

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Counterfeit and Healthcare

Bernardo Gil Lopez Gonçalves

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Counterfeit and Healthcare

Bernardo Gil Lopez Gonçalves

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

Orientador:

Assistente Convidado Rui Dias Loureiro

2019

Resumo

A contrafação está presente em todos os produtos cuja comercialização gere lucro. Enquanto que em determinados produtos o dano é maioritariamente económico, a falsificação na área farmacêutica é também uma forte ameaça à saúde pública. Os países desenvolvidos são os menos afetados, mas nem estes escapam aos medicamentos e dispositivos falsos. A falta de acessibilidade aos produtos farmacêuticos aliada à falta de controlo parece ser o que mais propõe a atividade criminosa em países menos desenvolvidos, a internet é o fator que mais fragiliza os países desenvolvidos como Portugal. Seja em que país for, quanto menos informada e consciencializada estiver a população para esta epidemia, mais suscetível vai estar ao comércio de medicamentos contrafeitos. No sentido de proteger a população europeia, existem várias iniciativas para contrariar o comércio de falsificados, enfatizando o logótipo comum e a diretiva dos medicamentos falsificados.

Na introdução refere-se a dimensão e o impacto da fraude, exploram-se iniciativas e tecnologias utilizadas contra o crime em questão, assim como falhas e incongruências das mesmas que podem diminuir a sua eficácia e utilidade. Comparam-se as diferentes definições de “medicamento falsificado” e clarifica-se a utilização dos termos “falso”, “falsificado” e “contrafeito”.

Este trabalho de campo pretende explorar a informação sobre medidas em saúde que chega aos portugueses, principalmente a futuros profissionais de saúde e utentes das farmácias portuguesas. O inquérito realizado obteve 301 respostas, nas quais se constata que 63,8% dos inquiridos nunca tinha ouvido falar da diretiva do medicamento falsificado, ainda que 56,5% dos inquiridos fossem estudantes ou profissionais numa área em saúde.

Conclui-se que Portugal carece de campanhas de sensibilização para o problema e de consciencialização para as medidas implementadas, que se reflete no conhecimento parco da amostra inquirida, não apenas sobre a diretiva europeia, mas também sobre a segurança do percurso legal do medicamento.

Palavras-chave: medicamento falsificado; contrafação; diretiva dos medicamentos falsificados; logótipo comum, estratégias com patentes.

Abstract

Counterfeiting is present in all products whose marketing generates profit. While in some products the damage is mostly economic, counterfeiting in the pharmaceutical area is also a strong threat to public health. Developed countries are the least affected, but neither do they escape counterfeit medicines and devices. The lack of accessibility to pharmaceutical products coupled with the lack of control seems to be what most promotes criminal activity in less developed countries, the internet is the most debilitating factor in developed countries such as Portugal. In every country, the less informed and aware the population is for this epidemic, the more susceptible it will be to trading counterfeit drugs. In order to protect the European population, there are several initiatives to counteract counterfeit trade, emphasizing the common logo and counterfeit medicines directive.

The introduction refers to the scale and impact of the fraud, exploits initiatives and technologies used against the crime in question, as well as flaws and inconsistencies thereof that may diminish its effectiveness and usefulness. The different definitions of "falsified medicinal product" are compared and the use of the terms "false", "falsified" and "counterfeit" is clarified.

This field work intends to explore the information on health measures that reaches the Portuguese, especially to future health professionals and users of Portuguese pharmacies. The survey yielded 301 responses, in which 63.8% of the respondents had never heard of the counterfeit drug directive, although 56.5% of the respondents were students or professionals in a health area.

It is concluded that Portugal needs awareness-raising campaigns and awareness of the measures implemented, which is reflected in the limited knowledge of the sample surveyed, not only on the European directive, but also on the safety of the legal route of the medicine.

Key-words: Falsified medicines, counterfeit, falsified medicines directive, common EU logo, patent strategies.

Agradecimentos

Aos meus pais, pelos valores, dedicação e esforço na minha formação enquanto futuro profissional, mas mais ainda como Pessoa.

À Beatriz, pela paciência e apoio incondicional.

Aos meus avós, à minha irmã e Simão,

À Rita e Bibi, pela motivação.

Aos LDC, pela amizade desmedida, pelos momentos que não esqueço e pelos momentos que dificilmente consigo recordar.

Ao Cubo, por me acompanhar e apoiar neste último bote salva-vidas.

Abreviaturas

DALY- *disability-adjusted life years*

QALY- *quality-adjusted life years*

IMPACT-*international medical products anti-counterfeiting taskforce*

EAASM -*European Alliance for Access to Safe Medicines*

LVMNSRM- locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica

SA- substância ativa

FMD- *falsified medicines directive*

RFID- identificação por radiofrequência

ANF- associação nacional das farmácias

MVO- sistema de verificação de medicamentos

SPC- supplementary protection certificates

Índice

Conteúdo

Introdução	12
Qual o impacto dos medicamentos falsificados?	12
Medicamentos desviados e o “gray market”	13
Organizações	14
Operação PANGEA	15
Caso	16
Falso, contrafeito, falsificado	18
Definições	18
Tecnologias anti falsificação	21
Prevalência mundial de medicamentos contrafeitos	28
Compra online e logótipo comum	29
A diretiva do medicamento falsificado	34
Desvantagens/falhas da diretiva	36
A falta de medicamentos na farmácia incentiva a compra ilegal	37
Estratégias com patentes que diminuem a acessibilidade ao medicamento	38
Medicamentos biotecnológicos	39
Objetivos	40
Materiais e Métodos	40
Resultados	41
Discussão	49
Conclusões	51
Referências	53

Índice de tabelas

Tabela 1: comparação entre várias definições de medicamento falsificado	20
Tabela 2: tecnologias anti contrafação utilizadas em medicamentos	21
Tabela 3: informações e campanhas dirigidas à população por país.....	34

Índice de figuras

Figura 1 Fotografia do verso de um blister de Adderal 30mg contrafeito.....	16
Figura 2 Fotografia com frente e verso de um comprimido Adderal 30 mg.....	17
Figura 3 Fotografia de um blister de Adderal 30mg contrafeito.	17
Figura 4: Prevalências nacionais de medicamentos "substandard" e falsificados.	29
Figura 5 Logótipo comum de Portugal.....	29
Figura 6 Página web da listagem das farmácias online em Portugal.	30
Figura 7: Página web da listagem das Farmácias online em Espanha.	31
Figura 8 Gráfico de barras com o número de pessoas que responderam ao inquérito por idade.	41
Figura 9 Gráfico circular com as percentagens de inquiridos de cada sexo.....	41
Figura 10 Gráfico circular com as percentagens de inquiridos em cada nível de escolaridade.....	42
Figura 11 Gráfico circular com as percentagens de inquiridos que são versus não são estudantes e trabalhador numa área de saúde.	42
Figura 12 Gráfico circular com as percentagens de inquiridos que acham vs. não acham que os medicamentos são um problema nas farmácias.	43
Figura 13 Gráfico circular com as percentagens de inquiridos que ouviram vs não ouviram falar da diretiva do medicamento.....	43
Figura 14 Gráfico circular com as percentagens de inquiridos identificaram ou não identificaram as alterações nas embalagens como resultados da diretiva.	44
Figura 15 Gráfico circular com as % de respostas à pergunta sobre o forte impacto da FMD nos números de medicamentos falsificados.....	44
Figura 16 Gráfico circular com as percentagens de inquiridos que responderam à questão sobre o forte impacto da diretiva nos medicamentos falsificados.....	45

Figura 17 Inquiridos que ouviram ou não falar da diretiva, divididos em estudantes e trabalhadores em saúde vs. não estudantes ou trabalhadores em saúde	45
Figura 18 Estudantes/trabalhadores em saúde com 25 anos e menos que conhecem vs. não conhecem a diretiva.	46
Figura 19 Estudantes/trabalhadores em saúde com mais de 25 anos que conhecem vs. não conhecem a diretiva.	46
Figura 20 População que não estudou nem trabalha na área da saúde e vê os medicamentos falsificados como um problema nas farmácias portuguesas vs. não vê os medicamentos falsificados com um problema nas farmácias portuguesas....	47
Figura 21 População que estudou ou trabalha na área da saúde e vê os medicamentos falsificados como um problema nas farmácias portuguesas vs. não vê os medicamentos falsificados com um problema nas farmácias portuguesas....	47
Figura 22 respostas à pergunta relativa à força do impacto da FMD nos números de medicamentos falsificados vs. alterações visíveis nos medicamentos identificadas.	48
Figura 23 Gráfico circular com as % de respostas sobre o forte impacto da diretiva na amostra que admite medicamentos falsificados como um problema nas farmácias portuguesas.....	48
Figura 24: respostas sobre o forte impacto da diretiva na amostra que não identifica os medicamentos falsificados como um problema nas farmácias portuguesas.	49

Introdução

A contrafação de medicamentos e de dispositivos médicos é uma atividade criminosa altamente rentável para quem a põe em prática. Com um volume de negócio entre 150 e 200 bilhões de euros por ano é o tipo de contrafação mais lucrativa. Segundo a WHO, esta atividade é responsável por cerca de um milhão de mortes por ano, valores atribuídos maioritariamente a países em desenvolvimento com percentagens entre 10% a 30% de medicamentos falsificados. (1)

Tudo o que envolve grande lucro é um possível alvo de contrafação, o mercado farmacêutico é assim muito aliciante para os criminosos pois apresenta um volume de vendas de medicamentos sujeitos a receita estimado em 900 bilhões de dólares anual.(2)A acessibilidade facilitada pela internet também é um fator preponderante para a falsificação bem como os preços mais acessíveis comparativamente ao medicamento verdadeiro. Existem mais fatores que propiciam esta atividade ilícita, em alguns países o risco de ser apanhado e punido por vender medicamentos falsos é muito menor do que vender drogas ilegais(3), situação alarmante que por si só justifica a criação de estruturas internacionais que estabeleçam *guidelines* para processar e punir os infratores. Sistemas de saúde com cobertura inadequada e a pobreza também ajudam a atividade criminosa, forçando os doentes a recorrer a medicamentos de custo reduzido, compatível com os valores cobrados por medicamentos contrafeitos. As fronteiras e alfandegas não têm capacidade de filtrar toda a mercadoria, com o aumento da importação/exportação diminui involuntariamente o controlo às mercadorias, aumentando assim o número de produtos contrafeitos que chegam ao utilizador, mesmo em países com uma legislação adequada ao combate contra os mesmos.(4)

Qual o impacto dos medicamentos falsificados?

O impacto de medicamentos falsificados ou *substandard* pode ser dividido em três categorias: socioeconómico, económico e saúde. A nível socioeconómico a contrafação causa a perda de produtividade, de mobilidade social, de rendimentos devido a doença prolongada ou morte e consequentemente ao aumento da pobreza. O impacto económico caracteriza-se com a perda económica evidente, os recursos desperdiçados e aumento do gasto *out-of-pocket* por parte dos compradores. Na saúde pública, a utilização de medicamentos contrafeitos resulta num aumento da prevalência de doenças, na progressão de resistência a medicamentos realçando as resistências microbiana e viral, e

perda de confiança nos medicamentos verdadeiros. Como consequência, verifica-se uma subida dos valores de mortalidade e morbilidade. Estas taxas utilizam-se para medir anos de vida perdidos, medida da mortalidade atribuída a uma doença ou condição, “QALYs” (*quality-adjusted life years*) e “DALYs” (*disability-adjusted life years*), combinando os anos de vida não vividos devido a uma doença com os anos vividos com saúde imperfeita. Enquanto que QALYs representam os anos de vida saudável ganhos na ausência de doença, DALYs estimam os anos de vida saudável perdidos na presença de uma doença.

