem ser introduzidos no mercado após o período de exclusividade de mercado do medicamento de referência ter expirado, que ocorre dez anos após a data da primeira autorização ou, caso o titular de AIM obtenha uma nova indicação terapêutica nos primeiros oito anos de comercialização, este período estende-se por mais um ano – perfazendo onze anos, como ilustra a Figura 1 (5,7).

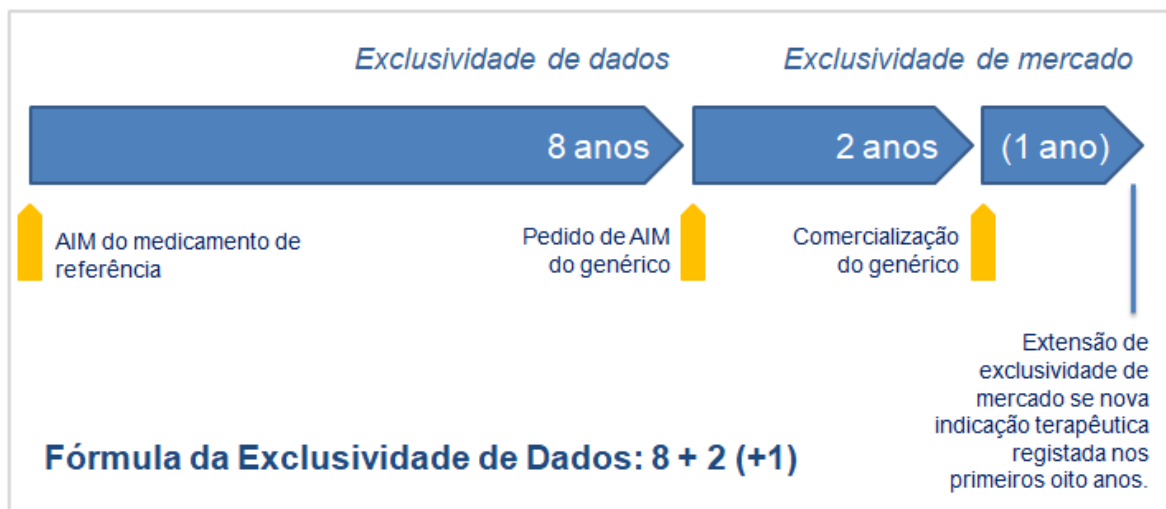


Figura 1: Diagrama representativo da exclusividade de dados e de mercado, aplicável aos medicamentos genéricos. Adaptado de EGA fact sheet on generic medicines (8).

Os medicamentos genéricos são produzidos sob os mesmos padrões de qualidade que os restantes medicamentos (7).

Em Portugal, os medicamentos genéricos são identificados obrigatoriamente no seu acondicionamento secundário pelo nome, dosagem, forma farmacêutica e pela sigla “MG” (5).

## **1.2. Evolução histórica dos medicamentos genéricos em Portugal**

O primeiro diploma legal em Portugal referente a medicamentos genéricos remonta ao ano de 1990. A 12 de março de 1990 foi publicado o Decreto-Lei n.º 81/90, que regulava a produção, a AIM e a distribuição de medicamentos genéricos. Este surge no seguimento do avanço que se faz sentir em Portugal à época. Como país integrante da Comunidade Económica Europeia (CEE), há a necessidade de aplicar diretrizes comunitárias e também de seguir a mesma direção de outros países mais evoluídos, como outros países da CEE ou os Estados Unidos da América, que já haviam implementado a comercialização de medicamentos genéricos (9).

Este diploma legal refere que os medicamentos genéricos constituem uma vantagem considerável, uma vez que permitem beneficiar o utente – por serem medicamentos com igual eficácia terapêutica a um preço inferior – e, paralelamente, reduzir a despesa do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Define como medicamentos genéricos os medicamentos que satisfaçam simultaneamente as seguintes condições:

- a) «Serem similares de um medicamento já autorizado no mercado e os respectivos princípios activos serem fabricados por processos caídos no domínio público ou protegidos por uma patente de que o requerente ou fabricante seja titular ou cuja utilização esteja devidamente autorizada pelo respectivo detentor;
- b) Não se invocarem em seu favor outras vantagens terapêuticas relativamente ao medicamento similar já autorizado;
- c) Serem identificados pela denominação comum internacional (DCI) dos princípios activos ou, na falta desta, pelo nome genérico, acrescentado da indicação da dosagem e forma farmacêutica» (9).

É pertinente recuar dois anos e analisar a Portaria n.º 57/88, que coloca em prática diretivas da CEE para os pedidos de AIM das especialidades farmacêuticas. Não se referindo ao termo “medicamento genérico” propriamente dito, esta Portaria dá um passo importante que suporta a posterior legislação sobre os medicamentos genéricos: fornece as informações e documentos necessários para os novos pedidos, instaura um processo de revisão aos medicamentos de registo mais antigo e assume a possibilidade de uma especialidade farmacêutica ser introduzida no mercado sem a obrigatoriedade de fornecer os resultados dos ensaios farmacológicos, toxicológicos e clínicos, «desde que se faça prova de que a especialidade farmacêutica é essencialmente similar a um produto já autorizado» (10) e que a entidade responsável pelo processo original autorize o recurso a estes mesmos dados (10).

Em 1998, o Decreto-Lei n.º 291/98 evoca a pertinência de tomar medidas que permitam fomentar a utilização de medicamentos genéricos, aumentando o seu fabrico, distribuição e prescrição. Um medicamento genérico é identificado pela DCI das substâncias ativas, seguido da dosagem e da forma farmacêutica. Pode apresentar, opcionalmente, o nome do titular da AIM ou um nome de fantasia (11).

A partir de 2000, o Ministério da Saúde definiu um Programa Integrado de Promoção dos Medicamentos Genéricos e, na sequência deste programa, verificaram-se diversas alterações legislativas que tiveram o objetivo de impulsionar significativa e consistentemente o mercado de medicamentos genéricos em Portugal (12).

O Decreto-Lei n.º 242/2000 redefine a identificação dos medicamentos genéricos com a introdução da sigla «MG», que passa a constar no acondicionamento secundário de todos os medicamentos genéricos (13).

Em 2001 é celebrado o Protocolo n.º 218/2001, entre o Ministério da Saúde e a indústria farmacêutica, com medidas a aplicar por ambas as partes com vista à contenção da despesa do SNS com medicamentos. Entre elas, surge o apoio ao desenvolvimento do mercado de medicamentos genéricos pela indústria farmacêutica e a promoção da prescrição de medicamentos genéricos pelo Ministério da Saúde, verificando-se um esforço no sentido de alcançar o crescimento o mercado de medicamentos genéricos (14).

Nesse mesmo ano, foi lançada a campanha publicitária “Descubra as diferenças” (Figura 2) (15).



Figura 2: Campanha de medicamentos genéricos publicada em 2001 (15).

Em 2002 iniciou-se a publicação do Guia de Medicamentos Genéricos, de publicação trimestral, dirigida a médicos e farmacêuticos. Foi criada uma linha telefónica direta e, posteriormente, um endereço na internet para informação sobre medicamentos genéricos.

Nesse mesmo ano, desenvolveu-se um plano de visitas ao Laboratório de Comprovação da Qualidade do Infarmed com sessões informativas dirigidas aos médicos sobre “Qualidade dos medicamentos genéricos” e “Utilização racional de medicamentos” (12,15).

Ao longo dos anos de 2002 e 2003, o Infarmed recrutou, formou e treinou Técnicos de divulgação de Genéricos, que realizaram sessões a nível nacional com o objetivo de promover os medicamentos genéricos como medicamentos eficazes, seguros e com qualidade (15).

Em 2004 foi implementada uma campanha com o tema “Genéricos. Iguais na qualidade, diferentes no preço”, com o objetivo de promover o consumo dos mesmos. Esta campanha decorreu na imprensa, na rádio, na televisão e em cartazes (Figura 3) (15,16).



Figura 3: Cartaz da campanha “Genéricos. Iguais na qualidade, diferentes no preço” (16).

Em 2007 é publicada a Resolução da Assembleia da República n.º 4/2007, que recomenda ao governo a adoção de medidas que promovam o aumento do consumo de medicamentos genéricos (17). É implementada a campanha com o tema “Qualidade, segurança e eficácia ao seu alcance. Pode Confiar!” (Figura 4), com o objetivo de informar profissionais de saúde e o público em geral sobre os medicamentos genéricos (15,18).



Figura 4: Cartaz da campanha de divulgação dos medicamentos genéricos em 2007 (18).

Em 2009 é lançada uma campanha com o tema "Não acha que estar doente já custa o suficiente?", em folhetos e na Internet. O objetivo é informar tanto os profissionais de saúde quanto o público em geral sobre a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos genéricos, disponíveis por um preço inferior aos medicamentos de marca (Figura 5) (19).

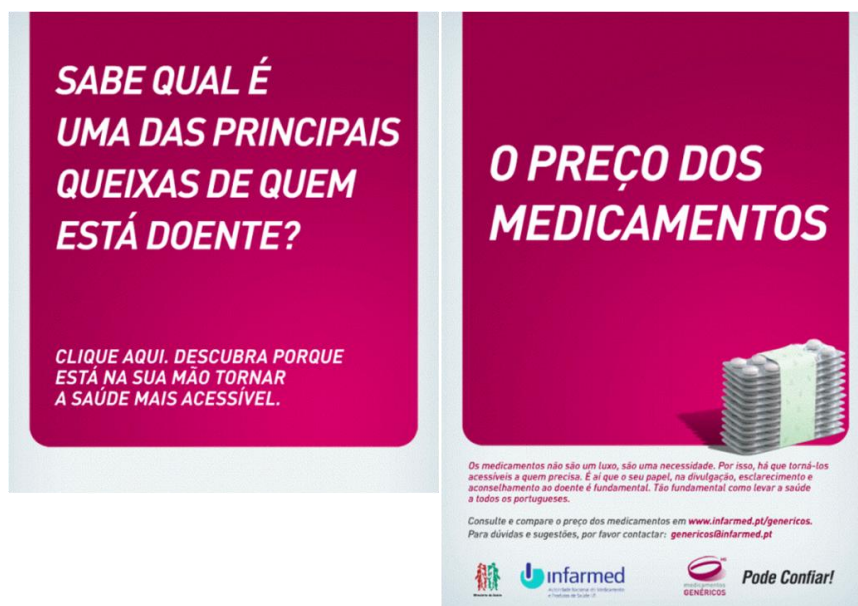


Figura 5: Campanha "Não acha que estar doente já custa o suficiente?" (19).

No mesmo ano, a prescrição de medicamentos genéricos passa a ser um indicador nacional de desempenho das Unidades de Saúde Familiar (15).

Em 2010 é lançada na televisão e na rádio a campanha "Medicamentos Genéricos - Poupa você, poupamos todos", com o objetivo de informar sobre a poupança para o utente e para o SNS decorrente da escolha de medicamentos genéricos (20).

A Lei n.º 62/2011, de 12 de dezembro, vem remover barreiras à entrada de medicamentos genéricos através da criação de um regime de composição dos litígios emergentes de direitos de propriedade industrial. Procedeu-se à instituição de mecanismos de arbitragem, com separação entre os processos administrativos relacionados com aprovações de AIM e os litígios relacionados com as patentes. Esta lei teve como impacto a redução de providências cautelares que bloquearam muitos medicamentos genéricos (15,21).

Em 2015 iniciam-se os incentivos à dispensa de medicamentos genéricos nas farmácias. A Portaria n.º 18-A/2015 estabelece uma remuneração adicional às farmácias como contrapartida do aumento da quota de mercado de medicamentos genéricos comparticipados pelo SNS e dispensados pela farmácia (22).

A Portaria n.º 262/2016 atribui uma remuneração às farmácias de 0,35 euros por cada embalagem dispensada de medicamentos comparticipados, inseridos em grupos homogêneos, com preço de venda ao público (PVP) igual ou inferior ao 4.º preço mais baixo. Esta remuneração será atribuída caso se verifique um contributo da farmácia na redução média do preço de referência (23).

Em 2016 é lançada a aplicação “Poupe na Receita”, uma aplicação móvel gratuita que permite aos utentes acesso rápido à informação sobre o preço dos medicamentos e identificação das opções mais económicas (24).

É promovida uma campanha informativa com o tema “Peça genéricos, não torne a saúde mais cara para todos” (Figura 6). Esta campanha teve como objetivos estimular a confiança na qualidade dos medicamentos genéricos e nos benefícios económicos individuais e para o país, bem como informar os consumidores sobre os seus direitos ao adquirir medicamentos (25).



