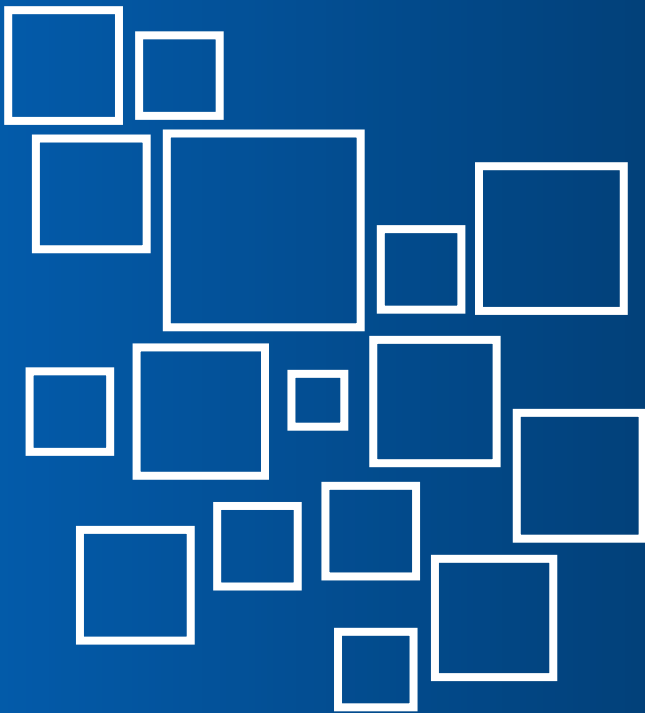


ISSN 1022-4057



Português

English

Español

ECONOMIC ANALYSIS OF LAW REVIEW

abde
Associação Brasileira
de Direito e Economia

 **Universidade
Católica de Brasília**


EDITORA
universa

www.ealr.com.br

Economic Analysis of Law Review

A Economia das Doenças Raras: incentivos e regulação

The economics of Rare Diseases: incentives and regulation

Ramon Wiest¹
PPGE/UFRGS

Giácomo Balbinotto Neto²
IATS/UFRGS

Franciele Cipriani³
Ciências Farmacêuticas/UFRGS

RESUMO

O objetivo deste artigo é realizar uma revisão teórica e empírica da economia das doenças raras e das drogas órfãs bem como analisar as implicações e o impacto na saúde pública. Pretende-se identificar a magnitude do problema, sua importância atual e descrever os principais instrumentos regulatórios destinados a este mercado. As doenças raras apresentam baixa prevalência em uma determinada população, sendo em geral degenerativas, cronicamente debilitantes, necessitam de tratamento contínuo, afetam capacidades físicas, mentais, sensoriais e comportamentais do paciente. Drogas órfãs são medicamentos usados para o diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças raras. A raridade destas doenças gera dificuldades para a comprovação da eficácia clínica de medicamentos desenvolvidos para tratá-las. Serão apresentados os sistemas de regulação dos Estados Unidos e da União Europeia e sua influência sobre o desenvolvimento de medicamentos órfãos. Concluiu-se que os mecanismos regulatórios são capazes de estimular o desenvolvimento de drogas órfãs.

Palavras-chave: Doença Rara; Droga Órfã; Regulação; Saúde.

JEL: I18, K32

ABSTRACT

The objective of this paper is to review theoretical and empirical about the economics of rare diseases and orphan drugs and to analyze their main implications, identifying the magnitude of the problem, its current importance and describe the main regulatory instruments for this market. Rare diseases present a low prevalence in a given population, they are usually degenerative, chronically debilitating, and require long-term treatment, affecting the physical, mental, sensory and behavioral capabilities of the patients. Orphan drugs are used for diagnosis, prevention and treatment of rare diseases. The rarity implies difficulties for proof of their clinical efficacy. The regulatory systems for rare diseases in the United States and European Union will be presented and their influence for development of orphan drugs. It was concluded that the regulatory mechanisms are able to stimulate the development of orphan drugs.

Keywords: Rare Disease; Orphan Drug; Regulation; Health.

R: 30/6/11 **A:** 16/7/13 **P:** 3/8/14

¹ E-mail: ramon.wiest@ufrgs.br.

² E-mail: giacomo.balbinotto@ufrgs.br.

³ E-mail: francielecipriani@yahoo.com.br.

