



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**PLANO DE LANÇAMENTO DE UM MEDICAMENTO DE
AMBULATÓRIO: ESTUDO DE CASO GLAUCOMA**

Trabalho submetido por
Jéssica Alexandra Costa Pacheco
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**PLANO DE LANÇAMENTO DE UM MEDICAMENTO DE
AMBULATÓRIO: ESTUDO DE CASO GLAUCOMA**

Trabalho submetido por
Jéssica Alexandra Costa Pacheco
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Paulo Alexandre Mendes Jorge Margarido

outubro de 2020

Dedicatória

À minha família

Agradecimentos

Aos meus pais, Hugo e Elisabete, sem eles não seria o que sou hoje e será impossível conseguir retribuir tudo o que fizeram por mim, tudo o que estava ao vosso alcance e tudo o que não estava. O meu pilar.

Ao meu irmão Nuno, um exemplo de esforço e dedicação.

Ao meu tio Paulo, por me apoiar e ouvir os meus desabafos.

Aos meu avôs Hélder e Vivaldo e avós Lídia e Irene, por todo o amor, carinho e proteção.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, por ser a minha segunda casa nos últimos anos, a todos os Docentes que contribuíram para a minha formação, através da partilha do seu conhecimento e disponibilidade constante. Um agradecimento especial ao Professor Paulo Margarido pela sua disponibilidade, orientação e apoio, que só assim tornou possível a realização desta monografia.

À Associação de Estudantes do Instituto Universitário Egas Moniz e ao Núcleo de Estudantes de Ciências Farmacêuticas, onde vivi o associativismo e tanto me diverti a aprender.

À Sofia e Carolina, por terem sido as companheiras de todas as horas, pela amizade, compreensão e apoio, por partilharmos momentos únicos, não de sempre mas para sempre. À Inês por todo o apoio confiança e pela amizade especial. À Daniela e Catarina por crescerem comigo. À Adriana pelo humor e força nesta fase final.

Ao Filipe, pelo amor, amizade e paciência, por acreditar sempre em mim e nos meus sonhos.

Aos meus amigos Algarvios, por serem eles próprios e me transmitirem alegria em todos os momentos, pelo crescimento pessoal que me proporcionaram e, ainda por me desencaminharem nos momentos em que mais, ou por vezes menos precisei.

Obrigada a todos vocês!

Resumo

O período de introdução de um medicamento no mercado é normalmente entre 10 a 15 anos, através de uma série de processos desde o dia que é iniciada a investigação e desenvolvimento até ao dia da comercialização.

O processo inicial é o desenvolvimento do medicamento, e após a demonstração de qualidade, segurança e eficácia através de ensaios clínicos, está apto a avançar para a área regulamentar e *Market Access*.

A área regulamentar do medicamento envolve vários pedidos, de autorização de introdução no mercado, de preço e de comparticipação, solicitados à entidade reguladora, INFARMED, I.P.. A autorização de introdução no mercado está sujeita a um processo exigente de avaliação da relação risco-benefício. O preço é decidido de acordo com o regime de preço ao qual o medicamento pertence. A percentagem de comparticipação é atribuída por escalões, nos quais o medicamento pode ser inserido considerando a patologia para a qual este tem indicação terapêutica.

O lançamento para o mercado e manutenção do mesmo abrange quatro fases principais, e envolve vários processos e utilização de ferramentas, por parte de diferentes departamentos da empresa, com o objetivo de garantir o maior tempo de vida útil ao medicamento.

A presente monografia tem como principal objetivo a demonstração do modelo de lançamento de um medicamento de ambulatório, com indicação terapêutica para o glaucoma, uma das principais causas de cegueira que carece de investimento em investigação e desenvolvimento de novas moléculas.

Palavras-chave: *marketing*, lançamento, estratégia, glaucoma, análise

Abstract:

The period of introduction of a medicine in the market is usually between 10 to 15 years, through a series of processes from the day that research and development is initiated until the day of commercialization.

The initial process is the development of the medicine, and after the demonstration of quality, safety and efficacy through clinical trials, is able to advance to the regulatory area and Market Access.

The regulatory area of the medicine involves several requests for marketing authorization, price and reimbursement, requested from the regulatory entity, INFARMED, I.P.. The marketing authorization is submitted to a demanding process of risk-benefit assessment. The price is decided according to the price regime to which the medicine belongs. The percentage of reimbursement is assigned in steps in which the medicine can be inserted considering the pathology for which it has a therapeutic indication.

The launch to the market and maintenance of the drug covers four main phases, and involves several processes and use of tools, by different departments of the company, in order to ensure the longest life cycle of the drug.

The main objective of this monograph is to demonstrate the model for launching an ambulatory drug, with therapeutic indication for glaucoma, one of the main causes of blindness that needs investment in research and development of new molecules.

Keywords: marketing, launch, strategy, glaucoma, analysis

Índice

Índice de Figuras	5
Índice de tabelas:.....	7
Lista de abreviaturas.....	9
1. Introdução	11
1.1. Mercado Farmacêutico atual	11
1.2. Glaucoma	15
1.2.1. Fisiopatologia.....	16
1.2.2. Diagnóstico	19
1.2.3. Tratamento	20
2. Processo de desenvolvimento de um medicamento	25
2.1. Fase da Descoberta e pré-clínica.....	25
2.2. Ensaio clínico.....	26
2.2.1. Fase I	26
2.2.2. Fase II.....	26
2.2.3. Fase III	26
2.2.4. Fase IV	27
3. Área regulamentar e Market Access	29
3.1. Autorização de introdução no mercado (AIM)	29
3.1.1. Procedimento Nacional	30
3.1.2. Procedimento de Reconhecimento Mútuo	30
3.1.3. Procedimento Descentralizado.....	30
3.1.4. Procedimento Centralizado	31
3.2. Folheto informativo.....	31
3.3. Embalagem.....	32
3.4. Pedido de Preço.....	33
3.4.1. Regime de preços máximos	34
3.4.2. Regime de preços notificados	36
3.4.3. Revisão anual de Preços.....	36
3.4.4. Medicamentos genéricos	37

3.5.	Comparticipação	38
3.5.1.	Pedido.....	38
3.5.2.	Regime Geral de participação	39
3.5.3.	Regime excepcionais de participação.....	40
3.5.4.	Sistema de preços de referência	40
4.	Lançamento “ <i>go to market</i> ”	41
4.1.	Pré-Marketing	41
4.1.1.	Apresentação e criação da marca	41
4.1.2.	Análise externa.....	42
4.1.3.	Análise interna da empresa	43
4.1.4.	Análise dos principais <i>players</i> do mercado.....	47
4.1.5.	Análise da distribuição	53
4.1.6.	Estudos de mercado.....	56
4.1.7.	Controlo e monitorização de vendas	58
4.2.	Lançamento	59
4.2.1.	Estratégia de comunicação	59
4.2.2.	Farmacovigilância	61
4.2.3.	Marketing mix	63
4.2.4.	Publicidade dos MNSRM	65
4.2.5.	Força de vendas.....	66
4.2.6.	Segmentos-alvo	70
4.2.7.	Ciclo de vida do produto	71
5.	Conclusão.....	75
6.	Referências Bibliográficas	77

Índice de Figuras

Figura 1 - Gráfico de PAEC.....	12
Figura 2 - Gráfico do nº de pedidos de fases de desenvolvimento clínico	12
Figura 3 - Gráfico com o tipo de promotor dos pedido de autorização de ensaios clínicos	13
Figura 4 - Gráfico da evolução do investimento em I&D em Portugal	13
Figura 5 - Gráfico da classificação ATC dos medicamentos experimentais	14
Figura 6 - Fatores envolvidos na fisiopatologia do glaucoma	16
Figura 7 - Representação de um olho com glaucoma de ângulo aberto e glaucoma de ângulo fechado	17
Figura 8 - Algoritmo clínico da Direção-Geral de Saúde - abordagem terapêutica farmacológica do Glaucoma.....	21
Figura 9 - Matriz da análise SWOT	44
Figura 10 - Modelo McKinsey 7S divididos em " <i>soft Ss</i> " e " <i>Hard Ss</i> "	45
Figura 11 - Principais <i>players</i> do mercado mundial do glaucoma.....	48
Figura 12 – QM mundial da terapêutica do glaucoma, por CFT em 2019	48
Figura 13 - Rede de distribuição de MSRM em Portugal.....	55
Figura 14 - Circuito do medicamento na Europa	56
Figura 15 - Tipos de pesquisa realizados num estudo de mercado.....	57
Figura 16 - Farmacovigilância ao longo do ciclo de vida do medicamento	62
Figura 17 - Ciclo de vida do produto	71
Figura 18 - Gráfico temporal do pedido de uma patente em Portugal	73

Índice de tabelas:

Tabela 1 - Medicamentos de primeira linha na redução da PIO	22
Tabela 2 - Medicamentos de segunda linha na redução da PIO.....	23
Tabela 3 - Margens de comercialização em Portugal.....	35
Tabela 4 - Escalões de comparticipação de medicamentos em Portugal	39
Tabela 5 - Exemplos dos fatores da análise PEST.	42
Tabela 6 - Medicamentos usados no tratamento do glaucoma comercializados em Portugal	49
Tabela 7 - Players do mercado português do glaucoma.....	52
Tabela 8 - Empresas farmacêuticas, armazenistas e farmácias	54
Tabela 9 - Características principais das estruturas organizacionais das equipas de vendas	67

Lista de abreviaturas

- AIM-** Autorização de introdução no mercado
- APIFARMA-** Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica
- CATS-** Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde
- CCP-** Certificado complementar de proteção
- CFT-** Classificação Farmacoterapêutica
- CHMP-** *Committe for Human Medicines*
- CNPM-** Conselho Nacional de Publicidade de Medicamentos
- DCI-** Denominação comum internacional
- DIM-** Delegado de informação médica
- EFPIA-** *European Federation of pharmaceutical industries and associations*
- EGS-** *European Glaucoma Society*; Sociedade Europeia do Glaucoma
- EMA-** *European Medicines Agency*; Agência Europeia do Medicamento
- EME-** Estado-Membro envolvido
- EMR-** Estado-Membro de Referência
- feeA-** Valor fixo que acresce à margem percentual do armazenista
- feeF-** Valor fixo que acresce à margem percentual da farmácia
- IF-** Indústria farmacêutica
- IFPMA-** *International Federation pharmaceutical manufactures and associations*
- INPI-** Instituto Nacional da propriedade industrial
- IVA-** Imposto sobre o valor acrescentado
- I&D-** Investigação e Desenvolvimento
- KOL-** *Key opinion leaders*; líderes de opinião
- MgA-** Margem (%) do armazenista, calculada sobre o PVA
- MgF-** Margem (%) da farmácia, calculada sobre o PVA
- MI** - mililitro
- MNSRM-** Medicamento não sujeito a receita médica
- MSRM-** Medicamento sujeito a receita médica
- ORA-** Analisador de resposta ocular
- PCWP-** *Patients' and consumers' working party*
- PIO-** Pressão intraocular
- PVA-** Preço de Venda ao Armazenista
- PVP-** Preço de Venda ao Público

GPAA: Glaucoma primário de ângulo aberto

QM- Quota de mercado

RCM- Resumo das características do medicamento

SNS- Serviço Nacional de Saúde

TAG- Tonómetro de aplanção de Goldmann

1. Introdução

1.1. Mercado Farmacêutico atual

O envelhecimento populacional consequente do aumento da esperança média de vida é cada vez mais uma realidade, não só em Portugal, mas em todo o mundo. Em 2018 a percentagem de população portuguesa com mais de 65 anos era de 21,5%, destes, 6,3% compreendiam indivíduos de idade superior aos 80 anos. Esta conjuntura leva a um aumento da prevalência de doenças crónicas, uma vez que estas incidem principalmente na população com idade mais avançada. As patologias crónicas mais prevalentes são as oncológicas, cardiovasculares, pulmonares e metabólicas, devido a diversos fatores, desde alterações biológicas, a comportamentos de risco adotados pelo indivíduo ao longo da vida (Rodrigues, 2019).

Dadas as circunstâncias atuais, o aparecimento de novas doenças é indubitável, não só pelo envelhecimento populacional mas também pelos fatores externos a que estão expostos, como por exemplo bactérias resistentes aos antibióticos, sendo por isso fundamental e urgente apostar na investigação e desenvolvimento (I&D) bem como em ensaios clínicos de novas moléculas, capazes de combater esta problemática (APIFARMA, 2019; Sinha & Vohora, 2018).

O Presidente da direção da associação portuguesa da indústria farmacêutica (APIFARMA), João Almeida Lopes, referiu que: *“É fundamental atuar em dois vetores. Avançar para a priorização de investimento em I&D e criar programas de atração de investimento farmacêutico, e, ao mesmo tempo, estabelecer Portugal como local de referência para ensaios clínicos.”* (APIFARMA, 2019).

No que diz respeito aos ensaios clínicos, de acordo com a análise da figura 1, verifica-se que os pedidos de autorização para a realização de ensaios clínicos têm vindo a aumentar. Ao longo da última década, apesar da diminuição não significativa demonstrada do ano de 2018 para o ano 2019, com o decréscimo de 17 pedidos, é expressa uma evolução positiva desta matéria no mercado farmacêutico em Portugal (APIFARMA, 2019; INFARMED, 2019b).

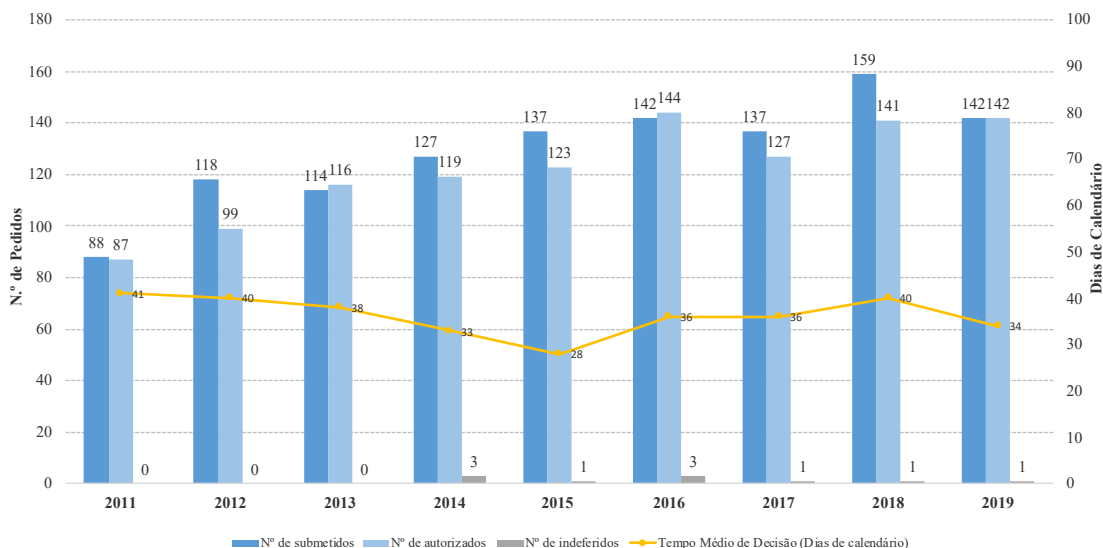


Figura 1 - Gráfico de PAEC adaptado de (INFARMED, 2019b)

Observa-se na figura 2 que a maior fatia de ensaios clínicos em Portugal incide nos ensaios de fase III, destinada à comparação do medicamento experimental com o tratamento padrão, normalmente abrangendo uma amostra compreendida no intervalo de mil a cinco mil pessoas com doença. Em 2019, apenas 49% dos pedidos de autorização de ensaios clínicos foram de fase III, a menor percentagem registada na última década (APIFARMA, 2019; INFARMED, 2019b).

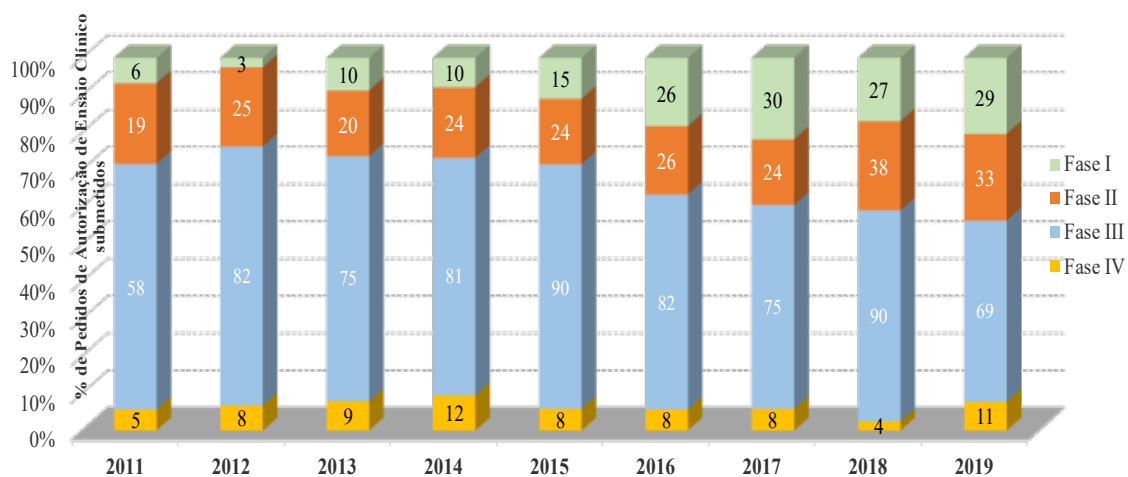


Figura 2 - Gráfico do nº de pedidos de fases de desenvolvimento clínico adaptado de (INFARMED, 2019b)

A indústria farmacêutica (IF) é o tipo de promotor principal dos pedidos de ensaios clínicos. Em 2019 submeteu cerca de 85% (128 de 142) dos pedidos e nunca representou menos de 80% desde 2011 tal como demonstrado pela figura 3, dados economicamente favoráveis para o país (APIFARMA, 2019).

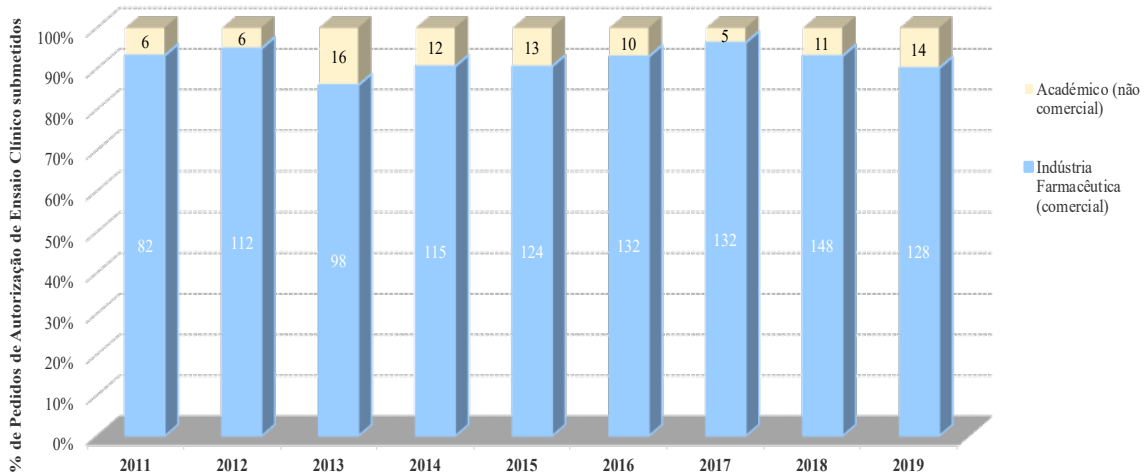


Figura 3 - Gráfico com o tipo de promotor dos pedido de autorização de ensaios clínicos adaptado de (INFARMED, 2019b)

A IF apresentou mundialmente o maior volume de investimento em I&D no ano de 2016, comparativamente a outras indústrias (APIFARMA, 2019). Neste momento, e cada vez mais, o investimento em I&D está a tornar-se uma prioridade em Portugal. A evolução tem apresentado altos e baixos, porém desde 2014 o aumento do investimento tem prevalecido, atingindo em 2018 o maior valor desde 2010 segundo os últimos dados. De acordo com a figura 4, a IF efetuou um investimento de 116,8 milhões de euros em Portugal direcionados à I&D, perspetivando assim um rumo positivo para o futuro (APIFARMA, 2018).