The advertisement features a central image of a white medicine bottle with a blue cap. The bottle has the text "de que marca é a sua infeção?" printed on it. To the left of the bottle is the SNS logo. To the right is a box with the text "Linha de medicamentos: 800 222 444" and "www.bonascos.pt". Below the bottle, the main headline reads "Peça genéricos, não torne a saúde mais cara para todos". To the right of the headline is a list of bullet points. At the bottom left are the logos for the Portuguese Republic and infarmed. At the bottom right is the slogan "Boas escolhas fazem bem à saúde".

SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE

Linha de medicamentos: 800 222 444  
www.bonascos.pt

de que marca é a sua infeção?

**Peça genéricos, não torne a saúde mais cara para todos**

Não são as marcas que garantem a eficácia dos medicamentos. Para a maioria das doenças existem medicamentos genéricos que têm a mesma composição, os mesmos efeitos e o mesmo controlo de qualidade e segurança que os medicamentos de marca. A diferença é o preço, para si e para o Serviço Nacional de Saúde. O que se poupa permite um melhor acesso a tratamentos inovadores para quem necessita.

- A opção por medicamentos mais baratos é um direito seu e um dever da farmácia
- Exija informação sobre os preços e escolha as alternativas mais baratas
- Poupa você, ganhamos todos
- Com a mesma eficácia, qualidade e segurança

REPÚBLICA PORTUGUESA

infarmed  
Associação Nacional de Indústrias Farmacêuticas de Portugal

Boas escolhas fazem bem à saúde

Figura 6: Campanha de promoção dos medicamentos genéricos promovida em 2016 (25).

As tabelas apresentadas de seguida esquematizam os principais diplomas legais relativamente à definição de preços, à comparticipação e à prescrição e dispensa de medicamentos genéricos em Portugal.

Tabela 1: Legislação relativa à definição de preços dos medicamentos genéricos (26–31).

<b>Diploma legal</b>	<b>Disposições legais   Definição de preços</b>
<b>Portaria n.º 623/92</b>	PVP no mínimo 20% inferior ao preço de referência. PVP não pode ser superior ao PVP do medicamento genérico mais caro <sup>1</sup> .
<b>Portaria n.º 577/2001</b>	PVP no mínimo 35% inferior ao PVP do medicamento de referência.
<b>Portaria n.º 914/2003</b>	Medicamentos genéricos a introduzir no mercado que venham pertencer a um grupo homogêneo: PVP igual ou inferior ao preço de referência do respetivo grupo.
<b>Decreto-Lei n.º 65/2007</b>	<p>PVP no mínimo 35% inferior ao PVP do medicamento de referência, sendo que para medicamentos com o preço de venda ao armazenista (PVA) inferior a 10 euros o mínimo é de 20%.</p> <p>Medicamentos genéricos que irão integrar um grupo homogêneo: PVP inferior ou igual ao preço de referência do grupo e inferior em 3% relativamente ao PVP do medicamento genérico de preço mais baixo que tenha no mínimo 10% da quota de mercado de medicamentos genéricos no grupo homogêneo.</p>
<b>Portaria n.º 1016-A/2008</b>	Redução do PVP dos medicamentos genéricos em 30%, exceto aqueles com PVP inferior a 5 euros.
<b>Decreto-Lei n.º 112/2011</b>	PVP no mínimo 50% inferior ao PVP do medicamento de referência, sendo que para medicamentos com PVA inferior a 10 euros o mínimo é de 25%.

<sup>1</sup> O preço de referência correspondia ao PVP mais baixo no mercado nacional do medicamento similar de marca com igual composição e apresentação, com uma quota de mercado igual ou superior a 10% (26).

Tabela 2: Legislação relativa à comparticipação dos medicamentos genéricos (32–37).

<b>Diploma legal</b>	<b>Disposições legais   Comparticipação</b>
<b>Decreto-Lei n.º 205/2000</b>	Majoração da comparticipação dos medicamentos genéricos em 10%.
<b>Decreto-Lei n.º 270/2002</b>	Aprovação do sistema de preços de referência. A comparticipação do Estado no preço dos medicamentos incluídos num grupo homogéneo <sup>2</sup> passa a incidir sobre o preço de referência, sendo que o preço de referência corresponde ao preço do medicamento genérico com o PVP mais elevado do grupo.
<b>Decreto-Lei n.º 129/2005</b>	Eliminada a majoração de 10% na comparticipação dos medicamentos genéricos.
<b>Decreto-Lei n.º 129/2009</b>	Os medicamentos genéricos passam a ser comparticipados na totalidade para o regime especial de comparticipação.
<b>Decreto-Lei n.º 48-A/2010</b>	Os medicamentos com os cinco PVP mais baixos de cada grupo homogéneo passam a ser comparticipados na totalidade para o regime especial de comparticipação.  O prazo de decisão dos pedidos de comparticipação passa a ser inferior para os medicamentos genéricos – 75 dias versus 90 dias para os medicamentos não genéricos.  Para obter comparticipação, os medicamentos genéricos que vão pertencer a um grupo homogéneo devem ter um PVP 5% inferior ao PVP do medicamento genérico de preço mais baixo, com pelo menos 5% da quota de mercado de medicamentos genéricos no grupo homogéneo.
<b>Portaria n.º 271/2017</b>	O preço de referência de cada grupo homogéneo passa a corresponder à média dos cinco PVP mais baixos do grupo ou, caso a média exceda o PVP do medicamento genérico mais caro, o preço de referência corresponderá ao PVP deste último.

<sup>2</sup> Grupo homogéneo: grupo de medicamentos com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, dosagem, forma farmacêutica e via de administração, em que exista pelo menos um medicamento genérico comercializado.

Tabela 3: Legislação relativa à prescrição e dispensa dos medicamentos genéricos (38–41).

**Diploma legal Disposições legais | Prescrição e dispensa**

<b>Lei n.º 14/2000</b>	Os medicamentos participados pelo SNS passam a ser prescritos pela DCI das respetivas substâncias activas ou pelo seu nome genérico, seguidos da dosagem e forma farmacêutica. A marca ou o nome do titular da AIM pode constar na receita depois dos elementos anteriormente referidos.
<b>Decreto-Lei n.º 271/2002</b>	<p>A prescrição de medicamentos para os quais existam medicamentos genéricos autorizados passa a ser efetuada obrigatoriamente pela DCI ou pelo nome genérico, podendo de seguida constar o nome da marca ou o nome do titular da AIM.</p> <p>No ato da dispensa, o farmacêutico deve informar o utente da existência de medicamentos genéricos e do medicamento com PVP mais baixo. No entanto, só poderá alterar o medicamento caso o prescritor autorize a dispensa de medicamentos genéricos (para esse efeito, as receitas passam a dispor de um campo com uma declaração do prescritor sobre a autorização, ou não, da dispensa de medicamentos genéricos).</p>
<b>Lei n.º 11/2012</b>	<p>A prescrição por DCI da substância ativa passa a ser obrigatória. A prescrição de medicamentos é feita por via eletrónica, podendo ser utilizada a via manual apenas em casos excecionais.</p> <p>O utente passa a ter o direito de optar por qualquer medicamento que apresente a substância ativa, dosagem e forma farmacêutica prescrita na receita, independentemente de ser de marca ou genérico, a não ser que o médico prescreva por denominação comercial e apresente uma justificação técnica que impeça a substituição do medicamento prescrito.</p> <p>No ato da dispensa, o farmacêutico deve dispensar o medicamento de preço mais baixo, salvo se for outra a opção do utente. As farmácias devem ter disponíveis para venda no mínimo três medicamentos de entre os que pertencem aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo.</p>
<b>Portaria n.º 340/2012</b>	Cria as Comissões de Farmácia e Terapêutica, que irão monitorizar e avaliar a prescrição de medicamentos, a utilização das justificações técnicas à prescrição por DCI e as condições de dispensa de medicamentos.

## **2. Autorização de Introdução no Mercado**

Em Portugal, tal como em toda a União Europeia (UE), os medicamentos necessitam de uma autorização emitida por uma Autoridade de Saúde para poderem ser comercializados. Esta autorização é denominada de AIM e é obrigatória para todos os medicamentos, independentemente de serem de referência ou genéricos.

A AIM assenta em três critérios-chave – qualidade, segurança e eficácia –, e tem como objetivo garantir que um medicamento administrado a um utente apresenta a qualidade adequada e um balanço risco-benefício positivo. O pedido de AIM é composto por documentação que demonstra a conformidade destes três parâmetros.

Existem quatro tipos de procedimentos para a obtenção de AIM vigentes em Portugal e na UE: procedimento nacional, procedimento centralizado, procedimento de reconhecimento mútuo e procedimento descentralizado (42,43).

Em qualquer dos procedimentos, a submissão é feita via eletrónica e o dossier de AIM obedece a um formato pré-estabelecido. Este formato pode ser o eCTD (*electronic Common Technical Document*), válido para todos os procedimentos de AIM, ou o Nees (*Non eCTD electronic Submission*), válido apenas para o procedimento nacional de AIM (44,45).

### **2.1. Tipos de procedimentos para obtenção de AIM**

#### **2.1.1. Procedimento nacional**

O procedimento nacional de AIM decorre exclusivamente no país em que é feito o pedido e a AIM concedida permite a comercialização do medicamento nesse mesmo país.

Em Portugal, a autoridade responsável pela AIM de medicamentos é o INFARMED, pelo que é a esta que os pedidos são endereçados. Uma vez recebido o pedido de AIM, o INFARMED procede à avaliação do mesmo. A decisão será notificada ao requerente e divulgada publicamente (5,43,46).

#### **2.1.2. Procedimento centralizado**

No procedimento centralizado, o pedido de AIM é submetido à Agência Europeia do Medicamento, *European Medicines Agency* (EMA) e, uma vez aceite, a AIM é válida em todos os estados-membros da UE.

A avaliação do pedido é feita por um comité científico da agência, o *Committe for Human Medicines* (CHMP). Com o resultado da avaliação, o CHMP emitirá um parecer sobre a autorização do medicamento, que será enviado à Comissão Europeia e lhe servirá de base para a tomada de decisão.

Este tipo de autorização é obrigatório para medicamentos biológicos, medicamentos órfãos e medicamentos que contenham substâncias ativas autorizadas na UE após maio de 2004 que estejam a ser desenvolvidos para o tratamento da infeção por VIH, cancro, doenças neurodegenerativas e diabetes. Pode ainda ser utilizada a título facultativo para medicamentos que contenham substâncias ativas que tenham sido autorizadas após maio de 2004, medicamentos que constituam uma inovação terapêutica a nível científico ou técnico, ou medicamentos cuja autorização a nível europeu seja do interesse dos doentes (43,46,47).

### **2.1.3. Procedimento de reconhecimento mútuo**

O procedimento de reconhecimento mútuo é baseado no reconhecimento de uma AIM previamente existente em um ou mais países da UE.

Neste procedimento, existe um estado-membro da UE – o estado-membro de referência (EMR) – encarregado de avaliar o pedido. Sendo a decisão do EMR favorável, o medicamento é autorizado no seu país. Posteriormente, o estado-membro em causa reconhece a decisão do EMR e emite uma AIM nacional para o medicamento (43,46,48).

### **2.1.4. Procedimento descentralizado**

No procedimento descentralizado, o pedido de AIM é submetido simultaneamente em vários países da UE, sendo que um deles é definido como EMR. Este é um tipo de procedimento que pode ser utilizado em medicamentos que não tenham AIM em nenhum dos estados-membros da UE.

O EMR avalia o pedido e elabora um relatório de avaliação, que é analisado e comentado pelos estados-membros envolvidos. Caso o medicamento seja aprovado, é emitida uma AIM para o medicamento em cada um dos estados-membros envolvidos (46,48).

Na Figura 7 encontram-se esquematizados os quatro tipos de procedimentos de AIM válidos na UE.