1. Introdução⁴

O objetivo deste artigo é fazer uma revisão teórica e empírica da Economia das Doenças Raras e das Drogas⁵ Órfãs buscando analisar as implicações econômicas deste tipo de doença e dos medicamentos utilizados para tratá-las. O trabalho pretende identificar qual a magnitude do problema, sua importância atual e descrever os principais incentivos e instrumentos de políticas públicas para o desenvolvimento de tratamento das doenças raras.

A importância e a justificativa deste trabalho está na relevância científica, econômica e social que as doenças raras e as drogas órfãs representam mundialmente, uma vez que cada país possui uma abordagem diferente sobre este problema. O tema recebe destaque pela necessidade de uma regulação no Brasil que defina de forma clara alguns aspectos relacionados a doenças raras e incentive o desenvolvimento de tratamentos a partir de medicamentos órfãos, com o objetivo de atender a cura, redução dos sintomas e melhora da morbidade dos pacientes. Neste trabalho serão abordadas questões-chaves de ordem econômica, tais como os incentivos e políticas para a produção deste tipo de medicamento.

Na maioria dos países, o direito à saúde⁶ é constitucionalmente assegurado, sendo atribuição do Estado garantir o acesso igualitário à população. O artigo 25.1 da Declaração Universal dos Direitos Humanos prevê, por exemplo, que cada cidadão tem direito à saúde e assistência médica. Portanto, cabe ao Estado assegurar condições para o desenvolvimento de um tratamento efetivo para os pacientes através de medidas que garantam a avaliação segura de novas drogas, bem como seu fornecimento e distribuição.⁷

O artigo buscará responder de forma sistemática algumas questões básicas a partir da abordagem econômica: como são definidas as doenças raras, quais suas implicações para a formulação de políticas públicas e por que tais doenças são consideradas um problema de saúde pública? O que são drogas órfãs, por que produzi-las e quais os principais incentivos econômicos para a sua produção? Quais os efeitos e implicações das legislações vigentes, em especial o *Orphan Drug Act (ODA)* de 1983 nos Estados Unidos e a *Resolution EC nº 141/2000* na União Europeia? Elas têm sido efetivas?

Doença rara, também chamada doença órfã, é o termo que identifica uma doença que ocorre com baixa frequência na população em geral. Segundo a Eurordis (2005, p. 6):

⁴Agradecemos a todos que se dispuseram a comentar, criticar e sugerir melhorias às versões preliminares deste artigo, em especial aos pareceristas anônimos desta revista por suas críticas e sugestões. Eventuais erros e omissões remanescentes são de nossa inteira responsabilidade.

⁵Para melhor compreensão do artigo, faz-se necessário a diferenciação entre droga, medicamento e fármaco. Droga: substância ou matéria-prima que tenha finalidade medicamentosa ou sanitária. Medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos. Fármaco: substância química que é o princípio ativo do medicamento. (Glossário de definições legais ANVISA disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/glossario/index.htm>. Acesso em: 29/12/2013).

⁶Saúde é definida como um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não constituído somente da ausência de uma doença ou enfermidade (WHO, 2003).

⁷O Estado, como garantidor da ordem social, tem o papel de administrar o conflito entre os interesses econômicos de médicos, pacientes e das instituições de financiamento, a fim de estabelecer medidas que garantam os direitos fundamentais dos indivíduos. Para isso, as decisões das autoridades devem ser tomadas no intuito de zelar pela saúde pública sem conflitar com os interesses dos demais agentes, como a indústria farmacêutica e os profissionais da saúde. (LAVANDEIRA, 2002, p. 194).

Doenças raras são caracterizadas por sua baixa prevalência (menos de 1/2.000) e sua heterogeneidade. Elas afetam tanto adultos quanto crianças. Visto que pacientes com doenças raras são uma minoria, há uma carência de recursos públicos; estas doenças não representam uma prioridade de saúde pública, e poucas pesquisas são realizadas. O mercado é tão restrito para estas doenças que a indústria farmacêutica é reticente para investir em pesquisa e para desenvolver tratamentos para doenças raras. Há então uma necessidade de regulação econômica, através de incentivos nacionais, como propõe a EC Orphan Drug Regulation. (tradução nossa).