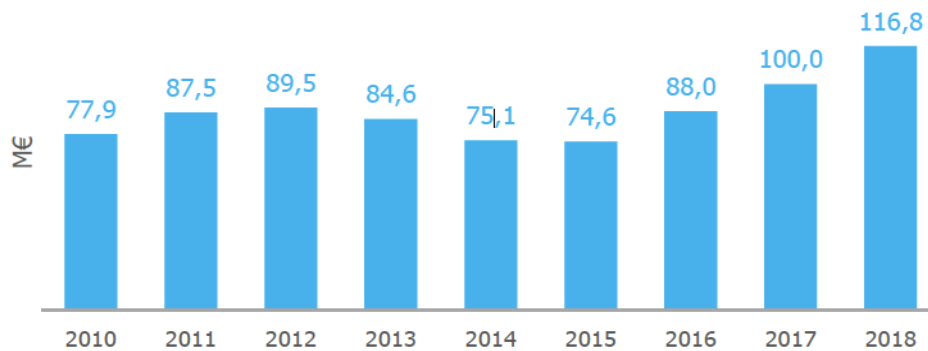


Figura 4 - Gráfico da evolução do investimento em I&D em Portugal adaptado de (APIFARMA, 2018)

Nos últimos anos a investigação tem sido maioritariamente nos medicamentos oncológicos, nomeadamente, imunomoduladores e antineoplásicos. Aproximadamente 37 % dos pedidos de ensaios clínicos efetuados no ano de 2019, como demonstrado pela figura 5, envolviam este grupo. É ainda possível concluir que o segundo e terceiro lugar correspondem a medicamentos destinados ao sistema nervoso central e aparelho cardiovascular, respetivamente.

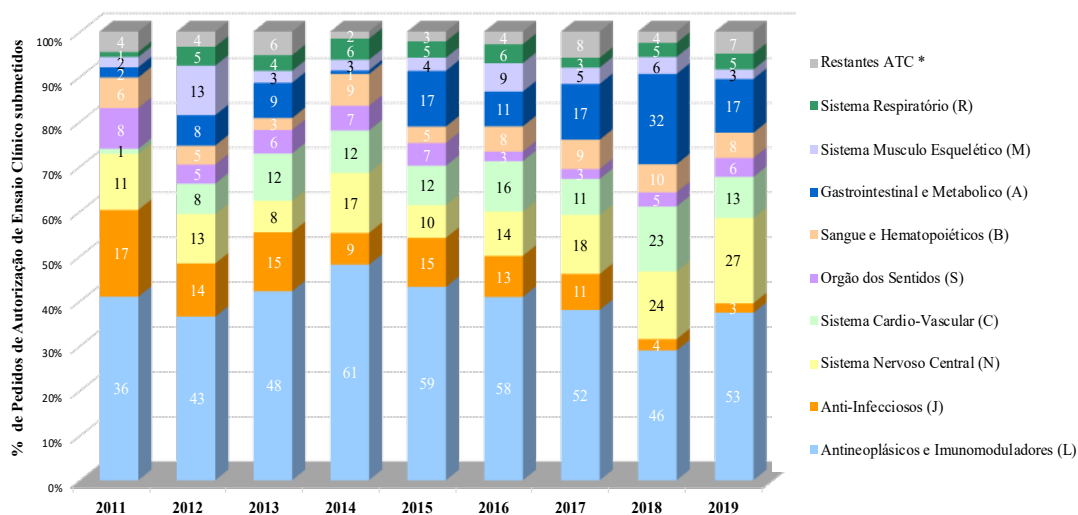


Figura 5 - Gráfico da classificação ATC dos medicamentos experimentais adaptado de (INFARMED, 2019b)

O número total de medicamentos com AIM tem aumentado ao longo dos anos, sendo os medicamentos genéricos os detentores da maior percentagem de pedidos. No ano de 2018 o número total de medicamentos com AIM atribuída correspondia a 17 116, distribuindo-se em 10 070 não participados e 7 046 participados. É possível constatar que cerca de 41% dos medicamentos são participados em Portugal. Deste valor, 23% pertencem ao escalão A, 39% ao escalão B, e 38% ao escalão C (INFARMED, 2018b).

O número de pedidos de participação atingiu o pico em 2015, e tem vindo a diminuir ligeiramente até 2018, ano em que foram submetidos 214 pedidos e apenas concedidos 178, ou seja 83%. No entanto, relativamente à dispensa de medicamentos pelo SNS, o número de embalagens aumentou, em média 2 073 560 embalagens por ano entre 2014 e 2018, o que demonstra um aumento anual bastante significativo. O que levou, a que o ano de 2018 é fosse o último ano registado com maior número de caixas dispensadas (INFARMED, 2018b).

De acordo com esta conjuntura e análise da figura 5, é possível constatar que o número de pedidos de ensaios clínicos de medicamentos experimentais com indicação para o glaucoma é reduzido. Associado também ao facto das diretrizes dos últimos anos se encontrarem direcionadas principalmente para a prevenção, como é o caso da campanha Visão 2020 da OMS, a aposta no mercado do glaucoma é meritória. Como referido anteriormente, a população mundial encontra-se, de modo geral, envelhecida, com tendência a agravar-se, e este fator é crucial para o aumento da prevalência de glaucoma uma vez que o seu aparecimento está diretamente relacionado com a idade (Mehran, Sinha, & Razeghinejad, 2020; Rodrigues, 2019).

Está previsto um aumento de mais de 110 milhões de pessoas na carga global desta patologia até 2040 (Mehran et al., 2020) e segundo o relatório *Global Glaucoma Therapeutics Market* de 2020, a dimensão do mercado mundial do glaucoma apreciado no ano de 2019 correspondeu a 5,62 biliões de euros, e prevê-se que atinja os 9,42 biliões de euros no ano de 2027 (Fortune Business Insights, 2020a).

Esta dissertação tem por objetivo o estudo de algumas fases de um plano de lançamento de um medicamento de ambulatório com indicação para o glaucoma, em função da análise e crescimento de mercado, bem como pelo facto de se referir a uma patologia que ainda carece de investimento não só em I&D como também de medicamentos genéricos devido ao elevado custo dos tratamentos disponíveis (Mehran et al., 2020). De acordo com o relatório (Fortune Business Insights, 2020c), atualmente decorrem cerca de 70 estudos relacionados com a terapêutica do glaucoma.

1.2. Glaucoma

É uma patologia que pode levar á cegueira, é a segunda mais prevalente na Europa e no mundo. Manifesta-se de diversas formas, sendo as mais comuns o glaucoma de ângulo aberto e glaucoma de ângulo fechado, e está associado a vários fatores de risco, principalmente ao aumento da pressão intraocular (PIO) demonstrado na figura 6. Por ser uma doença assintomática, o glaucoma é de difícil diagnóstico na sua fase inicial e estima-se que nos países ocidentais, metade da população com glaucoma ou hipertensão ocular não está diagnosticada (EGS, 2017; ICO, 2015).

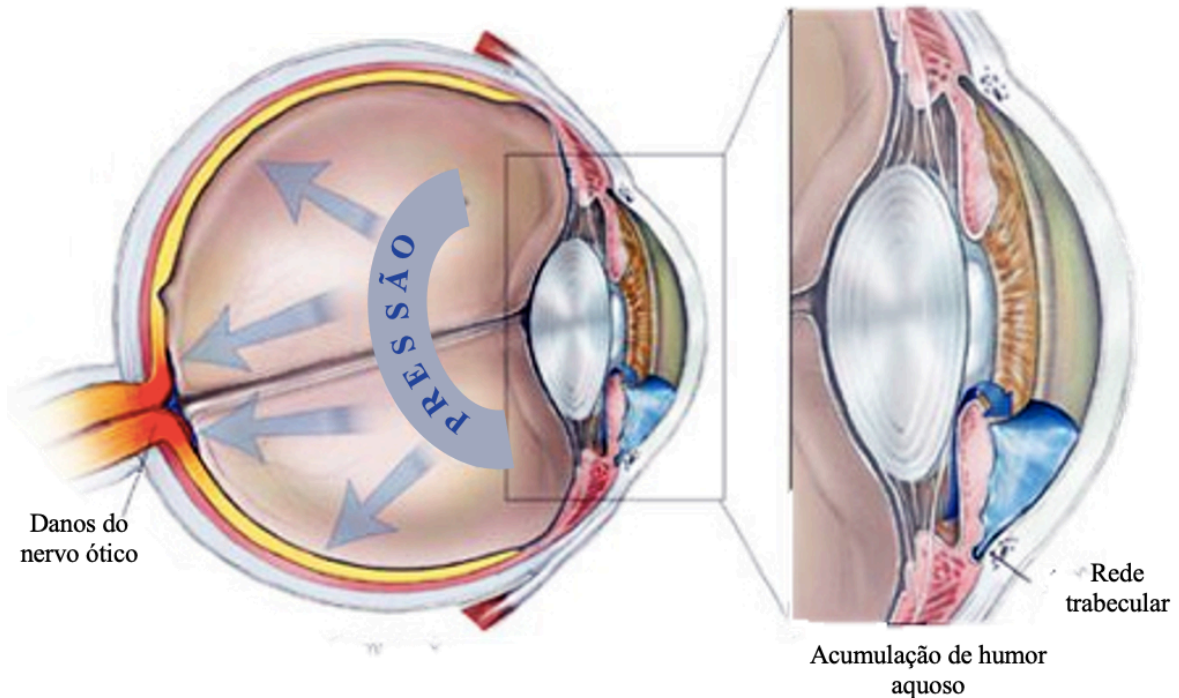


Figura 6 - Fatores envolvidos na fisiopatologia do glaucoma (The Wright Eye Center, 2020)

1.2.1. Fisiopatologia

1.2.1.1. Glaucoma primário de Ângulo aberto (GPAA)

O GPAA, representado na figura 7, é uma patologia crónica, assintomática que se desenvolve progressivamente e caracteriza-se pelo aumento da PIO com consequência direta nas células ganglionares da retina e axónios do disco ótico. Envolve modificações da lâmina cribosa, provocadas pelo efeito mecânico da flutuação da PIO ao longo do dia, fazendo-a descolar-se e por sua vez deformar-se, provocando assim danos axonais que levam á apoptose das células ganglionares da retina atingindo o nervo ótico (EGS, 2017).

A prevalência aumenta com a idade, um dos principais fatores de risco, contudo outros podem contribuir, tais como a PIO, a raça, a historia familiar, a pseudoexfoliação, a miopia e a pressão de perfuração ocular (EGS, 2017).

O GPAA é a forma mais frequente de glaucoma em Portugal (DGS-PT, 2011).

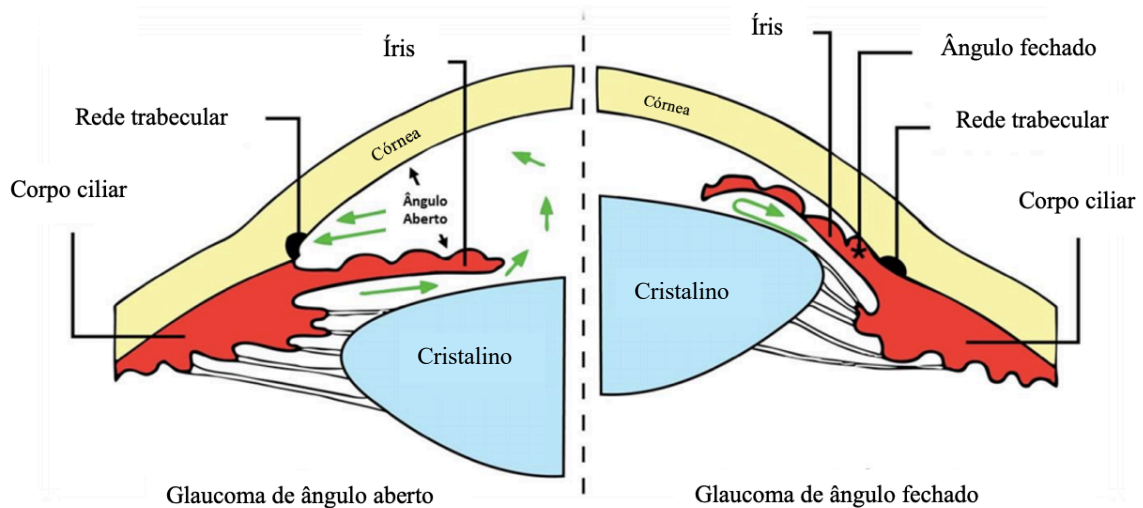


Figura 7 - Representação de um olho com glaucoma de ângulo aberto e glaucoma de ângulo fechado (Krizaj, 2019)

1.2.1.2. Glaucoma Congênito primário

Também conhecido por glaucoma infantil pode desenvolver-se antes ou após o nascimento. No entanto é diagnosticado apenas ao nascimento ou antes do primeiro ano de vida. Caracteriza-se por uma disgenesia na rede trabecular, o que leva ao aumento da PIO, e dessa forma à alteração do nervo ótico, aumentando a probabilidade de glaucoma (EGS, 2017).

O glaucoma de ângulo aberto na infância de início tardio é menos comum que o anterior, no entanto a fisiopatologia é idêntica, salvo o aumento ocular, as anomalias e ser assintomático (EGS, 2017).

Glaucoma secundário de ângulo aberto da infância apresenta uma fisiopatologia diversa, uma vez que está associado a outros fatores. O facto de ser secundário indica que é uma consequência de uma patologia primária, como um tumor ou trauma ocular, um síndrome (ex: Down, Marfan, Lowe, Taybi entre outros), um tratamento de glaucoma infantil, ou um tratamento realizado anteriormente, como uma cirurgia ocular (EGS, 2017).

1.2.1.3. Glaucomas secundários

Glaucoma esfoliativo é assintomático e o seu desenvolvimento acontece normalmente após os 60 anos, como consequência do síndrome pseudo-esfoliativo, no qual se observa a acumulação de material fibrilar extra-celular, grânulos que induzem ao aumento da PIO, devido à diminuição da drenagem do humor aquoso (EGS, 2017).

O glaucoma pigmentar ocorre devido ao aumento de pressão na câmara anterior, que promove a fricção do epitélio pigmentar da estrutura posterior da íris com as zónulas ou cápsula anterior do cristalino. A fricção potencia a libertação de grânulos do pigmento que se vão depositar no segmento anterior do globo ocular, que por sua vez leva ao aumento da PIO por obstrução da rede trabecular. Os macrófagos detetam os grânulos do pigmento e vão realizar a sua fagocitose, e desse modo, provocam a obstrução dos canais de drenagem do humor aquoso (EGS, 2017).

O glaucoma Neovascular ocorre por um processo de crescimento de novos vasos, por exemplo um tumor que normalmente invade a rede trabecular levando à obstrução da rede trabecular e consequente aumento da PIO (EGS, 2017).

O glaucoma associado ao deslocamento da retina deve-se a um deslocamento da retina que permaneça durante um longo período de tempo, levando à possibilidade de ocorrer a neovascularização isquémica que obstrui a rede trabecular, e como consequência origina picos de PIO (EGS, 2017).

O glaucoma devido a trauma ocular compreende diversas origens normalmente associadas a um trauma ocular prévio, entre eles a redução do fluxo trabecular, cicatrizes, inflamação da rede trabecular, obstruções devido a hemácias, detritos ou alterações da rede trabecular (EGS, 2017).

1.2.1.4. Glaucoma de ângulo fechado

O glaucoma primário de ângulo fechado crónico sucede-se pelo impedimento de circulação do humor aquoso da câmara posterior para a câmara anterior através da pupila, devido ao bloqueio pupilar, originando o contacto entre a íris periférica e a rede trabecular (figura 7), o que leva ao aumento da PIO e a obstrução da rede trabecular (EGS, 2017).

1.2.2. Diagnóstico

O diagnóstico do glaucoma é complexo, e assenta em três grandes pilares. Teoria mecânica, na qual se mede a PIO através de tonómetros. Teoria neurológica, na qual se mede a quantidade de células ganglionares e fibras nervosas do nervo ótico, aqui utiliza-se topografia de coerência ótica, assim como a observação direta através de uma lâmpada de fenda do ângulo da íris e nervo ótico. Por último, a teoria vascular na qual se mede o fluxo sanguíneo (EGS, 2017).

O tonómetro de aplanção de Goldmann (TAG) é o mais utilizado e designado atualmente como o instrumento de diagnóstico de referência para medir a PIO. O método é efetuado com a córnea anestesiada, é previamente colocada fluoresceína no filme lacrimal e a cabeça do tonómetro, com um filtro de azul cobalto, iluminada é usada para aplanar a córnea. Quando ocorre a aplanção da córnea, a borda interna dos dois hemiciclos do menisco lacrimal fluorescente toca uma na outra e nesse ponto lê-se a PIO na escala (EGS, 2017).

O tonómetro de contorno dinâmico compreende 2 sensores, um de pressão miniaturizado, outro com um contorno de superfície côncavo. Além da PIO, tem a capacidade de medir a amplitude de pulso ocular e apresenta ainda como vantagem uma menor influência da espessura da córnea na medição comparativamente ao TAG (EGS, 2017).

O tonómetro de não contacto é um método com muita utilidade na pré-consulta e rastreio e consiste no mesmo que o TAG, no entanto, a aplanção da córnea é efetuada por meio de um pulso de ar rápido. Apresenta algumas vantagens relativamente ao TAG, nomeadamente, não entrar em contacto diretamente com o olho e poupá-lo do uso de anestesia tópica, porém a sua medição não é tão fiável (EGS, 2017).

Outro equipamento é o analisador de resposta ocular, que utiliza igualmente o sopro de ar, contudo difere no mecanismo de medição. O valor da PIO é medido com a média dos valores de aplanção, o primeiro valor é enquanto a córnea realiza o movimento para aplanar e o segundo valor é quando retorna. Com este método é possível obter os valores de pressão intraocular compensada e o fator de resistência da córnea (EGS, 2017).

A Tonometria de ressalto (*Icare*) é um tonómetro portátil, com ponta descartável e sem necessidade de anestesia. São efetuadas 6 medições, através de uma sonda de haste que contacta com o olho (EGS, 2017).

Tono-Pen é um tonómetro portátil que realiza a medição da PIO pelo contacto com a córnea por uma pequena aplanção através de 4 medições (EGS, 2017).

Tonometria transpalpebral é realizada por vários tipos de tonómetros portáteis e de auto-medição como por exemplo o tonómetro de pressão-fosfeno, tonómetro Diaton, e o tonómetro Tiggerfish (EGS, 2017).

A gonioscopia é outro importante meio de diagnóstico do glaucoma, uma vez que avalia o ângulo da câmara anterior através de duas técnicas. A gonioscopia direta, realizada com a utilização das lentes Koeppe ou Barkan, e de um fluido de contacto, com o qual é permitida a visualização do ângulo através da passagem de luz. E a gonioscopia indireta que possibilita a visualização do ângulo através da luz embutida num espelho, que pode ser o espelho de Posner, Zeiss ou Sussman 4. Avalia sempre o nível de inserção e forma do perfil da íris, a largura da aproximação do ângulo, o grau da pigmentação trabecular e a área de sinequia (EGS, 2017).

1.2.3. Tratamento

A avaliação e monitorização do glaucoma é fundamental para diminuir a prevalência e obter melhores resultados de tratamento. A (EGS, 2017) recomenda que sejam realizados três testes ao campo visual anualmente nos primeiros dois anos.

Atualmente, a redução da PIO é o único tratamento para travar a progressão da doença, contudo existem outros tratamentos que não estão relacionados com a PIO, uma vez que o glaucoma pode evoluir apesar da PIO controlada. Até ao momento nenhum composto apresentou evidência credível e robusta que possa ser considerada no esquema terapêutica de combate ao glaucoma (EGS, 2017).

Estabelecer a PIO alvo é um fator fundamental para o tratamento do glaucoma, uma vez que varia de olho para olho. Não existe um algoritmo específico para estabelecer a PIO alvo, deste modo são considerados diversos elementos de avaliação, nomeadamente o estadio de glaucoma, o nível da PIO, a expectativa de vida, a taxa de progressão, os fatores de risco e a preferência da pessoa com doença. Porém no caso de diagnóstico recente a taxa de progressão não é conhecida e nesse sentido os fatores de risco são o elemento com maior peso na decisão. A redução da PIO de acordo com o estadio, é indicada em 20% no glaucoma inicial e 30% no glaucoma moderado ou estabelecido.

A terapêutica de primeira linha é definida de acordo com as propriedades do medicamento (mecanismo de ação, eficácia da PIO-alvo, custo e preservação) e as

características do paciente (quadro clínico, segurança sistémica e ocular, adesão e qualidade de vida). A EGS recomenda que o tratamento inicial seja realizado em monoterapia (algoritmo apresentado na figura 8) adotado pela Direção-geral de saúde (DGS) (DGS-PT, 2011; EGS, 2017).