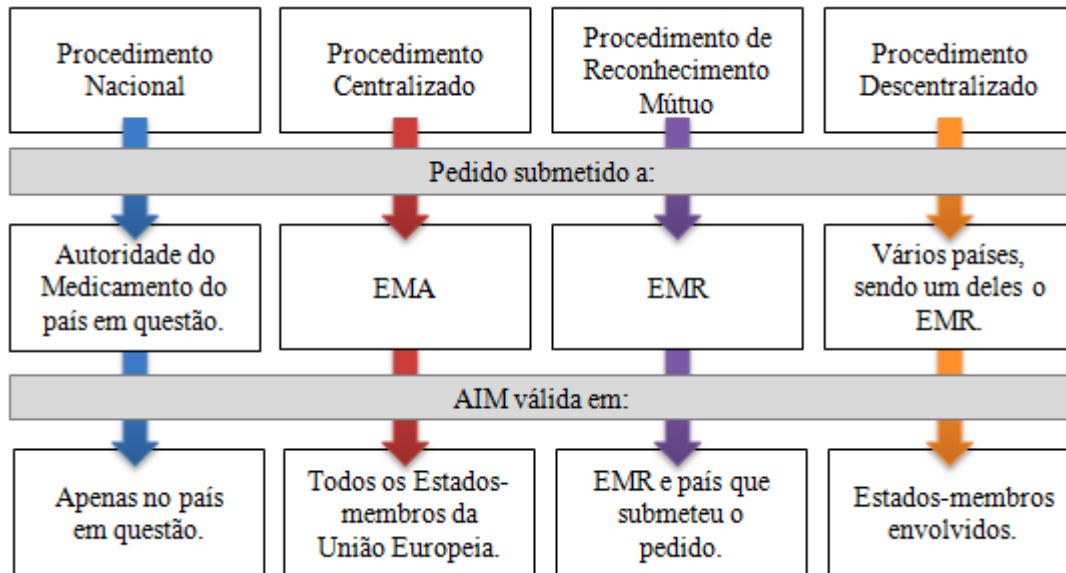


Figura 7: Procedimentos de AIM válidos na UE.

## 2.2. Renovação da AIM

A renovação da AIM é baseada na reavaliação da relação benefício-risco do medicamento em causa, com análise de informação sobre a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, bem como dos dados de farmacovigilância.

A primeira AIM de um medicamento é válida durante cinco anos. Ao fim desse tempo, a AIM pode ser renovada por tempo indeterminado ou por um período adicional de cinco anos, caso existam razões de farmacovigilância que o justifiquem (5,47,49).

## 2.3. AIM dos medicamentos genéricos

Os pedidos de AIM dos medicamentos genéricos processam-se do mesmo modo que a AIM dos medicamentos originais, sendo que os dos medicamentos genéricos estão sujeitos a algumas especificidades, que serão analisadas de seguida.

O resumo das características do medicamento (RCM) pode ser idêntico ao do medicamento de referência, com a ressalva de que não poderão ser divulgadas eventuais partes do mesmo que se refiram a indicações ou dosagens ainda protegidas por direitos de propriedade industrial.

O requerente não é obrigado a fornecer os resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos, desde que demonstre que o medicamento é um genérico de um medicamento de referência que tenha sido autorizado, num dos estados-membros ou na Comunidade Europeia, no mínimo há oito anos. Existem, no entanto, situações em que os resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos têm de ser apresentados: nos casos em que a bioequivalência não pode ser demonstrada através de estudos de biodisponibilidade e também caso o medicamento apresente diferenças comparativamente ao medicamento de referência em algum dos seguintes aspetos: substâncias ativas, indicações terapêuticas, dosagem, forma farmacêutica ou via de administração.

Considera-se que os diferentes sais, ésteres, isómeros, misturas de isómeros, complexos ou derivados de uma substância ativa são considerados uma mesma substância ativa, a não ser que se verifiquem discrepâncias na segurança e eficácia. Neste caso, o requerente deve apresentar novos dados que comprovem a segurança e eficácia dos mesmos. Adicionalmente, as diferentes formas farmacêuticas orais de libertação imediata são consideradas como uma mesma forma farmacêutica (5,50).

Os medicamentos genéricos beneficiam da possibilidade de receber a atribuição do número de registo previamente à decisão de AIM, o que possibilita a antecipação da produção da respetiva rotulagem, apesar dos números de registo atribuídos apenas serem considerados válidos após a emissão da AIM e não poderem ser utilizados para comercialização efetiva ou pedido de preço. Este procedimento permite às empresas uma maior celeridade no lançamento dos medicamentos no mercado após obtenção da AIM, contribuindo para um melhor acesso dos utentes a estes medicamentos (51).

### 2.3.1. CTD de um medicamento genérico

O Documento Técnico Comum, em inglês *Common Technical Document* (CTD) é um documento que reúne todas as informações de qualidade, segurança e eficácia de um medicamento num formato comum a diversos países. O CTD está organizado em cinco módulos, como esquematiza a Figura 8 (52).

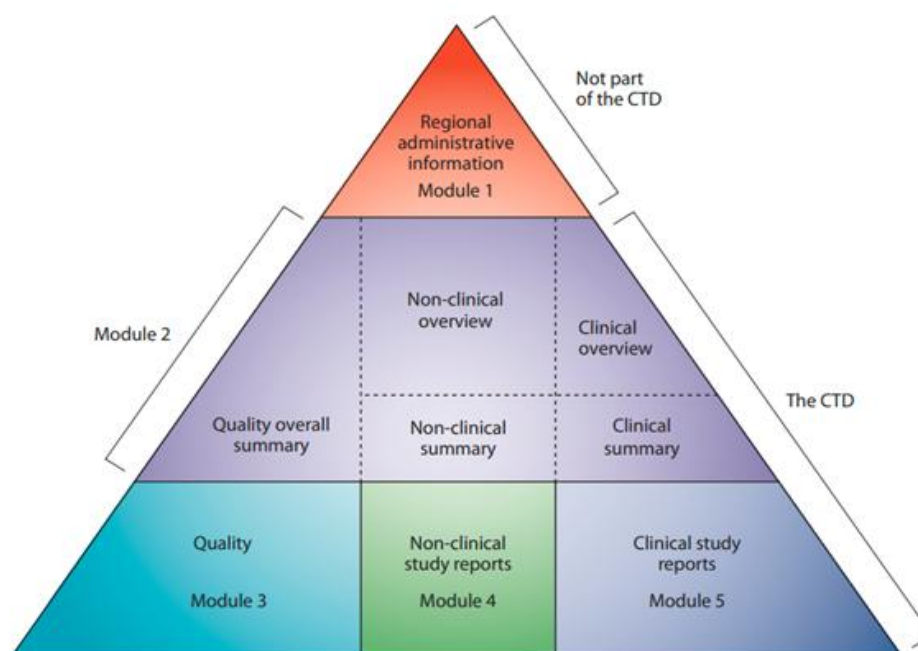


Figura 8: Esquema da organização do CTD (52).

O CTD de um medicamento genérico não carece de todas as informações constantes no CTD de um medicamento original. As diferenças são analisadas de seguida:

- Módulo 1<sup>3</sup>: o requerente deve fornecer um documento conciso com os fundamentos e evidências que demonstrem que o medicamento para o qual o pedido é apresentado é genérico de um medicamento de referência. Este documento deve incluir dados sobre o medicamento genérico, a composição qualitativa e quantitativa em substância ativa, a forma farmacêutica e informação sobre a demonstração da bioequivalência.
- Módulo 2: deve apresentar o resumo geral da qualidade e um resumo clínico e não clínico. Os resumos dos ensaios clínicos e não clínicos são dispensáveis, a não ser que tenham sido realizados novos estudos para o medicamento genérico.

<sup>3</sup> O conteúdo do módulo 1 não está incluído no CTD, uma vez que contém documentos que são específicos de cada região. O conteúdo e formato deste módulo depende da Agência Reguladora de cada país.

- Módulo 3: corresponde à secção de qualidade do CTD e deve ser submetido por completo. Este módulo é o único em que não existe qualquer diferença entre o medicamento genérico e o medicamento de referência.
- Módulo 4: não necessita de ser incluído, uma vez que a informação não clínica relevante da substância ativa já se encontra documentada.
- Módulo 5: neste módulo são apresentados os estudos de biodisponibilidade, de modo a demonstrar a bioequivalência com o medicamento original. Caso sejam utilizados diferentes sais, ésteres, isómeros, complexos ou derivados da substância ativa do medicamento de referência, devem ser fornecidas informações de segurança. Uma vez que não são apresentados outros estudos clínicos, este módulo é bastante mais curto quando comparado com o dos medicamentos originais (53).

### **3. Estudos de bioequivalência**

No processo de introdução de um medicamento genérico no mercado é fundamental a demonstração da bioequivalência.

Os estudos de bioequivalência têm como objetivo fornecer dados que demonstram a bioequivalência entre o medicamento testado (isto é, o medicamento genérico) e o medicamento de referência que lhe deu origem, de modo a tornar possível a associação dos testes pré-clínicos e dos ensaios clínicos do medicamento de referência ao medicamento genérico (54,55). Dois medicamentos bioequivalentes são considerados equivalentes terapêuticos, podendo ser substituídos entre si com a garantia de que irão produzir o mesmo efeito e apresentar o mesmo perfil de segurança (56).

Dois medicamentos com a mesma substância ativa são bioequivalentes caso sejam equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas e as suas biodisponibilidades após administração na mesma dose se encontrem dentro de limites aceitáveis pré-definidos. Consideram-se equivalentes farmacêuticos os medicamentos que contêm a mesma substância ativa, na mesma dose e na mesma forma farmacêutica (55,57,58). As alternativas farmacêuticas correspondem a medicamentos com o mesmo princípio ativo, mas cuja substância ativa se apresenta sob a forma de diferentes sais, ésteres ou complexos (56).

A biodisponibilidade é definida pela velocidade e pelo grau em que a substância ativa ou a sua forma molecular terapêuticamente ativa é absorvida a partir de um medicamento e se torna disponível no local de ação (58).

A biodisponibilidade é determinada através de parâmetros farmacocinéticos calculados a partir da determinação da concentração plasmática da substância ativa ao longo do tempo, nomeadamente a área sob a curva (AUC) e a concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>). A AUC informa sobre o grau de absorção e a C<sub>max</sub> sobre a velocidade de absorção. O tempo que decorre até ao pico da concentração plasmática do fármaco, T<sub>max</sub>, é também um indicador da velocidade de absorção. Estes parâmetros encontram-se representados na Figura 9 (54–56,58).

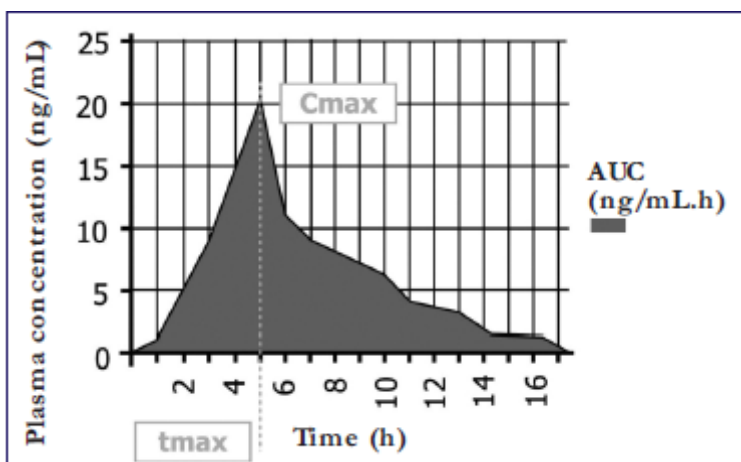


Figura 9: Representação gráfica da concentração plasmática de uma substância ativa ao longo do tempo, após administração oral, e respectivos parâmetros farmacocinéticos (57).

Os limites aceites para os resultados dos ensaios de biodisponibilidade são definidos de modo a garantir um desempenho *in vivo* comparável. Deste modo, a bioequivalência entre dois medicamentos é preditiva dos resultados dos ensaios clínicos do medicamento original, pelo que ambos os medicamentos apresentam o mesmo efeito terapêutico, segurança e eficácia (54,55).

Para a obtenção destes parâmetros são conduzidos estudos em voluntários saudáveis, que são posteriormente tratados com métodos estatísticos previamente validados pelas entidades reguladoras (54). Na UE, o CHMP emitiu em 2010 o documento «Guideline on the Investigation of bioequivalence», que especifica os requisitos para o planeamento, condução e avaliação de estudos de bioequivalência para formas farmacêuticas de libertação imediata com ação sistémica (55).

### 3.1. Planeamento dos estudos

O planeamento dos estudos de biodisponibilidade depende das características físico-químicas da substância ativa, das suas propriedades farmacocinéticas e da sua proporção na composição do medicamento, devendo ser adequadamente justificado.

No caso da comparação entre duas formulações, é recomendável um estudo cruzado aleatorizado com duas seqüências e dois períodos (2x2). Neste tipo de estudos, são administrados os dois medicamentos (medicamento genérico e medicamento de referência), em dois períodos de tempo distintos e separados por um período de *wash-out*. A cada sujeito é atribuída uma seqüência, de forma aleatorizada, que dita a ordem em que os medicamentos são testados – primeiro medicamento genérico e depois medicamento de referência, ou vice-versa. A Figura 10 esquematiza o planejamento de um estudo cruzado com duas seqüências e dois períodos (55,57).