A prevalência de doenças aumenta, seja em medicamentos profiláticos ou de cura/controlo das doenças. Um maior número de indivíduos afetados, no caso de haver uma transmissibilidade significativa como em bactérias ou vírus, aumenta exponencialmente a população afetada.(5)

A resistência a antibióticos resulta de agentes patogénicos serem expostos a concentrações subterapêuticas de fármaco, comum em medicamentos falsificados. Os medicamentos com dosagens residuais ou inexistentes de substância ativa não são os mais preocupantes para a ocorrência de resistência, quando a concentração de SA é alta o suficiente para eliminar a parte suscetível dos agentes patogénicos, confere uma vantagem reprodutiva a variantes mutantes por não as eliminar e diminuir a competição. Neste problema, os medicamentos *substandard* são de igual importância. Estatísticas mostram que em Africa, cerca de 53% de antimaláricos apresentam quantidades incorretas de SA, sendo que os medicamentos que por incorreto manuseamento, produção ou conservação não têm quantidades de SA nos intervalos determinados, contribuindo assim para esta estatística. Vale a pena salientar que morrem 116 000 pessoas por ano graças a resistência ao tratamento com antimaláricos.(6) Segundo dados de 2016, perdem-se 4,4% das vendas na EU devido à contrafação, os governos vêm a sua receita de impostos e contribuições diminuída em 1.7 biliões, e o sector farmacêutico sai lesado em 10.2 biliões de euros. Como consequência, e traduzindo estes valores para postos de trabalho, anualmente perdem-se cerca de 37 700 empregos diretamente ligados ao sector.(7)

Medicamentos desviados e o *gray market*

É importante a reter o termo “desviado”, este utiliza-se em medicamentos genuínos que foram removidos ou roubados dos seus mercados legítimos e vendidos em *gray markets* de forma não regulada.(8) O *gray market* é utilizado por distribuidores, estes compram medicamentos em falta no mercado e vendem-nos por um preço que em alguns casos

atinge 3000% do valor inicial(9). Com a escassez de alguns medicamentos, como em terapias contra o cancro, as vendas neste tipo de mercado têm aumentado, que se traduz na falta de controlo nos mercados, e por sua vez na falta de medicamentos. Criminosos podem infiltrar-se em diferentes níveis da cadeia de distribuição, através de documentos fraudulentos e práticas corruptas, desviando medicamentos para outros países pela diferença de procura ou preço. Para entrar na cadeia de outros países, o contrafator tem muitas vezes de alterar a cartonagem e traduzir o folheto informativo, atividade essa que favorece erros de informação acessível ao doente bem como uma oportunidade de inserir medicamentos contrafeitos em embalagens genuínas, possivelmente descartadas, ocorrendo posteriormente a reinserção dessas embalagens na cadeia de distribuição. No entanto apenas existe um caso reportado de medicamentos falsificados no Gray market (10)

Organizações

Têm existido iniciativas no sentido de tentar reduzir ou eliminar esta ameaça, desde a criação de organizações internacionais que buscam soluções, como a IMPACT (*international medical products anti-counterfeiting taskforce*), projeto *Fakeshare*, entre muitos outros. De seguida, serão abordadas algumas organizações juntamente com os projetos por elas criados. (11)

ASOP, aliança global por farmácias online seguras, sediada em Washington DC, trabalha com USA, Europa, Canadá e Ásia e visa tornar a internet mais segura para os doentes através da educação, influência, pesquisa e colaboração. Na Europa existe a ASOP EU com diversos projetos em países europeus, um deles é o “*fight the fakes*” em que o nome do projeto fala por si. Recentemente, em 2018, iniciou-se a “*fight the fakes week*”, uma semana dedicada à luta contra a contrafação de medicamentos de 3-9 de dezembro. Durante esta semana e através das organizações associadas ao projeto, foram publicadas mensagens nas redes sociais e preparados eventos como exposições, palestras em universidades e painéis de discussão. (12)

A EAASM (*European Alliance for Access to Safe Medicines*) é uma organização pan-europeia com a segurança do doente no centro dos seus objetivos, as suas principais funções passam por criar material educativo e websites para informar o público sobre medicamentos falsificados. A organização desenvolveu um projeto de 9 semanas na Alemanha, *Counterfeit the Counterfeiter*. O website criado para divulgar informação

sobre a contrafação de medicamentos foi o 3º site mais visitado na área farmacêutica e a divulgação ocorreu através do uso de *Pay-per-click* do Google, publicidade via e-mail e *banner* publicitário. (13)

IRACM, instituto internacional de pesquisa contra medicamentos contrafeitos, lançou em França uma campanha sobre a face oculta das e-farmácias ilegais, através de um website dinâmico com as “12 regras de ouro” para quem quer comprar medicamentos pela internet. (14)

Recentemente, a ASOP EU e a EAASM lançaram em Espanha a 29 de setembro de 2016 uma campanha em diversas cidades espanholas sobre bens contrafeitos. Em Itália, estas instituições puseram em prática o projeto “*fighting fakes by raising public awareness*”, através de um website educacional utilizando o Google *Adword*. Ao utilizar o termo de pesquisa “*pharmacy online*” no Google, um dos resultados na página principal da pesquisa era o website educacional referido, levando 13.600 utilizadores por dia a este website, durante um período de 7 meses. (15)

Tanto os media como a formação dos profissionais são instrumentos essenciais para solucionar o problema, é assim vital que ambos tratem o assunto com a urgência e frequência necessária. Esta é uma necessidade no combate aos medicamentos falsificados como se pode ler na página da fundação Chirac:

“Though major international operations grab media attention, the root of the problem is rarely addressed, if at all. Neither developing countries who suffer severely nor developed countries have set aside room in medical and pharmaceutical curricula for the issue.”(16)

Outras medidas fundamentais para garantir a saúde pública são as operações de investigação e apreensão de medicamentos.

Operação PANGEA

A operação PANGEA combate o comércio ilegal de medicamentos online. Durante uma semana, esta operação junta alfândegas, autoridades reguladoras de saúde e de medicamentos, polícia nacional e o sector privado de países por todo o mundo. No sector privado subentendem-se indústrias farmacêuticas, empresas de pagamento via internet, entre outras entidades privadas. (17)

A última operação, PANGEA XI, ocorreu entre 9 e 16 de outubro de 2018 em 116 países. De acordo com o comunicado de imprensa foram detidos 859 indivíduos e apreendidas

mais de 10 milhões de unidades de medicamentos falsificados, ou seja, comprimidos ou outras formulações na forma unitária e não em embalagens, com um valor estimado em mais de 12 milhões de euros. A nível mundial, resultaram 838 investigações e interrompeu-se a atividade de 33 grupos criminosos. Monitorizaram-se 16.218 links, dos quais 3.671 foram desligados (2688websites e 938 páginas em redes sociais), restando 1.319 links ainda em processo de encerramento. Destacaram-se de entre os medicamentos contrafeitos os anti-inflamatórios, medicamentos para a dor, para a disfunção erétil e esteroides anabolizantes. Relativamente aos números do ano anterior, aumentou a utilização de websites e páginas de redes sociais por parte dos utilizadores, o número de detenções quase duplicou e os mandatos de captura quase que triplicaram. (17)

Em Portugal, o INFARMED atuou com a Autoridade Tributária e Aduaneira ao controlar 3.881 encomendas, apreendendo 130, num total de 8.886 unidades de medicamentos ilegais. (17) O comunicado emitido não especifica se os medicamentos eram falsificados ou verdadeiros, já que ao referir medicamentos ilegais acabam por incluir também medicamentos que, embora em conformidade com o fabricante e em condições para a toma, encontram-se em inconformidade com o processo de dispensa, ilegal via correio ou outros meios de entrega/distribuição não credenciados.(18)

Caso

Vejamos então um caso de uma apreensão realizada em 2013, durante a operação PANGEA VI. Em 2011, devido ao aumento da procura e à deficiente produção de substâncias ativas, medicamentos como Adderall 30 mg Teva foram adicionados à lista de medicamentos escassos pela FDA. O aumento da procura deveu-se, entre outras causas, à utilização recreativa das anfetaminas. Em 2012 a FDA alertou para a existência de contrafações do medicamento compradas pela Internet.(19)



Figura 1 Fotografia do verso de um blister de Adderall 30mg contrafeito.

Em 2013, na operação PANGEA VI, as autoridades italianas apreenderam comprimidos rotulados como Adderall 30 mg Teva, enviados a partir de um país asiático para um utilizador privado. Os comprimidos apreendidos foram submetidos a técnicas laboratoriais para determinar a sua composição a fim de avaliar o risco para a saúde dos utilizadores, porém, antes da composição, foram analisadas as características organolépticas dos comprimidos bem como o acondicionamento primário e secundário. As letras no blister estavam desfocadas e dificultavam/impediam a leitura da composição e de outras informações (Fig.1), não existia folheto informativo. Os comprimidos originais são alaranjados, redondos, achatados e têm embutidos “dp” e “30” em cada face (Fig.2).



Figura 2 Fotografia com frente e verso de um comprimido Adderall 30 mg.

Os medicamentos apreendidos tinham comprimidos brancos, sem qualquer caracter embutido, características que comprovam ser uma falsificação (Fig.3). Na análise qualitativa e quantitativa observou-se a presença de aceclofenac, um AINE que não faz parte da composição do Adderall, sem qualquer presença de anfetaminas que são as substâncias ativas do mesmo. Adderall é utilizado em crianças com hiperatividade ou déficit de concentração a partir dos 3 anos, mas a utilização de aceclofenac não é recomendada em crianças nem em adolescentes podendo causar efeitos nocivos a longo prazo como sangramento gastrointestinal ou perfuração. (20)



Figura 3 Fotografia de um blister de Adderall 30mg contrafeito.

Falso, contrafeito, falsificado

Qual o termo mais correto? Falso, contrafeito ou falsificado? Em quase tudo parecem sinónimos, porém o que os distingue é o seu propósito. O termo contrafeito está associado a direitos de propriedade intelectual, importante do ponto de vista das indústrias e definido juridicamente. Falsificado está intrinsecamente ligado à saúde pública e por isso à segurança dos utilizadores. Por último, falso deverá ser utilizado quando o objetivo é alertar/consciencializar um público alvo. Não existe um consenso face ao nome pelo qual devemos tratar estes medicamentos fraudulentos, devemos então perceber que cada termo tem a sua função. (21)

Em 2016 a WHO alterou o termo “SSFFC” (*substandard/spurious/falsely labeled/falsified/counterfeit*) para “*substandard and falsified*”, eliminando entre outras a palavra contrafeito visto que a maior preocupação é a saúde pública e não os direitos de propriedade intelectual. (21)

Definições

O que é um medicamento falsificado/contrafeito/falso? Não existe uma definição universal, várias organizações propõem ou propuseram as suas definições, é por isso importante comparar as diferentes definições, perceber quais os elementos em comum entre elas e a evolução que a interpretação do termo sofreu.

Who-1992:

“A counterfeit medicine is one which is deliberately and fraudulently mislabeled with respect to identity and/or source. Counterfeiting can apply to both branded and generic products and counterfeit products and may include products with the correct ingredients, wrong ingredients, without active ingredients, with insufficient quantity of active ingredients or with fake packaging.”(22)

IMPACT:

“The term counterfeit medical product describes a product with a false representation (1) of its identity (2) and/or source (3). This applies to the product, its container or other packaging or labeling information. Counterfeiting can apply to both branded and generic products. Counterfeits may include products with correct ingredients/components (4), with wrong ingredients/components, without active ingredients, with incorrect amounts of active ingredients, or with fake packaging. Violations or disputes concerning patents

must not be confused with counterfeiting of medical products. Medical products (whether generic or branded) that are not authorized for marketing in a given country but authorized elsewhere are not considered counterfeit. Substandard batches or quality defects or non-compliance with Good Manufacturing Practices/Good Distribution Practices (GMP/GDP) in legitimate medical products must not be confused with counterfeiting

- (1) Counterfeiting is done fraudulently and deliberately. The criminal intent and/or careless behavior shall be considered during the legal procedures for the purposes of sanctions imposed.*
- (2) This includes any misleading statement with respect to name, composition, strength, or other elements*
- (3) This includes any misleading statement with respect to manufacturer, country of manufacturing, country of origin, marketing authorization holder or steps of distribution*
- (4) This refers to all components of a medical product”(23)*

Association of Southeast Asian Nations (ASEAN):

“A medicine or a medical product (medicine, vaccine, diagnostic or medical device) is counterfeit when it is deliberately and fraudulently mislabeled with respect to its identity and/or source. Counterfeiting can apply to both branded and generic products. Counterfeits may include products with correct ingredients/ [components], with wrong ingredients/ [components], without active ingredients, with incorrect amounts of active ingredients or with fake packaging. The following situations should not be confused with counterfeiting: (a) quality defects or non-compliance with Good Manufacturing Practices/Good Distribution Practices (GMP/GDP) in legitimate, authorized medical products; (b) patent disputes or violations arising from the international trade of products that are legitimate and authorized for marketing in their country of origin or destination.”(24)

Proposta dos USA :

”A medical product is counterfeit when there is a false representation with respect to its identity and/or source. This applies to the product, its container or other packaging or labeling information. Counterfeiting can apply to both branded and generic products, and counterfeit products may include products with the correct components or with the

wrong components, without active ingredients, with incorrect amounts of active ingredients, or with fake packaging.”