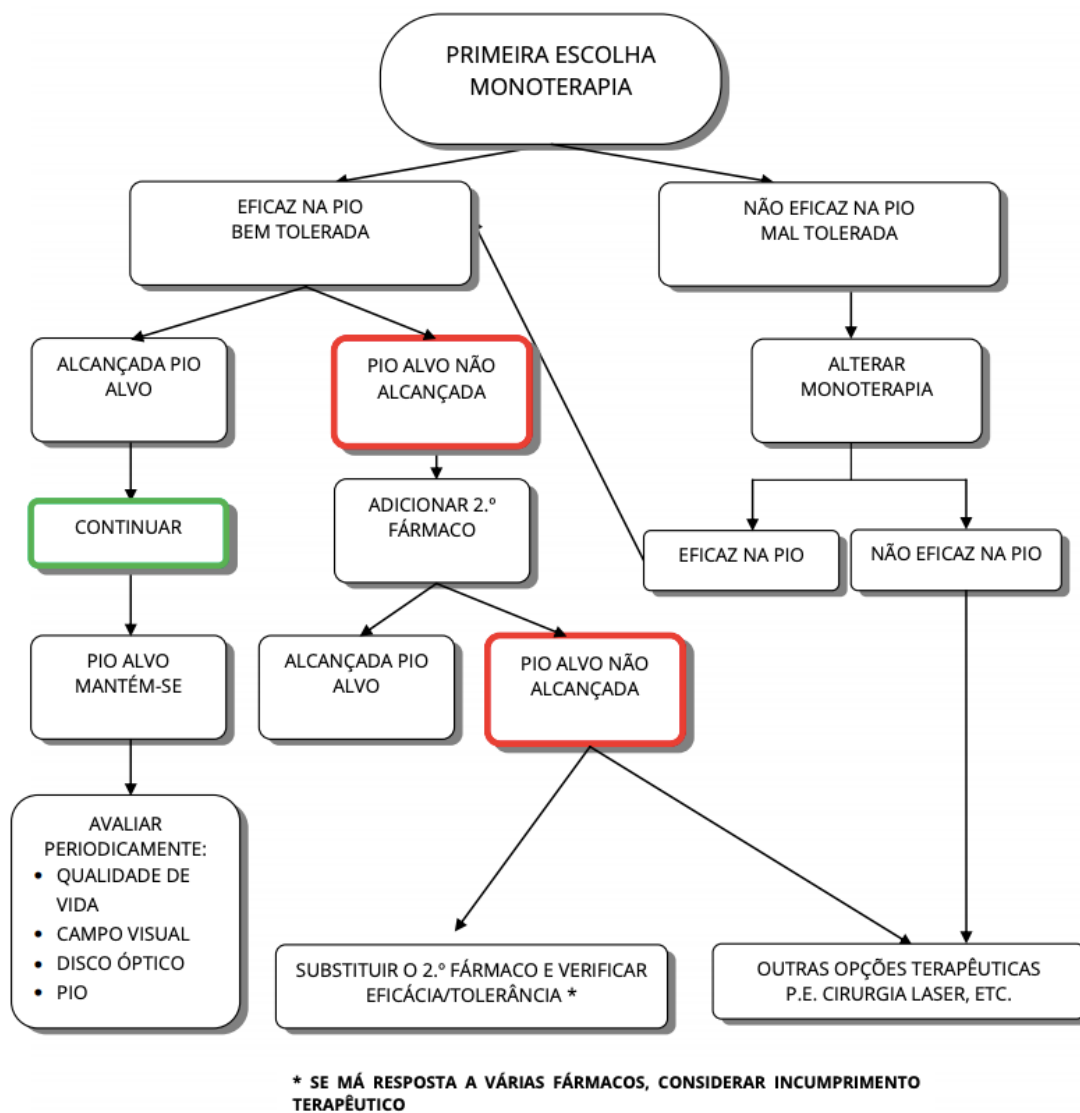


Figura 8 - Algoritmo clínico da Direção-Geral de Saúde - abordagem terapêutica farmacológica do Glaucoma adaptado de (DGS-PT, 2011)

Os fármacos de primeira escolha definidos pela EGS são respetivamente, os análogos das prostaglandinas, beta-bloqueadores e inibidores da anidrase-carbónica tópica.

Na figura 8 são apresentadas várias opções de tratamento sendo a monoterapia recomendada como terapia de primeira linha e a terapia combinada, aconselhada como terapia de segunda linha (EGS, 2017).

A alteração do fármaco utilizado na monoterapia apenas é recomendada quando este não é eficaz na redução da PIO. A tabela 1 indica os fármacos utilizados em monoterapia, as CFT e a percentagem de redução da PIO correspondente. É necessário ter em consideração que nem todas as pessoas reagem da mesma forma aos fármacos, e nesse caso a redução da PIO por determinado fármaco varia de pessoa para pessoa, o que justifica as alterações de monoterapia. Na hipótese da monoterapia não ser suficiente para atingir a PIO alvo é necessário considerar a opção de cirurgia laser (EGS, 2017).

Tabela 1 - Medicamentos de primeira linha na redução da PIO (EGS, 2017)

CFT	Fármaco		Redução da PIO
Análogos das prostaglandinas	Latanoprost 0,005%		25%-35%
	Tafluprost 0,0015%		
	Travoprost 0,003%-0,004%		
	Prostamida		
Beta- bloqueadores	Não seletivos	Timolol 0.1-0.25-0.5%	20-25%
		Levobunol 0.25%	
		Metlpranol 0.1-0.3%	
		Carteolol 0.5-2.0%	
	Beta-1 seletivo	Befunolol 0.5%	
Inibidores da anidrase carbónica	tópicos	Betaxolol 0,5%	20%
		Brinzolamida 1%	
	sistémicos	Dorzolamida 2%	30-40%
		Acetozolamida	
		Metozolamida	
Agonistas adrenérgicos	Alfa 2 seletivo	Diclorfenamida	25-35%
		Apraclonidina 0,5-1,0%	
		Brimonidina 0,2%	
		Clonidina 0,125-0,5%	18-25%
	Epinefrina 0.25-2.0%		

	Não seletivos		15-20%
		Dipivefrina 0,1%	
Parasimpaticomiméticos	Direto	Pilocarpina 0,5-4%	20-25%
		Carbachol 0,75-3%	
	Indireto	Brometo Demecatium 0,125-0,25%	15-25%
		Ecotiofato iodeto 0,03%	
	Disopropil fluorofosfatos 0,025-0,1%		
Osmóticos	oral	Glicerol	15-20%
		Isossorbida	
		Álcool	
	intravenoso	Manitol	15-30%
		Ureia	

Na eventual falha em alcançar a PIO alvo desejável, deve ser considerada a mudança de princípio ativo em monoterapia ou equacionar regime de terapia combinada, na qual se procede à adição do segundo fármaco. A tabela 2 contém os fármacos associados em terapia combinada existentes para a redução da PIO. É possível verificar através da sua análise que a terapia combinada tem na maioria dos casos a presença de um beta-bloqueador, sendo, para este caso, desaconselhado a utilização de dois medicamentos combinados em simultâneo (EGS, 2017).

Na circunstância de não haver resposta à monoterapia o segundo fármaco pode ser benéfico para atingir a PIO alvo, no entanto se esta se manter aquém do objetivo, tal como na monoterapia, deve ser equacionada a opção de alterar o segundo fármaco ou realizar outras terapias como é exemplo a cirurgia laser (EGS, 2017).

Tabela 2 - Medicamentos de segunda linha na redução da PIO (EGS, 2017)

Medicamentos tópicos combinados para baixar a PIO	
Bimatoprost 0,03%	Timolol 0,5%
Latanoprost 0,005%	Timolol 0,5%
Travoprost 0,0004%	Timolol 0,5%

Brimonidina 0,2%	Timolol 0,5%
Dorzolamida 2%	Timolol 0,5%
Pilocarpina 2%	Timolol 0,5%
Pilocarpina 4%	Timolol 0,5%
Pilocarpina 2%	Metipranolol 0,1%
Pilocarpina 2%	Carteolol 2%
Brinzolamida 1%	Bimodinina 0,2%
Tafluprost 0.0015%	Timolol 0,5%

A cirurgia e o laser são considerados quando a terapêutica falha, por ineficácia ou incumprimento do doente. A cirurgia é mais utilizada nas fases mais avançadas, nas quais a terapêutica já não consegue controlar a PIO em valores aceitáveis. Esta é indicada para glaucoma de origem no bloqueio pupilar, como é o caso do glaucoma de ângulo fechado, bem como para a prevenção do fecho do ângulo. Por outro lado o laser é indicado para a redução da PIO nos glaucomas de ângulo aberto, esfoliativo e pigmentar e consegue ser utilizada em primeira linha nos casos de PIO muito elevada e glaucoma em estadios avançados ou quando a PIO alvo não é alcançada com os fármacos em monoterapia ou terapia combinada (EGS, 2017).

2. Processo de desenvolvimento de um medicamento

O período de introdução de um medicamento no mercado é frequentemente entre 10 a 15 anos, passando por uma série de processos desde o dia que é iniciada a I&D até ao dia da comercialização (APIFARMA, 2016).

2.1. Fase da Descoberta e pré-clínica

Geralmente é a fase mais longa do processo de desenvolvimento do medicamento, onde é identificado o alvo, que pode ser um composto biologicamente ativo natural ou sintético, nomeadamente proteínas, recetores, metabolitos, substratos, DNA, ribossomas, RNA, entre outros (Sinha & Vohora, 2018). São adquiridos todos os conhecimentos necessários acerca do alvo e a sua influência na patologia, através de, por exemplo, ensaios bioquímicos ou ensaios baseados em células, dependendo do objetivo de atividade do alvo, sendo este o preâmbulo do desenvolvimento de numerosas moléculas relacionadas, que serão racionadas e candidatas à fase pré-clínica (APIFARMA, 2016; Sinha & Vohora, 2018).

Na fase pré-clínica ocorre a comparação através de estudos *in vitro* e *in vivo* das moléculas selecionadas que se demonstraram mais competentes a realizar a atividade desejada. Os estudos *in vivo* são realizados em animais não só para confirmar os efeitos desejados como também para avaliar a toxicidade (Shalini S. Lynch, PharmD, 2016). São também realizados os estudos sobre as formulações galénica e química assim como a pureza e qualidade (Sinha & Vohora, 2018).

Todos os resultados dos estudos anteriormente referidos são denominados resultados pré-clínicos, que são obrigatoriamente adicionados a um dossier, designado por dossier de informação. Este dossier deve conter a estrutura química do composto, a estabilidade, o modo de atuação, com uma crescida afinidade e seletividade para com o alvo, o processo de produção, em que o composto deve ter uma síntese simples, bem como uma boa biodisponibilidade e tempo de semivida. O dossier é entregue à entidade reguladora em conjunto com o pedido de realização de ensaios clínicos e deve também conter o número de participantes previsto, uma descrição detalhada, os locais que são pretendidos, os critérios de seleção das pessoas com doença, e as medidas de segurança e eficácia (APIFARMA, 2016).

2.2. Ensaaios clínicos

2.2.1. Fase I

A fase I dos ensaios clínicos envolve um número baixo pessoas, encontrando-se no intervalo [20;100] e abrange voluntários sãos e com doença. O objetivo principal da fase I é demonstrar que a segurança dos ensaios pré-clínicos prevalece quando o composto é administrado em humanos, bem como estabelecer o esquema de administração mais adequado, que será aplicado e estudado nas fases de ensaios clínicos seguintes (APIFARMA, 2016; Sinha & Vohora, 2018). Na figura 2 podemos verificar que no ano 2019 ocorreram em Portugal 29 ensaios clínicos de fase I.

2.2.2. Fase II

O composto alcança a fase II dos ensaios clínicos, após ser confirmada a segurança da sua administração em humanos. O número de voluntários aumenta, situando-se no intervalo [100;300] e abrange exclusivamente pessoas com doença. Esta fase visa determinar a eficácia do composto e a dosagem adequada através da utilização de uma metodologia de pesquisa exploratória, que estabelece a dose-resposta (APIFARMA, 2016).

A fase II dos ensaios clínicos é a segunda mais realizada em Portugal, de acordo com a figura 2 no ano de 2019 realizaram-se 33 ensaios clínicos desta.

2.2.3. Fase III

No seguimento da definição da dosagem adequada, o composto está habilitado a avançar para a fase III, a qual requer um aumento do número de voluntários, no mínimo 1 000 pessoas com doença. Esta fase é a mais prevalente em Portugal nos últimos anos, e ocorre num período de 3 a 6 anos. Avalia a eficácia e segurança da dosagem definida na fase II, e permite verificar se nas condições de utilização habituais, o composto se mantém seguro e apresenta a eficácia pretendida (APIFARMA, 2016).

2.2.4. Fase IV

No momento em que é verificada a segurança e eficácia, em condições habituais da dosagem determinada, é realizada a fase IV dos ensaios clínicos. Em primeiro lugar, os resultados obtidos até à data, que comprovem evidência, são reunidos e disponibilizados à entidade reguladora. Em seguida, após a aprovação do processo que envolve a autorização de comercialização do medicamento, este inicia a fase IV dos ensaios clínicos.

Esta fase passa pela avaliação da segurança e da eficácia nas condições de utilização clínica diária e abrange igualmente estudos de farmacovigilância, que podem possibilitar a descoberta de novas indicações e estudos de farmacoeconomia (APIFARMA, 2016).

3. Área regulamentar e *Market Access*

3.1. Autorização de introdução no mercado (AIM)

A comercialização de medicamentos em Portugal necessita de uma autorização da sua entidade reguladora, o INFARMED, I.P.. Portugal rege-se pelas normas Europeias no que diz respeito à AIM. (Estatuto do Medicamento, 2006)

Para um medicamento ser comercializado este percorre diversos processos desde a I&D até à sua disponibilização no mercado. O pedido de atribuição da autorização de introdução no mercado (AIM) é um processo fulcral para a sua comercialização. Uma vez obtida a sua aprovação, este pode entrar imediatamente no mercado (INFARMED, 2020). Após este pedido o medicamento é sujeito a um processo exigente que avalia os parâmetros científicos objetivos de qualidade, segurança e eficácia determinando a relação risco benefício. (Estatuto do Medicamento, 2006)

O pedido pode ser realizado através de 4 procedimentos diferentes, o procedimento nacional ou, uma vez que Portugal pertence a EU, por procedimentos concertados, nomeadamente o procedimento de reconhecimento mútuo, descentralizado ou centralizado, onde a avaliação é efetuada pelo sistema europeu de avaliação de medicamentos, que é constituída pelos Estados-membros e a Comissão Europeia (INFARMED, 2014).

A aprovação do pedido de AIM não é definitiva, isto é, é válida apenas por 5 anos, tendo obrigatoriamente de ser efetuada uma nova submissão de um pedido para renovação ao fim deste período. Este pedido tem que de ser efetuado, no mínimo, 9 meses antes do término deste período, tendo em conta que a falha no prazo estabelecido resulta na sua prescrição (Estatuto do Medicamento, 2006) .

Em Portugal, compete ao INFARMED, I.P. a aprovação do pedido de renovação e aquando este, caso seja deferido, a AIM do respetivo medicamento passa a ter um prazo de validade ilimitado, exceto quando o medicamento não cumpre as regras da farmacovigilância necessária, ou seja, por exemplo não é exposto a um número suficiente de pessoas com doença, justifica ao INFARMED, I.P. a requisição de um novo pedido de renovação ao fim de 5 anos. (Estatuto do Medicamento, 2006)

3.1.1. Procedimento Nacional

É um procedimento utilizado quando as empresas farmacêuticas têm como objetivo a colocação de um medicamento no mercado, apenas num Estado-membro. O pedido é solicitado na entidade reguladora correspondente do Estado-membro, no qual a empresa tem como objetivo comercializar o medicamento (INFARMED, 2020).

Em Portugal, o pedido de AIM é submetido ao INFARMED, I.P., o qual procede à avaliação e decisão. Quando aprovada é apenas válida nacionalmente. Para este pedido ser efetuado é necessária uma pré-submissão obrigatória, executada na plataforma eletrónica SMUH-AIM (INFARMED, 2020).

3.1.2. Procedimento de Reconhecimento Mútuo

É um pedido que se baseia em decisões prévias de um Estado-membro de referência (EMR), sendo estas o alicerce para a autorização noutros estados-membros envolvidos (EME) (INFARMED, 2020). O sistema europeu de avaliação de medicamentos garante aos EME não só a confiança nas avaliações científicas dos EMR, como também a transparência do processo de decisão disponibilizado no Relatório Europeu de avaliação do medicamento em causa. Este pedido aplica-se quando as empresas farmacêuticas pretendem estender a autorização em vários estados-membros (European Medicines Agency, 2016a; INFARMED, 2020).

3.1.3. Procedimento Descentralizado

A atribuição de AIM por meio do procedimento descentralizado pressupõe a apresentação simultânea em vários estados-membros. É avaliado apenas num Estado-membro, e simultaneamente acompanhado pelos restantes e posteriormente comentado por todos num determinado período de tempo acordado. É utilizado pelas empresas farmacêuticas quando estas têm o objetivo de obter AIM em mais do que um Estado-membro em simultâneo, no caso de ainda não ter sido autorizado em nenhum país (European Medicines Agency, 2016a; INFARMED, 2020).

3.1.4. Procedimento Centralizado

O pedido de AIM pelo procedimento centralizado é solicitado diretamente à EMA. Seguidamente são selecionados dois Estados-membros, aos quais compete a responsabilidade de avaliação do medicamento e elaboração de um relatório de avaliação que posteriormente será avaliado e decidido pelo comité científico de peritos (CHMP) composto por elementos nomeados por todos os estados membros. Quando aprovado é autorizada a sua comercialização, ao mesmo tempo, em todos os Estados-membros (INFARMED, 2020)

3.2. Folheto informativo

O folheto informativo (FI) está à responsabilidade do titular de AIM e é descrito pelo estatuto do medicamento como *“informação escrita que se destina ao utente e que acompanha o medicamento”*.

A aprovação do FI é fulcral à comercialização de medicamentos, dado que certifica a utilização segura e eficaz dos mesmos, assegurando o uso racional do medicamento. Tem a obrigatoriedade de comparecer no interior da embalagem secundária em conjunto com a embalagem primária, e faz referência apenas a esse medicamento (Estatuto do medicamento, 2006).

Na execução do pedido de AIM o folheto informativo integra o conjunto de documentos obrigatórios, redigidos em língua portuguesa. Após a aprovação do pedido, o INFARMED, I.P. procede à publicação do FI no seu portal eletrónico (Estatuto do medicamento, 2006).

De acordo com o Decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, as informações que devem constar obrigatoriamente no folheto informativo relativamente ao medicamento são: o nome, a composição qualitativa e quantitativa das substâncias ativas por unidade de toma, o volume, o peso, a denominação internacional comum (DCI), a forma farmacêutica com o peso, o número de unidades, a categoria fármaco-terapêutica, o responsável de AIM, a indicação terapêutica, as contraindicações, os efeitos secundários frequentes, as interações, as precauções de utilização, os efeitos em grávidas, lactentes, idosos e pessoas com patologias especiais, os efeitos sobre a capacidade de condução ou utilização de máquinas, a lista de excipientes completa em colírios, injetáveis, ou fármacos de aplicação tópica, a posologia, a dose máxima, o modo e via de administração,

a indicação do momento mais favorável à administração, a duração do tratamento médio, as instruções para quando for omitida a administração de uma ou mais doses, a indicação de como suspender o tratamento, as medidas a adotar em caso de sobredosagem, o aconselhamento de notificação de RAM, o aconselhamento de verificação do prazo de validade, as precauções de conservação, e por fim a data de elaboração ou da última revisão. É autorizada a utilização de imagens ou sinais, desde que excluam qualquer elemento de carácter publicitário.

Na condição do folheto informativo não estar de acordo com as exigências, o titular de AIM tem o prazo de 30 dias para proceder às correções, caso não o faça, sucede-se a suspensão da AIM, bem como a retirada do medicamento do mercado até que este esteja em conformidade. Quando o titular de AIM pretende realizar alterações no folheto informativo, estas estão sujeitas a uma autorização por parte do Ministério da Saúde. A partir da data do pedido de alteração, o Ministério da Saúde tem o prazo de 90 dias para aprová-lo, caso decorram os 90 dias sem uma resposta, as alterações consideram-se deferidas (Estatuto do medicamento, 2006).

3.3. Embalagem

De acordo com a Portaria n.º 455-A/2010, de 30 de junho, o medicamento é embalado em acondicionamento primário e secundário. O acondicionamento primário refere-se ao material de acondicionamento que está em contacto direto com o medicamento, blisters, saquetas, entre outros. O acondicionamento secundário é a embalagem exterior na qual se insere o acondicionamento primário juntamente com o folheto informativo, em conformidade com as características de boa conservação do medicamento.