Conforme os relatórios da *European Medicines Agency* (2007, p. 1-2); *Commission of the European Communities* (2008, p. 1-5); *European Organisation for Rare Diseases* (2005, p.3-8) e Comissão Europeia (2008, p. 2-8) as doenças raras são caracterizadas por serem degenerativas, cronicamente debilitantes e necessitarem de tratamento contínuo, afetando as capacidades físicas, mentais, sensoriais e comportamentais do paciente. Conseqüentemente, o indivíduo portador de uma doença rara apresenta um elevado grau de dependência, reduzindo ou prejudicando o seu convívio social. A grande maioria dos casos é constituída por causas genéticas e cerca de 50% da incidência⁸ ocorre durante a infância. Devido à raridade destas doenças não há interesse por parte da indústria farmacêutica ou dos agentes de políticas públicas em conhecer o problema, o que desencadeia a dificuldade de diagnósticos precoces e precisos, bem como o desenvolvimento de novos medicamentos⁹. A escassez de pesquisa reduz a possibilidade de um tratamento eficaz no estágio inicial da doença. Isto propicia falta de oportunidades profissionais para o paciente e uma sensação de isolamento, tornando estes indivíduos socialmente vulneráveis.

Tabela 1 – Definição de Doença Rara segundo o Critério de Prevalência

Países	Prevalência em 100.000	Origem da Designação
Estados Unidos	66	<i>Orphan Drug Act 1983</i>
União Europeia	50	<i>Regulation EC nº 141/2000</i>
Japão	40	<i>Orphan Drug Act 1993</i>
Austrália	11	<i>Orphan Drug Program 1997</i>
Suécia	10	<i>Swedish National Board of Health and Welfare</i>
França	50	<i>Regulation EC nº 141/2000</i>
Holanda	50	<i>Regulation EC nº 141/2000</i>
OMS	65	Organização Mundial da Saúde

Fonte: Denis, (2009, p. 10).

Não existe definição única para uma doença rara, contudo, a maioria das legislações vigentes utiliza o critério de prevalência¹⁰, ou seja, baseada no número de casos de determinada doença

⁸Incidência: o número de casos novos de uma doença na população dentro de um período definido de tempo.

⁹Brasil (2010) defendeu que a nomenclatura correta para esse tipo de patologia seria doença órfã ou doença negligenciada. Isto porque a indústria farmacêutica não tem incentivos econômicos para desenvolver medicamentos para ao tratamento de doenças de baixa prevalência devido, principalmente, ao custo elevado de produção ocasionado pelo mercado consumidor restrito e pela dificuldade de encontrar um número grande o suficiente de pacientes para a realização de ensaios clínicos.

¹⁰Prevalência: mede a proporção de pessoas numa dada população que apresentam uma específica doença ou atributo, em um determinado ponto no tempo. No cálculo da *prevalência* o *numerador* abrange o total de pessoas que se apresentam

para cada 100.000 habitantes. Na Tabela 1 é possível verificar os critérios utilizados em cada país. Pode-se verificar que as legislações de diversos países foram promulgadas ao longo dos últimos 30 anos, sendo o caso norte-americano pioneiro, datado do início da década de 1980. Além disto, a inexistência de uma definição única quanto à prevalência gera dificuldade de estimar com certeza qual o número total de doenças existentes no mundo, visto que os critérios diferem de país para país.

Conforme Aronson (2006, p. 244), droga órfã é a designação dada ao medicamento utilizado no tratamento das doenças raras¹¹. Villa *et al.* (2008, p. 4 e 6) mostraram que tal designação deve atender a dois critérios distintos¹². O primeiro deles é o critério epidemiológico que atribui esta característica a drogas utilizadas para o diagnóstico e tratamento de doenças com baixa prevalência, denominadas raras. Algumas legislações adicionam a este critério os medicamentos utilizados em debilidades crônicas que requerem tratamento durante toda a vida do paciente, ou aquelas que apresentem um custo adicional tão elevado que não justificam a sua utilização em relação aos benefícios gerados. O segundo é o critério econômico que é atribuído a produtos que, apesar de não serem destinados ao tratamento de doenças raras, não apresentam uma possibilidade razoável para a indústria recuperar os investimentos de pesquisa e desenvolvimento (BINNS e DRISCOLL, 2000, p. 218). Portanto, drogas órfãs são todas aquelas drogas que não conseguem reverter a suas vendas em lucros, tornando-se economicamente inviáveis. É importante destacar que estes critérios não são excludentes, de forma que a manifestação de ambos ou de apenas um deles faz com que o medicamento possa ser designado como órfão¹³.

O alto custo de desenvolvimento de medicamentos para o tratamento destas doenças, agravado pela dificuldade de conduzir ensaios clínicos numa população extremamente reduzida de pacientes, evidenciam que o assunto pode ser caracterizado como um problema de saúde pública (BUCKLEY, 2008; SOUZA *et al.*, 2007).