Royal Decree-law 1/2015:

“Medicines that are deliberately and fraudulently mislabelled with respect to: 1. ° Its identity, including packaging and labeling, name or composition in regard to any of its components, including excipients and the dosage of those ingredients; 2. ° its source, including the manufacturer, country of manufacturing, country of origin and the holder of the marketing authorization; or, 3. ° its history, including records and documents in relation with the distribution channels used.”(25)

Tabela 1: comparação entre várias definições de medicamento falsificado

	Who-1992	IMPACT	ASEAN	USA - prop.	Espanha-Royal Decree
Substâncias erradas	X	X	X	X	X
Substâncias corretas	X	X	X	X	
Quantidade correta de substâncias		X			
Quantidade incorreta de substâncias		X	X(ativa)	X	X
Rotulagem ou embalagem incorreta/falsa		X	X	X	X
Fonte/fabricante errados	X	X	X	X	X
Intencional	X	X	X		X
Fraudulento	X	X	X		X
Genéricos e de marca	X	X	X	X	
Fonte de SA diferente da alegada		X			
Distinção entre “substandard” e contrafeito		X	X		

Exclusão de produtos autorizados num país mas não no outro		X	X		
Exclusão de violação ou disputa de patente		X	X		
História/percurso do medicamento					X

Tecnologias anti falsificação

Antes mesmo de abordar a prevalência dos medicamentos contrafeitos, é importante conhecer os mecanismos tecnológicos que existem para nos proteger das falsificações, eles dividem-se em elementos visíveis, elementos escondidos e tecnologias forense:

Tabela 2: Tecnologias anti contrafação utilizadas em medicamentos(26)

	Tecnologia	Descrição	Vantagens	Desvantagens
Elementos visíveis	Características comuns		Verificável pelo utilizador, mais seguro, barato, decorativo	Educação do utilizador, facilmente mimetizado, a sua autentificação está assente em detalhes escondidos, podem ser reutilizados, podem representar uma falsa segurança
	Hologramas	Incorpora uma imagem com: -Ilusão de construção 3D -Aparência de profundidade, separação		

	<p>“<i>Optical variable devices</i>”</p>	<p>Transições ou <i>image flip</i>, com ou sem contrastes ou mudança de cor. Podem conter alumínio ou cobre para dar um matiz (propriedade da cor) característica.</p>	<p>- Pode recorrer-se a desmetalização para aumentar a segurança.</p>	<p>- Desmetalização aumenta o custo</p>
	<p>Tintas/películas que mudam de cor</p>	<p>Consoante o ângulo da superfície com a visão. Elemento visível ou incorporadas no selo de segurança</p>		
	<p>Gráficos de segurança</p>	<p>Impressão de linhas finas, a cores sólidas, com detalhes explícitos e ocultos como guilochés, modulação e relevo de linha. Podem ser incorporadas imagens latentes ou microtextos.</p>		
	<p>Sequencialização</p>	<p>Esta tecnologia é utilizada com outras estratégias, consiste em atribuir dígitos únicos a cada embalagem, agrupando todos os</p>		<p>A segurança desta técnica depende da segurança da base de dados e da capacidade de aleatorização.</p>

		dígitos numa base de dados		
	Marcas no produto	Imagens ou códigos inseridos nas fórmulas farmacêuticas sólidas	Método efetivo mesmo quando o produto é separado da embalagem original	
Elementos escondidos	Características comuns		<p>-Podem ser de implementação simples e de baixo custo</p> <p>-Não necessita de aprovação por parte das entidades reguladoras</p> <p>- Podem ser aplicadas <i>in-house</i> ou via fornecedores dos componentes</p>	<p>-Necessidade de secretismo</p> <p>-Se de muita utilização e conhecidos podem ser facilmente copiados</p> <p>-Mais opções de segurança significa maior custo e complexidade</p> <p>-Quando aplicadas pelos fornecedores aumenta o risco de comprometimento.</p>
	Imagens embutidas	Imagem invisível, visível através de filtro especial, não podem ser reproduzidas por scanners normais.		
	Impressão invisível	Tintas especiais, só aparece sobre certas condições (ex: UV, IV), a cor pode variar com o	Facilmente incluídas,	

		comprimento de onda da iluminação.		
	Marca de água digital	Contém “data” invisível nos elementos gráficos, lidos por leitor ou software especial. Captada por webcam, telemóvel ou scanners.	Réplicas serão detetadas pela degradação da informação integrada.	
	Marcas escondidas e impressão	Combinação de secretismo e sutileza	Escapam à atenção, tornam o método mais difícil de copiar,	
	Design <i>anti-scan</i>	Linhas finas em tons uniformes que revelam imagem quando <i>scanned</i> ou copiado. Geralmente aplicados como tonalidade de fundo da embalagem.		
	Código laser	Impressão de um código via laser, utilizado para complementar outras tecnologias.		
	Substrato	Marcadores ocultos		Necessitam de volume de produção elevado, caro

		<p>-Fibras fluorescentes visíveis ou UV,</p> <p>-Reagentes químicos no cartão ou papel.</p> <p>-Marcas de água também podem ser incorporadas no folheto informativo</p> <p>-Linhas ou fios metálicos no material base, podendo incluir um OVD</p>		
	Odor	<p>Odores distintos podem ser micro encapsulados e aplicados como tinta ou revestimento.</p>		<p>Depende da sensibilidade olfativa de quem utiliza/controla o medicamento.</p>
Tecnologia forense			<p>-Alta tecnologia e segura contra a cópia</p> <p>-Fornecem autentificação positiva</p> <p>-Podem ser tornados visíveis</p>	<p>-Tecnologias licenciadas, normalmente limitadas a uma fonte</p> <p>-Custo significativo</p> <p>-Dificuldade em implementar e controlar em muitos mercados</p> <p>-Quanto maior o uso maior o risco de comprometimento</p> <p>-Probabilidade reduzida de estar disponível para</p>

				as autoridades ou público.
	<i>Taggants</i> químicos	Vestígios químicos detetados por sistemas de reagentes muito específicos		Metodologia científica necessária para autenticar
	<i>Taggants</i> biológicos	Incorporados a níveis muito baixo (ppm ou inferior), -Em formulações, -Revestimentos, -Componentes da embalagem de forma invisível.	Indetetáveis por métodos analíticos	Requerem kits de reagentes “ <i>lock and key</i> ” para autenticar
	<i>Taggants</i> DNA	DNA aplicado à embalagem por métodos de impressão, Apenas o par recombinante coincide e a reação detetada por um aparelho	Segurança aumentada acrescentando uma matriz com sequencias de DNA aleatórias e só uma delas correspondia à sequência chave.	Se a superfície for raspada a identificação será pouco provável
	Razões isotópicas	Isótopos naturais podem ser característicos da fonte de um composto utilizado, determinado por técnicas de fluorescência laser		Deteção requer equipamento de laboratório especialista

		<p>ou ressonância magnética.</p> <p><i>Fingerprint</i> de um constituinte ou de um marcador adicionado.</p>		
	<p>Micro-tagants</p>	<p>Partículas microscópicas com informação codificada, identificada através de um microscópio.</p> <p>-Introduzidos em adesivos</p> <p>-Diretamente aplicados na embalagem como pontos ou fios</p>		
	<p>Serialização, Tecnologias <i>Track and Trace</i></p>		<p>-Alta tecnologia e seguras contra a cópia</p> <p>-Pode ser possível de autenticação remota, via telemóvel ou internet</p> <p>-Podem estar acessíveis às autoridades e investigadores sem comprometimento</p>	<p>-Custo de implementação e monitorização</p> <p>-Dificuldade em implementar em diversos mercados</p> <p>-Podem ser vulneráveis a <i>hackers</i></p> <p>- Rótulos danificados podem não ser lidos</p> <p>-Necessitam de harmonização os standards,</p> <p>-Não acessível ao público</p>

			<ul style="list-style-type: none"> -Podem eliminar erros de dispensa -Facilita recolha de produtos com defeito -Podem combater roubo e fraude -Benefícios para a eficiência da distribuição 	-Leitura remota causa problemas de privacidade.
	Códigos de barras	De alta densidade linear ou em 2		
	RFID (identificação por radiofrequência)	<p>Antena com um <i>microchip</i> (no meio),</p> <p>Informação que pode ser interrogada à distância e sem estar à vista (ex: código de barras),</p> <p>A frequência radio usada determina o alcance e a sensibilidade, mas nenhuma especificação assenta em todas as aplicações.</p>	<p>Tem o potencial para ser totalmente “<i>automated</i>” em armazéns e farmácias</p>	<p>Robustez não provada</p> <p>Problemas de privacidade e suscetibilidade para adulteração deliberada deverão ser investigados antes de começar a ser implementado em larga escala.</p>

Prevalência mundial de medicamentos contrafeitos

Na figura 4 observa-se a prevalência mundial de medicamentos falsificados, o gráfico foi construído com base em estudos que reportaram o país de origem dos dados. A

prevalência foi subcategorizada em 4 cores conforme a legenda e o número de amostras testadas é representado por círculos pretos cujo diâmetro varia diretamente com o número de amostras. O estudo é sobre países de baixo ou médio rendimento, por essa razão tanto a EU como os EUA ou a Austrália permanecem em branco. As cores do gráfico falam por isso, porém é de salientar o Malawi, Vietname e Laos, Venezuela e Suriname por surgirem na última subcategorização (Fig.4).(27)

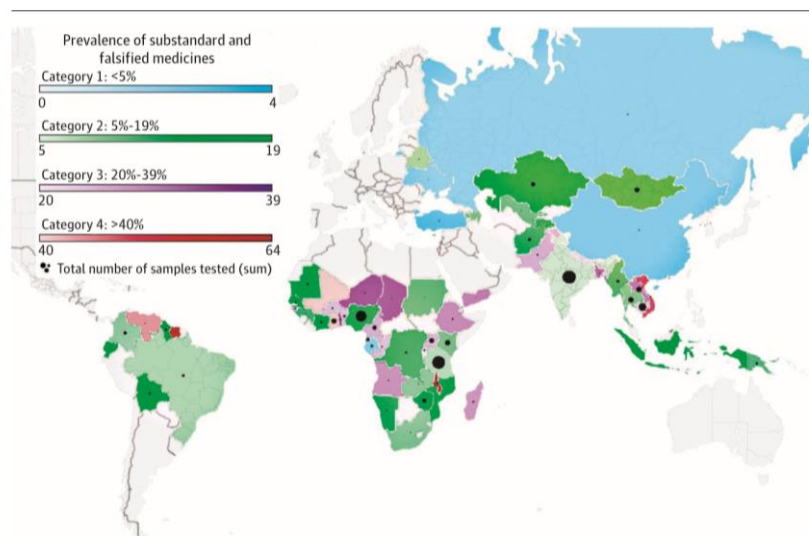


Figura 4: Prevalências nacionais de medicamentos "substandard" e falsificados.

Compra online e logótipo comum



Figura 5 Logótipo comum de Portugal.

No website de farmácias ou LVMNSRM (locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica), o logótipo comum comprova a legalidade dos mesmos. Este funciona por redirecionar para outra página com a lista dos vendedores registados, regulada pela autoridade responsável pelo medicamento, o INFARMED em Portugal. O logótipo em si

pode ser copiado e colado em websites que operam de forma ilegal, no entanto o redirecionamento e verificação no site da entidade reguladora deverá ser muito mais difícil de copiar.

Será então espectável que o logótipo comum esteja percebido pela população, tendo em conta que é uma medida que foi implementada em 2015 e só é útil se os utentes entenderem a funcionalidade do logótipo.

Ao visitar as páginas portuguesas e selecionar o “logo”, somos redirecionados para uma página com um motor de busca (Fig.6), para que através de credenciais obtidas no website consigamos averiguar sobre a credibilidade da página original. O processo não é imediato do ponto de vista do comprador e comparando com outros países da EU como Espanha, é perceptível a pouca funcionalidade do logótipo em Portugal. (28)

Página Inicial Informação Pública ▾

infarmed

Informação Pública ▸ Listagem de Farmácias

Listagem de Farmácias

Pesquisa

Farmácia:

Nº do Alvará:

Distrito:

Propriedade/ Exploração:

País: Portugal ▾

Concelho:

NIF / NIPC:

Localidade:

Freguesia:

Pesquisar Limpar

Resultados

Exportar

Detalhes	Farmácia	Propriedade/ Exploração	NIF / NIPC	Nº do Alvará	Arruamento	Código Postal	Localidade	Distrito	Concelho
Sem resultados									

A informação apresentada encontra-se em constante atualização.

Figura 6 Página web da listagem das farmácias online em Portugal.

Em Espanha, ao clicar no logótipo, somos redirecionados para uma página com elementos descritores da farmácia inicialmente visitada juntamente com as restantes farmácias online numa lista(fig.7). (29)

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Venta a distancia al público a través de sitios web de medicamentos de uso humano no sujetos a prescripción médica

Inicio Acceso usuarios registrados

LISTADO ACTUALIZADO DE OFICINAS DE FARMACIA

Provincia: BARCELONA Actualizar filtro
Localidad: Limpiar filtro

Apellidos, Nombre	Domicilio	Localidad Provincia	Enlace sitio web Teléfono
BOUYAT, JEAN PAUL	AVENIDA ICARIA 160	BARCELONA BARCELONA	http://www.farmacia-internacional.net 932-210-920
ARNIGES GOMEZ, Mª VICTORIA	Avinguda Mediterrània, 3	HALORAT DE MAR BARCELONA	http://www.farmaciaarniges.com 937-654-479
Ruiz Fernandez, Pedro	Carrer de la Ciutat d'Elx, 11	BARCELONA BARCELONA	http://www.farmaciaasagcra.com 933-497-940
Morales Guarch, Maria Dolores	Carrer Rambla, 165	SARADELL BARCELONA	http://www.farmaciamorales.cat 937-250-518
GALCERA PIÑOL, MONICA	Passeig Marítim, 249	CASTELDEFELS BARCELONA	http://www.farmaclaya.com 936-657-409
POU ISALT, ANGELA	Avinguda de Francesc Macià, 149	GRANOLLERS BARCELONA	http://www.farmaciaoou.com 938-795-869
Rodriguez Pareja, Julio	Carrer de Balmes, 18	BARCELONA BARCELONA	http://www.farmaciacoliseum.com 933-120-628
Verano Figueras, Marta	Carrer de Bassegoda, 11	BARCELONA BARCELONA	http://farmaciabassegoda.com/ 934-400-955

OFICINAS DE FARMACIA
Gestión de comunicaciones

Comunicación previa
Estado comunicación
Información general

EMA Venta a distancia
Venta a distancia
Logotipo común europeo
Legislación aplicable

Copyright Todos los derechos reservados
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - C/ Campana 1, 28021 Madrid

Catunya
Gobierno
(BARCELONA)

Teléfono 93206447
Correo electrónico info@ajpmc.cat

Figura 7: Página web da listagem das Farmácias online em Espanha.