Os períodos de tratamento devem ser separados por um período de *wash-out* suficiente, de modo a garantir que as concentrações de fármaco no início do segundo período são inferiores ao limite mínimo de quantificação (55). Para estudos em jejum, considera-se suficiente um tempo de *wash-out* de 5.5 semi-vidas para medicamentos de liberação imediata e de 8.5 semi-vidas para medicamentos de liberação modificada (54).

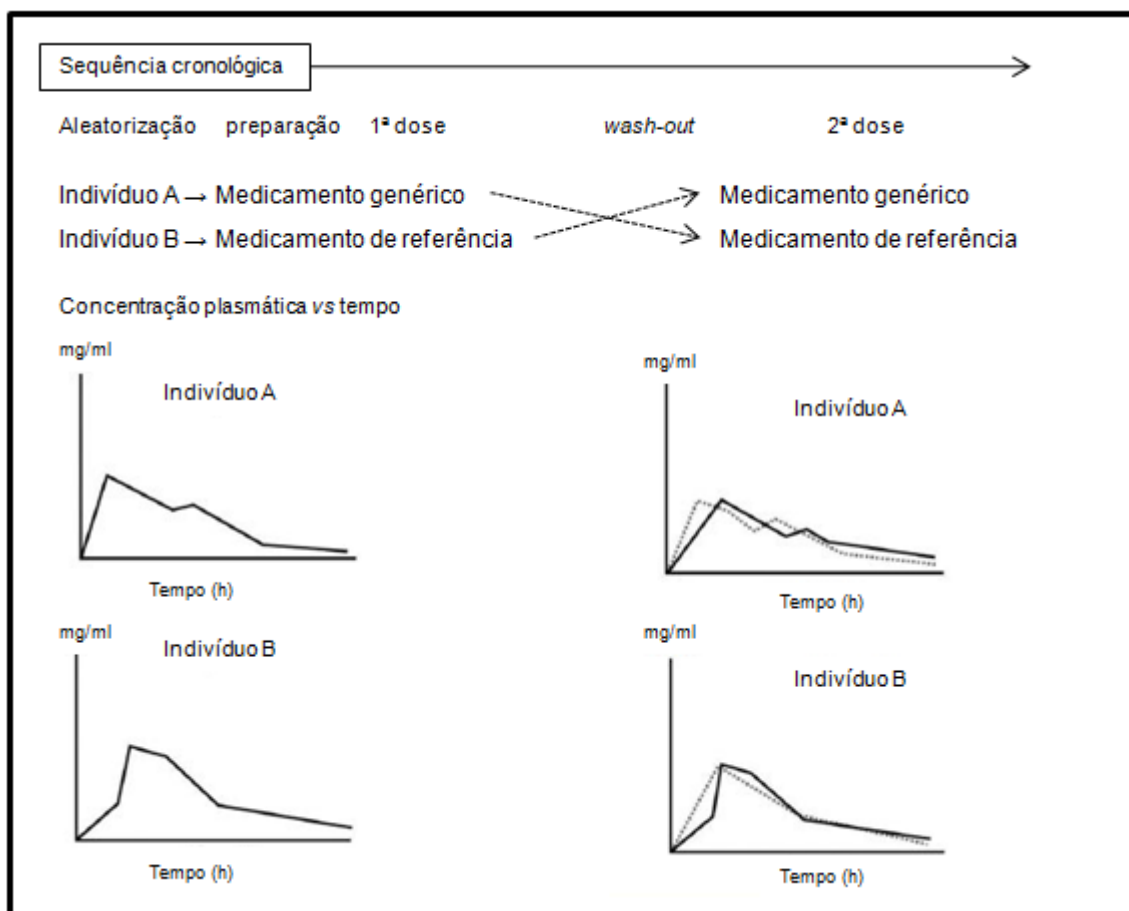


Figura 10: Representação de um estudo cruzado com duas seqüências e dois períodos<sup>4</sup> (57).

<sup>4</sup> Two-way crossover study design.

Os estudos cruzados 2x2 têm como limitação a não detecção da variabilidade individual, visto que cada indivíduo recebe uma única vez cada tratamento. De modo a superar esta limitação, são também considerados outros tipos de planeamento de estudos cruzados, como estudos com duas sequências e três períodos, ou estudos com quatro sequências e quatro períodos.

Além dos estudos cruzados, podem ser utilizados outros tipos de estudos sempre que se justifique, desde que o seu planeamento e análise estatística apresentem bases científicas sólidas. Os estudos paralelos são utilizados em substâncias com tempo de semi-vida muito longo e os estudos replicados para substâncias com características farmacocinéticas altamente variáveis.

Nos casos em que um estudo em dose única não pode ser conduzido em voluntários saudáveis por razões éticas relacionadas com a tolerância ao medicamento, é aceitável conduzir um estudo de doses múltiplas em doentes. Um estudo de dose única não é viável em doentes (55).

### **3.2. Seleção dos indivíduos participantes do estudo**

Os estudos de bioequivalência devem ser conduzidos em indivíduos saudáveis, a menos que o medicamento levante questões de segurança que tornem a sua utilização em indivíduos saudáveis anti-ética. Os participantes do estudo devem ter idade superior a 18 anos, ser representativos da população geral e voluntários. No caso dos medicamentos a serem utilizados em ambos os sexos, devem ser incluídas pessoas do sexo masculino e feminino em proporções semelhantes, sendo que deve ser considerado o risco em mulheres em idade fértil e excluídos os casos de gravidez.

O número de participantes do estudo não deve ser inferior a 12 sendo que, geralmente, cada estudo engloba entre 20 a 30 indivíduos (54,55,57).

### **3.3. Condução do estudo**

As condições em que decorre o estudo devem ser padronizadas de modo a minimizar a variabilidade de todos os fatores envolvidos, à exceção dos medicamentos a serem testados. É recomendável padronizar a dieta, ingestão de fluidos e exercício físico.

Os estudos de bioequivalência devem ser conduzidos em condições de jejum, uma vez que estas são mais sensíveis para detetar diferenças na formulação. A hora do dia em que decorrerá a ingestão deve ser especificada e os participantes do estudo devem fazer jejum de, no mínimo, oito horas antes da administração do medicamento, a não ser que haja uma justificação em contrário. As refeições a tomar após a administração do medicamento devem ser permitidas no mínimo 4 horas após a toma e devem ser padronizadas durante um período de tempo adequado (55,59). Para os medicamentos em que o RCM do medicamento de referência requer a administração com alimentos, os estudos de bioequivalência devem ser conduzidos respeitando o que está descrito (55).

Os indivíduos participantes do estudo devem abster-se de ingerir comida ou bebidas que possam interferir com a função circulatória, gastrointestinal, hepática ou renal num período anterior e durante o estudo. Não devem tomar qualquer tipo de medicação, incluindo medicamentos à base de plantas. Na eventualidade de ser inevitável a toma de um medicamento durante o estudo, o seu uso deve ser reportado e avaliados os possíveis efeitos no resultado do mesmo (55).

### **3.4. Recolha de amostras**

Após a administração dos medicamentos aos voluntários em estudo, procede-se às colheitas de sangue. As amostras devem ser em número suficiente para permitir traçar o perfil da concentração de fármaco ao longo do tempo com exatidão e precisão e, simultaneamente, não devem requerer dos voluntários colheitas demasiado frequentes ou de quantidades elevadas de sangue. É recomendável a colheita de um maior número de amostras em torno da  $C_{max}$  prevista, de modo a obter uma estimativa confiável do pico de exposição. O intervalo de tempo da amostragem deve permitir obter uma curva de concentração plasmática suficientemente extensa de modo a obter uma estimativa fiável do grau de exposição. Assim, o tempo de amostragem deve cobrir no mínimo três semi-vidas do fármaco. Para formulações de libertação imediata, pode definir-se um período de amostragem com término às 72h, independentemente do tempo de semi-vida do fármaco (54,55).

### 3.5. Critérios para determinar a bioequivalência

A determinação da bioequivalência é feita através da avaliação de parâmetros farmacocinéticos preferencialmente obtidos a partir das concentrações plasmáticas dos fármacos, uma vez que estes são mais sensíveis às diferenças de formulação que os metabolitos.

Os parâmetros a determinar num estudo farmacocinético compreendem a AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> e o tempo de semi-vida. Contudo, para a demonstração da bioequivalência são necessárias apenas a AUC e a C<sub>max</sub>. Os limites de aceitação válidos na UE encontram-se publicados na *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* da EMA (55) e são os seguintes: tanto para a AUC como para a C<sub>max</sub>, o intervalo de aceitação para a razão entre os valores obtidos para o medicamento de teste e o medicamento de referência é de 80.00-125.00%, com um intervalo de confiança de 90%. Para estar dentro do intervalo de aceitação, o limite inferior deve ser superior ou igual a 80.00% e o limite superior deve ser inferior ou igual a 125.00%, quando arredondados para duas casas decimais (55).

A Figura 11 e a Figura 12 representam os resultados de um estudo de bioequivalência cruzado, realizado em medicamentos com a associação de paracetamol e orfenadrina (60). Os resultados apresentados referem-se apenas ao paracetamol. Através da análise da Figura 12, verifica-se que a razão entre os valores obtidos para a C<sub>max</sub> e a AUC entre o medicamento de teste e o medicamento de referência se encontra dentro dos limites aceites acima descritos de 80.00 a 125.00%, com um intervalo de confiança de 90%, pelo que, caso os resultados para a substância ativa orfenadrina se encontrem igualmente dentro dos limites, os medicamentos em estudo são considerados bioequivalentes.

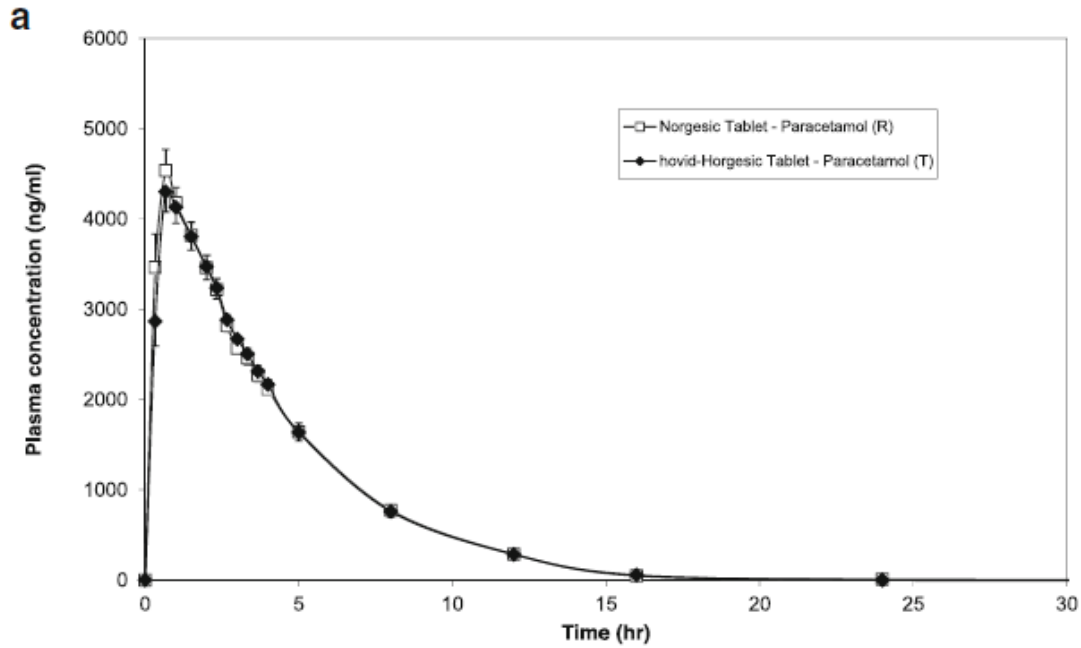


Figura 11: Representação gráfica da concentração plasmática de paracetamol ao longo do tempo após a administração do medicamento de teste (T) e de referência (R) (60).

	Geometric Mean		Test vs. Reference	90% CI		
	Test	Reference		Ratio (%)	Lower	Upper
$C_{max}$ (ng/ml)	4515.53	4811.62	93.85	87.12	101.20	16.20
$AUC_{0-t}$ (hr.ng/ml)	19353.20	19754.60	97.97	94.29	101.83	8.26
$AUC_{0-\infty}$ (hr.ng/ml)	20716.05	21108.97	98.14	94.77	101.68	7.56

*SD* Standard deviation, *CV* Coefficient variation,  $C_{max}$  maximum observed plasma concentration,  $t_{max}$  time to maximum plasma concentration,  $AUC_{0-t}$  area under the concentration-time curve from the time zero to the time point of last quantifiable plasma concentration,  $AUC_{0-\infty}$  Area under the concentration-time curve from time zero and extrapolated to infinity,  $K_e$  elimination rate constant,  $t_{1/2}$  elimination half-life, *CI* Confidence interval, *ISCV* Intrasubject coefficient variation

Figura 12: Parâmetros farmacocinéticos do paracetamol obtidos com os medicamentos de teste e de referência (60).