A dimensão da embalagem é um fator significativo, para o qual foi criada legislação, indicada na Portaria nº1471/2004, de 21 de dezembro. As dimensões das embalagens são definidas tendo em conta a duração da terapêutica, necessidade de vigilância clínica e forma farmacêutica, salvo a exceção de medicamentos com atribuição de AIM por procedimento centralizado. Por meio desta portaria foi então estabelecido que para:

- Medicamentos destinados a tratamento curto ou médio com indicação aguda, a embalagem não pode exceder as 20 unidades, exceto antibióticos que são limitados a 16 unidades;

- Medicamentos sujeitos a monitorização e vigilância rigorosa, a embalagem não pode exceder as 30 unidades;
- Medicamentos destinados a tratamentos crónicos ou prolongados, as embalagens têm duas apresentações, de teste terapêutico com limite de 20 unidades e de manutenção que podem conter até 60 unidades;
- Medicamentos de ação prolongada ou retardada, é imposto o máximo de 30 unidades por embalagem;
- Medicamentos de contraceção oral, a embalagem deve ter uma quantidade equivalente a um ciclo ou três ciclos;

Os medicamentos com indicação para o glaucoma são inseridos nos medicamentos de tratamento prolongado, apresentando-se normalmente em frascos de 5ml a 10ml e em monodoses. A legislação permite que as pomadas oftalmológicas e colírios disponham de embalagens com dimensão até 10g (Diário da República, 2010).

Cada embalagem tem a obrigatoriedade de compreender os dispositivos de segurança, aprovados pela comissão Europeia, bem como o nome do medicamento, o nome do titular de AIM, o nome do diretor técnico e respetivo título profissional, o prazo de validade e o número de lote. Os dispositivos de segurança são o identificador único, que permite comprovar a veracidade e identidade da embalagem individual e o dispositivo de prevenção de adulterações, que como o nome indica, possibilita a verificação de falsificações da embalagem (Estatuto do medicamento, 2006).

3.4. Pedido de Preço

Após a obtenção de AIM os medicamentos são sujeitos a atribuição de um preço, que é decidido por cada Estado-membro tendo em conta o Know-how desse medicamento no contexto do sistema nacional de saúde do país em causa (European Medicines Agency, 2016a).

O pedido de preço fica ao encargo do titular de AIM conforme o regime de preços que lhe for atribuído (European Medicines Agency, 2016a).

3.4.1. Regime de preços máximos

Sempre que um medicamento é introduzido pela primeira vez no mercado, são efetuadas alterações na forma farmacêutica e na dosagem, compete ao titular de AIM elaborar um requerimento de solicitação de um PVP ao INFARMED, I.P., uma vez que sem auferir deste, não o pode comercializar, de modo a respeitar os pontos 4 e 5 do Artigo 8º do Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho (Ministério da Saúde, 2015).

Os medicamentos subordinados ao regime de preços máximos são os MSRM participados ou para os quais tenha sido requerida participação e os MNSRM participados de acordo com as alíneas a e b do Artigo 2º da Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho do Decreto-lei n.º 97/2015 excluindo os MSRM do uso exclusivo hospitalar (Estatuto do medicamento, 2006).

Neste contexto, para a determinação do PVP é necessária a comparação com a média do PVA dos países de referência do mesmo medicamento, caso exista em todos eles. Na hipótese de existir apenas num país de referência mantém-se o PVP e no caso de não existir compara-se com um de especialidade farmacêutica idêntica ou similar (Diário da República, 2015; Ministério da Saúde, 2015).

Quando os medicamentos obtêm um PVP, podem ser praticados voluntariamente preços inferiores a este pelo titular de AIM ou pelo seu representante. Os descontos são permitidos em todo o circuito do medicamento, no caso das farmácias aplica-se ao preço não participado, segundo os pontos 7 e 8 do Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho. Para o ano 2020 os países de referência são Espanha, França, Itália e Eslovénia, e assim, a comparação dos preços efetua-se com os praticados nestes países (INFARMED, 2019a)

O preço dos medicamentos em regime de preços máximos é composto pelo preço de venda ao armazenista (PVA), pela margem de comercialização do distribuidor grossista, pela margem de comercialização do retalhista, pela taxa sobre a comercialização de medicamentos e pelo imposto sobre o valor acrescentado (IVA) (INFARMED, 2018c; Ministério da Saúde, 2015).

O PVP apresenta a seguinte fórmula de cálculo:

$$\text{PVP}_{c/IVA} = (\text{PVA} + \text{MgA} - \text{feeA} + \text{MgF} + \text{feeF} + \text{Taxa Inf.}) \times 1,06$$

Em que:

- **MgA** – margem (%) do armazenista, calculada sobre o PVA
- **MgF** – margem (%) da farmácia, calculada sobre o PVA
- **feeA** – valor fixo que acresce à margem percentual do armazenista
- **feeF** – valor fixo que acresce à margem percentual da farmácia
- **Taxa INF** – taxa de comercialização (0,4%9, calculada sobre o $\text{PVP}_{s/IVA}$)
- **1,06** – Fator que reflete a aplicação do IVA (6%)

A MgA, MgF, feeA e feeB são atribuídas de acordo com escalões definidos pela Portaria n° 195-C/2015, 30 de junho. Existem 6 escalões diferenciados pelo valor do PVA, que definem as margens máximas de comercialização, representados na tabela 3. (INFARMED, 2018c)

Tabela 3 - Margens de comercialização em Portugal (INFARMED, 2018c)

Escalão	PVA	Grossistas	Farmácias
1°	até 5,00€	2,24 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 0,25	5,58 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 0,63
2°	entre 5,01€ e 7,00€	2,17 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 0,52	5,51 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 1,31
3°	entre 7,01€ e 10,00€	2,12 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 0,71	5,36 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 1,79
4°	entre 10,01€ e 20,00€	2,00 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 1,12	5,05 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 2,80
5°	entre 20,01€ e 50,00€	1,84 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 2,20	4,49 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 5,32
6°	acima de 50,00€	1,18 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 3,68	2,66 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 8,28

3.4.2. Regime de preços notificados

Segundo o Ponto 2 do Artigo 2º da Portaria nº 195-C/2015, 30 de junho, os MSRM não compartilhados ou não compartilháveis, tais como os que não pertencem aos grupos e subgrupos farmacoterapêuticos que podem ser compartilhados e que apresentem um PVP máximo aprovado, podem ficar sujeitos ao regime dos preços notificados. Nos medicamentos integrados neste regime as margens de comercialização podem diferir das previstas na tabela 3 (Diário da República, 2015).

De acordo com o artigo 14º da Portaria nº 195-C/2015, 30 de junho quando o titular de AIM pretende aceder ao regime de preços notificados para alterar o preço do medicamento e quando este objetiva um preço superior ao preço máximo aprovado, deve notificar o INFARMED, I.P., com a antecedência mínima de 20 dias, tendo o INFARMED, I.P., o prazo de 30 dias após a notificação para se opor à alteração, com fundamento nos critérios de determinação do preço máximo, prevalecendo nessa situação o PVP máximo anterior. Caso não exista resposta por parte do INFARMED, I.P., no prazo estabelecido, o preço solicitado é deferido (Diário da República, 2015).

Os medicamentos com um PVP obtido pelo regime de preços notificados ficam sujeitos ao regime de revisão de preços conforme o Ponto 8 do Artigo 14º da Portaria nº 195-C/2015, 30 de junho.

O titular de AIM que pretenda obter participação para um medicamento ao qual o preço foi atribuído por este regime, tem que solicitar essa participação junto a um novo pedido de autorização de PVP máximo pelo regime de preços máximos consoante o Ponto 2 do Artigo 14º da Portaria nº 195-C/2015, 30 de junho (Diário da República, 2015).

3.4.3. Revisão anual de Preços

No que diz respeito à revisão anual de preços, o Artigo 16º da Portaria nº 195-C/2015, 30 de junho, indica que é efetuada com base na comparação com a média dos preços praticados nos países de referência. Os titulares de AIM que pretendam praticar um PVP diferente num ano seguinte dispõem até ao dia 15 de dezembro desse ano (limite de apresentação das listagens dos preços a praticar) para proceder à alteração, preço que entra em vigor no dia 1 de janeiro do ano seguinte. Os medicamentos incluídos no 1º

escalão, representados na tabela 3 ficam fora da revisão anual de preços (Diário da República, 2015).

3.4.4. Medicamentos genéricos

A atribuição de preço aos medicamentos genéricos depende do PVP máximo dos medicamentos de referência com a mesma dosagem e forma farmacêutica. Na hipótese de não existir a mesma dosagem é considerado o medicamento de referência com a dosagem mais aproximada. O PVP do medicamento genérico é no mínimo inferior a 50% do PVP do medicamento de referência, no entanto se o PVA do medicamento de referência for inferior a 10€ em todas as apresentações, o PVP do medicamento genérico passa a ser no mínimo inferior a 25% (Diário da República, 2015).

Na revisão anual do PVP máximo, no que diz respeito aos medicamentos genéricos, o PVP do medicamento referência é determinado pela média do PVP máximo entre os dois anos anteriores ao pedido de preço do primeiro medicamento genérico, sendo o medicamento de referência o autorizado há mais tempo em Portugal, ou noutro Estado-membro caso não detenha autorização em Portugal. Os medicamentos genéricos com PVP máximo inferior a 3,25€. não estão sujeitos a revisão anual de preços (Diário da República, 2015).

Na possibilidade de o medicamento genérico não dispor de nenhum medicamento de referência com a mesma apresentação, o PVP é determinado tendo em consideração a razão da proporcionalidade entre as dimensões das apresentações em causa. Na relação de um para três o preço sofre um aumento de 3%, na relação inversa a redução do preço é de 3%, na relação de um para mais de 3 o aumento é de 5% e na relação inversa a redução é de 5% (Diário da República, 2015).

Os titulares de AIM apresentam anualmente as listagens de preços a praticar, até ao dia 15 de janeiro, entrando em vigor no dia 1 de fevereiro seguinte (Diário da República, 2015).

3.5. Comparticipação

A comparticipação em Portugal efetua-se através do apoio que o Estado concede, pagando uma percentagem do PVP de aquisição de um medicamento nas farmácias comunitárias, de acordo com o escalão em que se encontra (INFARMED, 2018a).

O escalão é estabelecido considerando diversos fatores, ao nível do medicamento e da doença. No que diz respeito ao medicamento é ponderada a classificação farmacoterapêutica (CFT). Relativamente à doença são estimadas as características das pessoas com doença, a prevalência da doença, bem como o objetivo de saúde pública e por fim, as alternativas terapêuticas disponíveis. Geralmente a comparticipação aumenta proporcionalmente à cronicidade ou gravidade da doença e o escalão é atribuído ao medicamento após considerados todos estes fatores (INFARMED, 2018a).

3.5.1. Pedido

De acordo com a Portaria nº. 195-A/2015, quando o titular de AIM pretende obter a comparticipação pelo SNS de um medicamento, tem que submeter um pedido. Este pode ser solicitado simultaneamente com o pedido de PVP ou após a atribuição de um PVP ao medicamento. O pedido é efetuado por meio de um requerimento eletrónico, através de um modelo indicado pelo INFARMED, I.P. Deve incluir obrigatoriamente as indicações terapêuticas, informação sobre estas, e ainda a evidência técnico-científica nomeadamente a eficácia, segurança e efetividade do medicamento. Os titulares de AIM podem ainda por opção, complementar o requerimento com um estudo de avaliação económica, que não é obrigatório, mas pode ser solicitado posteriormente caso o INFARMED, I.P., ache necessário, tendo o titular um período de 180 dias para a sua apresentação.

Após a submissão do requerimento, o INFARMED, I.P. tem o período de 20 dias úteis para verificar se é necessária informação adicional, caso seja, o requerente dispõe de 10 dias úteis para entregar essa documentação, caso contrário o pedido será indeferido (Diário da República, 2015).

É da competência da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) elaborar o parecer de avaliação farmacoterapêutica de um medicamento cuja DCI não detenha comparticipação, e avaliação económica quando é enviada por opção do titular juntamente com o requerimento. Nos restantes casos, compete ao INFARMED, I.P. a

avaliação e elaboração do parecer ou delegação à CATS para a realização destes, conforme o disposto no Artigo 2º da Portaria n.º 270/2017 (Diário da República, 2017b).

Os prazos de decisão de comparticipação diferem consoante o medicamento. Os avaliadores têm 30 dias para decidir comparticipar um medicamento genérico, quanto aos medicamentos em que a DCI ou a indicação terapêutica já se encontre comparticipada o período de decisão é de 75 dias, e 180 dias para considerar os medicamentos em que a DCI ou a indicação terapêutica não se encontrem comparticipadas segundo Artigo 2º da Portaria n.º 270/2017 (Diário da República, 2017b).

3.5.2. Regime Geral de comparticipação

A Portaria 195-D/2015, de 30 de junho, apresenta os escalões de comparticipação bem como os grupos farmacoterapêuticos, como representado na tabela 4. Os medicamentos com indicação para o glaucoma encontram-se no grupo 15, incorporados no escalão A de comparticipação.

Tabela 4 - Escalões de comparticipação de medicamentos em Portugal (Ministério da Saúde, 2015)

Escalão A	90% do PVP	Grupo 8 – Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas
		Grupo 15 – Medicamentos usados em afeções oculares
		Grupo 16- medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores
Escalão B	69% do PVP	Grupo 1- Medicamentos anti-infecciosos
		Grupo 2 – Sistema nervoso central
		Grupo 3 – Aparelho cardiovascular
Escalão C	37% do PVP	Grupo 7 – Aparelho geniturinário
		Grupo 9 - Aparelho Locomotor
		Grupo 10 - Medicação antialérgica
Escalão D	15% do PVP	Novos medicamentos
		Medicamentos com comparticipação ajustada
		Medicamentos em regime de comparticipação transitório

3.5.3. Regime excepcionais de comparticipação

De acordo com o Artigo 22º do Capítulo I do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, o regime excepcional de comparticipação é atribuído em determinadas patologias, grupos especiais de pessoas com doença, indicações terapêuticas ou medicamentos necessários ao suporte de vida (Ministério da Saúde, 2015).

Aplica-se não só na dispensa em farmácia comunitária, mas também na dispensa pelos serviços farmacêuticos de uma entidade hospitalar do SNS, no qual os medicamentos apresentam uma comparticipação de 100%, e são facultados a pessoas com doença não internadas, que se encontram em tratamento (Ministério da Saúde, 2015).

3.5.4. Sistema de preços de referência

De acordo com os pontos 1 e 2 do Artigo 19º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, sempre que é concedida comparticipação a um medicamento, é verificado se este pertence a um grupo homogêneo, uma vez que os medicamentos incluídos em grupos homogêneos estão diretamente sujeitos ao sistema de preços de referência. Assim sendo, para obter um preço de referência, procede-se ao cálculo da média dos cinco PVP mais baixos em comercialização naquele momento (Ministério da Saúde, 2015).

Para medicamentos pertencentes a grupos homogêneos, de acordo com a percentagem referente ao escalão aplicado a eles, o valor da comparticipação cedida pelo estado é calculado sobre o preço de referência correspondente ao grupo no qual o medicamento está incluído. No caso do PVP do medicamento ser inferior ao preço de referência, o estado restringe-se àquele preço, como disposto no Ponto 4 do artigo 19º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho (Ministério da Saúde, 2015).

4. Lançamento “go to market”

4.1. Pré-Marketing

4.1.1. Apresentação e criação da marca

A marca é a identificação de um produto por nome, ou símbolo e serve para distinguir de outros, a partir do qual se desenvolve ações promocionais e estratégicas de entrada no mercado, objetivando a fidelização por parte do público-alvo. A proteção da mesma é garantida através do registo de patente, que é opcional, todavia aconselhável, como especificado no ponto 4.2.7. do presente documento (Instituto da Propriedade Intelectual da União Europeia, 2020).

O propósito de criação da marca é atingir um posicionamento no mercado, em que no caso da IF, minimiza ameaças futuras, como a perda da patente, o aumento da concorrência ou o aparecimento dos genéricos. Para uma marca atingir uma forte posição no mercado a nível mundial, a sua abordagem deve ser executada através da padronização, que tem como vantagem a redução de despesas comparativamente à abordagem personalizada, que deve ser utilizada quando o objetivo é nacional (Instituto da Propriedade Intelectual da União Europeia, 2020; Kvesic, 2008).

A adesão à marca por parte do público-alvo pode ser aumentada através de estratégias implementadas pela IF, imediatamente antes da entrada de genéricos, como por exemplo, conceder um maior valor ao medicamento através da melhoria dos caracteres organoléticos, ou de facilidades de administração (Kvesic, 2008).

Os líderes de opinião, *Key opinion leaders* (KOL) são, regularmente, especialistas nas suas áreas de atuação e têm um papel fundamental neste procedimento. Reúnem a capacidade de elevar a confiança da marca, devido ao seu percurso normalmente considerável e respeitável, e a habilidade para influenciar as opiniões dos colegas. Na área de IF são normalmente médicos ou farmacêuticos que manifestam o seu parecer positivo relativamente à marca por intermédio das suas pesquisas, apresentações em congressos médicos e publicações em revistas científicas ou artigos científicos. Os KOL podem ser reconhecidos internacionalmente, nacionalmente, ou apenas a nível local, num hospital ou clínica específicos (Buckwell & Fava, 2008; Gupta & Nayak, 2013; Steensma, 2017).

Quando a IF pretende colocar uma marca no mercado, deve garantir a sua apresentação aos KOL, aos médicos, farmacêuticos comunitários, farmacêuticos hospitalares, armazenistas, bem como aos restantes profissionais de saúde garantindo o sucesso do circuito do medicamento. Estas apresentações são realizadas por meios de comunicação demonstrados no ponto 4.2.1. (INFARMED, 2008; Steensma, 2017).

4.1.2. Análise externa

Existem várias ferramentas de análise de informação para suportar as decisões estratégicas, porém por razões óbvias não poderemos apresentar todas. Ficam aqui algumas das mais comuns.

A execução da análise externa de uma empresa é necessária para avaliar a sua relação com o ambiente externo, isto é, com as variáveis que não são controladas pela mesma. Este estudo prepara a empresa para a entrada de uma nova estratégia/produto no mercado, bem como para a avaliação das novas oportunidades (Shtal et al., 2018; Tanya Sammut-Bonnici, 2019).

Encontram-se disponíveis vários métodos de análise ao ambiente externo das empresas. A análise PEST é um modelo de análise muito comum, de fácil utilização, que permite às empresas a avaliação das tendências do mercado, realizar planos estratégicos a longo prazo e ainda apresenta algumas vantagens relativamente a outros métodos de análise, entre elas a atualização anual de dados. A sigla PEST divide-se em 4 fatores ambientais demonstrados na tabela 5 (HO, 2014; Shtal et al., 2018; Tanya Sammut-Bonnici, 2019).

Tabela 5 - Exemplos dos fatores da análise PEST (HO, 2014; Shtal et al., 2018; Tanya Sammut-Bonnici, 2019).

Fatores	Exemplos
Políticos (P)	Legislação local e internacional; Política fiscal; Grupos de Lobby e pressão; Incentivos nacionais para empresas; Política governamental de apoios a setores específicos;

Económicos (E)	Economia local e internacional; Tendências e inflação; Sazonalidade dos ciclos económicos; Acesso ao mercado e canal de distribuição; PIB;
Sociais (S)	Demografia; Modelos de comportamento; Estilo de vida; Cultura;
Tecnológicos (T)	Novos canais de distribuição; Efeito da tecnologia do produto; Infraestruturas tecnológicas;

4.1.3. Análise interna da empresa

Quando se pretende implementar uma nova estratégia, deve-se proceder a uma análise interna da empresa, onde são analisados fatores fundamentais. Dentro dos vários modelos de análise, apresenta-se aqui a análise SWOT e a análise MCKinsey 7S.

4.1.3.1. Análise SWOT

O método da análise SWOT apresenta vantagem quando comparado com outros métodos, pois permite à empresa realizar simultaneamente uma análise interna e externa. A análise interna considera os pontos fortes e fracos, tendo em conta os recursos tangíveis, intangíveis e a capacidade de os utilizar ativamente, enquanto que a análise externa é uma apreciação mais futurista que visa identificar as oportunidades e ameaças que surgem do ambiente externo. A matriz SWOT é constituída por 4 quadrantes como demonstrados na figura 9 (Sammut-Bonnici & Galea, 2015; Shtal et al., 2018).