Dados do *National Institutes of Health (NIH)* e do *Office of Rare Diseases (ORD)* apresentados em Vasquez (2008, p. 2) destacaram a existência de 6.819 doenças raras registradas nos Estados Unidos em janeiro de 2008, afetando cerca de 25 milhões de cidadãos norte-americanos¹⁴. Segundo este estudo, há evidências de que 250 novas doenças são catalogadas por ano no país. Já Garau e Ferrandiz (2009, p. 2) estimaram que existem entre 5.000 e 8.000¹⁵ doenças raras distin-

doentes num período determinado (casos novos acrescidos dos já existentes). Por sua vez, o denominador é a população da comunidade no mesmo período.

¹¹ Segundo Castelló *et al.* (2000, p. 141) uma doença rara é uma condição médica que afeta menos de uma a cada mil pessoas, seu diagnóstico é difícil, não existem métodos de prevenção ou tratamento e o mercado é tão pequeno que investimentos em pesquisa e desenvolvimento não são lucrativos e, conseqüentemente, não há incentivos para trazer estas drogas para este mercado.

¹² Dantas e Silva (2006, p. 19-22) afirmaram que no Brasil são denominados medicamentos excepcionais aqueles de alto custo unitário, cuja dispensação ocorre em caráter excepcional para tratamento de doenças crônicas, que atingem um reduzido número de pessoas e requerem um tratamento de longo prazo.

¹³ Brewer (2009, p. 314-315) admite que nos Estados Unidos o objetivo inicial da legislação era considerar órfão aquele medicamento de alto custo que não possuía um mercado consumidor suficientemente grande para cobrir os custos de produção e que, apenas num segundo momento, decidiu-se beneficiar também os medicamentos destinados aos pacientes portadores de doenças raras.

¹⁴ Conforme National Organization for Rare Disorders (2010).

¹⁵ Eurordis¹⁵ (2010) destacou que o número total de doenças raras pode chegar a 8.000, dependendo do critério utilizado para sua denominação.

tas nos 27 países da União Europeia, o que corresponde a aproximadamente 36 milhões de pessoas afetadas.¹⁶

As doenças raras são um problema de saúde que atinge aproximadamente de 6% a 8% da população da Europa e dos Estados Unidos, equivalente a cerca de 55 milhões de indivíduos. Estas pessoas são afetadas por não haver, na grande maioria dos casos, tratamentos disponíveis. O grande número de diferentes doenças caracterizadas como raras faz com que haja um elevado montante de pessoas portadoras de alguma destas patologias. Devido à raridade, o reduzido mercado consumidor torna difícil, caro e arriscado o desenvolvimento de pesquisas que viabilizem a produção de medicamentos para o seu tratamento, fazendo com que esta questão passe a ser não apenas um problema de saúde pública, mas também um problema econômico e social (HEEMSTRA, 2008b, p. 545).

Além desta introdução, o artigo conta com mais três seções. Na seção dois analisamos os mecanismos de incentivos e regulação para o caso das doenças raras. Na seção três tratamos da interpretação econômica da legislação sobre as doenças raras e por fim, na última seção, apresentamos as considerações finais, com base no que foi visto e discutido nas seções anteriores.

2. Incentivos e Mecanismos de Regulação

Nos Estados Unidos, entre a década de 1950 e o início da década de 1980, o ativismo de grupos de defesa dos portadores de doenças raras chamou a atenção da opinião pública para os problemas relacionados ao financiamento e desenvolvimento de tecnologias destinadas ao tratamento deste tipo de doença. Este processo culminou com a promulgação da *ODA* em 4 de Janeiro de 1983, que consiste numa legislação específica que regula o desenvolvimento e o acesso ao mercado de drogas destinadas ao tratamento de doenças de baixa prevalência.¹⁷ Esta, então, foi a primeira lei a regular o mercado de medicamentos órfãos (LESLIE, 2006, p. 443-444).

A partir da visibilidade gerada pela iniciativa norte-americana, outros países passaram a adotar um posicionamento semelhante e desenvolveram uma legislação específica para o tema. Minghetti, Giudici e Montanari (2000, p. 33-36) apresentaram os casos de regulamentação dos Estados Unidos, União Europeia e Japão, mostrando-se favoráveis a iniciativa destes países em gerar incentivos para o desenvolvimento de medicamentos órfãos, mas ressaltando que tal procedimento seria insuficiente para resolver o problema. Segundo eles, uma alternativa para esta questão seria criar uma comissão internacional que avaliasse a possibilidade de comercialização em diferentes países após a autorização por um deles, facilitando a aquisição por parte do país que não produz determinada droga.