Existem exceções que requerem a definição de limites de aceitação diferentes, como é o caso das substâncias de margem terapêutica estreita e dos medicamentos altamente variáveis. No caso de substâncias com margem terapêutica estreita, os limites de aceitação são mais restritos, sendo de 90.00-111.11%, tanto para a AUC como para a Cmax (55).

Os medicamentos altamente variáveis são medicamentos cuja variabilidade intra-individual para um determinado parâmetro é superior a 30%, sendo que a variabilidade é expressa por um coeficiente de variação determinado através de um estudo replicado. Estes medicamentos apresentam limites de aceitação mais alargados para a Cmax, dependendo da variabilidade obtida. O critério adotado fornece uma escala crescente que varia dos limites de 80.00-125.00% para um coeficiente de variação igual a 30%, até 69.84-143.19% para um coeficiente de variação superior ou igual a 50%. No entanto, os limites para a AUC não sofrem alteração (55,59).

## **4. Comercialização**

### **4.1. Atribuição de preços aos medicamentos**

Em Portugal, a atribuição de preços aos medicamentos é competência do Conselho Diretivo do Infarmed e encontra-se sujeita a processos de aprovação, de revisão anual e a revisões extraordinárias.

O PVP de um medicamento é composto pelo PVA, acrescido da margem de comercialização do distribuidor grossista, da margem de comercialização do retalhista, da taxa sobre a comercialização de medicamentos e do imposto sobre o valor acrescentado (IVA) (61).

Os medicamentos estão sujeitos a três tipos de regime de formação de preços: o regime de preços máximos, o regime de preços notificados e o regime de preços livre.

Os medicamentos sujeitos a receita médica e os medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados estão sob um regime de preços denominado regime de preços máximos. Estes medicamentos não podem ser comercializados sem primeiro obter um PVP, que deve ser requerido pelo titular da AIM. Neste regime é determinado o valor máximo do medicamento no estágio de retalho, valor este que não pode ser ultrapassado. O titular de AIM pode, no entanto, reduzir o preço do medicamento voluntariamente (43,62,63).

Os medicamentos sujeitos a receita médica não comparticipados ou não comparticipáveis estão sujeitos ao regime de preços notificados. Neste regime, o PVP dos medicamentos pode aumentar anualmente até ao máximo de 10% do PVP máximo em vigor, com um limite máximo de 2.50€ em cada ano (12,64,65).

O regime de preços livres engloba os medicamentos não sujeitos a receita médica não comparticipados e o seu PVP é fixado ao nível dos canais de distribuição e comercialização.

É permitida a prática de descontos em todo o circuito do medicamento, desde o fabricante ao retalhista (61).

#### **4.1.1. Medicamentos não genéricos**

A formação de preços de medicamentos não genéricos é baseada na comparação com os PVA em vigor para o mesmo medicamento nos países de referência, sendo que o PVA a considerar em Portugal não pode exceder o valor da média dos PVA dos países de referência. Ao PVA médio obtido acrescem as restantes variáveis (margens de comercialização, taxa de comercialização e IVA), obtendo-se assim o preço de venda ao público (PVP) máximo a vigorar (43,62,66).

Os países de referência são determinados tendo em conta a similaridade de parâmetros como o produto interno bruto *per capita* e o poder de compra, ou o nível inferior de preço dos medicamentos, e são definidos anualmente pelo Governo. Em Portugal, os países de referência em vigor para o ano de 2020 são Espanha, França, Itália e Eslovénia (62,67).

Os medicamentos não genéricos do mercado de ambulatório estão sujeitos a uma revisão anual de preços, em que o seu preço é comparado e atualizado com os preços praticados nos países de referência (43).

#### **4.1.2. Medicamentos genéricos**

Os preços dos medicamentos genéricos são calculados tendo por base o preço do medicamento de referência com igual dosagem ou, não havendo, com a dosagem mais aproximada e na mesma forma farmacêutica. O PVP máximo do medicamento genérico é inferior no mínimo em 50% ao PVP máximo do medicamento de referência, sendo que para os medicamentos cujo PVA é inferior a 10€ em todas as suas apresentações, o PVP deve ser inferior no mínimo em 25% ao PVP máximo do medicamento de referência (43,66).

O medicamento de referência é o medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas que esteja autorizado há mais tempo em Portugal, com base em documentação completa (66). O Infarmed disponibiliza no seu portal uma lista orientadora para a formação de preços de medicamentos genéricos, em que indica o medicamento de referência para cada DCI nas suas diferentes formas farmacêuticas e dosagens (68).

Os medicamentos genéricos encontram-se sujeitos a revisão anual de preços em função do PVP máximo do medicamento de referência: os seus PVP devem ser reduzidos até ao valor correspondente a 50% do preço máximo do medicamento de referência ou 25%, no caso dos medicamentos cujo PVA seja inferior a 10€ em todas as apresentações. Nos casos em que o PVP aumente como resultado do processo de revisão, ou em medicamentos genéricos com PVP inferior ou igual a 3.25€, não se procede à alteração do PVP (66).

## **4.2. Comparticipação de medicamentos pelo Serviço Nacional de Saúde**

Os medicamentos no mercado de ambulatório em Portugal podem ser comparticipados pelo Estado aos beneficiários do SNS e de outros subsistemas públicos de saúde.

A comparticipação corresponde a uma percentagem do PVP do medicamento ou do preço de referência, ficando o co-pagamento a cargo do utente ou de outro subsistema ou seguro de saúde de que o mesmo disponha.

### **4.2.1. Pedido de comparticipação**

A comparticipação é requerida pelo titular da AIM e é estabelecida através de uma decisão de comparticipação, após a avaliação do impacto clínico e económico do medicamento na sociedade. Para a decisão ser favorável, o pedido deve incluir a demonstração técnico-científica da inovação terapêutica ou equivalência terapêutica para as indicações descritas e a demonstração da vantagem económica.

Deste modo, para obter comparticipação, um medicamento deve encontrar-se numa das seguintes situações:

- Medicamento inovador com maior eficácia, efetividade e/ou segurança, em comparação com as alternativas terapêuticas disponíveis no mercado;
- Novo medicamento com composição qualitativa e quantitativa idêntica à de outros medicamentos já comercializados e comparticipados, que apresente vantagem económica em relação aos medicamentos comparticipados não genéricos;
- Medicamento com uma nova forma farmacêutica, dosagem ou dimensão de embalagem que veja reconhecidas a vantagem e a necessidade terapêutica e a vantagem económica;

- Novo medicamento que não apresente inovação terapêutica significativa, mas que apresente vantagens económicas relativamente a medicamentos já comparticipados, utilizados com os mesmos objetivos terapêuticos (43,63).

Para os medicamentos genéricos, a vantagem económica descrita anteriormente e necessária à obtenção da comparticipação traduz-se na atribuição de um PVP máximo que seja 5% inferior ao PVP máximo do medicamento genérico com o pedido de comparticipação válido imediatamente anterior. No entanto, o PVP não pode ser inferior a 20% do PVP do medicamento de referência.

Cada titular de AIM não pode requerer a comparticipação de mais do que um medicamento genérico com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, dosagem e forma farmacêutica (63).

#### **4.2.2. Comparticipação através do Sistema de Preços de Referência**

O sistema de preços de referência é um sistema de financiamento que abrange os medicamentos do mercado de ambulatório que dispõem de medicamentos genéricos autorizados, comparticipados e comercializados.

Neste sistema, os medicamentos são agrupados em grupos homogêneos e é definido um preço de referência para cada grupo. O valor máximo de comparticipação para cada grupo homogêneo é calculado sobre o preço de referência do respetivo grupo, de acordo com o escalão ou regime de comparticipação aplicável. Deste modo, o reembolso público é aplicado ao preço de referência e não ao PVP, ficando o utente responsável pelo pagamento do excedente no caso de optar por um medicamento com o PVP acima do preço de referência (63,69).

O sistema de preços de referência tende a promover uma maior sensibilidade ao preço por parte dos consumidores e a impulsionar a procura por medicamentos genéricos, bem como a reduzir a despesa com medicamentos e o preço dos medicamentos (69).

O preço de referência de cada grupo homogêneo é calculado pela média dos cinco preços mais baixos do grupo, sendo que caso esse valor exceda o PVP do medicamento genérico mais caro, o preço de referência corresponderá ao PVP deste. Os preços de referência para cada grupo homogêneo de medicamentos são publicados trimestralmente pelo Conselho Diretivo do Infarmed (43,70).

### 4.3. Prescrição

A prescrição de medicamentos e de outras tecnologias de saúde comparticipadas em Portugal é feita por meios eletrónicos desde 2011, através de programas certificados pela Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) (71).

A prescrição eletrónica aplica-se a medicamentos, incluindo medicamentos manipulados e medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, e também a produtos de saúde comparticipáveis ou não pelo SNS, como os dispositivos médicos ou produtos dietéticos.

A prescrição eletrónica existe correntemente em duas formas: a prescrição eletrónica desmaterializada e a prescrição eletrónica materializada. Nesta, a prescrição é impressa e entregue ao utente. Na prescrição eletrónica desmaterializada, também denominada de “receita sem papel”, o utente recebe apenas os códigos da prescrição por via SMS, e-mail ou através de uma guia de tratamento. Em ambas, o software de prescrição tem de validar e registar a receita no sistema central de prescrições (71).

A prescrição manual é permitida apenas em casos excecionais de falência informática, inadaptação fundamentada do prescritor, em prescrições no domicílio e para prescritores que apresentem um volume baixo de prescrições (até 40 receitas por mês) (43,71).

A prescrição é feita obrigatoriamente recorrendo à DCI ou nome da substância ativa, seguida da forma farmacêutica, dosagem, apresentação ou tamanho da embalagem e posologia (43,71). A prescrição pelo nome comercial ou nome do titular da AIM do medicamento pode ser utilizada apenas em medicamentos de marca sem similares, medicamentos que não disponham de medicamentos genéricos comparticipados ou no caso de ser apresentada uma justificação técnica do prescritor (43,71).

As justificações técnicas para as exceções à prescrição por DCI podem ser utilizadas pelos prescritores nas seguintes situações: medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito; suspeita de intolerância ou reação adversa a um medicamento da mesma substância ativa com outra denominação comercial; e medicamentos destinados a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias. A Tabela 4 resume as justificações técnicas (71).

Tabela 4: Justificações técnicas para as exceções à prescrição por DCI (71,72).

<b>Justificação técnica</b>	<b>Situações em que se aplica</b>	<b>Menção a constar na receita</b>	<b>Dispensa dos medicamentos</b>
<b>Margem ou índice terapêutico estreito</b>	Medicamentos com margem ou índice terapêutico estreitos, constantes de uma lista definida pelo Infarmed.	Exceção a) do n.º 3 do art. 6.º	Só pode ser dispensado o medicamento que consta da receita.
<b>Reação adversa prévia</b>	Existência de reação adversa prévia a um medicamento com a mesma substância ativa, mas com outra marca comercial/ titular de AIM a um utente em particular, previamente reportada ao Infarmed.	Exceção b) do n.º 3 do art. 6.º - reação adversa prévia	Só pode ser dispensado o medicamento que consta da receita.
<b>Continuidade de tratamento superior a 28 dias</b>	Medicamentos destinados a assegurar a continuidade de um tratamento com duração superior a 28 dias.	Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias	Pode ser dispensado o medicamento que consta da receita ou o utente pode optar por medicamentos similares ao prescrito, desde que sejam de preço inferior.

#### 4.4. Dispensa

No momento da dispensa, os farmacêuticos devem informar os utentes da existência de medicamentos genéricos e das alternativas mais económicas que cumpram a prescrição médica (43).

Atualmente, as farmácias devem ter disponível para venda no mínimo três medicamentos de entre os que correspondam ao grupo dos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo. Assim, quando existe grupo homogéneo, o farmacêutico deve informar o utente do preço mais baixo dos três disponíveis na farmácia, e que cumpra a prescrição médica. O farmacêutico tem de dispensar esse medicamento, a não ser que o utente exerça o seu direito de opção (43,67,72).

O direito de opção permite ao utente optar por qualquer medicamento com o mesmo Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM), ou seja, com igual DCI, forma farmacêutica, dosagem e tamanho de embalagem similar ao prescrito, independentemente do seu preço. Ao optar por outro medicamento, o utente tem de demonstrar que exerceu o direito de opção e assumir a diferença de preço (72).