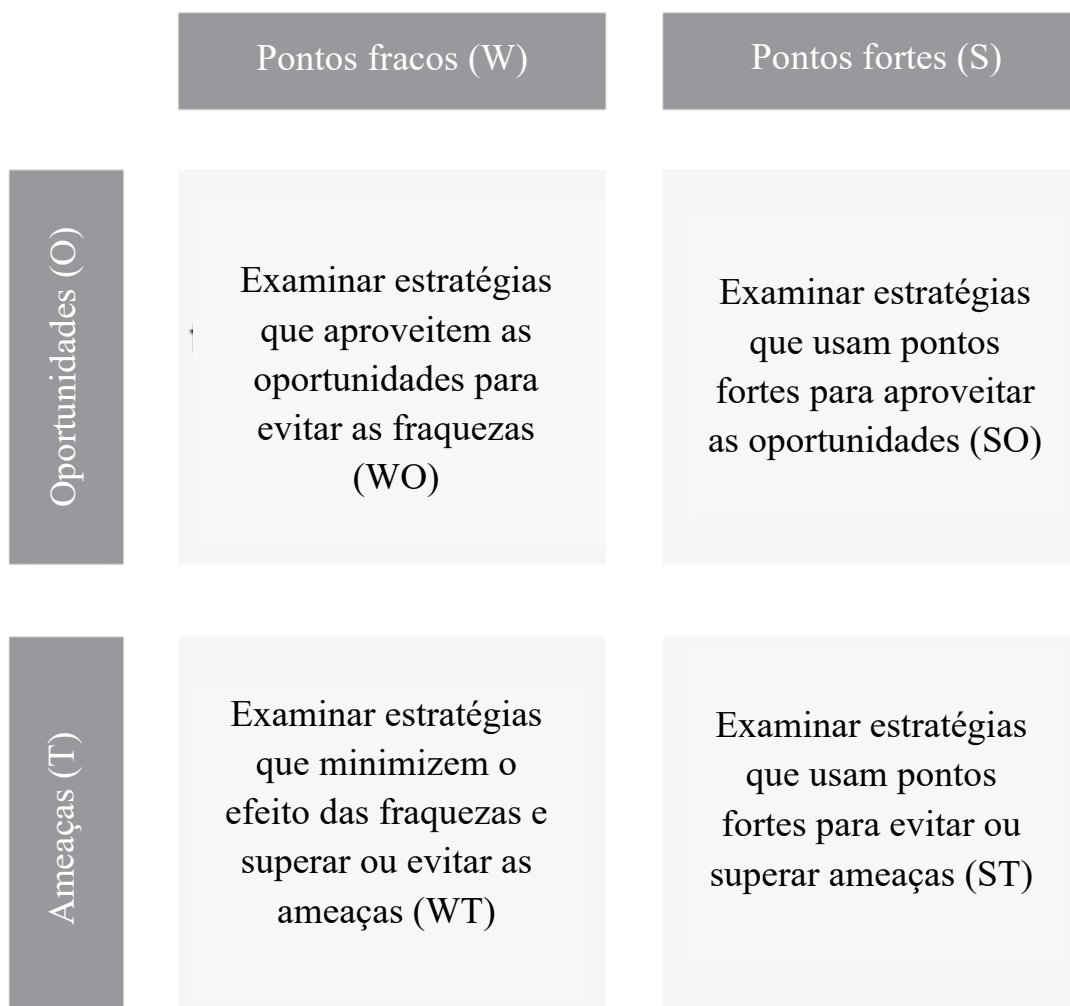


Figura 9 - Matriz da análise SWOT adaptado de (Sammut-Bonnici & Galea, 2015)

É visível a interseção do ambiente externo com o ambiente interno em todos os quadrantes. No primeiro quadrante, WO, são avaliadas estratégias que utilizem as oportunidades externas para afastar as fraquezas internas. No segundo quadrante, SO, os pontos fortes são utilizados estrategicamente para beneficiar as oportunidades. No terceiro quadrante, WT, são analisadas estratégias que minorizem os pontos fracos e vençam as ameaças. No quarto quadrante, os pontos fortes são utilizados estrategicamente para ultrapassar as ameaças (Sammut-Bonnici & Galea, 2015).

4.1.3.2. Análise McKinsey 7S

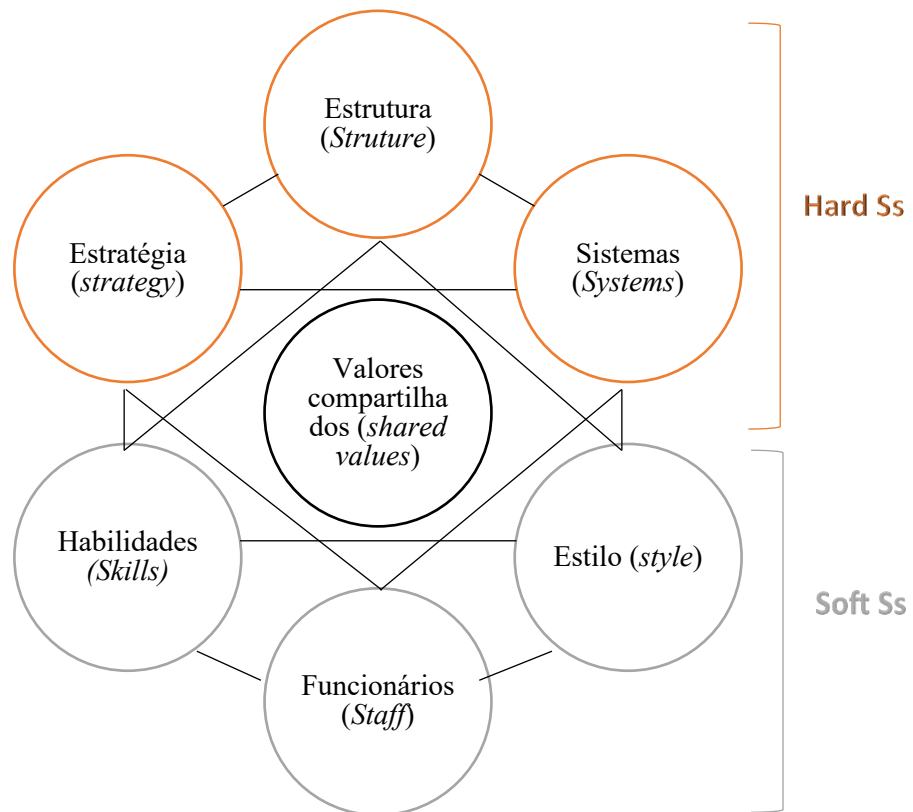


Figura 10 - Modelo McKinsey 7S divididos em "soft Ss" e "Hard Ss" adaptado de (Ravanfar, 2015)

Neste modelo as áreas são divididas em “Hard Ss” e “Soft Ss”, as mais difíceis e fáceis de definir, respetivamente. As áreas “hard Ss” correspondem à estrutura (*Struture*), estratégia (*Strategy*) e sistemas (*Systems*), e as áreas “soft Ss” aos funcionários (*Staff*), habilidades (*skills*) e o estilo (*style*), seguidamente especificados (Ravanfar, 2015).

4.1.3.2.1. Hard Ss

4.1.3.2.1.1. Estratégia

A estratégia da empresa é uma das áreas que tem de ser bem definida, quando se efetua a análise interna da empresa. Uma estratégia com resultados positivos, nomeadamente, o alcance da vantagem competitiva no mercado, necessita de ser idealizada com enfoque nos resultados a longo prazo, e de estar interligada com a missão e os valores da empresa (Ravanfar, 2015; Spaho, 2014).

Kenan Spaho foi mais longe e apresentou no *8th International Scientific Conference on Economic and Social Development and 4th Eastern European ESD Conference: Building Resilient Economy* três estratégias diferentes que podem ser aplicadas por uma empresa no lançamento de um produto: a estratégia da liderança de custos em que aplica os custos mais baixos do mercado, garantindo uma maior quota de mercado e uma vantagem competitiva, em seguida a estratégia da diferenciação posicionando a empresa no mesmo mercado mas com características únicas, ou em última opção uma estratégia que une as duas anteriores (Spaho, 2014).

4.1.3.2.1.2. Estrutura

A estrutura da empresa é como o nome indica a sua apresentação estrutural. Engloba a distribuição de funcionários pelos diversos departamentos e respetivos responsáveis, a organização de serviços disponibilizados, e do líder, que tem uma ação fundamental na estrutura da empresa. É o ponto mais suscetível a sofrer alterações (Ravanfar, 2015; Spaho, 2014).

4.1.3.2.1.3. Sistemas

Os sistemas são o planeamento e controlo do modo de atuação institucional da empresa. Estabelecem a forma como os negócios são realizados, a logística diária, bem como os métodos e processos protocolares, orçamentos e recursos (Ravanfar, 2015; Spaho, 2014).

4.1.3.2.2. Soft Ss

4.1.3.2.2.1. Funcionários

Esta área de análise, avalia a necessidade de recrutamento de novos funcionários, bem como o modo de recrutamento e inclusão dos mesmos por parte da empresa e do seu pessoal. Abrange também a forma como a empresa providencia formações, motivações, recompensas e o desenvolvimento pessoal e profissional dos respetivos funcionários (Ravanfar, 2015; Spaho, 2014).

4.1.3.2.2.2. Estilo

A análise do estilo de uma empresa, é a avaliação da imagem de gestão da empresa, efetuada através do balanço das suas interações com parceiros, concorrência, intra e interpessoais, e com os clientes (Ravanfar, 2015; Spaho, 2014).

4.1.3.2.2.3. Recursos

Os recursos de uma empresa são avaliados em qualidade e quantidade, as competências dos seus funcionários, os processos protocolares, a capacidade tecnológica, eficiência da organização comercial e tudo o que garanta o êxito. Durante a avaliação desta área, e pela análise interna da empresa, é possível verificar e concluir se é proveitoso definir uma nova estratégia ou estrutura para as suas necessidades (Ravanfar, 2015; Spaho, 2014).

4.1.3.2.3. Valores organizacionais

Os valores organizacionais são o alicerce da organização da empresa, incluem a referência aos comportamentos e bons costumes dos funcionários e ao modo de atuação nos negócios, ou seja, a base da empresa (Ravanfar, 2015; Spaho, 2014).

4.1.4. Análise dos principais *players* do mercado

De acordo com o relatório *Global Glaucoma Therapeutics Market* de 2020, os principais *players* do mercado mundial de glaucoma, representados na figura 11, correspondem maioritariamente a empresas dos Estados Unidos da América (EUA), tais como a Merck & Co., Inc., Baush and Lomb Incorporated, Pfizer, Inc., Aerie Pharmaceuticals, Inotek Pharmaceuticals, confirmando os resultados da análise geográfica do mesmo relatório, que definem a América do Norte como a região de domínio do mercado. A Europa contém duas das oito principais empresas intervenientes, a Novartis AG, na suíça e a Allergan plc, na Irlanda. A Ásia está representada pela empresa Teva Pharmaceuticals Industry, em Israel, com destaque num forte crescimento

de mercado devido ao aumento de esperança média de vida da China e do Japão (Fortune Business Insights, 2020a, 2020c).



Figura 11 - Principais *players* do mercado mundial do glaucoma adaptado de (Fortune Business Insights, 2020b)

A avaliação deste segmento do mercado permite às empresas conferir quais os seus principais concorrentes, e possibilita a aplicação de estratégias para aquisição ou fusão das mesmas, com o objetivo de atingir um melhor posicionamento no mercado. A título de exemplo, em Maio de 2020, ocorreu a aquisição da Allergan plc por parte da AbbVie Inc, com a perspetiva de consolidar a sua posição de liderança no mercado mundial do glaucoma (Fortune Business Insights, 2020c).

A posição de mercado das empresas é consequente dos medicamentos que são disponibilizados pelas mesmas. Em 2019 a maior QM apresentou o valor percentual de 40,32% que remetia à CFT dos análogos das prostaglandinas, vantagem alcançada em função de melhores resultados de efetividade e segurança comparativamente aos restantes fármacos, seguidos do tratamento com medicamentos combinados, verificável pela análise da figura 12 (Fortune Business Insights, 2020c).

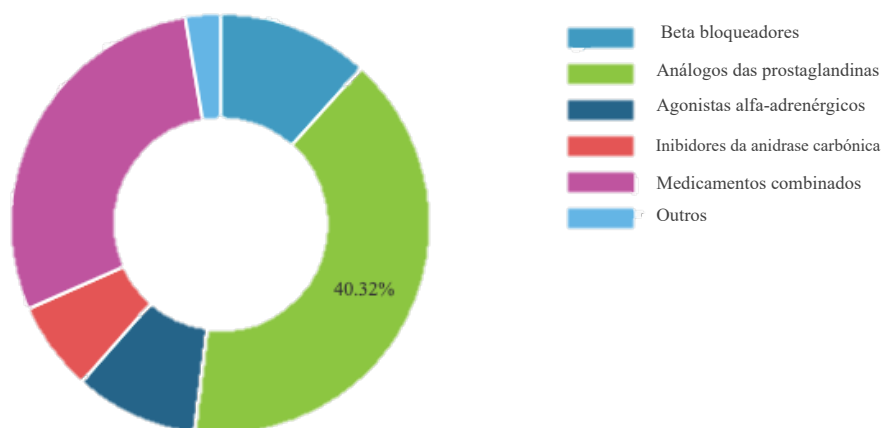


Figura 12 – QM mundial da terapêutica do glaucoma, por CFT em 2019 adaptado de (Fortune Business Insights, 2020a)

O mercado do glaucoma em Portugal, por CFT de fármacos comercializados em 2020 e utilizados em primeira e segunda linha, de acordo com as diretrizes da EGS, está demonstrado na tabela 6, especificado por CFT, princípio ativo, nome comercial e titular de AIM., realizada através da pesquisa na base de dados de medicamentos de uso humano, denominada INFOMED.

Tabela 6 - Medicamentos usados no tratamento do glaucoma comercializados em Portugal

CFT	Fármaco comercializado em Portugal	Nome	Titular de AIM
Análogos das prostaglandinas	Latanoprost 0,05 mg/ml	Enicil MG	Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos, S.A.
		Enicilfree	Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos, S.A.
		Latanoprost Aurovitas MG	Generis Farmacêutica, S.A.
		Latanoprost Ciclum MG	Ciclum Farma Unipessoal, Lda.
		Monoprost	Laboratoires Théa
		Xalatan	Laboratórios Pfizer, Lda.
	Bimatoprost 0.1 mg/ml	Lumigan	Allergan Pharmaceutical Ireland
	Bimatoprost 0.3 mg/ml	Lumigan	Allergan Pharmaceutical Ireland
	Tafluprost 15 µg/ml	Saflutan	Santen Oy
	Travoprost 0.04 mg/ml	Travatan	Novartis Europharm, Ltd.
Travoprost Ciclum		Ciclum Farma Unipessoal, Lda.	

	Travoprost 0.03 mg/ml	Visotan	Lusomedicamenta – Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A.
Beta- bloqueadores	Timolol 2,5 mg/ml	Timabak	Laboratoires Théa
		Timoglau	Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos, S.A.
		Timoptol	Santen Oy
	Timolol 5 mg/ml	Timabak	Laboratoires Théa
		Timoglau	Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos, S.A.
		Timoptol	Santen Oy
		Timolen Forte	DAVI II – Farmacêutica, S.A.
	Timolol 0.4 mg/0.4 g	Timogel	Laboratoires Théa
	Carteolol 10 mg/ml	Physioglau 1%	Baush & Lomb, S.A.
	Carteolol 20 mg/ml	Physioglau 2%	Baush & Lomb, S.A.
		Physioglau 2% Unidoses	Baush & Lomb, S.A.
	Betaxolol 5 mg/ml	Bertocil	Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos, S.A.
		Betoptic	Novartis Farma – Produtos Farmacêuticos, S.A.
Inibidores da anidrase carbónica	Brinzolamida 10 mg/ml	Azopt	Novartis Europharm Limited
		Dorcil	Laboratório Edol – Produtos

	Dorzolamida 20 mg/ml		Farmacêuticos, S.A.
		Dorzolamida Aurovitas MG	Generis Farmacêutica, S.A.
		Dorzolamida Mylan MG	Mylan, Lda.
		Trusopt	Santen Oy
	Acetozolamida 250 mg	Carbinib	Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos, S.A.
Agonistas adrenérgicos	Apraclonidina 5 mg/ml e 2,5 mg/0,25 ml	lopidine	Novartis Farma- Produtos farmaceuticos, S.A.
		Aphagan	Allergan, S.A.U.
	Brimonidina 2 mg/ml	Bglau MG	Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos, S.A.
		Brimonidina Bluepharma	Bluepharma Genéricos – Comércio de medicamentos
		Brimonidina Mylan MG	Mylan, Lda.
	Brimonidina 0,7 mg/0.35 ml	Bglau MG	Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos, S.A.
	Clonidina 0,25 mg/ml	Edolglau	Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos, S.A.
Combinações de medicamentos tópicos para baixar a PIO	Bimatoprost 0,3 mg/ml + Timolol 5 mg/ml	Ganfort	Allergan Pharmaceuticals Ireland
		Enicil Duo MG	Laboratório Edol – Produtos

	Latanoprost 0.05 mg/ml + Timolol 5 mg/ml		Farmacêuticos, S.A.
		Latanoprost + timolol Mylan MG	Mylan, Lda.
		Xalacom	Laboratórios Pfizer, Lda.
	Travoprost 0.04 mg/ml + Timolol 5 mg/ml	DuoTrav	Novartis Europharm Limited
	Brimonidina 2 mg/ml+ Timolol 5 mg/ml	Combigan	Allergan Pharmaceuticals Ireland
	Dorzolamida 20 mg/ml + Timolol 5 mg/ml	Duokopt	Laboratoires Théa
		Cosopt	Santen Oy
		Protizol MG	Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos, S.A.
		Timolol + Dorzolamida Aurovitas MG	Generis Farmacêutica, S.A.
		Zycopt	Lusomedicamenta – Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A.

Em conformidade com a análise da tabela 6, estão representados na tabela 7 os *players* do mercado nacional do glaucoma, especificando a quantidade de medicamentos de marca, genéricos e combinados. No total das treze empresas apenas cinco pertencem aos principais *players* do mercado mundial (Fortune Business Insights, 2020c).

Tabela 7 - *Players* do mercado português do glaucoma

Empresas que atuam no mercado português do glaucoma	Número de medicamentos comercializados em Portugal		
	Marcas	Genéricos	Combinados
Generis Farmacêutica, S.A.		2	1

Empresas Portuguesas	Bluepharma Genéricos - comércio de medicamentos	1		
	DAVI II - Farmacêutica	1		
	Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos, S.A.	7	5	
	Ciclum Farma Unipessoal, Lda	1	1	
	Lusomedicamenta – Sociedade técnica farmacêutica, S.A.	2		
	Mylan		2	1
Empresas Internacionais	Novartis AG	5		
	Allergan Pharmaceuticals Ireland	5		
	Laboratoires Théa	5		
	Santen Oy	5		
	Pfizer, Lda	2		
	Baush & Lomb, S.A	3		

Os beta-bloqueadores e os análogos das prostaglandinas são as CFT mais comercializadas em Portugal a respeito do tratamento em monoterapia. O latanoprost, a dorzolamida e a brimodina são os únicos princípios ativos comercializados em medicamentos genéricos. Os tratamentos com terapia combinada disponíveis em Portugal são combinações entre beta-bloqueadores (timolol) com inibidores da anidrase carbónica (brimonidina e dorzolamina) ou entre beta-bloqueadores (timolol) e análogos das prostaglandinas (bimatoprost, latanoprost, tavoprost). Encontram-se ambos no mercado através de medicamentos de marca e genéricos.

4.1.5. Análise da distribuição

A distribuição de medicamentos contém diversos intervenientes, nomeadamente a IF, os armazéns de medicamentos, os hospitais, as farmácias comunitárias, e locais de venda de MNSRM autorizados. Na tabela 8 é possível observar que a rede de distribuição de medicamentos em Portugal cresceu nos últimos anos, muito devido à evolução acentuada do número de locais de venda de MNSRM, que por exemplo entre 2010 e 2018 aumentou em 409 novos locais (APIFARMA, 2018; Ministério da Saúde, 2005).

Tabela 8 - Empresas farmacêuticas, armazenistas e farmácias adaptado de (APIFARMA, 2018)

Ano	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Empresas Farmacêuticas	130	130	122	121	123	122	120	119	109
Farmácias	2 768	2 900	2 910	2 892	2 889	2 892	2892	2923	2 923
Postos Farmacêuticos	170	174	186	183	196	192	193	193	196
Locais de venda de MNSRM	915	926	950	952	1 010	1 134	1 221	1 242	1 324
Armazéns de medicamentos	402	406	409	409	443	380	479	499	532

No entanto, apenas têm autorização de comercialização de MNSRM, com exceção dos que são compartilhados pelo estado. Quando o medicamento comercializado é indicado para o tratamento do glaucoma, e sendo este um MSRSM compartilhado pelo estado no escalão A, os locais autorizados de venda MNSRM estão excluídos do seu canal de distribuição (APIFARMA, 2018; Ministério da Saúde, 2005).