Em abril de 2000 entrou em vigor na União Europeia o *EC Regulation on Orphan Medical Products*, com a finalidade de regulamentar a produção e o mercado de medicamentos utilizados

¹⁶Apesar de apresentarem uma prevalência individualmente baixa, o elevado número de doenças faz com que o montante total de pacientes seja bastante significativo. Cerca de 30 milhões de pessoas são portadoras de alguma doença rara na União Europeia. Este montante é equivalente à soma das populações da Holanda, Bélgica e Luxemburgo. (EURORDIS, 2005, p. 3).

¹⁷Os aspectos relacionados às políticas de saúde pública implicam questões que vão além da alocação eficientes dos recursos, visto que a sociedade tem uma espécie de obrigação moral para com aqueles que necessitam de cuidados médicos. O limitado número de voluntários ou pacientes para a realização de testes clínicos e carência de tecnologias disponíveis dificulta a possibilidade de pesquisas nesta área. Como resposta a este problema o *ODA* instituiu diferentes formas de incentivos para que a indústria farmacêutica possa desenvolver pesquisas e promover novos medicamentos para o tratamento das doenças raras (GITES, 2010, p. 1).

no tratamento de doenças raras. Na regulação Europeia é necessário que a instituição que desenvolve o medicamento comprove que o produto é destinado ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma condição rara, sendo necessário, inclusive, comprovar que não existe um medicamento para este fim e, caso exista, que esta nova droga é superior à droga vigente (HEEMSTRA *et al.*, 2008a, p.2).

No período compreendido entre a data da sua criação e outubro de 2006 a *European Medicines Agency – EMEA* designou como órfãos 31 novos medicamentos, proporcionando uma possibilidade de tratamento para 36 diferentes doenças raras. Do total, a grande maioria, correspondente a 44,4%, foi desenvolvida para o tratamento do câncer e doenças autoimunes, e 25% destinado ao tratamento de distúrbios metabólicos ou alimentares (HEEMSTRA, 2008b, p. 546).

Stolk *et al.* (2008) e Drummond *et al.* (2007) destacaram os desafios na questão do tratamento das doenças raras. Uma vez que as drogas órfãs estiverem disponíveis no mercado será necessário desenvolver alternativas para a análise de custo-efetividade a fim de viabilizar o pagamento por parte do sistema público de saúde¹⁸. Além disso, os profissionais da saúde deverão estar preparados para proceder de forma adequada no tratamento e diagnóstico das doenças de baixa prevalência. Por outro lado, diante dos altos preços dos tratamentos existentes será necessário definir a fonte de recursos para custear os tratamentos.

Mesmo que os medicamentos possam ser considerados produtos especiais por terem o objetivo de salvar vidas e curar doenças, a indústria farmacêutica atua como qualquer outro tipo de empresa privada, ou seja, ela é conduzida pelas forças de mercado a fim de obter um retorno financeiro para seus investimentos. Desta forma, a indústria farmacêutica buscará desenvolver medicamentos que gerem lucros significativos ou um retorno esperado positivo. Neste contexto estão os medicamentos para doenças raras que, por sua importância social, necessitariam de um tratamento diferenciado por parte do poder público, o que é expresso através de incentivos econômicos para incrementar os investimentos em pesquisa e desenvolvimento e, conseqüentemente, a produção e comercialização de medicamentos (VILLA, 2008, p. 3). O resultado disto é que as empresas podem optar por não desenvolver determinado medicamento, apesar de ele ser efetivo no tratamento de uma doença. Esta situação justifica-se pelo fato de o novo medicamento não atender ao critério financeiro da lucratividade que é fundamental para a sustentabilidade de uma empresa no longo prazo.

O desenvolvimento de um medicamento é um processo longo, custoso e arriscado. Por definição, os medicamentos órfãos atendem individualmente a um pequeno mercado, o que reduz a expectativa de lucros futuros. Portanto, incentivos econômicos instituídos através de leis podem representar uma estratégia aplicável dentro do atual contexto. Trata-se de um tipo de regulação pró-mercado que visa estimular as empresas a desenvolver produtos que não o seriam produzidos devido ao reduzido tamanho do mercado ou a falta de viabilidade econômica.