Segundo o INFARMED: “Ao abrigo do disposto no artigo 9.º-A do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 30 de agosto, na redação introduzida pelo Decreto-lei n.º 128/2013, de 5 de setembro, passou a ser obrigatório, a partir de 1 de julho de 2015, que as páginas na Internet de farmácias e LVMNSRM que ofereçam legalmente medicamentos para venda à distância a residentes noutros Estados Membros da União Europeia, possuam o logótipo comum, que permite confirmar se o *website* da farmácia ou LVMNSRM que oferece medicamentos para venda à distância se encontram devidamente licenciados.” (30)

Deveríamos então assumir, de acordo com a afirmação no website do INFARMED, que os medicamentos se encontram disponíveis para venda à distância desde que os locais de venda se encontrem devidamente licenciados. Na realidade não é bem com está descrito na citação anterior, verifica-se uma incongruência a quando da leitura da seguinte citação, presente no separador de perguntas frequentes, no website da autoridade reguladora do medicamento em Portugal:

“A farmácia pode enviar os medicamentos por correio ou estafeta?

Não, a legislação determina que os medicamentos devem ser entregues ao domicílio respeitando as normas de supervisão, habilitação e formação adequada à dispensa de medicamentos e respeitar as regras de transporte previstas nas boas práticas de distribuição de medicamentos.

As Boas Práticas de Distribuição de Medicamentos determinam:

“(…) 9.4 - Os medicamentos devem ser transportados em todo o seu circuito por forma

que:

- a) Não se perca a sua identificação;
- b) Não contaminem nem sejam contaminados por outros produtos ou materiais;
- c) Sejam adoptadas precauções especiais contra o derrame, a rotura ou o roubo;
- d) Estejam em condições de segurança e não sejam sujeitos a condições inapropriadas de calor, frio, luz, humidade ou outros factores adversos, nem à acção de microrganismos ou agentes infestantes.

9.5 - Os medicamentos que necessitem de controlo da temperatura durante o armazenamento devem igualmente ser transportados em condições especiais adequadas.(...)."”(18)

Assim, em Portugal, a venda de medicamentos encontra-se limitada ao território das farmácias. Estando a disponibilidade na internet reduzida a entrega ao domicílio e talvez por um distribuidor autorizado como distribuidores grossistas. Resta saber a que se refere o INFARMED quando afirma a obrigatoriedade do logótipo comum em locais de venda de medicamentos via internet para outros estados membros da EU. (30), (18)

Segundo a ASOPEu, até 2017 não existiam campanhas planeadas para consciencializar a população em Portugal, o país tem 2925 farmácias e 1106 vendedores de MNSRM, sendo que ambos podem vender via internet, telefone ou apoio domiciliário porém apenas 747 farmácias e 27 LVMNSRM dispensam pela internet. Os números não variaram muito desde a introdução do logo e a impossibilidade de enviar os medicamentos via correio coloca um entrave e acaba por limitar a venda a clientes locais. (29)

O projeto “*Fakeshare II*” realizou um inquérito online em Espanha, Portugal, Itália e UK com o intuito de perceber os fatores psicológicos e comportamentais relacionados com a compra de medicamentos online, bem como avaliar a prevalência da compra online. Ao questionar cerca de 1000 participantes por país, é feita a comparação com os resultados do inquérito realizado anteriormente no projeto “*Fakeshare I*”. Quanto ao conhecimento que a população tem sobre iniciativas e eventos para promover a consciencialização dos riscos de comprar medicamentos online, houve uma redução de 25,1% para 21,2%. A falta de campanhas e iniciativas parece ser o fator preponderante para esta diminuição. (11)

Em todos os países em estudo, os medicamentos mais vendidos são para perder peso, para situações de gripe e para deixar de fumar. Ainda assim, a compra de medicamentos para

disfunção erétil é pequena quando comparada com o total de compras de medicamentos online em Portugal e Espanha, mas mais representativa em Itália e UK. O estudo acrescenta que a atitude positiva face à compra aumentou de 23,5% para 27,8% em Portugal, bem como a perceção de segurança para a saúde do doente ao adquirir medicamentos online, que subiu de 11,3% para 19,6%. A probabilidade de realizar uma compra futura continua baixa no país, 6% versus 13% em Itália. (31)

Através de uma análise percebeu-se quais os melhores fatores preditivos de intenção em realizar uma compra futura, são eles a aprovação de outras pessoas, compras realizadas anteriormente, perceção do comportamento como seguro para a saúde e atitude positiva face à compra. Ao investigar os motivos e crenças que suportam a sensação de segurança ao adquirir o medicamento online, conclui-se que quanto mais conveniente economicamente e útil é o medicamento, mais positiva é a atitude e maior é a perceção de segurança. (31)

Foi emitido um relatório, em janeiro de 2018 pelas entidades *The Alliance for Safe Online Pharmacy in the EU* e a *European Alliance for Access to Safe Medicine*, sobre as iniciativas dos países membros para promover o conhecimento público sobre os websites que vendem produtos de saúde de forma ilegal. Portugal aparece numa tabela sobre o logótipo comum, de forma positiva para material informativo no website do INFARMED, no entanto, sem quaisquer campanhas passadas no momento ou planeadas para o futuro, naturalmente sem medições retiradas de campanhas ou do conhecimento da nossa população sobre o tema (Fig.8). (15)

Tabela 3: informações e campanhas dirigidas à população por país.

Country	Competent authority website set up with campaign material	Public facing campaigns running now or in the past	Future campaigns planned	Measurement of campaigns and awareness of common logo and falsified medicines
Lithuania	Yes	Not known	Not known	Not known
Luxembourg	No*	Not known	Not known	Not known
Malta	Yes	Yes	Yes	No
Netherlands	Yes	Yes	No	No
Poland	Yes	Yes	Yes	Yes
Portugal	Yes	No	No	No

Para além do perigo de comprar medicamentos em não conformidade com as especificações aprovadas, a compra online exclui a intervenção de um profissional de saúde a quando da prescrição ou dispensa dos medicamentos. Esta situação propicia o autodiagnóstico e automedicação, aumentando assim o risco de eventos adversos como sobredosagem, interação medicamentosa ou a toma de medicação incorreta, quer pelo medicamento quer pela posologia. (6)

A diretiva do medicamento falsificado

A diretiva do medicamento falsificado veio aumentar a segurança e controlo no percurso legal do medicamento. Na prática, a diretiva veio acrescentar um identificador único para cada medicamento, inserido no código DATAMAX que por sua vez pertence a um “hub” nacional que contacta com o “hub” internacional. Esta medida diferencia medicamentos à unidade e não por lote como acontecia até então. Juntamente com o novo código, as embalagens de medicamentos devem incluir uma tecnologia que comprove a integridade da embalagem, um dispositivo anti adulteração que permanece intacto desde a produção até ao consumidor. Ao abrir a embalagem secundária, o mecanismo que impede a adulteração do medicamento rompe-se, impossibilitando a comercialização do mesmo.(32)

Nas farmácias portuguesas, a implementação vai acontecer com ajuda de uma circular informativa do INFARMED e de um *powerpoint* enviado pela ANF, o documento informa os profissionais de saúde que devem confirmar a existência de scanners capazes de ler códigos bidimensionais (datamatrix), a partir de 9 de fevereiro. Os farmacêuticos

ou técnicos deverão verificar as embalagens pela existência e integridade do selo para prevenir a adulteração, acrescentando que deverão autenticar as embalagens na sua dispensa, desativando o código único. Informam ainda que enquanto coexistirem medicamentos não conforme a diretiva na farmácia deverão ser vendidos igualmente. (33)

A ANF (associação nacional das farmácias) será responsável por dar acesso ao sistema nacional de verificação de medicamentos, e afirma: “a ANF assegura a execução de todos os procedimentos necessários, tanto a nível tecnológico como administrativo”. Sendo que a farmácia terá de aceitar os termos de adesão, a curto prazo facultados. Muitas farmácias apresentam leitores de códigos de barras (unidimensionais), estes deverão ser substituídos pelos leitores com capacidade para ler *datamatrix*. Quanto ao dispositivo de prevenção de adulterações, a diretiva dá liberdade às indústrias para decidir as especificações do dispositivo. (33)

No início, os alertas gerados poderão ser resultado de erros técnicos, as farmácias não terão acesso a estes, pois serão resultado de erros procedimentais ou de manuseamento visto que nunca existiu qualquer situação reportada de medicamentos falsificados, quer nos distribuidores grossistas quer em farmácias. A gestão do sistema de alerta será feita pelo MVO Portugal (sistema de verificação de medicamentos) e a deteção de medicamentos falsificados será então reportada ao INFARMED que por sua vez desencadeará investigações e ações necessárias á recolha dos medicamentos em causa, informando as autoridades para garantir a saúde pública da população. (33)

Segundo a diretiva, o identificador único deverá ser desativado no local de dispensa, a quando da venda do medicamento. Por isso, como fim da cadeia percorrida pelo identificador, os sistemas e procedimentos nos estabelecimentos de cuidados de saúde deverão ser analisados a título de entender a aplicabilidade da diretiva. Algumas instituições ou serviços são exceções à diretiva europeia, tais como serviço de ambulância, prisões, escolas, lares e hospitais psiquiátricos por razões práticas. Como tal, antes de entregar os medicamentos, os distribuidores poderão desativar o identificador nas situações anteriormente referidas. (34)

As farmácias e hospitais podem vir a lucrar com o sistema implementado. Através da informação contida no novo código 2D, será mais fácil identificar medicamentos com reduzida validade ou já fora de validade, reduzindo desta forma os desperdícios de medicamentos que ainda ocorrem.

Para as indústrias será mais fácil controlar os medicamentos desviados legal ou ilegalmente entre países europeus, bem como controlar o volume de stock nos mercados e possivelmente evitar escassez de medicamentos. Se por alguma razão a indústria necessitar de recolher medicamentos, principalmente nos casos em que o problema não afete a totalidade do lote, é agora possível evitar a retirada de todos os medicamentos do lote. Assim, os medicamentos em conformidade do lote ficam disponíveis para utente e caso o medicamento não conforme seja vendido, este será detetado. Um sistema idêntico será posto em prática nos EUA em 2023.

Desvantagens/falhas da diretiva

Sabemos que em Portugal, a prevalência de medicamentos falsificados na cadeia legal do medicamento é 0, se existiram não foram reportados. Estima-se que na união Europeia a mesma prevalência é de 0,005%, e o problema está cada vez mais na venda pela internet. A implementação da diretiva vai aumentar a segurança dos percursos legais/legítimos de medicamentos, porém, o problema na EU é revelado pelo aumento de apreensões de medicamentos contrafeitos fora das cadeias de distribuição legítimas. Assim, quando o medicamento é obtido de forma ilegal, o novo sistema utilizado não trará qualquer vantagem visto que o medicamento contrafeito e vendido online não passa por nenhum sistema de verificação do código único. (35)

A medida terá mais impacto em indústrias de medicamentos genéricos e em pequenas e médias indústrias, consequência que resultará num aumento do custo final do medicamento para o utente. O custo da implementação da diretiva em cada linha de produção é de cerca de 500 000 euros. Existindo cerca de 10 000 linhas de produção de genéricos que fornecem os cidadãos europeus, o custo total de implementação irá rondar os 5 biliões de euros. Em média, o equipamento e software envolvido tem uma duração de 5 anos, logo, podemos afirmar que o custo anual da diretiva será de 1 bilião ano para as indústrias de genéricos. O custo adicionado a cada embalagem será de aproximadamente 0,10 euros, valor este que varia inversamente ao número de unidades produzidas. As indústrias de genéricos e biossimilares desempenham uma função essencial nos sistemas de saúde, aumentam a acessibilidade da população a medicamentos seguros e de confiança, seguindo o princípio de custo eficácia e proporcionalidade. Na EU, 56% dos medicamentos dispensados são genéricos, e o seu efeito na sociedade estende-se à sustentabilidade do sistema de saúde, como se verifica em Portugal em que o valor gasto na comparticipação do SNS é significativamente menor com genéricos

quando comparado com medicamentos originais. Como resultado da compra de genéricos, é gasto menos dinheiro do orçamento atribuído à saúde e do cidadão a quando do pagamento desses medicamentos nas farmácias. Se o impacto monetário das alterações descritas na diretiva dos medicamentos falsificados é maior nas pequenas e médias indústrias, então arriscamo-nos a centralizar a produção de medicamentos a entidades com maior poder económico, fundindo ou encerrando as indústrias mais pequenas ou com os preços/lucros mais reduzidos como os genéricos e biossimilares. (36)

Não é possível distinguir os medicamentos originais dos genéricos a quando da implementação da diretiva, o novo sistema perderia a sua funcionalidade, haveria medicamentos mais seguros e outros com o nível de segurança anterior a dia 9 de fevereiro.