O canal de distribuição de medicamentos indicados para glaucoma está representado na figura 13, e envolve todos os intervenientes da distribuição de medicamentos exceto os locais autorizados de venda MNSRM (Cordeiro, 2014; Ministério da Saúde, 2005).

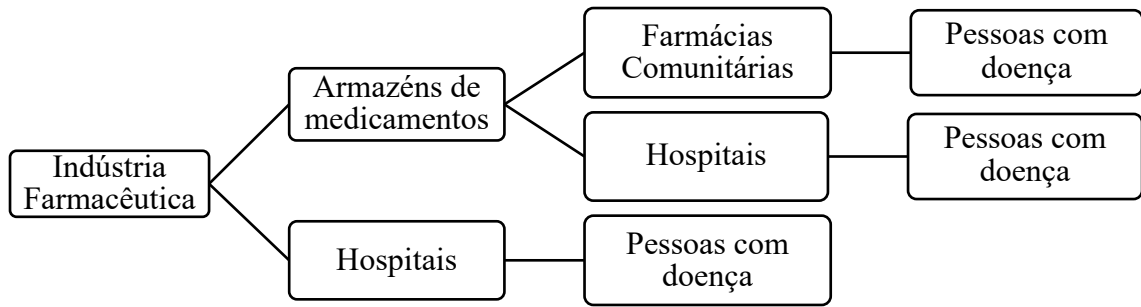


Figura 13 - Rede de distribuição de MSRMs em Portugal

Os armazéns de medicamentos são o principal interveniente da distribuição farmacêutica, o que os define como o principal cliente da IF e o principal fornecedor das farmácias comunitárias e hospitais. Em Portugal o mercado da distribuição farmacêutica é liderado por 6 empresas apresentadas a seguir por ordem decrescente da quota de mercado (QM):

- a) Alliance Healthcare, S.A. (26% da QM)
- b) OCP Portugal – Produtos Farmacêuticos (22% da QM)
- c) Cooprofar – Cooperativa dos proprietários de Farmácia (13,4% da QM)
- d) Plural – Cooperativa Farmacêutica, CRL (9,2% da QM)
- e) Botelho & Rodrigues, LDA (8,4% da QM)
- f) UDIFAR II – Distribuição Farmacêutica, S.A. (7.1% da QM)
- g) Empifarma (5% da QM)

Estas empresas detêm cerca de 91,1% da QM, sendo as principais empresas da rede de distribuição de medicamentos nacional. Existe uma larga semelhança entre Portugal e a Europa em matéria de distribuição farmacêutica, sendo os armazéns de medicamentos detentores de 74% da comercialização de medicamentos na Europa, como demonstrado na figura 14 (Consumer Guidance Institute Portugal, 2020; Cordeiro, 2014).

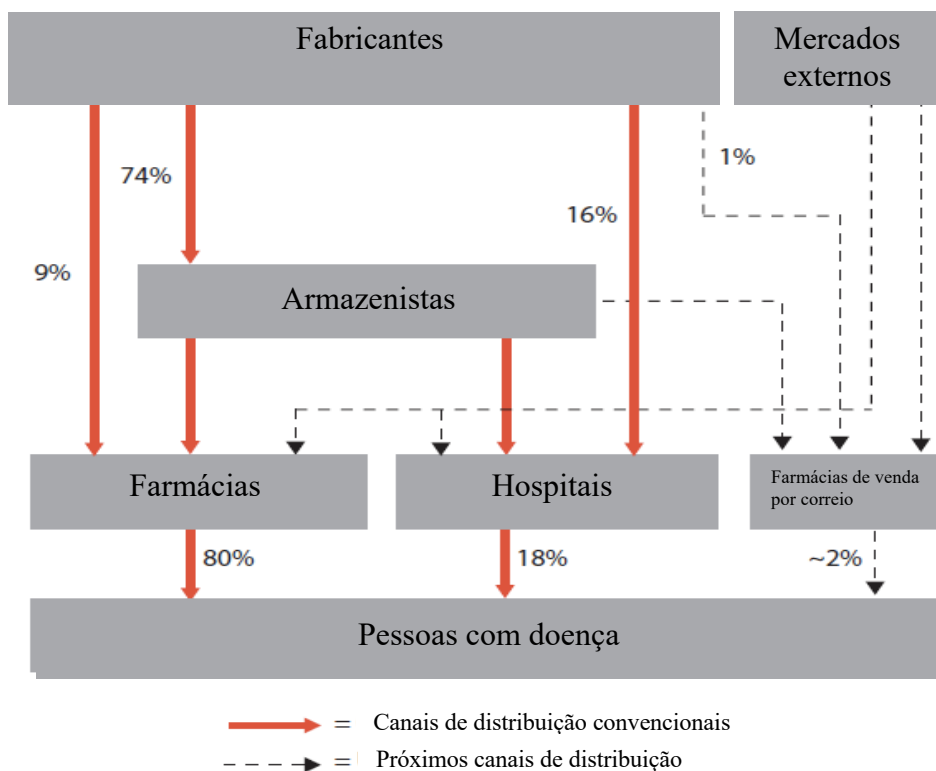


Figura 14 - Circuito do medicamento na Europa adaptado de (Walter, Dragosits, & Said, 2012)

Porém, como indicado na figura 14, a IF comercializa também medicamentos, diretamente com os hospitais e farmácias, ao contrário do que acontecia anteriormente. De acordo com a figura 14, na Europa cerca de 9% dos medicamentos são diretamente entregues às farmácias e 16% aos hospitais, o que outrora era uma ideia futurista da IF mas, que atualmente é uma realidade bem presente (Cordeiro, 2014).

Neste sentido, e uma vez que as farmácias e os hospitais são potenciais elementos do canal de distribuição de medicamentos com indicação para o glaucoma, é necessário o entendimento da dimensão deste mercado. Assim sendo, em Portugal, existem 2923 farmácias comunitárias e 230 Hospitais públicos e privados (APIFARMA, 2018; PORDATA, 2018a).

4.1.6. Estudos de mercado

Segundo a *American Marketing Association* (AMA), um estudo de mercado é definido como “*a função que liga consumidor, cliente e público ao comerciante por meio de informação - informação utilizada para identificar e definir problemas e oportunidades de Marketing*” (Instituto de Marketing Research, 2020).

Os diferentes tipos de pesquisa elaborados ao longo de um estudo de mercado, podem ser efetuados pela própria empresa ou por um serviço de *outsourcing*. Em concordância com o Instituto de *Marketing Research*, um estudo de mercado envolve dez variedades de pesquisa em diferentes áreas, como demonstrado na figura 15.

Apesar de diferenciadas entre si, as informações obtidas pelas pesquisas devem ser cruzadas, de modo a reunir mais e melhor informação, o que torna o estudo de mercado mais completo, este que é essencial ao lançamento de um produto (Instituto de Marketing Research, 2020).

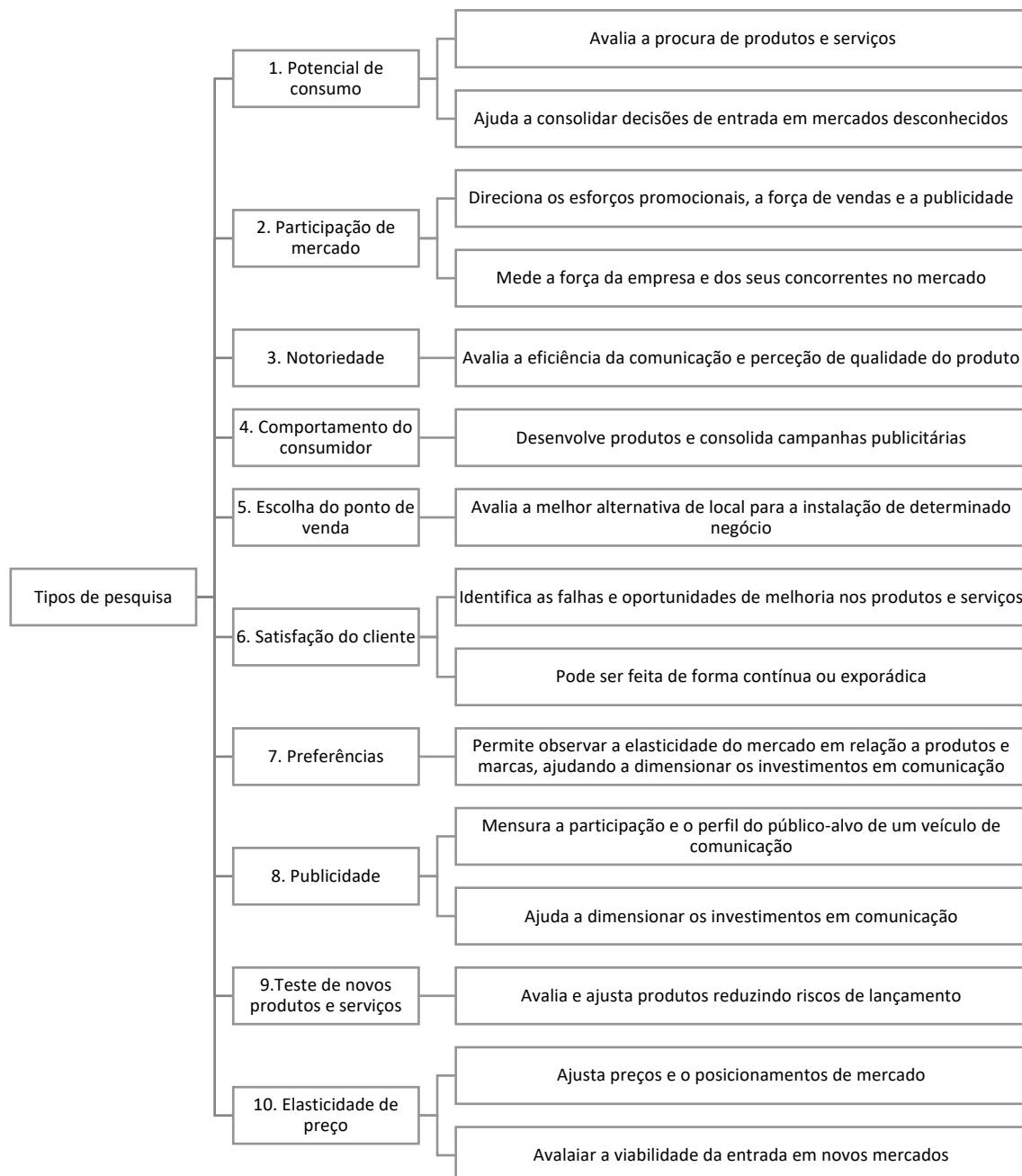


Figura 15 - Tipos de pesquisa realizados num estudo de mercado, adaptado de (Instituto de Marketing Research, 2020).

Segundo (Content, 2020), posteriormente à análise e discussão dos resultados do estudo de mercado, decorre a realização de estratégias com a informação das falhas, e avaliação das oportunidades atuais do mercado. Para o conhecimento destas informações, é necessário definir como aspetos principais de análise de um estudo de mercado: as dificuldades de entrada no mercado, a concorrência, o público-alvo, a segmentação, e a legislação.

A realização de estudos de mercado na IF apresenta benefícios quando realizado por um serviço de *outsourcing* (Boulaksil & Fransoo, 2010). Um estudo de mercado no lançamento de um medicamento para o tratamento do glaucoma, tem como público-alvo os oftalmologistas, essenciais às vendas. É importante avaliação das suas práticas de prescrição, nomeadamente a frequência de prescrição de determinados produtos e marcas, bem como a sua receção e reação a um novo princípio ativo, e a sua abordagem perante um novo diagnóstico. A legislação aplicável corresponde à de MSRM, e a concorrência aos principais laboratórios intervenientes do mercado.

4.1.7. Controlo e monitorização de vendas

O sucesso das vendas não depende exclusivamente da equipa de vendas. Advém de um conjunto de fatores, a monitorização e controlo das mesmas com a devida periodicidade resulta na prosperidade da empresa no mercado. A sua presença no mercado competitivo exige o investimento e atualização em novas tecnologias de vendas, de forma a garantir o objetivo principal de qualquer empresa, uma vantagem competitiva (Bush, Bush, & Orr, 2010).

A IF utiliza múltiplas estratégias de força de vendas, descritas no ponto 4.2.4. Após o lançamento de um medicamento, a empresa que o comercializa efetua o controlo e monitorização de vendas através de relatórios realizados pelos vendedores, bem como a avaliação e aplicação de planos de correção dos mesmos por parte dos responsáveis (Pinheiro, 2013). Em Portugal, existem empresas que realizam auditorias ou relatórios de vendas, possibilitando às empresas farmacêuticas que atuam no mercado português, a requisição desses relatórios ou auditorias, com o objetivo de controlar e monitorizar as suas vendas, bem como tomar conhecimento do mercado atual (Health market research, 2020; IQVIA, 2020).

A IQVIA é uma empresa portuguesa que apresenta estudos acerca das novas tendências, e inovações tecnológicas de medicamentos, colocando os mesmos disponíveis

aos *stakeholders* da área do medicamento. A *Health Market Research* trata-se de uma empresa semelhante, que atua igualmente na área da prestação de serviços de consultoria especializada para o setor da saúde. Ambas são viáveis para a realização do controlo e monitorização de vendas de uma empresa que atua no mercado nacional ou mundial do glaucoma, uma vez que a solicitação de relatórios e auditorias é uma técnica fiável (Health market research, 2020; IQVIA, 2020).

4.2. Lançamento

4.2.1. Estratégia de comunicação

A estratégia de comunicação optada pelas empresas farmacêuticas está subordinada à legislação aplicada nos países que pretendem comercializar o medicamento (Aroso, 2009). A legislação acerca da publicidade de MSRM em Portugal, encontra-se descrita no ponto 5.2.4., que especifica a proibição da mesma ao público geral, e a autoriza apenas para profissionais de saúde (INFARMED, 2017). Deste modo, as estratégias a adotar diante do mercado português de um MSRM, como é o caso dos medicamentos para o tratamento do glaucoma, excluem os anúncios televisivos, de rádio, de internet, e focam-se apenas em métodos de comunicação voltados para os profissionais de saúde (Aroso, 2009; INFARMED, 2017).

A estratégia de comunicação mais utilizada em Portugal continua a ser a tradicional visita médica do DIM, como referido no ponto 5.2.5., contudo recentemente têm sido praticadas estratégias multidirecionais, envolvendo mais profissionais, tais como administradores hospitalares, armazenistas, farmacêuticos, governo, grupos de pessoas com doença e sociedades médicas, embora o alvo principal continue a ser os médicos. Além da prática mais utilizada existem outras, nomeadamente, os congressos médicos nacionais ou internacionais, os simpósios, a entrega de amostras, de brindes de marca, entre outras ações promocionais, como as mais recentes mesas redondas e reuniões com os KOL (Aroso, 2009; Steensma, 2017).

As táticas de comunicação da IF, estão igualmente sujeitas a legislação e o cumprimento desta é fiscalizada pelo INFARMED. Os congressos médicos, simpósios, amostras, brindes de marca, entre outras ações, estão sujeitas a legislação individual entre si (APIFARMA, 2017).

A presença de profissionais de saúde nos congressos médicos é regulada e definida pelo ministro da saúde. É permitido pelos Artigos 160º e 161º do Decreto-Lei n.º 176/2006, que a entidade organizadora encargue os custos de acolhimento dos participantes e estes englobem apenas a inscrição, deslocação e estadia dos profissionais de saúde participantes, não excedendo o período compreendido entre o dia anterior e o dia seguinte ao evento (Diário da República, 2017a).

Os simpósios são utilizados como forma de publicitar os MSRM aos profissionais de saúde, e nesse âmbito tudo o que é relativo a essa ação tem de ser guardado sob a forma de documento, posteriormente arquivado no documento publicitário, no período mínimo de 5 anos. Este documento garante à entidade reguladora o acesso à informação da documentação dos participantes e dos custos envolvidos, sendo que a IF pode apenas suportar os custos de acolhimento, como referido no ponto anterior e tal como acontece nos congressos médicos. Os trabalhos ou relatórios resultantes do simpósio posteriormente publicados, os patrocinadores/organizadores abrangidos por lei, o programa do evento, o mapa das despesas e receitas e documentos respetivos, e uma cópia das comunicações científicas estão também presentes no documento publicitário (Diário da República, 2017a).

As amostras como meio de publicidade de medicamentos regem-se pelas regras da publicidade dos mesmos, pelo que só podem ser cedidas a profissionais de saúde habilitados a prescrever, durante um período máximo de 2 anos após o início da sua comercialização. Obedecem a uma série de regras, tais como, só podem ser entregues se solicitadas pelo profissional de saúde num documento devidamente identificado e datado, têm que conter a menção de “venda proibida” ou “amostra gratuita” ou outras semelhantes, e têm que estar disponíveis na forma mais pequena comercializada, acompanhadas do RCM. (Diário da República, 2017a).

Quando a empresa realiza publicidade através de amostras tem que apresentar um sistema de controlo e de responsabilização também com o período mínimo de 5 anos, que disponibiliza toda a documentação e informação à entidade reguladora ao longo desse período (Diário da República, 2017a).

O efeito positivo da cedência de amostras grátis do medicamento com a prescrição dos médicos é notório, visto que, de acordo com alguns estudos, o número de prescrições aumentou com o aumento o número de amostras disponibilizadas (Handa, Vohra, & Srivastava, 2013).

Os brindes de marca disponibilizados pela empresa farmacêutica, são considerados ofertas promocionais pelo código deontológico da APIFARMA e apenas podem conter o nome e logótipo da empresa, o nome da marca e opcionalmente a DCI (APIFARMA, 2017).

4.2.2. Farmacovigilância

A farmacovigilância é “a ciência e atividades relacionadas à deteção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas e outros problemas relacionados com a medicina” (European Medicines Agency, 2015).

Quando um medicamento está a ser desenvolvido, a farmacovigilância é verificada nos ensaios clínicos, pela relação risco-benefício concluída com base numa amostra populacional reduzida, mas suficiente para a sua realização e aprovação de AIM. Após a obtenção de AIM é exposto a uma amostra populacional superior e a relação risco-benefício pode sofrer alterações devido à ocorrência de RAMs que não foram detetadas nos ensaios clínicos, razão pela qual as entidades reguladoras sentiram a necessidade de desenvolver legislação sobre esta temática (European Medicines Agency, 2015).

Atualmente a validade de AIM tem o período de 5 anos, tal como referido no capítulo 3.1., e após a primeira renovação esta vigora por tempo indeterminado. No entanto, a farmacovigilância pode sofrer alterações, e é o único fator pelo qual o medicamento pode ficar sujeito a mais uma renovação (Estatuto do medicamento, 2006; European Medicines Agency, 2015).

A farmacovigilância está presente ao longo do ciclo de vida do medicamento, desde a pesquisa e desenvolvimento até à pós-AIM, em diferentes áreas como demonstrado na figura 16.

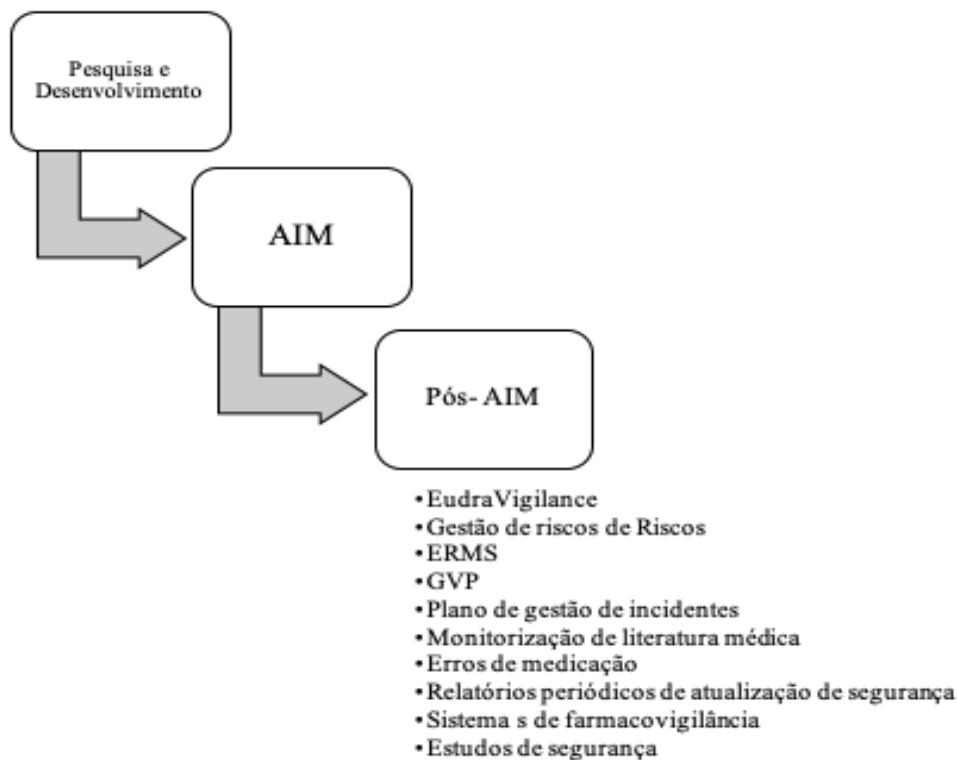


Figura 16 - Farmacovigilância ao longo do ciclo de vida do medicamento (European Medicines Agency, 2016b)

A criação do Sistema de farmacovigilância ocorreu no ano 1992, quando a matéria coberta pela legislação da farmacovigilância se tornou significativa e defendia principalmente o acompanhamento da segurança do medicamento (Herdeiro, Ferreira, Ribeiro-Vaz, Junqueira Polónia, & Costa-Pereira, 2012). Atualmente é composto estruturalmente por unidades de farmacovigilância, profissionais de saúde, serviços de saúde e pessoas com doença (Estatuto do medicamento, 2006).