Todo o medicamento, independente de já ter sido desenvolvido ou estar em fase de desenvolvimento, que atende as características correspondentes a uma droga órfã recebe designação de órfão. A partir desta designação ele poderá usufruir as vantagens previstas em lei, consideradas incentivos para a sua produção. Tanto o *ODA* quanto a regulação da União Europeia promovem basicamente cinco tipos de incentivos: (i) procedimento centralizado de análise, (ii) assistência a

¹⁸Enquanto McCabe *et al.* (2007) defenderam que as drogas órfãs devem receber o mesmo tipo de avaliação que os medicamentos em geral, Drummond (2006) defendeu que é necessário ir além da taxa de custo efetividade incremental e avaliar o custo social da tecnologia a ser implementada.

protocolos, (iii) acesso a financiamentos, (iv) isenção tributária e redução de cotas e (v) exclusividade de mercado.¹⁹

O primeiro incentivo analisado será o procedimento centralizado de análise. Esse mecanismo proporciona apoio à pesquisa, instituindo facilidades na condução de projetos nos mais variados campos científico. Na comunidade Europeia, por exemplo, esse procedimento permite maior celeridade na aprovação das drogas órfãs, já que, caso contrário, cada país teria o seu próprio sistema de avaliação²⁰ (NICHOLLS, 2000, p. 20). Na prática, ele estabelece um canal de acesso direto à agência de regulação a fim de realizar, no menor tempo possível, a designação do produto como órfão ou até mesmo a autorização do medicamento para a comercialização. Esse tipo de incentivo é extremamente importante para as empresas/organizações de pequeno e médio porte, visto que elas não possuem o chamado poder de *lobby* junto às agências governamentais de regulação. (DEAR *et al.*, 2006, p. 268)

No que diz respeito ao segundo mecanismo de incentivo, a assistência a protocolos corresponde a uma etapa importante porque, para a autorização do medicamento é necessário vários tipos de testes capazes de demonstrar e garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos. É importante destacar que tais procedimentos são, em geral, demorados, de forma que a aprovação de uma nova droga leva de 2 a 4 anos para ser concluída (EKDOM, 2006, p. 20). Dessa forma, a empresa ou instituição de pesquisa pode solicitar a orientação das agências reguladoras para conduzir estes testes. Em outras palavras, a agência auxilia no desenvolvimento de processos padronizados capazes de verificar o funcionamento seguro do medicamento no menor tempo possível, antecipando a sua introdução no mercado. Este tipo de incentivo é amplamente recomendado para as drogas órfãs, já que o desenvolvimento destes tratamentos geralmente envolve questões e procedimentos de alta complexidade (ROGOYSKI, 2006, p. 6; DEAR *et al.*, 2006, p. 268; NICHOLLS, 2000, p. 20).

O acesso a fundos para financiamento de pesquisa é o terceiro incentivo a ser analisado. Tanto nos Estados Unidos quanto na União Europeia foram criados fundos administrados pelos respectivos governos e por instituições não governamentais com o objetivo específico de gerar recursos para o financiamento das drogas órfãs. Dear *et al.* (2006, p. 268) mostraram que um dos aspectos que explica o maior número de medicamentos órfãos desenvolvidos nos Estados Unidos em comparação com a União Europeia, pois esse tipo de procedimento é menos comum na Europa. Como essas transferências de recursos não são realizadas necessariamente por instituições públicas, estes produtos podem ser, muitas vezes, financiados por instituições privadas, não governamentais ou até mesmo por iniciativa conjunta de vários países.²¹

A análise dos incentivos de isenção tributária e redução de taxas deverão ser realizadas separadamente por região. Isto porque, na União Europeia, a questão tributária é tratada individu-

¹⁹A abordagem foi baseada nos trabalhos de Dear (2006), Ekdom (2006), Dennis (2009), Rogoyski (2006) e Wästfelt *et al.* (2006).

²⁰Joppi; Bertle e Garattini (2006, p. 357-360) avaliaram a qualidade metodológica que envolve a aprovação de medicamentos órfãos. Segundo os autores, o processo apresenta várias limitações, como a carência de estudos que comprovem o benefício clínico do tratamento devido a um controle inadequado dos casos decorrente do número insuficiente de pacientes para a realização de ensaios clínicos. Neste caso, é necessário que fique claro que em uma pequena população de pacientes é difícil obter a comprovação tanto da segurança quanto da eficácia do medicamento, visto que as reações adversas são expressas com relativa raridade. Dessa forma, não é possível verificar com absoluta certeza e segurança qual o resultado clínico do tratamento.