Quando não existe grupo homogéneo, o farmacêutico tem de dispensar o medicamento mais barato para o utente que cumpra a prescrição médica. No entanto, o utente pode optar por qualquer medicamento com o mesmo CNPEM, independentemente do seu preço (72).

Nas prescrições acompanhadas de justificações técnicas do prescritor, os procedimentos a adotar na dispensa encontram-se descritos na Tabela 4. No entanto, caso a menção não esteja corretamente indicada, a dispensa será efetuada como se de uma prescrição por DCI se tratasse (72).

## 5. Mercado de medicamentos genéricos em Portugal

### 5.1. Evolução da quota de mercado de medicamentos genéricos

A Figura 13 apresenta um gráfico com a evolução da quota de mercado de medicamentos genéricos em volume e em valor, entre 1999 e 2019. Durante a década de 90, o mercado de medicamentos genéricos em Portugal é inexistente.

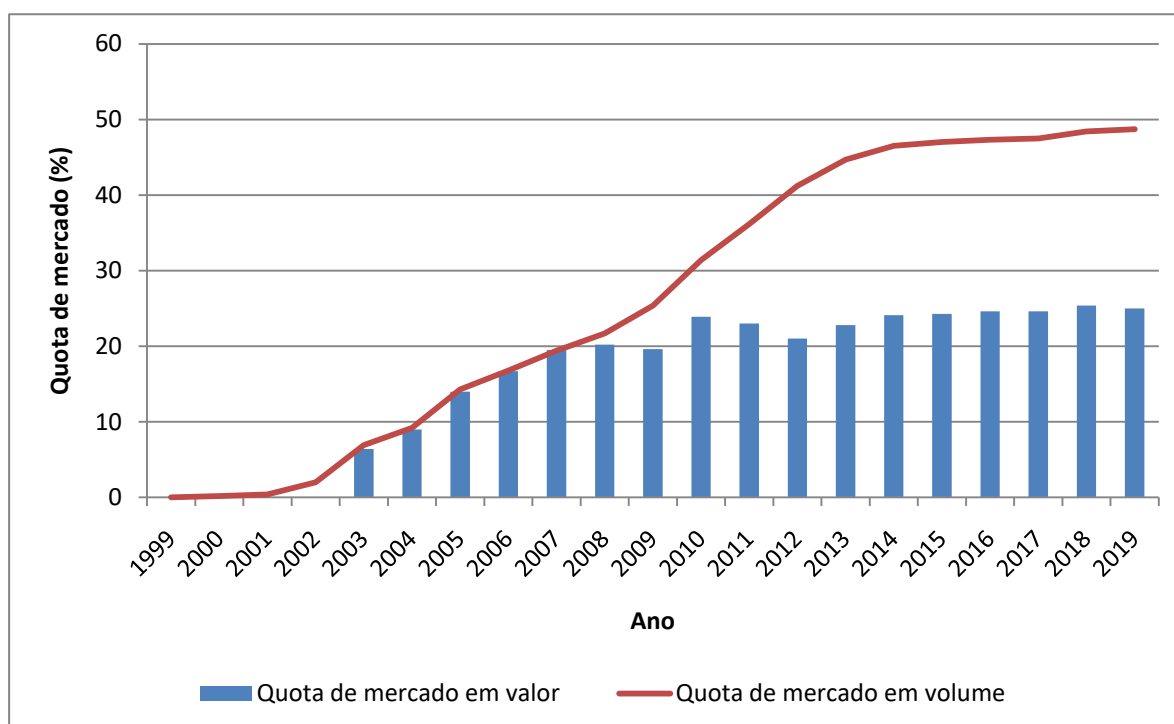


Figura 13: Representação gráfica da evolução do mercado de medicamentos genéricos em volume (número de embalagens) e em valor<sup>5</sup>. Fonte: Infarmed e Apogen.

<sup>5</sup> A quota de mercado em volume corresponde ao rácio entre as unidades dispensadas de genéricos e o total de unidades dispensadas. A quota de mercado em valor corresponde ao rácio entre o valor em euros de medicamentos genéricos dispensados e o valor total de medicamentos dispensados. Os dados referem-se aos medicamentos comparticipados e dispensados em ambulatório aos utentes do SNS e subsistemas públicos (81).

No início da década de 2000, o mercado de medicamentos genéricos entra em crescimento, passando de uma quota de mercado em volume de embalagens de 0,2% em 2000 para 14,3% em 2005. Para este aumento contribuiu a nova política do medicamento, que previa a promoção, divulgação, prescrição e utilização de medicamentos genéricos (Lei n.º 14/2000) e a subsequente introdução de medidas políticas com esse objetivo, como a prescrição por DCI e a majoração da participação dos medicamentos genéricos em 10% em 2000, bem como a implementação do sistema de preços de referência em 2002.

Apesar do crescimento verificado, o mercado de medicamentos genéricos em Portugal a meados da década de 2000 é relativamente baixo quando comparado com países Europeus com mercados maduros. A quota de mercado em volume em 2004 foi de 9,2% em Portugal, contrastando com 86,5% na Polónia, 65% na Dinamarca, 49,3% no Reino Unido e 41,1% na Alemanha (73).

Na segunda metade da década de 2000, o mercado de medicamentos genéricos continuou a crescer, atingindo em 2010 uma quota de mercado de 23,9% em valor de 31,4% em volume (74).

Em 2011, Portugal atravessou uma crise financeira que levou o país a solicitar ajuda externa ao Fundo Monetário Internacional, ao Banco Central Europeu e à Comissão Europeia, que constituíram a então designada Troika. O Governo Português e a Troika estabeleceram um Memorando de Entendimento, um documento com intervenção nas diversas áreas da Administração Pública, com o objetivo de reduzir a despesa pública e promover uma maior eficiência dos processos, tornando-os sustentáveis.

Uma parte do esforço imputado ao setor público incidiu sobre a área da saúde e, particularmente, sobre o mercado farmacêutico. A despesa com o mercado farmacêutico revelou ser, à data, uma das mais elevadas dentro das despesas da área da saúde, estando em crescimento nos anos precedentes à intervenção externa (67).

O Memorando de Entendimento definiu o objetivo de redução da despesa pública em saúde com medicamentos hospitalares e de ambulatório de 1.55% do Produto Interno Bruto (PIB) em 2010 para 1% do PIB em 2013, o que implicaria uma redução na ordem dos 942 milhões de Euros entre 2010 e 2013 (75). De modo a alcançar esta redução da despesa pública, foram tomadas diversas medidas no mercado farmacêutico, estando parte destas relacionadas com o mercado de medicamentos genéricos (75).

As medidas adotadas em ambulatório incluíram a redução do preço do primeiro medicamento genérico a introduzir no mercado para 50% do preço do medicamento de referência (Decreto-Lei n.º 112/2011); a prescrição obrigatória por DCI e a implementação de um sistema de monitorização das prescrições; a remoção de barreiras à entrada de novos medicamentos genéricos no mercado e a diminuição do tempo de resposta dos pedidos de participação; a implementação de *guidelines* para a prescrição de medicamentos e sensibilização dos médicos para a prescrição de mais medicamentos genéricos e medicamentos de marca mais económicos; revisão do sistema de definição de preços dos medicamentos não genéricos, tendo por base nos preços praticados internacionalmente; e revisão das margens de lucro das farmácias, com instituição de uma margem comercial regressiva (67,75,76).

Entre 2011 e 2014 verificou-se um aumento da quota de mercado em volume de 10,3%, com o ano de 2014 a atingir uma quota de mercado de 46,5%, a mais elevada até então. Ainda assim, este valor ficou muito aquém da meta estabelecida pela Troika, de 60% (67). Durante estes anos, a quota de mercado em valor baixou para 21% em 2012, uma consequência da descida do preço dos medicamentos genéricos imposta pela Troika, tendo subido para 24,1% em 2014 (77).

De 2014 em diante, verificou-se um crescimento lento no mercado de medicamentos genéricos, com a quota de mercado em volume a crescer menos de 1% ao ano – no global, aumentou de 46,5% em 2014 para 48,7% em 2019. O mercado de medicamentos genéricos em valor não apresentou alterações significativas, tendo crescido menos de 1% em seis anos – de 24,1% em 2014 para 25,0% em 2019. Não obstante o fraco crescimento do mercado de medicamentos genéricos nos últimos anos, 2019 foi o ano em que se verificou o consumo mais elevado de sempre de medicamentos genéricos em Portugal, quer pela análise da quota de mercado em unidades – 48,7% –, quer em Dose Diária Definida<sup>6</sup> – 54,4% (77,78).

O consumo de medicamentos genéricos em Portugal encontra-se ainda muito distante de outros países da Europa, como o Reino Unido, com uma quota de mercado em unidades de 85%, da Alemanha, com 82%, ou dos Países Baixos, com 75,6% (dados de 2017) (79).

No Orçamento do Estado para o ano de 2020, o Governo estabelece medidas de incentivo à utilização de medicamentos genéricos e apresenta como objetivo o aumento da quota de mercado para os 30% em valor (80).

---

<sup>6</sup> A quota de mercado expressa em dose diária definida utiliza a métrica da dose média diária de manutenção de determinada substância ativa, na sua principal indicação terapêutica, em adultos.

## **5.2. Quota de mercado por grupo terapêutico em 2019**

Os dados das quotas de mercado de medicamentos genéricos por grupo terapêutico demonstram que existem diferenças na penetração dos medicamentos genéricos entre os diferentes grupos. Ao analisar a Figura 14, verifica-se que apenas três grupos terapêuticos apresentam uma quota de mercado em embalagens superior a 50%, que são os medicamentos utilizados no aparelho digestivo, em afeções cutâneas e no aparelho cardiovascular. Por outro lado, existem oito grupos em que o mercado de medicamentos genéricos apresenta uma quota de mercado inferior a 30%, que incluem a medicação antialérgica, os medicamentos utilizados em afeções otorrinolaringológicas, os medicamentos com ação no sangue e os medicamentos utilizados em afeções oculares. Existem ainda quatro grupos terapêuticos que não apresentam mercado de medicamentos genéricos.

De entre os fatores que contribuem para as baixas quotas de mercado verificadas em alguns grupos terapêuticos, encontram-se um número limitado de medicamentos genéricos nas opções terapêuticas de primeira linha, um número limitado de medicamentos genéricos na área terapêutica e padrões de prescrição (81).

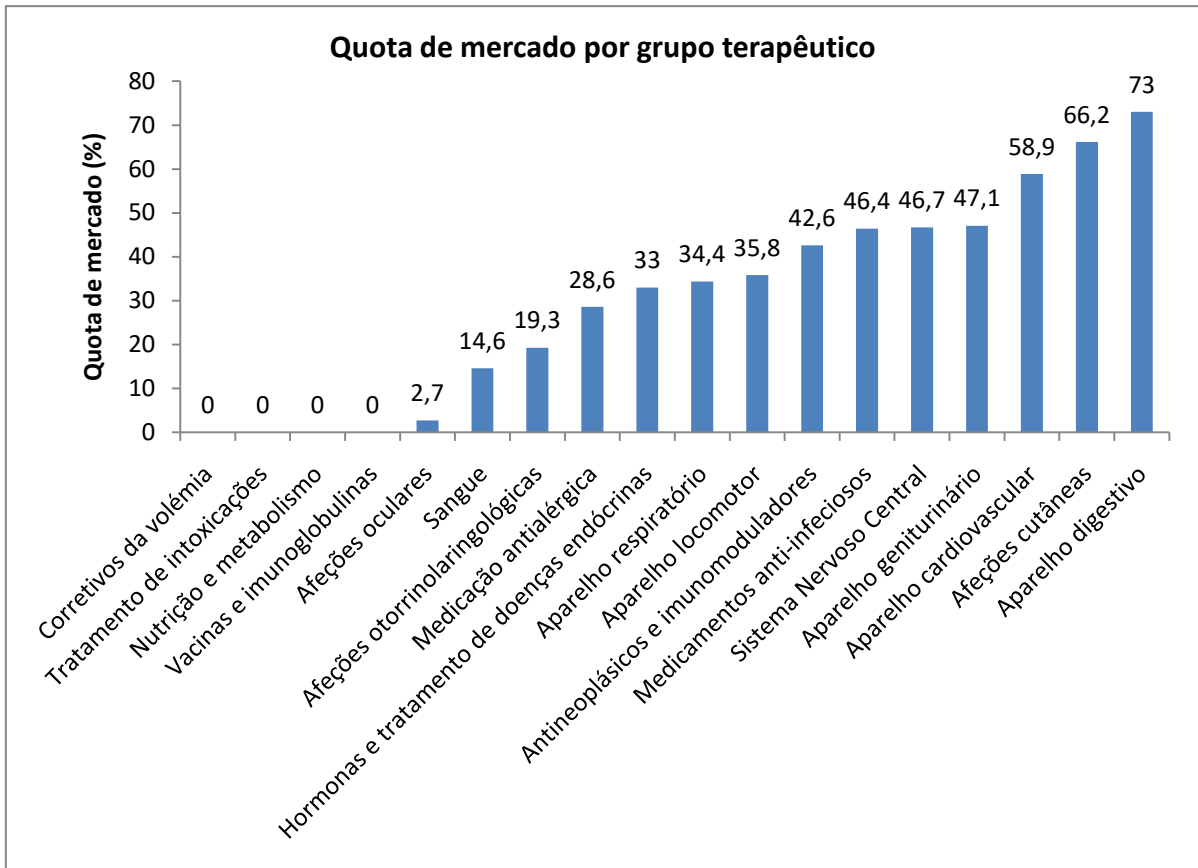


Figura 14: Representação gráfica da quota de mercado em volume de embalagens de medicamentos genéricos por grupo farmacoterapêutico, em 2019 (81).