A falta de medicamentos na farmácia incentiva a compra ilegal

Segundo documento emitido pelo INFARMED:

“A falta de um medicamento não significa que o mesmo esteja esgotado. Poderá estar apenas indisponível na sua farmácia, naquele momento.” (37)

Este refere que se a farmácia não encontrar o medicamento em 12 horas dentro da sua rede de distribuição, o doente poderá contactar a linha do medicamento ou enviar um e-mail para falta.medicamento@INFARMED.pt.

Ao passar do documento para a realidade das farmácias, para a população que necessita do medicamento, independentemente da terminologia utilizada, esgotado ou só em falta, os doentes não conseguem adquirir o medicamento em causa. Quando acontece uma rotura de stock e existem alternativas de marca ou genéricos, o problema pode ser solucionado nas próprias farmácias, porém, quando não existe alternativa com o mesmo princípio ativo, dosagem e galénica, os doentes podem sentir-se tentados a obter os medicamentos via internet. Ao estagiar numa farmácia comunitária percebemos que as roturas no stock de medicamentos é algo recorrente, vejamos por exemplo o Sinemet, utilizado na doença de Parkinson combina a levodopa com a carbidopa, o INFARMED emitiu uma circular informativa com alternativas em substituição do medicamento pelo Madopar. A alternativa indicada acabou por faltar também nas farmácias. (38)

Ao prescrever um medicamento, os médicos não têm acesso aos medicamentos em rotura de stock, apenas aos que estão efetivamente esgotados, como resultado continuam a

prescrever medicamentos em falta nas farmácias. Tomemos como o exemplo a pomada Protopic, pomada de tacrolimus que faltou nas farmácias portuguesas e cuja alternativas não foram indicadas pela autoridade do medicamento. Segundo uma notícia no DN em 2016 faltaram 300 medicamentos nas farmácias portuguesas. Independentemente do motivo pelo qual os medicamentos se tornam rateados ou temporariamente indisponíveis, essa informação deveria ser transmitida aos prescritores a fim de evitar que os doentes procurem em farmácias infrutiferamente. (39)

Sabendo que o identificador único tem também a função de controlar a movimentação de stocks, seria vantajoso controlar o número de medicamentos disponíveis e em caso de falha de stock, o médico seria notificado sobre a falta de determinado medicamento na farmácia numa determinada área. Deste modo, talvez se evite a compra por plataformas ilegais aproveitando a confiabilidade das nossas farmácias para reduzir o mercado de medicamentos falsificados em Portugal.

Dos vários fatores que causam a escassez de medicamentos disponíveis nas farmácias ou que diminuem de alguma forma a acessibilidade aos mesmos, decidimos considerar um tema mais controverso, a vontade das indústrias.

Estratégias com patentes que diminuem a acessibilidade ao medicamento

Nos EUA, as indústrias que detêm as patentes de medicamentos, particularmente aquelas com um volume de negócio de grande dimensão, utilizam estratégias para atrasar ou prevenir a disponibilidade dos biossimilares/genéricos. Estas estratégias passam por acordos *pay-for-delay*, genéricos autorizados, *product hopping*, comprar a competição, contrariar a importação. *Pay-for-delay* consiste num pagamento feito pela indústria do medicamento de marca às empresas de genéricos que iriam entrar no mercado após a queda da patente, assim conseguem mais tempo de exclusividade de mercado e as indústrias de genéricos lucram ao não entrar no mercado. Genéricos autorizados são medicamentos genéricos produzidos pela indústria responsável pelo medicamento de marca, desta forma garante parte do lucro obtido na venda de genéricos e desincentiva outras indústrias. Para perceber o impacto desta última estratégia, nos EUA existe um programa de incentivo para a primeira empresa que desafie a patente já inválida, com um período de 180 dias de mercado de genéricos exclusivo a esta empresa. Assim, produzindo tanto o medicamento original como o genérico, esses 180 dias serão

monopolizados por uma única entidade. *Product hopping* ou *evergreening* consiste em fazer pequenas alterações na formulação de um medicamento original antes de terminar a sua patente, alargando a validade da patente. Através desta técnica, a empresa do medicamento original impede a substituição do seu medicamento atualizado/alterado pelo genérico correspondente ao medicamento inicialmente comercializado, pois a substituição medicamentosa só deverá ser realizada pelos farmacêuticos quando os produtos têm a mesma substância, dosagem, biodisponibilidade, entre outras características. Comprar os produtos das empresas que competem com o medicamento de marca também pode ser lucrativo, caso o gasto seja inferior ao lucro ganho pela exclusividade criada. Evidentemente estas são medidas incorretas e vistas como anti competição e contra o interesse público, pois impedem ou dificultam temporalmente o acesso a medicamentos com uma melhor relação efetividade/custo. (40)

Na EU, as patentes têm a validade de 20 anos, existem mecanismos legais para alargar o tempo de vida de uma patente, como é o caso de SPC (*Supplementary Protection Certificates*). Este mecanismo pode acrescentar até 5 anos a uma patente, porém a sua exclusividade de mercado não pode ultrapassar os 15 anos. As estratégias utilizadas pela indústria do medicamento original são quase as mesmas, falamos de *patente thickets* ou *clusters* que consiste em sobrepor muitas patentes vastas e “fracas” em torno da patente da molécula original, *pay-for-delay*, *evergreening*, e por último, genéricos autorizados, ainda que na EU não exista exclusividade de mercado para o primeiro genérico como acontece nos EUA. (41), (42)

Medicamentos biotecnológicos

Existirá contrafação de medicamentos mais complexos, como terapias com anticorpos monoclonais? A resposta é sim, medicamentos biotecnológicos falsificados dividem-se na sua generalidade em dois grupos, os péptidos não autorizados e proteínas como: hormona do crescimento (GHRP), péptidos para aumentar o bronzeado melanotan I e II ou de regeneração e anti envelhecimento epitalon. No segundo grupo encontramos os biológicos mais avançados como anticorpos, cujas falsificações são geralmente encontradas sem API devido à complexidade do processo de fabrico. Aparecem também produtos roubados e posteriormente inseridos na cadeia legal de distribuição. É fácil perceber o interesse de criminosos em falsificar este grupo de medicamentos, porque em 2017, 4 anticorpos monoclonais entraram no top 10 de medicamentos *bestselling*, com a primeira posição ocupada pelo adalimumab(Humira). No volume de negócios total, este

último medicamento atingiu 18.4 biliões de dólares nesse ano. O volume aumentou em 2018 para 19,936 biliões, conforme relatório anual da AbbVie. Números desta dimensão são aliciantes para o crime da contrafação, disponibilizando as falsificações a um preço mais acessível, a doentes que por sua vez se encontram desesperados e sem capacidade monetária para comportar os custos de terapias com um custo tão elevado. (43), (44), (45)

Objetivos

A pergunta que se coloca é quão consciente está a população e os profissionais de saúde sobre a implementação da diretiva do medicamento? Ao pesquisar sobre a consciencialização face à FMD, encontramos apenas um estudo realizado em profissionais de saúde a nível internacional. Sabendo que em Portugal existiram poucas ou nenhuma campanha para consciencializar a população sobre o logótipo comum, é pertinente perceber se a diretiva europeia foi divulgada, e se as alterações a que os MSRM vão ser sujeitos foram entendidas. (46)

Materiais e Métodos

Realizou-se um inquérito exploratório através da ferramenta “formulário” do Google Drive. O inquérito foi enviado via grupos de estudantes da Faculdade de Farmácia, empresas no ramo da construção, económico e farmácias comunitárias.

Resultados

A amostra é constituída por uma população jovem, a mediana encontra-se nos 25 anos (Fig.8), com 57,8% indivíduos do sexo feminino e o restante do sexo masculino (Fig.9).

Idade?

301 respostas

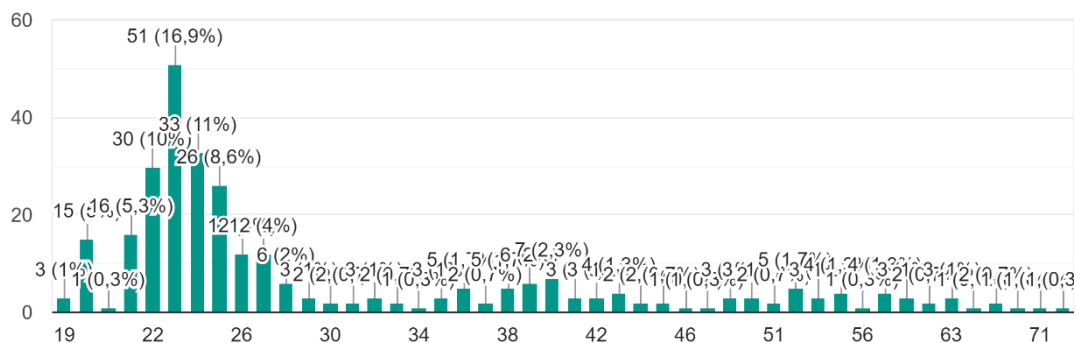


Figura 8 Gráfico de barras com o número de pessoas que responderam ao inquérito por idade.

Sexo

301 respostas

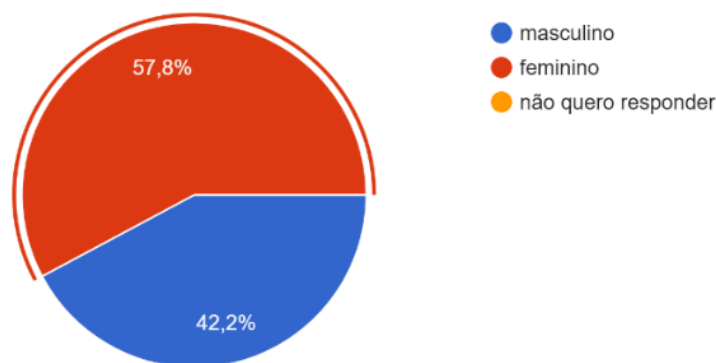


Figura 9 Gráfico circular com as percentagens de inquiridos de cada sexo.

Relativamente ao nível de escolaridade identifica-se uma amostra com valores que não reflete a média nacional, 42,9% dos inquiridos concluíram um mestrado, 39,2% concluíram uma licenciatura, restando 15,3% com o ensino obrigatório, apenas 0,7% com 3ºciclo do ensino básico e por fim 2,0% com 2ºciclo do ensino básico e nenhum inquirido com o 1º ciclo do ensino básico (Fig.10).

Nível de escolaridade?

301 respostas

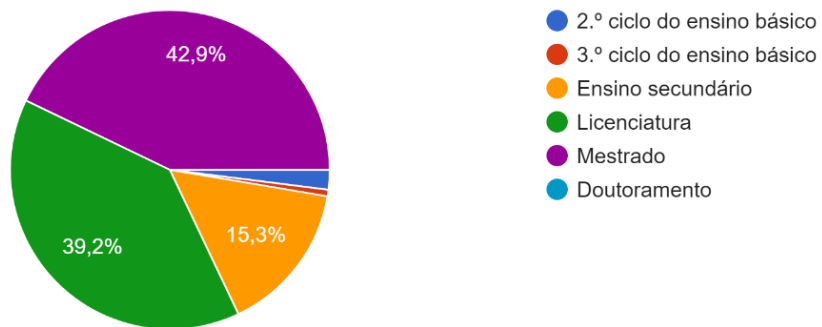


Figura 10 Gráfico circular com as percentagens de inquiridos em cada nível de escolaridade.

Averiguou-se qual a percentagem da amostra que estudava ou trabalhava numa área de saúde, 56,5% revelou ser trabalhador ou estudante numa área de saúde (Fig.11).

Estudante ou trabalhador numa área de saúde?