O INFARMED, I.P. realiza duas vezes por ano uma auditoria ao sistema de farmacovigilância e remete os resultados à Agência Europeia do Medicamento. Ambos desenvolveram, em conjunto com as entidades reguladoras de todos os Estados- Membros da EU, uma plataforma eletrónica que se encontra disponível para notificação de suspeitas de RAM, acessível por profissionais de saúde e pessoas com doença. Em Portugal, o INFARMED, I.P. regista todas as suspeitas de RAM enviadas, e procede à sua publicação na base de dados EudraVigilance, tal como o titular de AIM, no período de 15 dias caso seja uma RAM grave, ou no período de 90 dias quando se trata de uma RAM não grave. Esta base de dados europeia transmite informação de todas as suspeitas de RAM ocorridas

na UE, permitindo à Agência Europeia do Medicamento, assim como a todos os estados membros, o acesso e permuta de informação (Estatuto do medicamento, 2006).

Cada medicamento dispõe de um dossiê principal do sistema de farmacovigilância, onde se encontram todos os documentos relativos à farmacovigilância do mesmo. Quando há suspeitas ao nível da segurança do medicamento, este dossiê é solicitado pelo INFARMED, I.P., e o titular de AIM dispõe do prazo de 7 dias para facultar uma cópia à entidade reguladora (Estatuto do medicamento, 2006).

Antes e após a atribuição de AIM são realizados relatórios periódicos de segurança por parte do titular de AIM, constituídos por um resumo de dados relevantes para a avaliação do risco-benefício, estudos, e correções aplicadas. Os prazos estabelecidos para a entrega estão estipulados pelo INFARMED, I.P. e são, nos primeiros dois anos de comercialização, entregues de 6 em 6 meses, nos dois anos seguintes são entregues anualmente, e a partir dos quatro anos de comercialização são entregues trienalmente. Através dos relatórios periódicos de segurança, o INFARMED, I.P. avalia a ocorrência de alterações na relação risco-benefício e a eventualidade de novos riscos (Estatuto do medicamento, 2006).

4.2.3. *Marketing mix*

Existem ferramentas de *marketing* fundamentais para o posicionamento das empresas no mercado, que têm de ser decididas antes do lançamento do produto. O conjunto dessas ferramentas é designado *marketing mix*, e apresenta como principal objetivo tornar o desenvolvimento de *marketing* simples, geralmente sobre bens tangíveis, com a simplicidade e clareza, que garantam o sucesso. (Khan, 2014; Singh, 2012).

Os instrumentos utilizados no planeamento de *marketing mix* são considerados variáveis que as empresas utilizam para formular decisões estratégicas, de forma a garantir uma vantagem competitiva e que são definidas de acordo com o modelo dos 4P's: Produto (*Product*), preço (*price*), promoção (*promotion*) e distribuição (*placement*), elementos essenciais para uma estratégia de *marketing mix* (Khan, 2014; Singh, 2012).

O produto pode ser um bem tangível, como um medicamento, ou intangível como um serviço, é algo que os consumidores estão dispostos a obter, em troca de um preço, para satisfazer uma necessidade ou desejo e é o elemento fundamental para o ponto de partida do *marketing*. A aquisição de um bem tangível por parte dos consumidores deve-se a um conjunto de avaliações, antes da decisão final de compra, tais como o design, a inovação

tecnológica, o valor, a conveniência, a qualidade, a marca, e as garantias do produto. A utilidade é também uma decisão, a mais essencial para a vantagem competitiva, visto que se um produto apresentar uma maior utilidade comparativamente aos mesmos tipos de produto disponíveis no mercado, aumenta a seu êxito e portanto a sua procura (Singh, 2012).

O preço é “*a quantia em dinheiro cobrada por um produto ou serviço ou os valores totais que os consumidores trocam pelos benefícios de ter ou usar o produto ou serviço*” e pode ser único ou variável de acordo com a política pela qual o produto é regulado. É considerado um fator determinante na escolha e satisfação dos consumidores sobre um produto. O preço variável é consequente de diversas variantes, como o custo do produto, os custos de publicidade, os custos de distribuição, a estratégia e processo de *marketing*, a concorrência, e sendo definido com base nestas, e pode variar com as alterações das mesmas. No modelo dos 4P’s do *marketing mix* esta é a única variável que depende dos restantes 3P’s.

São apresentadas algumas estratégias que podem ser utilizadas pelas empresas quanto à sua decisão relativamente aos preços, nomeadamente, desnatação, preço de penetração, preço psicológico, *cost-plus*, líder de perda, entre outras. Outras estratégias como preços baseados em custos, onde não há comparação com a concorrência, preços de ponto de equilíbrio, em que o principal interesse é recuperar os custos, preços baseados na competição, no qual o preço é definido de acordo com a concorrência e preço com base no valor do cliente podem ser adotadas. No entanto, está presente para as empresas que um preço baixo pode degradar a imagem do produto e originar uma guerra de preços. Os preços dos medicamentos são definidos após a obtenção de AIM, por cada Estado-membro. Em Portugal, compete ao INFARMED, I.P. a atribuição dos preços de medicamentos, de acordo com a legislação em vigor, o Decreto-Lei 97/2015, de 1 de junho (Khan, 2014; Ministério da Saúde, 2015; Singh, 2012).

O *placement* de um produto tem que ser definido pela empresa que o pretenda disponibilizar no mercado. Esta tem que definir o canal de distribuição adequado, com a consciência de que essa decisão tem influência diretamente nas vendas, podendo optar por um canal direto ou indireto. O canal de distribuição de um medicamento em Portugal encontra-se especificado anteriormente no ponto 4.1.6. (Borden, 1964).

A promoção é um elemento fundamental para o lançamento de um produto, e para o seu sucesso, sendo o responsável pela dinamização da sua imagem no mercado. Integra o P, *promotion*, dos 4Ps do *marketing mix*, e tem como objetivo apresentar informações

pertinentes sobre o produto, previamente empreendidas pelos responsáveis, com o objetivo de influenciar a decisão e atrair o consumidor. A *promotion* relativamente a medicamentos apresenta-se descrita no ponto 4.2.4. (Khan, 2014; Singh, 2012).

No que diz respeito ao mercado farmacêutico, o *marketing mix* é um método frequentemente utilizado, muito útil e divide-se em dois passos. Em primeiro lugar, o acesso ao mercado, onde estão incluídas as variáveis produto e preço e, em segundo, numa fase mais avançada, onde se encontram o *placement* e a promoção onde ocorre a construção da marca e apresentação do produto aos *stakeholders* (Campo, Staebel, Gijbrecchts, & van Waterschoot, 2005; Dickov, Mitrovic, & Kuzman, 2011).

4.2.4. Publicidade dos MNSRM

A publicidade sobre medicamentos em Portugal é totalmente regulada e legislada, através dos seguintes documentos: Estatuto do medicamento (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto), Código da publicidade (Decreto-Lei n.º 330/90, de 23 de Outubro) e Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de Setembro, alterado pela Lei n.º 51/2014, de 25 de agosto (INFARMED, 2017).

A monitorização e fiscalização é da competência da entidade reguladora responsável, o INFARMED, I.P., através do Conselho Nacional de Publicidade de Medicamentos (CNPM). É constituído por um número ímpar de profissionais das diversas entidades da área do medicamento e publicidade (médicos, farmacêuticos, jornalistas), ao qual compete a realização de pareceres e recomendações que posteriormente serão divulgadas ou adotadas pelo INFARMED, I.P. (Diário da República, 2017a; INFARMED, 2017).

O CNPM analisa a publicidade em todos os suportes utilizados para a publicidade de medicamentos, desde a televisão, rádio, imprensa, internet até às denúncias recebidas. A publicidade de medicamentos pode ser direcionada a diversos públicos, desse modo, existem legislações diferentes de acordo com o público-alvo. (Diário da República, 2017a; INFARMED, 2017).

No que diz respeito aos MSRM, a legislação acerca da publicidade direta ao consumidor difere em alguns países, por exemplo, nos Estados Unidos e Nova Zelândia é permitida, o que não acontece em Portugal e na Europa. A legislação em Portugal impõe algumas proibições e no caso dos MSRM é proibida a publicidade direta ao consumidor, assim como para medicamentos comparticipados pelo SNS. A EMA não regula a

publicidade dos MSRM, pois esta é da responsabilidade de cada Estado-membro (Diário da República, 2017a; European Medicines Agency, 2017; Mintzes, 2012).

Em Portugal, a publicidade dos MSRM, onde estão incluídos os medicamentos para o tratamento do glaucoma, apenas pode ser efetuada diretamente aos profissionais de saúde, mediante a disponibilização de documentos claros, concisos e se necessário devidamente referenciados, organizados entre si e denominados de Documentação publicitária. São necessárias informações essenciais a esta documentação tais como: o nome do medicamento, a indicação de que é MSRM e no caso de ser participado, indicar a percentagem da participação, por fim algumas informações essenciais que têm que estar de acordo com o RCM. Por vezes, consoante o medicamento, a entidade reguladora entende que também deverá ser incluída uma versão reduzida do RCM. (Diário da República, 2017a).

Os registos publicitários e documentação publicitária realizados pela empresa farmacêutica, são guardados sob responsabilidade do titular de AIM, ao longo de 5 anos, e encontram-se disponíveis para observação e consulta por parte da entidade reguladora sempre que esta o pretenda. É também da responsabilidade do titular de AIM garantir as boas práticas por parte dos delegados de informação médica (DIM), e assegurar o cumprimento da deontologia e conhecimento científico otimizando e as informações acerca do medicamento que divulgam (Diário da República, 2017a).

4.2.5. Força de vendas

Uma empresa para efetivar o consumo do seu produto tem que dispor de um grupo de pessoas que o façam chegar ao consumidor final. São intitulados de vendedores e selecionados de acordo com a sua formação, obrigatoriamente adequada à sua função, visto que integram uma equipa de vendas que pode ser organizada em diversas estruturas de acordo com o objetivo da empresa. As estruturas organizacionais das equipas de vendas existentes estão demonstradas na tabela 9, em conjunto com as respetivas características (Jobber & Lancaster, 2009).

Tabela 9 - Características principais das estruturas organizacionais das equipas de vendas (Jobber & Lancaster, 2009)

Estrutura	Características	Organizações
Geográfica <i>(Geographical)</i>	-Proximidade geográfica; -Promove a relação interpessoal; -Despesas de deslocação menores;	
Por produto <i>(Product specialisation)</i>	-Para linhas de produtos complexos; -Despesas de deslocação menores;	
Por cliente <i>(Customer-based)</i>	-Estabelece relações duradouras com o cliente; -Organização de negócio é baseada no cliente;	
Centrada no mercado <i>(Market-centred)</i>	-Os vendedores são especialistas do mercado; -Apresentam a capacidade de monitorizar as tendências e alterações que possam ocorrer;	

	<p>-Despesas de deslocação maiores;</p>	
<p>Tamanho da conta <i>(Account-size)</i></p>	<p>-Equipa constituída por vendedores sénior; -Especializados na relação com determinados clientes, com argumentos de venda mais sofisticados; -Efetuam grandes encomendas, pelo que são conhecedores de uma capacidade de negociação com distinção em termos de descontos, e condições de crédito;</p>	<pre> graph TD DV[Diretor de vendas] --- C1[1] DV --- C2[2] DV --- C3[3] C1 --- PC[Principais contas] C2 --- CM[Contas de média dimensão] C3 --- CP[Contas pequenas] PC --- PG[Principais gestores de contas] CM --- V[vendedores] CP --- ET[Equipa de telemarketing] </pre>
<p>De conta nova/existente <i>(New/Existing account)</i></p>	<p>Duas equipas diferenciadas de vendas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Equipa de contas existentes, especializados na manutenção de contas; 2) Equipa de novas contas, especializados na obtenção de novos clientes; 	

Na IF, as equipas de vendas são constituídas por DIM, gestores de produto, e opcionalmente *Key Account Manager*, como se pode verificar pela tabela 9 (Handa et al., 2013; Jobber & Lancaster, 2009).

A formação técnica dos DIM é essencial, uma vez que são o meio de comunicação de informação entre a IF e os profissionais de saúde. A presença de conhecimento científico é obrigatória, e disponibilizado pelos gestores de produto (*product managers*), cuja função passa pelo planeamento estratégico promocional do produto. A título de exemplo, o desenvolvimento de simpósios, congressos médicos nacionais e internacionais nos setores de intervenção da empresa é uma das áreas de atuação dos gestores de produto (Aroso, 2009; Handa et al., 2013).

Em Portugal, a IF usa maioritariamente como principal medida de comunicação com os profissionais de saúde e prescritores a visita do DIM, considerada a mais efetiva na criação de relações personalizadas e de longo prazo, e consequentemente responsável pela melhoria da produtividade das vendas. Os DIM podem disponibilizar ao longo da visita médica, material educativo, amostras de medicamentos, inscrições em congressos, material clínico, refeições de negócio e ainda providenciar argumentos referentes a líderes de opinião, informações sobre os ensaios clínicos, etc. Os prescritores executam frequentemente métodos de análise da informação dos DIM, como é o caso do acrónimo STEPS (segurança, tolerabilidade, eficácia, preço e simplicidade), tornando a apresentação por vezes incompleta (Aroso, 2009; Melo & Braga, 2003).

Esta relação é alvo de controvérsia, motivo pelo qual a atividade dos DIM se rege atualmente por um código deontológico, desenvolvido pela APIFARMA, elaborado com base nos códigos deontológicos da *European Federation of pharmaceutical industries and associations* (EFPIA) e da *International Federation pharmaceutical manufactures and associations* (IFPMA), e em conformidade com as legislações aplicáveis (APIFARMA, 2017).

A legislação define obrigatoriedades por parte dos DIM ao longo da visita, nomeadamente, a presença do RCM, a referência das reações adversas, e a explicação do modo de utilização do medicamento no decorrer da apresentação. Em complementaridade, o DIM pode ainda recorrer à publicidade comparativa, exceção permitida apenas junto de profissionais de saúde, efetuada referindo unicamente os aspetos relevantes e comparáveis dos medicamentos em causa, exclusivamente com elementos referenciados no RCM de ambos (APIFARMA, 2017).

4.2.6. Segmentos-alvo

Os segmentos-alvo para uma empresa que pretenda introduzir no mercado um medicamento com indicação para o glaucoma são os prescritores e as pessoas com doença, de acordo com as bases de segmentação do (Hassan & Craft, 2012).

Os médicos são os únicos prescritores em Portugal, e os *stakeholders* responsáveis pela venda de MSRM, pelo que a sua relação com a IF tem vindo a estar, ao longo dos anos, sob uma grande análise (Diário da República, 2019; Patwardhan, 2016).

O diagnóstico do glaucoma, descrito no ponto 1.2.2., passa por vários passos essenciais, e requer a utilização de instrumentos indicados, manuseados unicamente por médicos com especialidade em oftalmologia (Rhee & Western, 2017).

Os medicamentos com indicação para esta patologia são considerados pela empresa farmacêutica, do ponto de vista de *marketing*, como medicamentos de especialidade, uma vez que são destinados a uma terapia específica, nomeadamente o glaucoma. Assim, a estratégia de *marketing* tem que ser diferenciada, tendo em conta as características do mercado (Friend, Arlington, Evans, Palo, & Farino, 2009; Rhee & Western, 2017).

O mercado-alvo dos medicamentos de especialidade é menor, não só ao nível de consumidores, como também ao nível de prescritores. Deste modo, a empresa farmacêutica tem que objetivar a cedência de um apoio superior aos prescritores e providenciar-lhes programas didáticos sobre os mais recentes desenvolvimentos do setor nesta matéria. Em Portugal estão habilitados a prescrever 53 657 médicos, no entanto, em 2018, data da última atualização, apenas 1096 médicos detinham a especialidade em oftalmologia, ou seja, o número de prescritores para o glaucoma é 2,04% dos prescritores em Portugal. Os últimos dados europeus relativamente ao número de oftalmologistas são referentes ao ano de 2015, onde é apresentada uma média europeia de 1530 médicos especialistas em oftalmologia, e verificando o registo desse ano em Portugal, é observado o total de 1005 médicos oftalmologistas, o permite concluir que o número de prescritores portugueses encontra-se abaixo da média europeia (EUROSTAT, 2020; Friend et al., 2009; PORDATA, 2018b; Rhee & Western, 2017).

Na atualidade, verifica-se cada vez mais o aumento da contribuição e envolvimento das associações de pessoas com doença no ciclo do medicamento (EFPIA, 2017; Lee, 2020).

Nos últimos anos, a IF aumentou a cooperação com as associações de pessoas com doença com total transparência e ética. A comunicação entre ambas melhorou

significativamente, devido ao desenvolvimento dos meios de comunicação e em virtude do reconhecimento por parte da IF, da otimização no desenvolvimento de novos medicamentos resultante da sua colaboração com associações de pessoas com doença (EFPIA, 2017; Lee, 2020).

As associações de pessoas com doença foram igualmente levadas em consideração pelas entidades reguladoras. A EMA atualmente coopera com 38 organizações de pessoas com doença que incluem e representam as organizações nacionais e de áreas específicas, através do *Patients’ and consumers’ working party* (PCWP), com o objetivo de discutir entre as duas partes assuntos de interesse comum e trocar informações por meio de uma plataforma de comunicação. Em Portugal não existem associações de pessoas com doença para o glaucoma, apesar de ser uma doença com alguma prevalência nos países desenvolvidos (European Medicines Agency, 2020b, 2020a).

4.2.7. Ciclo de vida do produto

O ciclo de vida do produto corresponde ao seu tempo de vida útil em fases distintamente definidas. Atualmente são conhecidas quatro, nomeadamente a fase da introdução, a fase do crescimento, a fase da maturidade e por último a fase do declínio, como indicado na figura 17.

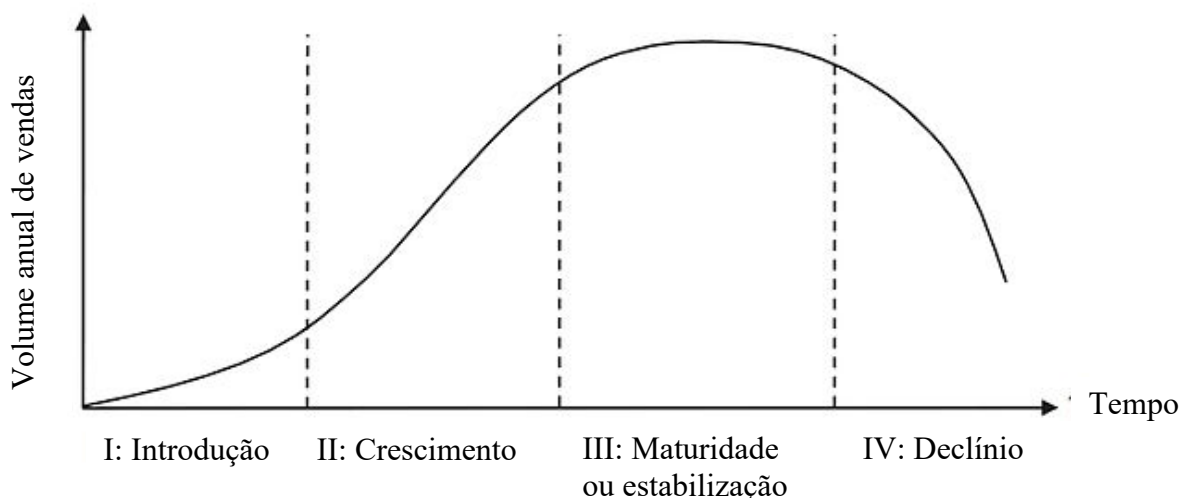


Figura 17 - Ciclo de vida do produto adaptado de (Chan & Mills, 2015)

A fase (I) é a fase de introdução, regularmente onde a empresa deposita a maior parte do investimento, independentemente de abranger pouca ou nenhuma concorrência

em virtude do reduzido volume de vendas. Quando ocorre o aumento significativo do número de vendas, onde por vezes as empresas têm que intensificar a produção, o produto encontra-se na fase (II), fase do crescimento. Com o aumento das vendas advém o aumento dos lucros, proporcionando à empresa a oportunidade de investir em atividade promocional podendo aumentar ainda mais os lucros através da atração de novos compradores (Chan & Mills, 2015; Kvesic, 2008).