## **6. Fatores que influenciam a adesão aos medicamentos genéricos**

A identificação e o estudo dos fatores que influenciam a adesão aos medicamentos genéricos permite direcionar a promoção à adesão, tornando-a mais eficiente. Com uma maior adesão aos medicamentos genéricos, os utentes têm acesso aos tratamentos com um custo inferior e com uma relação custo/benefício mais favorável, contribuindo concomitantemente para o decréscimo da despesa pública com os cuidados de saúde (82,83).

### **6.1. Fatores relacionados com o utente**

Apesar das opiniões terem vindo a melhorar ao longo dos anos, permanece alguma desconfiança por parte dos utentes acerca dos medicamentos genéricos (4). A não adesão deve-se em parte à falta de confiança na eficácia e segurança nos medicamentos genéricos. Existem estereótipos e dúvidas por parte dos utentes sobre a eficácia dos medicamentos genéricos quando comparados com os equivalentes de marca, como crenças de que não são bioequivalentes entre si, que os preços mais baixos dos medicamentos genéricos se devem à qualidade inferior dos mesmos (4,82,84), ou que as reações adversas se devem ao facto do medicamento ser genérico (4,67).

A resistência à mudança é geralmente motivada pela falta de conhecimento do medicamento genérico e da sua definição (67). Num estudo realizado em Portugal em 2014, verificou-se que o termo «medicamento genérico» é bem conhecido dos indivíduos questionados, uma vez que apenas 1,3% afirmaram nunca ter ouvido falar dos mesmos. No entanto, cerca de 40% dos inquiridos não conseguiu definir corretamente o medicamento genérico como sendo mais barato e de igual qualidade – uma parte destes considerou apenas mais barato e a outra parte considerou mais barato, mas de menor qualidade. Verificou-se que os indivíduos menos instruídos estavam menos informados sobre os medicamentos genéricos relativamente aos mais instruídos. Nesse estudo, 21% dos inquiridos nunca compraram medicamentos genéricos, sendo que as justificações predominantemente apresentadas foram: o médico não prescrever medicamentos genéricos (40% dos indivíduos) e a falta de confiança nestes medicamentos (24%) (82).

Os utentes confiam mais nos médicos e nos farmacêuticos do que em qualquer outra fonte de informação, pelo que estes desempenham um papel decisivo na decisão do utente. Verificou-se que os utentes que relataram ter recebido informações do médico ou na farmácia sobre a substituição de medicamentos genéricos eram mais propensos a mudar de marca para genérico (4,67,85).

Uma experiência anterior positiva com medicamentos genéricos está associada positivamente à sua utilização no futuro (4,83,86,87). Por outro lado, os utentes parecem aceitar melhor os medicamentos genéricos para situações de baixa gravidade, enquanto preferem medicamentos de marca para problemas de saúde mais sérios (4).

## **6.2. Custo dos medicamentos**

A consciência do preço dos medicamentos tem uma influência positiva na escolha de medicamentos genéricos: quanto mais atentos ao custo real dos medicamentos, maior o uso de medicamentos genéricos. O facto do medicamento genérico ser mais económico para o utente também funciona como incentivo ao seu uso (85). Verifica-se ainda que à medida que o custo do medicamento aumenta, o uso de medicamentos genéricos também aumenta (83).

## **6.3. Fatores relacionados com o prescritor**

Apesar da maioria dos médicos aceitar amplamente o uso de medicamentos genéricos, ainda existem perceções negativas e falta de conhecimento aprofundado sobre os medicamentos genéricos na comunidade médica. De entre as razões para a preferência de alguns prescritores pelos medicamentos de marca em detrimento dos genéricos, encontram-se: dúvidas sobre a bioequivalência; a familiaridade com o medicamento de marca; a percepção de que os medicamentos de marca são eficazes, têm padrões de qualidade elevados e poucos efeitos adversos; e a relação com representantes da indústria farmacêutica (4,84).

Num estudo de revisão sobre os influenciadores da utilização de medicamentos genéricos, Howard et. al verificaram que quanto mais idade tem o médico, menor a probabilidade de ele próprio tomar medicamentos genéricos ou de os recomendar, e que os médicos especialistas mostraram ser mais propensos a prescrever medicamentos de marca ou de custo mais elevado que os médicos de clínica geral (83).

#### **6.4. Iniciativas de promoção à adesão aos medicamentos genéricos**

As iniciativas de promoção à adesão aos medicamentos genéricos devem ter como público-alvo os utentes, os cuidadores e os profissionais de saúde (4).

A formação dos profissionais de saúde sobre medicamentos genéricos com base em evidências científicas e com ferramentas que permitam melhorar a comunicação com o utente influencia positivamente o uso de medicamentos genéricos (83,85).

As iniciativas que visam aumentar a adesão dos utentes e cuidadores aos medicamentos genéricos devem incluir programas de literacia na saúde que capacitem os cidadãos a tomar decisões informadas. Ao informar clara e corretamente sobre o que de facto são medicamentos genéricos, reduz-se o risco percebido e o medo da mudança (67,83).

## 7. Conclusão

O primeiro diploma legal referente aos medicamentos genéricos em Portugal faz 30 anos no presente ano de 2020. Ao longo destes 30 anos houve um trabalho intenso de diversas partes que permitiu a implementação e o desenvolvimento do mercado de medicamentos genéricos, que atualmente representa quase metade dos medicamentos dispensados em ambulatório em Portugal.

Foram criadas medidas desde a legislação aos assuntos regulamentares, da implementação de campanhas publicitárias à formação de profissionais de saúde e ao desenvolvimento de *softwares* e aplicações informativas para o utente.

As mudanças são notórias. A prescrição, outrora feita por nome comercial, é atualmente feita quase exclusivamente por DCI. A opção de escolha entre o medicamento genérico ou de marca passou do médico para o utente; do consultório médico para a farmácia. O preço dos medicamentos genéricos diminuiu 50% do preço do medicamento de referência, gerando poupanças significativas tanto para o Estado como para os utentes. A comparticipação, através do sistema de preços de referência, responsabiliza o utente que opta por medicamentos mais caros e permite a contenção da despesa do Estado em medicamentos.

Os medicamentos genéricos permitiram ao país poupar recursos numa época de grave crise financeira e, posteriormente, direcionar verbas para uma maior acessibilidade a medicamentos inovadores.

Apesar de tudo o que se alcançou até então – e que é bastante significativo –, a quota de mercado de medicamentos genéricos tem crescido de uma forma muito pouco significativa nos últimos anos, sendo que muito dificilmente será atingida em 2020 a meta imposta pelo Governo de uma quota de mercado de 30% em valor.

Contribuindo os medicamentos genéricos para a redução das despesas em cuidados de saúde do SNS, para uma maior acessibilidade ao medicamento e para um tratamento com um custo-benefício mais vantajoso para o utente, é urgente avaliar o impacto das medidas tomadas recentemente, nomeadamente os incentivos às farmácias, e implementar novas medidas que estimulem o aumento do mercado de medicamentos genéricos.

Sugere-se um trabalho sólido e sustentado não só a curto prazo, mas também a médio e longo prazo, com a promoção de mais e melhor informação aos utentes, formação de profissionais de saúde e implementação de *guidelines* de prescrição com a respetiva monitorização do seu cumprimento. Sugere-se um estudo da viabilidade da extensão dos incentivos à utilização de medicamentos genéricos aos prescritores e aos utentes, deixando os mesmos de se restringir às farmácias.

Utentes, médicos, farmacêuticos e legisladores desempenham um papel crucial no uso de medicamentos genéricos.

## 8. Referências bibliográficas

1. WHO. Medicines policy [Internet]. [cited 2020 Oct 14]. Available from: <https://www.who.int/medicines/areas/policy/en/>
2. SNS. Política do Medicamento - Estratégia Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde 2016-2020 [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 13]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/reforma-faq/politica-do-medicamento-•-estrategia-nacional-do-medicamento-e-produtos-de-saude-2016-2020-12/>
3. Wouters OJ, Kanavos PG, Mckee MARTIN. Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending. *Milbank Q.* 2017;95(3):554–601.
4. Dunne SS, Dunne CP. What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs. *BMC Med* [Internet]. 2015;13(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0415-3>
5. Decreto-Lei n.º 176/2006. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30. 2006 p. 6297–383.
6. INFARMED. Perguntas frequentes: Medicamentos de uso humano - Medicamentos Genéricos [Internet]. 2016 [cited 2020 Aug 2]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos\\_uso\\_humano/genericos](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/genericos)
7. EMA. Generic and hybrid medicines [Internet]. [cited 2020 Apr 26]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/generic-hybrid-medicines>
8. EGA. EGA fact sheet on generic medicines: Generic Medicines, Data Exclusivity and Patents [Internet]. 2007 [cited 2020 Jul 30]. Available from: <https://www.yumpu.com/en/document/read/27877306/generic-medicines-data-exclusivity-and-patents-european->
9. Decreto-Lei n.º 81/90. Diário da República n.º 59/1990, Série I de 1990-03-12 1990 p. 1138–40.

10. Portaria n.º 57/88. Diário da República n.º 22/1988, Série I de 1988-01-27. 1988 p. 282–7.
11. Decreto-Lei n.º 291/98. Diário da República n.º 215/1998, Série I-A de 1998-09-17 1998.
12. Maria V. A Importância dos Medicamentos Genéricos. Cad Econ. 2007;80(3):52–8.
13. Decreto-Lei n.º 242/2000. Diário da República n.º 223/2000, Série I-A de 2000-09-26 2000.
14. Protocolo n.º 218/2001. Diário da República n.º 264/2001, Série II de 2001-11-14 2001.
15. Infarmed. Cronologia - Medicamentos Genéricos [Internet]. [cited 2020 Sep 2]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cronologia>
16. Infarmed. Medicamentos genéricos - 2004 [Internet]. 2004 [cited 2020 Oct 2]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cidadaos/medicamentos-de-uso-humano/informacao-tematica/-/journal\\_content/56\\_INSTANCE\\_0000/15786/848709?p\\_p\\_state=pop\\_up&\\_56\\_INSTANCE\\_0000\\_page=1&\\_56\\_INSTANCE\\_0000\\_viewMode=print](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cidadaos/medicamentos-de-uso-humano/informacao-tematica/-/journal_content/56_INSTANCE_0000/15786/848709?p_p_state=pop_up&_56_INSTANCE_0000_page=1&_56_INSTANCE_0000_viewMode=print)
17. Resolução da Assembleia da República n.º 4/2007. Diário da República n.º 25/2007, Série I de 2007-02-05 2007.
18. Infarmed. Medicamentos genéricos - 2007 [Internet]. 2007 [cited 2020 Oct 2]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao\\_e\\_informacao/campanhas/-/journal\\_content/56/15786/848853?tagName=outras-campanhas](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/campanhas/-/journal_content/56/15786/848853?tagName=outras-campanhas)
19. Infarmed. Medicamentos genéricos - 2009 [Internet]. 2009 [cited 2020 Oct 2]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/servicos-on-line/-/journal\\_content/56\\_INSTANCE\\_0000/15786/1209451?p\\_p\\_state=pop\\_up&\\_56\\_INSTANCE\\_0000\\_page=1&\\_56\\_INSTANCE\\_0000\\_viewMode=print](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/servicos-on-line/-/journal_content/56_INSTANCE_0000/15786/1209451?p_p_state=pop_up&_56_INSTANCE_0000_page=1&_56_INSTANCE_0000_viewMode=print)
20. Infarmed. Novo pacote do medicamento - 2010 [Internet]. 2010 [cited 2020 Oct 3]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao\\_e\\_informacao/campanhas/-/journal\\_content/56/15786/849085?tagName=outras-campanhas](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/campanhas/-/journal_content/56/15786/849085?tagName=outras-campanhas)