301 respostas

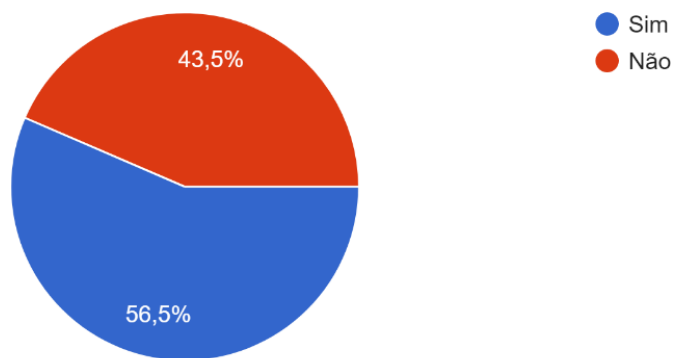


Figura 11 Gráfico circular com as percentagens de inquiridos que são versus não são estudantes e trabalhador numa área de saúde.

Tentámos então perceber se a amostra pensava que os medicamentos falsificados fossem um problema nas farmácias portuguesas, 46,2% responderam “sim”.

Acha que os medicamentos falsificados são um problema nas farmácias portuguesas?

301 respostas

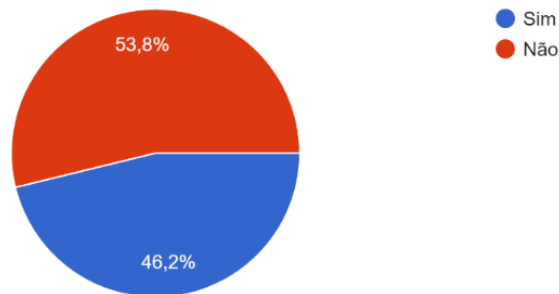


Figura 12 Gráfico circular com as percentagens de inquiridos que acham vs. não acham que os medicamentos são um problema nas farmácias.

Cerca de 36,2% da população afirmou ter ouvido falar na diretiva (Fig.13). Desses 36,2%, 70% soube notificar alguma das alterações visíveis nas embalagens dos medicamentos (52% identificou uma das alterações e 18% ambas). Observamos que 19% da amostra ouviu falar da FMD, mas não sabia em concreto quais os mecanismos de segurança que a diretiva veio acrescentar e que 11% respondeu de forma errada, na maioria das respostas revelando conhecimento, não respondendo à questão formulada (Fig.14).

Já ouviu falar na directiva do medicamento a ser implementada até dia 9 de Fevereiro?

301 respostas

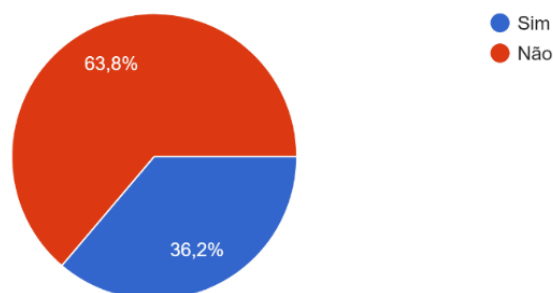


Figura 13 Gráfico circular com as percentagens de inquiridos que ouviram vs não ouviram falar da diretiva do medicamento.

Capacidade de citar o código único e ou selo anti adulteração como resultado da implementação da FMD

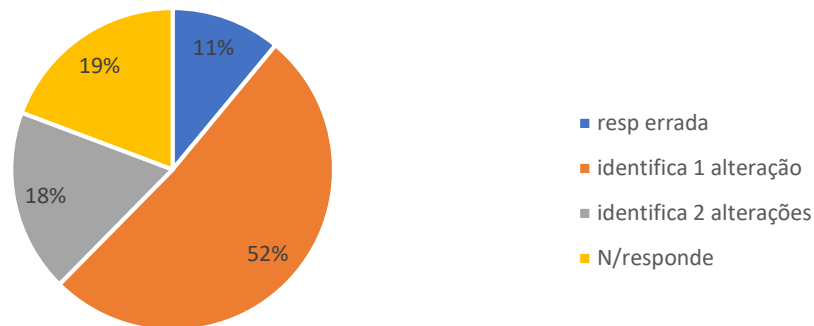


Figura 14 Gráfico circular com as percentagens de inquiridos identificaram ou não identificaram as alterações nas embalagens como resultados da diretiva.

Dos inquiridos 41,6% acredita que a diretiva irá ter um forte impacto nos números de medicamentos falsificados, 49,2% respondeu talvez e os restantes não reconhecem valor estatístico na implementação da diretiva (Fig.15).

Sendo que esta directiva está a ser implementada na Europa e que funcionará apenas no percurso legal ...úmeros de medicamentos falsificados?

280 respostas

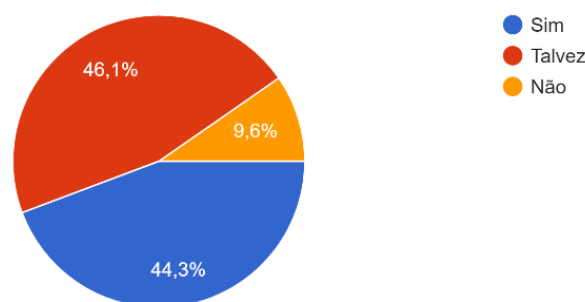


Figura 15 Gráfico circular com as % de respostas à pergunta sobre o forte impacto da FMD nos números de medicamentos falsificados.

Reduziu-se a amostra na última questão para as 109 pessoas que tinham algum tipo de conhecimento sobre a diretiva e os valores obtidos foram diferentes. 57% acredita que a diretiva irá ter um forte impacto nos números de medicamentos falsificados, 32% respondeu talvez e 10% não confere à FMD a capacidade de diminuir significativamente o total de medicamentos falsificados (Fig.16).

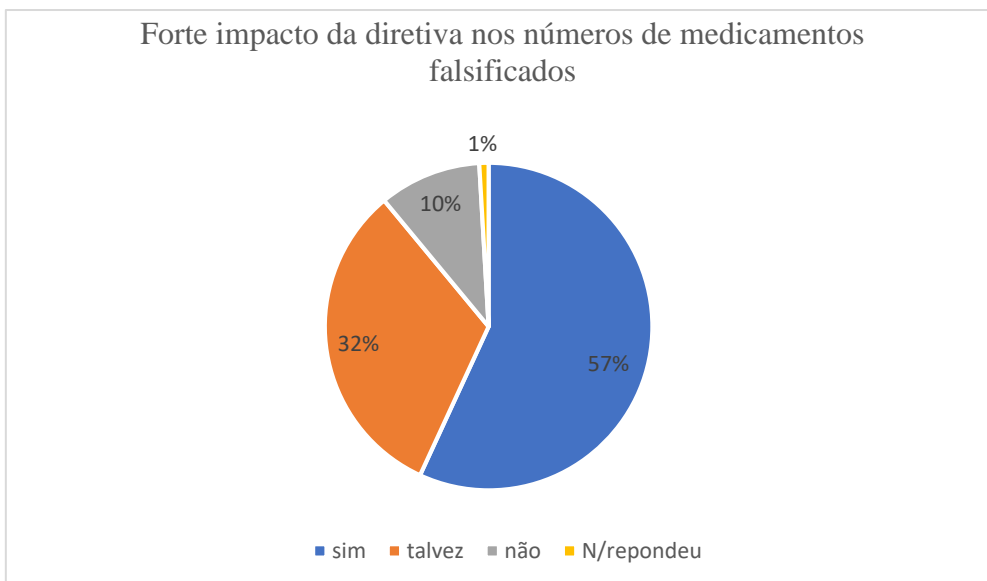


Figura 16 Gráfico circular com as percentagens de inquiridos que responderam à questão sobre o forte impacto da diretiva nos medicamentos falsificados.

Averiguou-se se haveria maior facilidade para um profissional ou estudante de saúde, em conhecer ou ouvir falar da FMD. 59% dos estudantes ou trabalhadores numa área de saúde ouviram falar da diretiva enquanto que 10,7% das pessoas cuja formação ou emprego não pertence à área de saúde tomaram conhecimento da diretiva (Fig.17).

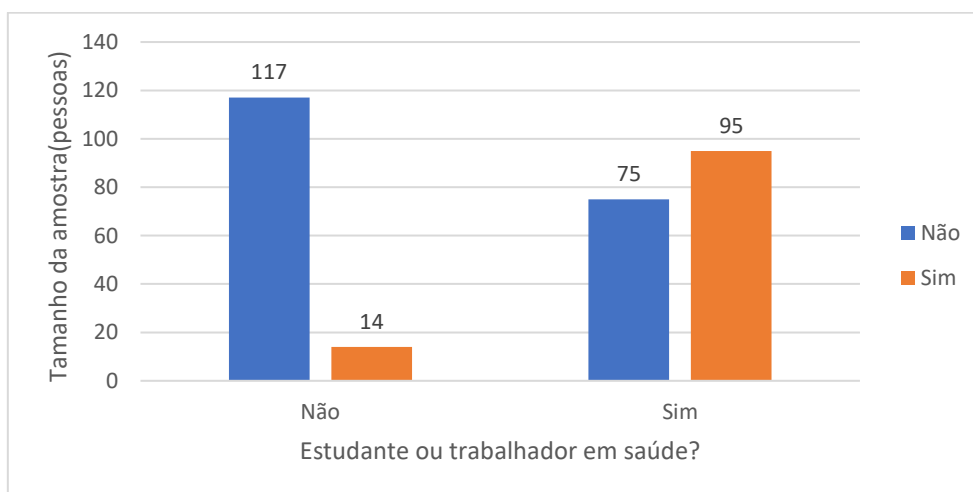


Figura 17 Inquiridos que ouviram ou não falar da diretiva, divididos em estudantes e trabalhadores em saúde vs. não estudantes ou trabalhadores em saúde

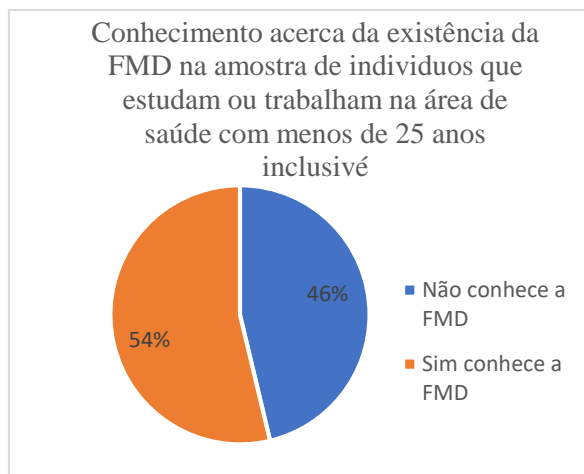


Figura 18 Estudantes/trabalhadores em saúde com 25 anos e menos que conhecem vs. não conhecem a diretiva.

Dos estudante e trabalhadores na área de saúde, dividiu-se a amostra em menor ou igual a 25 anos e maior que 25 anos, e verificou-se a percentagem das amostras que tinham ou não ouvido falar da diretiva. Com menos de 25 anos inclusive, 54% conhecia a FMD (Fig.19). Com mais de 25 anos, 64% conhecia a diretiva (Fig.18).

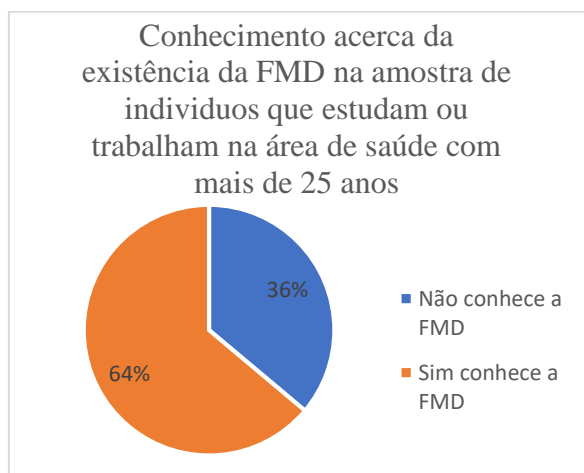


Figura 19 Estudantes/trabalhadores em saúde com mais de 25 anos que conhecem vs. não conhecem a diretiva.

Verificaram-se as percentagens das duas amostras que entendiam os medicamentos falsificados com um problema nas farmácias, para isso dividiu-se a amostra novamente: em população que não estudou nem trabalha na área da saúde da qual 40% via os medicamentos como um problema das farmácias (Fig.20), e população que estudou ou trabalha na área da saúde em que 51% via os medicamentos como um problema das farmácias (Fig.21).

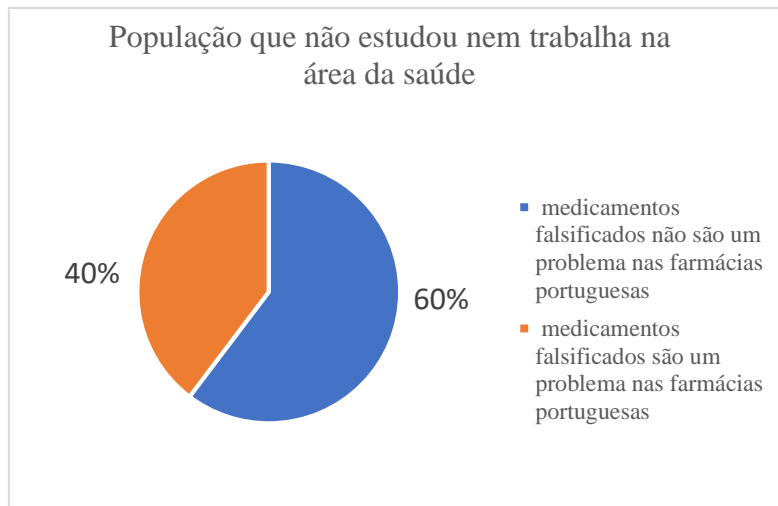


Figura 20 População que não estudou nem trabalha na área da saúde e vê os medicamentos falsificados como um problema nas farmácias portuguesas vs. não vê os medicamentos falsificados com um problema nas farmácias portuguesas.