²¹Segundo Rogoyski (2006, p. 5-6;) o ODA estabeleceu o *Orphan Grants Program*, que entre 2004 e 2006 proporcionou às instituições que desenvolvem drogas órfãs um montante de US\$ 25 milhões por ano.

almente por cada país membro, fazendo com que a política tributária aplicada seja diferente de país para país. Por outro lado, a redução de taxas cobradas pela agência reguladora será implementada para todos os procedimentos centralizados diretamente na *European Medicines Agency (EMA)*. No caso de algum procedimento que seja realizado nas instituições de âmbito nacional, caberá ao país em questão implementar ou não a redução das taxas. Para os casos centralizados, é prevista a isenção total das taxas de assistência a protocolos e fiscalização para pré-autorização. Já as taxas de autorização de mercado e as taxas anuais referentes à atividade pós-autorização recebem um redutor de 50% para os medicamentos órfãos. Nos Estados Unidos a renúncia às taxas é aplicada a todos os casos que envolvem drogas órfãs, sem restrição, enquanto que a isenção tributária é aplicada como crédito de tributos na ordem de 50% para os custos de desenvolver uma nova droga no país (ROGOYSKI, 2006, p. 5; DEAR *et al.*, 2006, p. 268).

Segundo Rogoyski (2006, p. 4) a exclusividade de mercado é considerada o aspecto mais importante para incentivar o desenvolvimento de drogas órfãs. Para as drogas produzidas que receberam a designação de órfãs é concedido um período de exclusividade de mercado que varia de 5 a 12 anos, de acordo com o país em questão (DEAR *ET AL.*, 2006, p. 266-268; DENIS, 2009, p. 32-33). Durante este período, produtos similares não podem ser colocados no mercado para o tratamento da mesma doença. Segundo Ekdom (2006, p. 41-43), na União Europeia há uma exceção para a aplicação desta regra, que corresponde aos casos no qual a empresa detentora desta exclusividade está de acordo com a liberação, quando não é capaz de fornecer o medicamento em quantidade suficiente para o mercado consumidor ou quando é estabelecido um produto cuja superioridade clínica em relação ao medicamento detentor da exclusividade de mercado possa ser comprovada. Segundo o *Department of Health and Human Services* (2001, p. 8-9) a exclusividade de mercados é o incentivo mais importante nos Estados Unidos porque limita a competição, uma vez que a *Food and Drugs Administration (FDA)* proíbe a aprovação de um novo medicamento destinado ao tratamento de uma mesma doença, a não ser que este seja superior ao anterior.

O Anexo A apresenta uma comparação entre as políticas de incentivos dos Estados Unidos, União Europeia, Japão e Austrália. Constata-se que as instituições de controle têm o poder para designar a droga como órfã e, posteriormente, autorizar a sua comercialização. É importante frisar que a designação pode ser realizada durante qualquer fase de desenvolvimento do medicamento e, a partir de então, tal droga passa a receber os benefícios previstos na legislação. Por outro lado, as autorizações correspondem apenas à introdução do produto no mercado. Um aspecto relevante é a redução de impostos e taxas na União Europeia. Como o bloco é composto por 27 países este incentivo não é administrado de forma centralizada, e sim, no âmbito nacional.

No período de análise os Estados Unidos foram o país que mais desenvolveu medicamentos órfãos. Desde a instituição do marco regulatório no ano de 1984, 1449 drogas receberam a designação de órfã e 269 medicamentos foram introduzidos no mercado. Em média, cerca de 12 novos produtos por ano entraram no mercado norte americano com o objetivo de proporcionar um tratamento para doenças raras. O Japão apresentou média anual de 7 novos medicamentos, enquanto a Austrália 6 e a União Europeia apenas 4. Diferentemente do ODA nos Estados Unidos, cujos incentivos abrangem apenas um único país, a *Regulation EC n° 141/2000* atende a todos os 27 Estados membros da União Europeia e serve como parâmetro inclusive para os países não membros. Esta iniciativa busca padronizar a definição de conceitos a fim de possibilitar o desenvolvimento de ações conjuntas nos diferentes Estados.

A regulação europeia não inviabiliza que determinados países apresentem a sua própria política de incentivos para os medicamentos órfãos, desde que não sejam infringidas as premissas

da regulação em vigor para toda a região. Dados do *European Union Committee of Experts on Rare Disease* (2009) mostraram que qualquer ação independente realizada pelos países deverá ser somada às atuais medidas estabelecidas no nível da Comunidade Europeia, proporcionando que cada país possa destinar ou desenvolver incentivos adicionais nos casos que forem de maior relevância em âmbito nacional.