No momento em que o volume de vendas estabiliza, o produto alcança a maturidade, fase (III) do seu ciclo de vida. Nesta fase a empresa tem como objetivo conservar a QM estabelecida, diminuindo o investimento, ou atingir uma vantagem competitiva, se possível através da dinamização, intensificação e melhoramento do processo de produção e atividades promocionais, uma vez que a competição é elevada.

Por fim, a última fase que todas as empresas tentam adiar, quando o mercado atinge o ponto de saturação, e se verifica uma diminuição considerável do volume de vendas, última fase (IV) do ciclo de vida do produto (Chan & Mills, 2015; Kvesic, 2008; McAfee, 2009).

Quando o produto é um medicamento, a gestão para o ciclo de vida é vital para antecipar rapidamente o retorno do investimento. Esta gestão envolve estratégias diferentes em cada fase e um dos pontos mais críticos para o sucesso desta gestão é o período de validade da patente, razão pela qual ultimamente têm sido desenvolvidas estratégias orientadas diretamente para a patente, de forma a aumentar o ciclo de vida do produto (Kvesic, 2008).

A patente é um mecanismo de proteção de informação, conferida através de um contrato com o estado, que proporciona o direito exclusivo de utilização ao descobridor. No caso de um medicamento, concede ao titular de AIM um conjunto de direitos durante um determinado período, como a exclusividade de fabrico, oferta, armazenamento, introdução no mercado, entre outros. O pedido pode ser realizado por duas vias, papel ou online, sendo o segundo o mais satisfatório em termos económicos. Além destas vias de realização do pedido, também existem as opções de pedido nacional, europeu ou internacional. Em Portugal, o pedido de patente é efetuado ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), apresenta um período de aceitação mínimo de vinte e um meses, que são incluídos no prazo de validade da patente, de vinte anos, iniciado a partir do dia em que é realizado o pedido, conforme ilustrado na figura 18.



Figura 18- Gráfico temporal do pedido de uma patente em Portugal adaptado de (Ministério da Justiça, 2020a)

A patente em Portugal está sujeita a um pagamento anual obrigatório ao longo dos vinte anos e é válida apenas em território português. O pedido europeu confere à empresa os mesmos direitos que um pedido nacional, e a patente a nível europeu só é válida em Portugal após a receção das reivindicações, em português, por parte do INPI e da sua publicação no Boletim da Propriedade Industrial. O pedido internacional é efetuado no Instituto Europeu de Patentes ou na Organização Mundial da Propriedade Intelectual, de acordo com o tratado de cooperação. A transferência da patente, obtida por meio deste pedido, para Portugal está sujeita a um pagamento de taxas e apresenta como administração recetora o INPI (Diário da República, 2018; Instituto Nacional da Propriedade Industrial, 2018; Ministério da Justiça, 2020b, 2020a).

Os medicamentos apresentam a possibilidade de obter um certificado complementar de proteção (CCP), considerado uma vantagem comparativamente aos restantes produtos. O CCP é adquirido igualmente através de um pedido efetuado ao INPI, que apresenta o período máximo de 12 meses para verificar se este está em conformidade com o previsto na legislação. Quando o pedido é autorizado, o INPI procede à publicação do aviso de concessão no Boletim da Propriedade Industrial, expandido deste modo a validade de patente do medicamento (Diário da República, 2018; Instituto Nacional da Propriedade Industrial, 2018).

5. Conclusão

O plano de lançamento de um medicamento de ambulatório requer um elevado investimento, inevitável em todas as fases do seu ciclo de vida. O retorno não é imediato e a aceleração deste processo requer a aplicação de estratégias que são reestruturadas ao longo do tempo, devido a evoluções tecnológicas, sociais e dos mercados.

Após a obtenção de AIM, o sucesso do medicamento depende das estratégias de *Marketing*, cruciais para o seu sucesso. Atualmente, e de acordo com a evolução, as estratégias de comunicação aplicadas pela IF devem incluir métodos com foco nos médicos e restantes profissionais de saúde mais jovens, algo que já tem vindo a ser desenvolvido, e que cada vez mais deveria estar presente. Métodos que englobam a disponibilização do acesso à informação por meio de plataformas digitais, através de webinars, videoconferências, formações com KOLs, de forma a garantir a partilha de informação que, de outra forma, seria disponibilizada através dos convencionais congressos e simpósios, mas com a vantagem da diminuição de custos, uma vez que são poupados os recursos de logística. Ainda assim, apesar da implementação da comunicação à distância, a visita do DIM não deve deixar de ser uma prática, mantendo-se como o melhor método de partilha de informação com os profissionais de saúde e com impacto visível nas vendas, bem como as restantes estratégias tradicionais.

As estratégias de comunicação convencionais, não devem ser excluídas, mas sim otimizadas. Nos dias de hoje, muitos são os métodos aplicados pelos prescritores para a avaliação de informação fornecida pelos DIM nas visitas médicas. Nesta sequência, faz sentido desenvolver a formação dos DIM acerca desses métodos, através do estudo e análise dos mesmos, dando-lhes o conhecimento necessário para incluir na apresentação do produto todos os aspetos que o prescriptor está a avaliar, o que é uma mais valia para ambos.

Além das estratégias de comunicação, a validade da patente é outro fator no qual a IF deve continuar a apostar. Cada vez mais são efetuados métodos de “renovação” da patente, como por exemplo a aplicação das doses fixas, ou alterações de sabor. O desenvolvimento de novas estratégias e otimização das já existentes deve ser uma prioridade.

Relativamente a perspectivas futuras, a integração de um *Key Account Manager* na equipa, por parte da IF, ainda é um método pouco aplicado, uma vez que não existem contas com dimensão suficiente para a sua inclusão, contudo sendo esta uma estratégia

organizacional de equipa de vendas, sempre que faça sentido é uma mais valia apostar na sua implementação.

O preço é uma variável não controlável pela IF, devido ao método de atribuição, contudo deve ser tomado em atenção. No caso das terapêuticas indicadas para o glaucoma, apesar do preço dos medicamentos ser atribuído pelo estado, os valores são bastante dispendiosos, e isto deve-se ao facto dos tratamentos realizados decorrerem em longos períodos de tempo. Este fator pode contribuir para o decréscimo da adesão à terapêutica, pelo que o pedido de comparticipação é fundamental, de forma a diminuir o volume da despesa para a pessoa com doença. Atualmente, a redução da PIO é o único tratamento que salvaguarda a função visual, posto isto existe a necessidade de I&D em tratamentos do glaucoma que não se encontrem associados à PIO, uma vez que o glaucoma pode evoluir apesar da PIO controlada.

Um medicamento inovador com evidência demonstrada, e após a atribuição de AIM, estaria apto para realizar o pedido de comparticipação no regime excecional, sendo comparticipado num valor percentual superior ao do escalão A, podendo atingir os 100%, diminuindo as despesas e aumentando a adesão à terapêutica. Outra solução para a diminuição dos custos do tratamento para a pessoa com glaucoma, será a disponibilização de medicamentos genéricos, no entanto a sua participação de mercado ainda é pouco significativa.

A IF abrange as estratégias de *marketing* mais sofisticadas do ramo industrial, no lançamento dos seus produtos, contudo bastante confidenciais, o que constituiu uma dificuldade na realização desta dissertação.

6. Referências Bibliográficas

- APIFARMA. (2016). *Processo de I&D de um medicamento*.
- APIFARMA. Código deontológico para as práticas promocionais da Indústria Farmacêutica e para as interações com os profissionais de saúde e instituições, organizações ou associações constituídas por profissionais de saúde (2017).
- APIFARMA. (2018). *A indústria farmacêutica em números*.
- APIFARMA. (2019). *Ensaio clínico em Portugal*.
- Aroso, I. (2009). As estratégias de comunicação da indústria farmacêutica em Portugal, 15. <https://doi.org/10.15957/j.cnki.jjdl.2009.07.004>
- Borden, N. H. (1964). The concept of the marketing mix. *Journal of advertising research*, 4(2), 2–7.
- Boulaksil, Y., & Fransoo, J. C. (2010). Implications of outsourcing on operations planning: Findings from the pharmaceutical industry. *International Journal of Operations and Production Management*, 30(10), 1059–1079. <https://doi.org/10.1108/01443571011082526>
- Buckwell, C., & Fava, G. (2008). Should the Drug Industry Use Key Opinion Leaders? *Eweb:317334*, 336(june).
- Bush, V., Bush, A. J., & Orr, L. (2010). Monitoring the Ethical Use of Sales Technology : An Exploratory Field Investigation. *Journal of Business Ethics*, 239–257. <https://doi.org/10.1007/s10551-009-0357-9>
- Campo, K., Staebel, O. De, Gijsbrechts, E., & van Waterschoot, W. (2005). Physicians' Decision Process for Drug Prescription and the Impact of Pharmaceutical Marketing Mix Instruments. *Health Marketing Quarterly*, 22(4), 73–107. https://doi.org/10.1300/J026v22n04_05
- Chan, K. C., & Mills, T. M. (2015). Modeling competition over product life cycles. *Asia-Pacific Journal of Operational Research*, 32(4), 252–253. <https://doi.org/10.1142/S0217595915500219>
- Consumer Guidance Institute Portugal. (2020). Maiores empresas de distribuição farmacêutica em Portugal – quota de mercado detalhada. Obtido de <https://www.osmelhoreshoje.pt/consumer-infos/maiores-empresas-de-distribuicao-farmacutica-em-portugal-quota-de-mercado-detalhada/>
- Content, R. (2020). Passo a passo: fazendo um estudo de mercado de alta qualidade.

- Obtido de rockcontent.com/estudo-de-mercado/
- Cordeiro, M. A. F. P. (2014). *Circuito do medicamento em Portugal : uma ação do regulador*.
- DGS-PT. (2011). Pharmacologic management of Ocular Hypertension and Primary Open Angle Glaucoma. *Norma nº 042/2011*, pp. 1–13.
- Diário da República. Portaria n.º 455-A/2010 de 30 de Junho (2010).
- Diário da República. Portaria n.º 195-C/2015 (2015).
- Diário da República. Decreto-Lei n.º 176/2006 - Diário da República n.º167/2006, Série I de 2006-08-30 (2017).
- Diário da República. Portaria n.º 270/2017 (2017).
- Diário da República. Lei n.º 65/2018, de 30 de novembro (2018).
- Diário da República. Portaria n.º 224/2015 - Diário da República n.º 144/2015, Série I de 2015-07-27 (2019).
- Dickov, V., Mitrovic, D., & Kuzman, B. (2011). Analyzing Pharmaceutical Industry. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 1(1), 1. <https://doi.org/10.5455/njppp.2011.1.1-8>
- EFPIA. (2017). *Working together with patient groups*.
- EGS. (2017). *EGS Guidelines 4th edition*. European Glaucoma Society Foundation.
- Estatuto do medicamento. Decreto-lei n.º176/2006, de 30 de agosto (2006).
- European Medicines Agency. (2015). *Pharmacovigilance*.
- European Medicines Agency. (2016a). *O Sistema Regulador Europeu de Medicamentos*.
- European Medicines Agency. (2016b). Pharmacovigilance system manual Version 1.2, 44(October), 26.
- European Medicines Agency. (2017). *Perguntas Frequentes*.
- European Medicines Agency. (2020a). Eligible patients and consumers organisations. Obtido de <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/patients-consumers/eligible-patients-consumers-organisations>
- European Medicines Agency. (2020b). Patients' and Consumers' Working Party. Obtido de <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/patients-consumers-working-party>
- EUROSTAT. (2020). *Physicians by medical speciality Source of data*.
- Fortune Business Insights. (2020a). Glaucoma Therapeutics Market Size, Share & COVID-19 Impact Analys.
- Fortune Business Insights. (2020b). Glaucoma Therapeutics Market Size, Share &

- COVID-19 Impact Analysis, By Drug Class. Obtido de <https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/infographics/glaucoma-therapeutics-market-100312>
- Fortune Business Insights. (2020c). Mercado de produtos terapêuticos de glaucoma. Obtido de <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/09/09/2090664/0/en/Glaucoma-Therapeutics-Market-to-Reach-USD-11-05-Billion-at-6-1-CAGR-by-2027-Rising-Research-on-Prostaglandin-Analogs-says-Fortune-Business-Insights.html>
- Friend, S., Arlington, S., Evans, T., Palo, J., & Farino, A. (2009). Pharma 2020: Marketing the future. *PricewaterhouseCoopers*, 32.
- Gupta, S., & Nayak, R. (2013). An insight into the emerging role of regional medical advisor in the pharmaceutical industry. *Perspectives in Clinical Research*, 4(3), 186. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.115386>
- Handa, M., Vohra, A., & Srivastava, V. (2013). Perception of physicians towards pharmaceutical promotion in India. *Journal of Medical Marketing: Device, Diagnostic and Pharmaceutical Marketing*, 13(2), 82–92. <https://doi.org/10.1177/1745790413480519>
- Hassan, S. S., & Craft, S. (2012). Examining world market segmentation and brand positioning strategies. *Journal of Consumer Marketing*, 29(5), 344–356. <https://doi.org/10.1108/07363761211247460>
- Health market research. (2020). We believe in the power of the knowledge. Obtido de www.hmr.co.com
- Herdeiro, M. T., Ferreira, M., Ribeiro-Vaz, I., Junqueira Polónia, J., & Costa-Pereira, A. (2012). O sistema Português de farmacovigilância. *Acta Medica Portuguesa*, 25(4), 241–249.
- HO, J. K.-K. (2014). Formulation of a Systemic PEST Analysis for Strategic Analysis. *European Academic Research*, 2(5), 6478–6492.
- ICO. (2015). ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care. *International council of ophthalmology*, 32(October), 1–20.
- INFARMED. (2008). Ciclo de vida de um medicamento, (2), 2.
- INFARMED. (2014). *Autorização de Introdução no Mercado (AIM)*.
- INFARMED. (2017). Publicidade de medicamentos. Obtido de www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/publicidade-de-medicamentos

- INFARMED. (2018a). Comparticipação / Avaliação prévia hospitalar.
- INFARMED. (2018b). *Estatística do medicamento e produtos de saúde*.
- INFARMED. (2018c). *Informações para o cálculo de PVP de medicamentos (Margens, fatores e sites)*.
- INFARMED. Circular Informativa nº200 (2019).
- INFARMED. (2019b). *Estatísticas Infarmed evolução anual 2005 - 2019*.
- INFARMED. (2020). Procedimentos de autorização de introdução no mercado (AIM).
Obtido de https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos_de_aim
- Instituto da Propriedade Intelectual da União Europeia. (2020). Definição de Marca.
Obtido de <https://justica.gov.pt/Registos/Propriedade-Industrial/Marca>
- Instituto de Marketing Research. (2020). Estudos de mercado: a mais-valia vem da informação. Obtido de www.imr.pt/estudos-de-mercado-a-maisvalia-vem-da-informacao
- Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Código da propriedade Industrial, ثبثب § (2018).
- IQVIA. (2020). IQVIA Portugal. Obtido de <https://www.iqvia.com/pt-pt/locations/portugal>
- Jobber, D., & Lancaster, G. (2009). *Selling and Sales Management*.
- Khan, M. T. (2014). The Concept of 'Marketing Mix' and its Elements. *International Journal of Information Business and Management*, 185–199.
<https://doi.org/10.4324/9780203946497.ch8>
- Krizaj, D. (2019). What is glaucoma? *U.S. National Library of Medicine*, 18(2), 170–171. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(35\)92106-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(35)92106-7)
- Kvesic, D. Z. (2008). Product lifecycle management: Marketing strategies for the pharmaceutical industry. *Journal of Medical Marketing*, 8(4), 293–301.
<https://doi.org/10.1057/jmm.2008.23>
- Lee, D. (2020). Listening to the patients' voice. Em *Clinical Research in Paediatric Psychopharmacology* (pp. 173–182). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100616-0.00011-3>
- McAfee, R. P. (2009). Product Life Cycle. Em *Competitive Solutions* (pp. 91–112). Princeton University Press. <https://doi.org/10.2307/j.ctvc4hsb.8>
- Mehran, N. A., Sinha, S., & Razeghinejad, R. (2020). New glaucoma medications: latanoprostene bunod, netarsudil, and fixed combination netarsudil-latanoprost. *Eye*,

- 34(1), 72–88. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0671-0>
- Melo, M., & Braga, R. (2003). As visitas dos Delegados de Informação Médica: Qual a utilidade da sua informação? *Rev Port Clin Geral*, 19(5), 503–509.
- Ministério da Justiça. (2020a). Como registar uma patente. Obtido de <https://justica.gov.pt/Registos/Propriedade-Industrial/Patente/Como-registar-uma-patente>
- Ministério da Justiça. (2020b). Patente. Obtido de <https://justica.gov.pt/Registos/Propriedade-Industrial/Patente>
- Ministério da Saúde. (2005). *Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto. Diário da República* (Vol. 1ª Série).
- Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho (2015).
- Mintzes, B. (2012). Advertising of Prescription-Only Medicines to the Public: Does Evidence of Benefit Counterbalance Harm? *Annual Review of Public Health*, 33(1), 259–277. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031811-124540>
- Patwardhan, A. R. (2016). Physicians-Pharmaceutical Sales Representatives Interactions and Conflict of Interest. *INQUIRY: The Journal of Health Care Organization, Provision, and Financing*, 53, 004695801666759. <https://doi.org/10.1177/0046958016667597>
- Pinheiro, S. S. (2013). Fatores de sucesso e insucesso na venda.
- PORDATA. (2018a). *Hospitais e número de camas*.
- PORDATA. (2018b). *Médicos: não especialistas e especialistas por especialidade*.
- Ravanfar, M. M. (2015). Analyzing Organizational Structure based on 7s model of McKinsey. *International Journal of Academic Research in Business and Social Sciences*, 5(5). <https://doi.org/10.6007/IJARBS/v5-i5/1591>
- Rhee, P. D. J., & Western, C. (2017). Glaucoma. *MANUAL MSD Versão Saúde para a Família*, 1–8.
- Rodrigues, P. G. (2019). *A sociedade portuguesa e o inverno demográfico: cinco estratégias de política social*.
- Sammut-Bonnici, T., & Galea, D. (2015). Volume 12. Strategic Management. *Wiley Encyclopedia of Management*, 1–8. Obtido de <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/financial-considerations/financial-resources>
- Shalini S. Lynch, PharmD, U. of C. S. F. S. of P. (2016). *Manual MSD Desenvolvimento de fármacos*.
- Shtal, T. V., Buriak, M. M., Amirbekuly, Y., Ukubassova, G. S., Kaskin, T. T., &

- Toiboldinova, Z. G. (2018). Methods of analysis of the external environment of business activities. *Espacios*, 39(12).
- Singh, M. (2012). Marketing Mix of 4P'S for Competitive Advantage. *IOSR Journal of Business and Management*, 3(6), 40–45. <https://doi.org/10.9790/487X-0364045>
- Sinha, S., & Vohora, D. (2018). Drug Discovery and Development. Em *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research* (pp. 19–32). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802103-3.00002-X>
- Spaho, K. (2014). 7s model as a framework for project management. *8th International Scientific Conference on Economic and Social Development and 4th Eastern European ESD Conference: Building Resilient Economy, Zagreb, Croatia*.
- Steensma, D. P. (2017). Key Opinion Leaders, (February), 2015–2018. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.1275>
- Tanya Sammut-Bonnici, D. G. (2019). PEST analysis. *The Geography of Energy*, 186–207. <https://doi.org/10.4324/9780429265617-9>
- The Wright Eye Center. (2020). Glaucoma Management & Surgery.
- Walter, E., Dragosits, A., & Said, M. (2012). Distribution profile and efficiency of the European pharmaceutical full-line wholesaling sector. *Vienna: Institute for Pharmaeconomic Research*, 124.