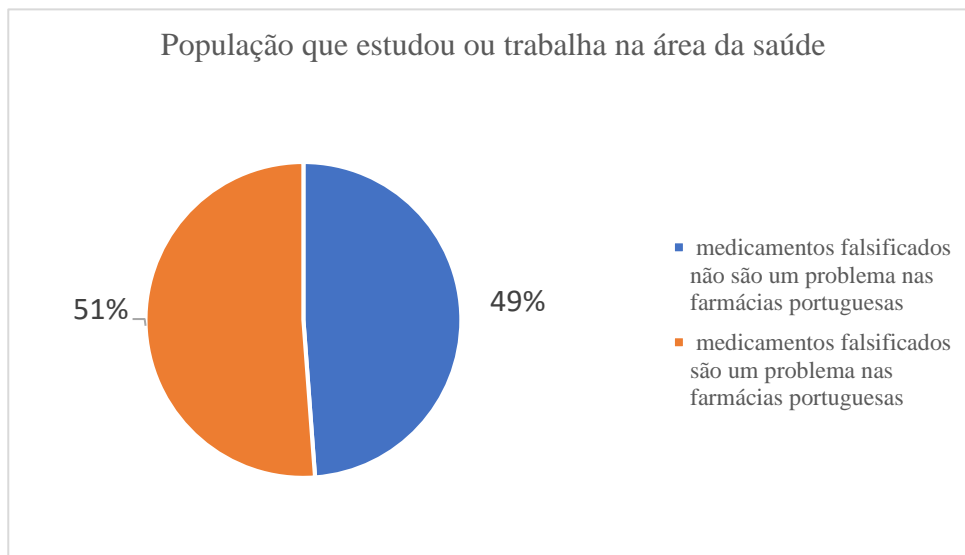


Figura 21: População que estudou ou trabalha na área da saúde e vê os medicamentos falsificados como um problema nas farmácias portuguesas vs. não vê os medicamentos falsificados com um problema nas farmácias portuguesas.

Relativamente à amostra que já tinha ouvido falar da diretiva, avaliou-se a possível relação entre o nível de conhecimento, obtido pelo número de alterações visíveis nos medicamentos identificadas, e a perceção do impacto da FMD nos números de medicamentos falsificados. Em termos percentuais, dos que conseguiram apontar as duas alterações, 20% (4/20) não acredita no forte impacto da diretiva. Da população que não respondeu à questão das alterações (em branco), 38,10% (8/21) respondeu "talvez" relativamente ao forte impacto da diretiva. Sendo estas as percentagens mais

significativas respetivamente ao “não” e ao “talvez” da pergunta sobre o forte impacto da FMD (Fig.22).

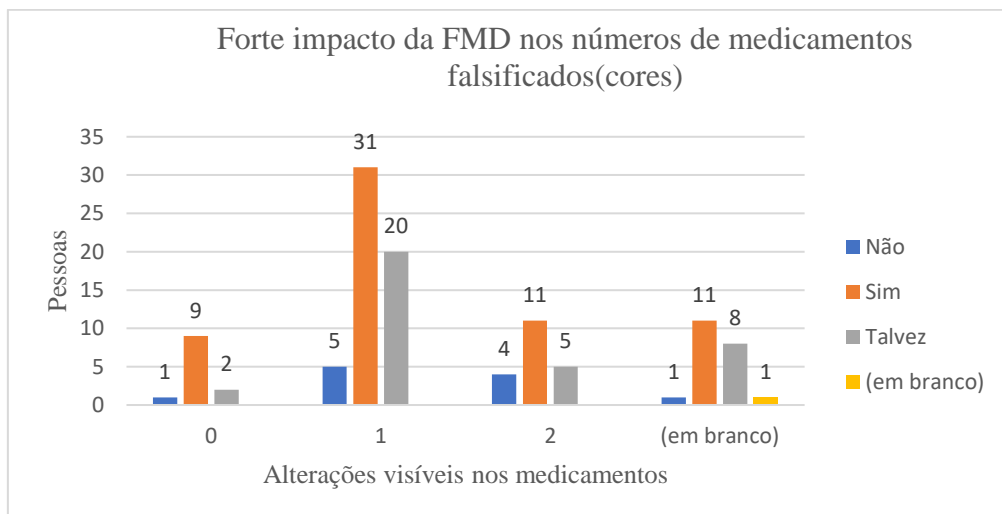


Figura 22: respostas à pergunta relativa à força do impacto da FMD nos números de medicamentos falsificados vs. alterações visíveis nos medicamentos identificadas.

Através da amostra que vê os medicamentos falsificados como um problema das farmácias portuguesas, identifica-se as percentagens de respostas à questão sobre o forte impacto da FMD. 52% concordam com o forte impacto da diretiva, 39% admite a possibilidade de haver um forte impacto, 4% não responderam e 5% discordam (Fig.23).

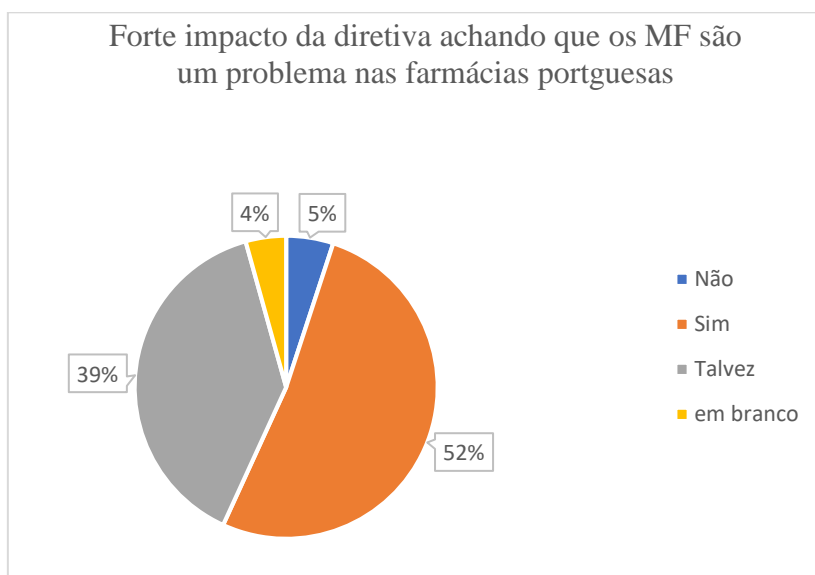


Figura 23: Gráfico circular com as % de respostas sobre o forte impacto da diretiva na amostra que admite medicamentos falsificados como um problema nas farmácias portuguesas.

Através da amostra que não vê os medicamentos falsificados como um problema das farmácias portuguesas, identifica-se as percentagens de respostas à questão sobre o forte impacto da FMD. 32% concordam com o forte impacto da diretiva, 46% admite a possibilidade de haver um forte impacto, 9% não responderam e 13% discordam (Fig.24).

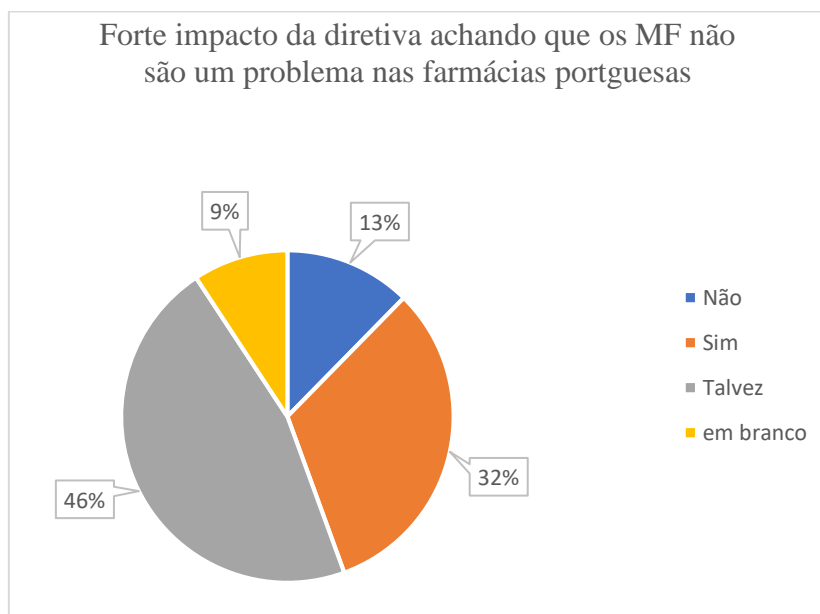


Figura 24:respostas sobre o forte impacto da diretiva na amostra que não identifica os medicamentos falsificados como um problema nas farmácias portuguesas.

Discussão

Este é um inquérito exploratório com uma amostra jovem, mediana 25 anos, e na sua maioria (56,5%) pertencente à área de saúde. A figura 10 revela ainda uma amostra muito bem instruída, que por estas razões não poderá ser representativa da realidade nacional.

Na figura 12 existe uma resposta mais certa, o “não”, pois não existem casos reportados de medicamentos falsificados na cadeia legal de abastecimento em Portugal. Sendo que 46,2% responderam “sim”, deparamo-nos com uma desinformação da amostra. Ao investigar possíveis viés, detetou-se uma confusão relativamente ao sentido da pergunta, a quando da leitura da pergunta “Acha que os medicamentos falsificados são um problema nas farmácias portuguesas?”, alguns inquiridos perceberam que existiam medicamentos nas farmácias portuguesas e que a questão procurava saber se isso seria um problema. A dupla interpretação poderá ser justificativa de parte das respostas “sim”.

Dos 36,2% que teriam contactado com informação sobre a FMD (Fig.13), 70% conseguiu identificar alterações nas embalagens de medicamentos, um resultado que consideramos positivo (Fig.14).

Na figura 16 questiona-se o impacto da diretiva no número de medicamentos falsificados e a grande maioria respondeu à questão. Se apenas 32% dos inquiridos tinha ouvido falar da diretiva, não será pertinente questionar os 68% restantes sobre o impacto da diretiva visto que antes de responder ao questionário nem sequer teriam conhecimento da diretiva. Por este motivo, a figura 16 tem maior valor para o trabalho de campo do que a figura 15, apesar reduzir cerca de 3 vezes a amostra.

Para além dos parâmetros retirados diretamente do questionário, será pertinente relacionar algumas perguntas com a finalidade de extrair mais informação.

Partindo do pressuposto que um profissional ou estudante de saúde terão maior facilidade em obter informações nessa mesma área, analisámos isso mesmo através do gráfico na figura 17. O gráfico revelou um conhecimento da diretiva maior para estudantes ou trabalhadores em saúde, 59% versus 10,7% na amostra que não tinha estudado nem trabalhado em nenhuma área de saúde.

Associando idades inferiores a 25 anos a estudantes ou recém-licenciados, é perceptível que a classe trabalhadora (com mais de 25 anos de idade) numa área de saúde teve maior contacto com a existência da diretiva dos medicamentos falsificados (Figs. 18 e 19).

Surpreendentemente concluímos que uma percentagem maior de estudantes ou trabalhadores numa área de saúde acreditam que os medicamentos falsificados vêm os MF como um problema nas farmácias portuguesas (51%), quando comparado com aqueles que cuja formação ou emprego nada tem a ver com saúde (40%) (Figs.20 e 21). Seria então pertinente informar os profissionais de saúde ou futuros profissionais sobre a realidade de Portugal, que neste caso em particular é bastante positiva quando comparada com outros países da zona Euro.

Concluímos através da análise do gráfico na figura 22, que quanto mais informada a população está sobre o tema, maior o ceticismo face ao impacto da FMD nos valores de medicamentos falsificados e quanto menor o conhecimento sobre o tema, maior a incerteza face ao impacto da diretiva europeia.

Por último, incluindo a totalidade da amostra, concluímos que ao pensar que os medicamentos contrafeitos não são um problema das farmácias portuguesas, a população em questão tem maior dificuldade em reconhecer um forte impacto da diretiva, 5% (Fig.23) versus 13%(Fig.24) responderam “não”.

Conclusões

É fácil perceber o dano que a atividade fraudulenta representa para a saúde pública, falsificações não respeitam as quantidades de substância ativa referidas na embalagem, geralmente não apresentam qualquer quantidade das mesmas ou numa situação ainda mais danosa, substâncias nocivas e potencialmente letais, impedindo assim o tratamento do doente.