21. Lei n.º 62/2011. Diário da República n.º 236/2011, Série I de 2011-12-12 2011.
22. Portaria n.º 18-A/2015. Diário da República n.º 22/2015, 1º Suplemento, Série I de 2015-02-02 2015.
23. Portaria n.º 262/2016. Diário da República n.º 193/2016, Série I de 2016-10-07 2016.
24. SNS. Poupe na Receita [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 3]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/06/29/poupe-na-receita-2/>
25. Infarmed. Medicamentos genéricos - 2016 [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 3]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao\\_e\\_informacao/campanhas/-/journal\\_content/56/15786/849153?tagName=outras-campanhas](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/campanhas/-/journal_content/56/15786/849153?tagName=outras-campanhas)
26. Portaria n.º 623/92. Diário da República n.º 149/1992, Série I-B de 1992-07-01 1992 p. 3094–5.
27. Portaria n.º 577/2001. Diário da República n.º 132/2001, Série I-B de 2001-06-07 2001.
28. Portaria n.º 914/2003. Diário da República n.º 201/2003, Série I-B de 2003-09-01 2003.
29. Decreto-Lei n.º 65/2007. Diário da República n.º 52/2007, Série I de 2007-03-14 2007.
30. Portaria n.º 1016-A/2008. Diário da República n.º 173/2008, 1º Suplemento, Série I de 2008-09-08 2008.
31. Decreto-Lei n.º 112/2011. Diário da República n.º 229/2011, Série I de 2011-11-29 2011.
32. Decreto-Lei n.º 205/2000. Diário da República n.º 202/2000, Série I-A de 2000-09-01 2000.
33. Decreto-Lei n.º 270/2002. Diário da República n.º 278/2002, Série I-A de 2002-12-02 2002.
34. Decreto-Lei n.º 129/2005. Diário da República n.º 154/2005, Série I-A de 2005-08-11 2005.
35. Decreto-Lei n.º 129/2009. Diário da República n.º 104/2009, Série I de 2009-05-29 2009.

36. Decreto-Lei n.º 48-A/2010. Diário da República n.º 93/2010, 1º Suplemento, Série I de 2010-05-13 2010.
37. Portaria n.º 271/2017. Diário da República n.º 176/2017, Série I de 2017-09-12 2017.
38. Lei n.º 14/2000. Diário da República n.º 182/2000, Série I-A de 2000-08-08 2000.
39. Decreto-Lei n.º 271/2002. Diário da República n.º 278/2002, Série I-A de 2002-12-02 2002.
40. Lei n.º 11/2012. Diário da República n.º 49/2012, Série I de 2012-03-08 2012.
41. Portaria n.º 340/2012. Diário da República n.º 207/2012, Série I de 2012-10-25 2012.
42. European Commission. Legal framework governing medicinal products for human use in the EU [Internet]. [cited 2020 Aug 1]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/human-use/legal-framework\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/legal-framework_en)
43. Herdeiro MT, Bastos PD, Teixeira-Rodrigues A, Roque F. Medicinal Product Regulation: Portugal's Framework. Clin Ther. 2016;38(9):2118-2126.e2.
44. Infarmed. Novos pedidos de autorização de introdução no mercado [Internet]. [cited 2020 Aug 1]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cidadaos/medicamentos-de-uso-humano/informacao-tematica/-/journal\\_content/56\\_INSTANCE\\_0000/15786/25839?p\\_p\\_state=pop\\_up&\\_56\\_INSTANCE\\_0000\\_page=1&\\_56\\_INSTANCE\\_0000\\_viewMode=print](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cidadaos/medicamentos-de-uso-humano/informacao-tematica/-/journal_content/56_INSTANCE_0000/15786/25839?p_p_state=pop_up&_56_INSTANCE_0000_page=1&_56_INSTANCE_0000_viewMode=print)
45. Infarmed. Circular Informativa: Submissão de pedidos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) [Internet]. N.º 189/CD/100.20.200. 2016. Available from: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1147844/Circular%2BInformativa%2B189\\_CD\\_100.20.200.pdf/778f1c48-f301-48cf-9224-00d71b93c5c8](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1147844/Circular%2BInformativa%2B189_CD_100.20.200.pdf/778f1c48-f301-48cf-9224-00d71b93c5c8)
46. Infarmed. Procedimentos de autorização de introdução no mercado [Internet]. [cited 2020 Sep 1]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos\\_de\\_aim](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos_de_aim)
47. European Commission. Authorisation procedures - The centralised procedure [Internet]. [cited 2020 Jul 26]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-centralised\\_en](https://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-centralised_en)

48. European Commission. Authorisation procedures - National authorisation procedures [Internet]. [cited 2020 Jun 26]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-national\\_en](https://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-national_en)
49. EMA. Renewal and annual re-assessment of marketing authorisation [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 27]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/renewal-annual-re-assessment-marketing-authorisation#renewal-of-marketing-authorisation-section>
50. Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. Jornal Oficial das Comunidades Europeias 2001 p. 67–128.
51. Infarmed. Autorização de introdução no mercado [Internet]. [cited 2020 Aug 16]. Available from: [https://www.infarmed.pt/pt\\_PT/web/infarmed/institucional/documentacao\\_e\\_informacao/informacao-tematica/-/journal\\_content/56\\_INSTANCE\\_0000/15786/23892?p\\_p\\_state=pop\\_up&\\_56\\_INSTANCE\\_0000\\_page=1&\\_56\\_INSTANCE\\_0000\\_viewMode=print](https://www.infarmed.pt/pt_PT/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/informacao-tematica/-/journal_content/56_INSTANCE_0000/15786/23892?p_p_state=pop_up&_56_INSTANCE_0000_page=1&_56_INSTANCE_0000_viewMode=print)
52. ICH. CTD - M4: The Common Technical Document [Internet]. [cited 2020 Oct 4]. Available from: <https://www.ich.org/page/ctd>
53. Barra M. The Common Technical Document – Regulatory Week [Internet]. 2013 [cited 2020 Oct 4]. Available from: <https://pharmupdates.wordpress.com/2013/05/08/the-common-technical-document-regulatory-week/>
54. Chow SC. Bioavailability and bioequivalence in drug development. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat.* 2014;6(4):304–12.
55. CHMP-EMA. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 2010;(CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*).
56. Davit B, Braddy AC, Conner DP, Yu LX. International guidelines for bioequivalence of systemically available orally administered generic drug products: A survey of similarities and differences. *AAPS J.* 2013;15(4):974–90.
57. Baumgärtel C. Myths, questions, facts about generic drugs in the EU. *Generics Biosimilars Initiat J.* 2012;1(1):34–8.

58. Infarmed. Avaliação Biodisponibilidade/Bioequivalência [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=27949&\\_101\\_type=content&\\_101\\_urlTitle=avaliacao-disponibilidade-equivalencia&](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=27949&_101_type=content&_101_urlTitle=avaliacao-disponibilidade-equivalencia&)
59. Morais JAG, Lobato MDR. The new european medicines agency guideline on the investigation of bioequivalence. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;106(3):221–5.
60. Cheah KY, Mah KY, Pang LH, Ng SM, Wong JW, Tan SS, et al. A randomized single-dose, two-period crossover bioequivalence study of two fixed-dose Paracetamol/Orphenadrine combination preparations in healthy volunteers under fasted condition. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(1):1–13.
61. Decreto-Lei n.º 115/2017. Diário da República n.º 173/2017, Série I de 2017-09-07 2017.
62. Infarmed. Atribuição de preços [Internet]. [cited 2020 Oct 6]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-economica/regulamentacao-preco-medicamentos/atribuicao\\_precos](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-economica/regulamentacao-preco-medicamentos/atribuicao_precos)
63. Decreto-Lei n.º 97/2015. Diário da República n.º 105/2015, Série I de 2015-06-01 2015.
64. Portaria n.º 154/2016. Diário da República n.º 102/2016, Série I de 2016-05-27 2016.
65. Infarmed. Alterações e revogações de preços de medicamentos [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 6]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-economica/regulamentacao-preco-medicamentos/notificacoes\\_revogacoes](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-economica/regulamentacao-preco-medicamentos/notificacoes_revogacoes)
66. Portaria n.º 195-C/2015. Diário da República n.º 125/2015, 1º Suplemento, Série I de 2015-06-30 2015.
67. Nunes AM, Ferreira DC, de Matos A, Julião RM. The Portuguese generic medicines market: What's next? *Health Policy*. 2020;124(4):397–403.

68. Infarmed. Lista orientadora para a formação de preços de Medicamentos Genéricos [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 6]. Available from: [http://app10.infarmed.pt/pt/medicamentos/uso\\_humano/lista\\_gen\\_mref/lista\\_gen\\_mref.php](http://app10.infarmed.pt/pt/medicamentos/uso_humano/lista_gen_mref/lista_gen_mref.php)
69. Portela C. Reference pricing system in portugal - Supply, demand, and the effect of reimbursement level. *Int J Healthc Manag.* 2014;7(2):120–6.
70. Portaria n.º 195-B/2015. Diário da República n.º 125/2015, 1º Suplemento, Série I de 2015-06-30. 2015.
71. Administração Central do Sistema de Saúde. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 2019;1–23. Available from: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Prescri%FF%FF%FF%FFo/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872?version=1.3&previewFileIndex=](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%FF%FF%FF%FFo/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872?version=1.3&previewFileIndex=)
72. Administração Central do Sistema de Saúde. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2019;3:1–23. Available from: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790)
73. Simoens S. The Portuguese generic medicines market : a policy analysis. *Pharm Pract (Granada).* 2009;7(2):74–80.
74. Infarmed. Mercado Total e Mercado de Medicamentos Genéricos - Dezembro 2011 [Internet]. 2011. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1182630/Rel-Gen-201112-Net.pdf/f88218ee-7251-4600-98b6-33d550a5171c?version=1.0>
75. Lino V. The role of generic medicines in the Portuguese crisis. *J Generic Med.* 2011;
76. Gomes MJ, Ramos F. O Preço dos Medicamentos Genéricos em Portugal (2011-2012): Estado, Cidadão e Farmácia. *Acta Farm Port.* 2013;2:135–48.
77. Infarmed. Meio ambulatório: Monitorização do consumo de medicamentos - Dezembro 2019 [Internet]. 2019. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3082483/dezembro/c07bf8cc-75e3-b28f-ae19-78101e6be1fa?version=1.0>

78. Ministério da Saúde. Relatório anual: Acesso a cuidados de saúde nos estabelecimentos do SNS e Entidades convencionadas em 2019 [Internet]. 2019. Available from: [https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2020/09/Relatorio\\_Anual\\_Acesso\\_2019.pdf](https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2020/09/Relatorio_Anual_Acesso_2019.pdf)
79. OECD. Health at a Glance 2019 [Internet]. 2019. Available from: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/4dd50c09-en.pdf?expires=1600873458&id=id&accname=guest&checksum=B155360C9F88B15D27DDA84AC7614B78>
80. Lei n.º 2/2020. Diário da República n.º 64/2020, Série I de 2020-03-31 2020.
81. Infarmed. Benchmarking Ambulatório: Medicamentos genéricos [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/monitorizacao-mercado/benchmarking/benchmarking-ambulatorio/medicamentos-genericos>
82. Duque M, Rocha C, Balteiro J. Adesão dos utentes aos medicamentos genéricos. Rev Port Saude Publica [Internet]. 2014;32(2):181–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsp.2014.03.002>
83. Howard JN, Harris I, Frank G, Kiptanui Z, Qian J, Hansen R. Influencers of generic drug utilization: A systematic review. Res Soc Adm Pharm. 2018;14(7):619–27.
84. Mallam N, Byalakere Rudraiah CS, Rudraswamy S. Generic drugs: Current status and future potential. J Generic Med. 2017;13(2):54–9.
85. Ferreira P, Barbosa H. Choice of mandatory prescribed drugs in Portugal: a consumers' perspective. Int J Pharm Healthc Mark. 2017;11(4):439–54.
86. Rathe J, Larsen P, Andersen M, Paulsen M, Jarbøl D, Thomsen J, et al. Associations between generic substitution and patients' attitudes, beliefs and experiences. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(10):1827–36.
87. Mattioli F, Siri G, Castelli F, Puntoni M, Zuccoli ML, Stimamiglio A, et al. Approval rating and opinion of outpatients and general practitioners toward generic drugs: A questionnaire-based real-world study. Patient Prefer Adherence. 2017;11:1423–33.