Relativamente às operações de apreensão, o elevado número de unidades apreendidas acaba por ser utilizado pelos media. O impacto causado na população é maior pelo número de unidades do que pelo número de embalagens, sendo que em caso de ser confundido irá deixar a população mais atenta ou chocada com o problema, com as vantagens ou desvantagens que essas desinformações possam causar.

Quanto à utilização dos termos contrafeito, falsificado ou falso, o mais importante será investir na educação da população, para que qualquer um dos termos seja um meio de informar e consciencializar a população e não criar mais dúvidas e possível desinteresse face ao problema. Percebemos que em Portugal seria pertinente investir numa atualização do sistema de verificação das farmácias online e na sua divulgação, se o utilizador não conhece a função do logótipo a sua função está comprometida.

Quanto à funcionalidade da diretiva ficam muitas perguntas em aberto. Devemos aceitar as decisões em saúde que contribuem para o bem-estar e segurança da população, porém, uma diretiva com custos de implementação na casa dos biliões, num continente com números marginais de medicamentos falsificados na cadeia legal do medicamento, números mais significativos relativos à venda online que não será contrariada pela diretiva, é no mínimo questionável os motivos que levaram à sua implementação. Da parte das indústrias parece ser mais aliciante o controlo que a serialização possibilita, a venda por mercados paralelos para mercados cujo preço do medicamento seria mais elevado, situação esta que muitas vezes reduz o lucro das indústrias. Com a FMD tornam-se menos admissíveis roturas de stock pelo que o stock nacional estará disponível para as

evitar. É possível que exportação e importação de medicamento seja dificultada, pelo que situações como a compra do medicamento genérico por parte da indústria de marca deverão ser monitorizadas, pois a FMD deverá servir para garantir stocks e não o contrário.

Será pertinente realizar um inquérito com valor estatístico e sem os vieses detetados neste estudo, a fim obter dados representativos da população e assim poder estabelecer objetivos para combater o défice de informação relativo ao tema.

Com o apoio dos resultados do inquérito podemos afirmar que a educação e informação são fatores preponderantes no combate aos medicamentos contrafeitos, consciencializar a população para o problema e para as medidas tomadas contra o mesmo é decisivo para que a aquisição de medicamentos seja feita de forma responsável ou pelo menos consciente. Devemos por isso começar a consciencializar nas escolas, faculdades e outras instituições de ensino para que os adultos de amanhã estejam informados sobre o que os protege das falsificações medicamentosas e quais os locais que garantem a qualidade dos medicamentos. Os media também têm um papel fundamental na informação que chega à população, esse papel deverá ser assumido pelos próprios media e incentivado por organismos públicos.

Referências

1. Growing threat from counterfeit medicines. Bull World Health Organ [Internet]. 2010 [cited 2019 Mar 15];88(4):247–8. Available from: <https://www.who.int/bulletin/volumes/88/4/10-020410/en/>
2. 20 Shocking Counterfeit Drugs Statistics - HRF [Internet]. [cited 2019 Jan 20]. Available from: <https://healthresearchfunding.org/20-shocking-counterfeit-drugs-statistics/>
3. Background Information on Counterfeit Drugs - Bayer [Internet]. [cited 2019 Jan 20]. Available from: <https://www.bayer.com/en/background-information-on-counterfeit-drugs.aspx>
4. Issue of the extent of fake drugs [Internet]. [cited 2019 Jan 22]. Available from: <https://www.iracm.com/en/fake-drugs/problematic/>
5. WHO. a study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products.
6. Meek S, Ashley E, Lubell Y, White LJ, Day NP, Drake T, et al. Artemisinin resistance – modelling the potential human and economic costs. Malar J [Internet]. 2014 Dec 23 [cited 2019 Feb 26];13(1):452. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-13-452>
7. Wajzman N, Arias Burgos C, Davies C. The Economic Cost Of IPR Infringement In The Pharmaceutical Industry. 2016; Available from: https://euipo.europa.eu/tunnel-web/secure/webdav/guest/document_library/observatory/resources/research-and-studies/ip_infringement/study9/pharmaceutical_sector_en.pdf
8. Mackey TK, Nayyar G. A review of existing and emerging digital technologies to combat the global trade in fake medicines. Expert Opinion on Drug Safety. 2017.
9. Nonzee NJ, Luu TH. Cancer Policy: Pharmaceutical Safety [Internet]. Narissa J. Nonzee autThanh HL, editor. Vol. 171. Springer International Publishing; 2019. 75-92 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-43896-2>
10. Mackey TK, Liang BA. Oncology and the Internet: Regulatory Failure and Reform. J Oncol Pract [Internet]. 2012 Nov [cited 2019 Mar 2];8(6):341–3. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.2012.000579>
11. Catalan-Matamoros D, Gonzalez-Ochando N, Pecharroman-Arribas H, Fernandez-Muelas A, Bentolila-Benchimol SS, Ibarra-Lorente M. Counterfeit medicines in internet

- and the Fakeshare European project: experiences and activities in Spain. *Los Medicamentos falsificados en internet y el Proyecto Fakeshare Exp y actuaciones en España*. 2016;
12. Fakes F the. Fight the Fakes Week 3-9 December 2018-review. 2018; Available from: <http://fightthefakes.org/wp-content/uploads/2019/01/Fight-the-Fakes-Week-2018-Review1.pdf>
 13. Thomson J. Access to Safe Medicines Counterfeiting the Counterfeiter Access to Safe Medicines [Internet]. 2012 [cited 2019 Mar 14]. Available from: www.eaasm.eu
 14. Les 12 règles d'or [Internet]. [cited 2019 Feb 17]. Available from: <http://www.le-faux-medicament-kesako.com/medicament-sur-internet/12-regles/index.html>
 15. Medicines F. Fighting Fakes by Member States. 2018;
 16. A global and permanent mobilization - Fondation Chirac [Internet]. [cited 2019 Jan 20]. Available from: <http://www.fondationchirac.eu/en/conflicts-prevention/access-to-medicine/learn-more-about-fake-medicines/global-and-permanent-mobilization/>
 17. Imprensa CDE. Mais de 10 milhões de medicamentos ilícitos apreendidos durante operação internacional. :1–3.
 18. INFARMED. Medicamentos e internet - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2019 Mar 9]. Available from: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_internet
 19. FDA USF and DA. FDA warns consumers about counterfeit version of Teva's Adderall [Internet]. 2017 p. 3–5. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm305932.htm>
 20. Gaudiano MC, Borioni A, Antoniella E, Valvo L. Counterfeit Adderall Containing Aceclofenac from Internet Pharmacies. *J Forensic Sci*. 2016;61(4):1126–30.
 21. Isles M. What's in a word? Falsified/counterfeit/fake medicines – the definitions debate. *Med Access Point Care* [Internet]. 2017;1(1):0–0. Available from: <http://medicine-access.pointofcarejournals.com/article/852e3095-abad-45dd-bc5b-8c0b6cc8d9e2>
 22. who. World Health Organization. (1999). Counterfeit drugs : guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs. Geneva : World Health Organization. [Internet]. Geneva; 1999. p. 60 p. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/65892>
 23. WHO. Working document WHO/ACM/1 4 May 2010 PRELIMINARY UNEDITED DRAFT PRELIMINARY DRAFT SURVEY ON NATIONAL LEGISLATION ON

- "COUNTERFEIT MEDICINES" [Internet]. 2010 [cited 2019 Jan 20]. Available from:
https://www.who.int/medicines/services/counterfeit/WHO_ACM_Report.pdf
24. Michele Forzley. The Nomenclature and Definition of Counterfeit Medical Products [Internet]. 2010 [cited 2019 Mar 9]. Available from:
https://micheleforzley.com/uploads/3/5/4/9/35498635/the_nomenclature_of_counterfeit_medicines_around_the_world.pdf
25. Del Castillo Rodríguez C, Jesús M, Estevan L. Counterfeit medicine. A threat to health. Legal situation Title in Spanish: El medicamento falsificado. Una amenaza para la salud. Situación legal [Internet]. Vol. 81, An Real Acad Farm. 2015 [cited 2019 Jan 20]. Available from: <https://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/viewFile/1661/1703>
26. Power G. Anti-counterfeit Technologies for the Protection of Medicines. IMPACT - World Heal Organ Rep [Internet]. 2008 [cited 2019 Mar 15];1–13. Available from: <https://www.fip.org/impactglobalforum/pdf/backgroundinfo/IMPACT - AC Technologies v2.pdf>
27. Ozawa S, Evans DR, Bessias S, Haynie DG, Yemeke TT, Laing SK, et al. Prevalence and Estimated Economic Burden of Substandard and Falsified Medicines in Low- and Middle-Income Countries. JAMA Netw Open [Internet]. 2018;1(4):e181662. Available from:
<http://jamanetworkopen.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamanetworkopen.2018.1662>
28. Portal Licenciamento : Listagem de Farmácias [Internet]. [cited 2019 Feb 3]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/LicenciamentoMais-fo/pages/public/listaFarmacias.xhtml>
29. Venta a Distancia [Internet]. [cited 2019 Feb 4]. Available from:
<https://distafarma.aemps.es/farmacom/faces/sec/CCAA/listadoCCAA.xhtml?farma=bada5fcc317e58ef250a373255e63f24>
30. Venda de medicamentos pela internet - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2019 Feb 4]. Available from: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/venda-de-medicamentos-pela-internet>
31. Water ON, Management WW. International Conference [Internet]. Vol. 2014. 2018 [cited 2019 Mar 14]. Available from: www.agenziafarmaco.gov.it
32. Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do conselho [Internet]. 2001 p. 67–121.

Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_pt.pdf

33. Infarmed. Circular Informativa N°025/CD/8.1.6. [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 4]. p. 1. Available from: www.infarmed.pt
34. Naughton B. Case study The Future of Falsified and Substandard Medicine Detection : Digital Methods To Track and Authenticate Pharmaceutical Products Background Paper.
35. Pereira CL, Dylst P, Lyddon S, Verhaeghe J, Nauwelaerts K, Van Baelen M. Fighting Counterfeit Medicines in Europe: The Effect on Access to Medicines. *Med Access @ Point Care* [Internet]. 2017 Jan 28 [cited 2019 Mar 14];1:maapoc.0000010. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.5301/maapoc.0000010>
36. European Commission Staff Working Document. Impact Assessment Accompanying the document COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) No .../... supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council by laying down detailed rules for the safety features appearing on the packaging o. Eur Commission [Internet]. 2015 [cited 2019 Mar 14]; Available from: http://ec.europa.eu/smart-regulation/impact/ia_carried_out/docs/ia_2015/swd_2015_0189_en.pdf
37. Infarmed. Acesso a Medicamentos por AUE [Internet]. setembro. 2012. Available from: https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAISSOBRE/SAIBA_MAISSARQUIVO/50_Acesso_Medicamento_AUE.pdf
38. Infarmed. Rutura de stock do medicamento Sinemet. [cited 2019 Mar 4]; Available from: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2398909/Rutura+de+stock+do+medicamento+Sinemet/ea2f583-a7f6-4d7d-9f03-7accdd57dd2>
39. Ana Maia. Faltam mais de 300 medicamentos nas farmácias portuguesas [Internet]. [cited 2019 Mar 7]. Available from: <https://www.dn.pt/portugal/interior/faltam-mais-de-300-medicamentos-nas-farmacias-portuguesas-5254769.html>
40. Jones GH, Carrier MA, Silver RT, Kantarjian H. Strategies that delay or prevent the timely availability of affordable generic drugs in the United States. *Blood* [Internet]. 2016 Mar 17 [cited 2019 Mar 5];127(11):1398–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26817958>
41. Tuominen N. Patenting Strategies of the EU Pharmaceutical Industry Crossroad between Patent Law and Competition Policy. *Eur Leg Stud*. 2011;(1):26.

42. Collier R. Drug patents: the evergreening problem. [Internet]. Vol. 185, CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. Canadian Medical Association; 2013 [cited 2019 Mar 12]. p. E385-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630239>
43. Janvier S, De Spiegeleer B, Vanhee C, Deconinck E. Falsification of biotechnology drugs: current dangers and/or future disasters? J Pharm Biomed Anal [Internet]. 2018;161:175–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.08.037>
44. 20 Best Selling Drugs 2018 - IgeaHub [Internet]. [cited 2019 Mar 5]. Available from: <https://www.igeahub.com/2018/04/07/20-best-selling-drugs-2018/>
45. AbbVie. AbbVie Reports Full-Year and Fourth-Quarter 2017 Financial Results [Internet]. 26 de Enero del 2018. 2018 [cited 2019 Mar 5]. p. 20 screen. Available from: <https://news.abbvie.com/news/abbvie-reports-full-year-and-fourth-quarter-2018-financial-results.htm>
46. Merks P, Jaguszewski M, Włodarczak U, Kryszynski J, Swieczkowski D, Religioni U. Awareness of the implementation of the Falsified Medicines Directive among pharmaceutical companies' professionals in the European Economic Area. Pharm Pract (Granada). 2017;15(4):1031–1031.