O relatório da *European Union Committee of Experts on Rare Disease* (2009, p. 35-137) apresentou as principais práticas utilizadas pelos países europeus em relação às doenças raras e os medicamentos órfãos. Os Anexos B e C sistematizam tais práticas por país no que diz respeito à disseminação de informação, políticas nacionais para pesquisa, diagnóstico e tratamento, além da disponibilidade de serviços especializados.

Muitos parâmetros recebem um tratamento específico em âmbito nacional, ou seja, o país em questão tem uma política proativa própria para drogas órfãs e doenças raras. Nestes casos é associado o resultado “Sim”, significando que os países adotam tais políticas tanto a nível nacional quanto ao nível da comunidade comum. Quando o país em questão apenas utiliza os parâmetros instituídos a nível continental, ou seja, quando apenas acompanha as determinações da União Europeia, será associado o resultado “Sim, em parte”, evidenciando que o país em questão não possui uma política própria. Contudo, quando o país não atua de nenhuma forma no aspecto abordado, nem a nível nacional e nem adota as recomendações da comunidade Europeia, ou quando simplesmente não há registro de informações, é associado o resultado “Não”, evidenciando a inexistência de uma política para o determinado caso. Tanto para o Anexo B quanto para o Anexo C foram utilizadas as abreviaturas OD, que significa Drogas Órfãs, e RD, que significa Doenças Raras.

A apresentação do Anexo B tem como referência o caso francês, que pode ser considerado padrão na União Europeia por ser ativo em cada um dos critérios analisados. A França é o país que mais atribui importância à questão das doenças raras na Europa. Conforme verificado anteriormente, o critério de prevalência, assim como na grande maioria dos países, é determinado de acordo com o *Regulation EC n° 141/2000*, definindo como rara aquela doença que atinge 5 em cada 10.000 indivíduos. As exceções foram analisadas individualmente no Anexo B. A França foi o primeiro país europeu a adotar um plano nacional para doenças raras com o objetivo de disseminar o conhecimento, informações para pacientes, treinamento profissional e a promoção de pesquisa e desenvolvimento de tratamentos. Tais ações foram adotadas entre os anos de 2004 a 2008 com a instituição de 131 centros de referência em doenças raras com o objetivo de facilitar o diagnóstico e definir os tratamentos, estabelecer protocolos, coordenar pesquisas, treinamento e desenvolver programas para profissionais em saúde, pacientes e seus familiares. Todos os países analisados realizam registros epidemiológicos, contudo, uma grande parte destes adota apenas os critérios estabelecidos pelas diretrizes da União Europeia. Na França são realizados tais registros desde 2008 com o objetivo de melhorar o conhecimento das doenças raras. Existe também uma política de triagem neonatal que identifica a manifestação das doenças de baixa prevalência logo após o nascimento. Todos os países do bloco europeu realizam esse tipo de triagem, sem exceção. As organizações de pacientes com doenças raras são comuns na França e tem por objetivo oferecer suporte aos pacientes e familiares, bem como contribuir para o desenvolvimento e avaliação do plano nacional para doenças raras. Alguns países simplesmente não apresentam registros desse tipo de organização, razão pela qual são citadas como inexistentes no Anexo B. Praticamente todos os países citados, com exceção de Malta e Grécia, possuem fontes de informação para doenças raras, com o objetivo de prestar suporte aos cidadãos. O portal mais difundido no continente é o *Or-*

*phanet*²², que possui um grupo na quase totalidade dos países analisados e possibilita a difusão de informações sobre doenças raras. (EUROPEAN UNION COMMITTEE OF EXPERTS ON RARE DISEASES, 2009, p. 35-137).

Dando continuidade a apresentação das políticas nacionais para doenças raras, será utilizado para o Anexo C mesmo método utilizado na análise do Anexo B, mantendo a França como referência. Os eventos nacionais correspondem a programas realizados com o objetivo de obter fundos de pesquisa para doenças raras e drogas órfãs, disseminar informação, prestar assistência aos pacientes e realizar contatos entre as diferentes organizações de pacientes.

A seguir, o Anexo D apresenta um comparativo entre os aspectos regulatórios para doenças raras e o mercado de drogas órfãs na Bélgica, França, Holanda, Inglaterra, Itália e Suécia. Segundo Denis *et al.* (2010, p. 175) a decisão quanto à designação e a autorização para comercialização de drogas órfãs é realizado no nível da União Europeia, mas os critérios de precificação e reembolso são estabelecidos a nível nacional, proporcionando diferentes abordagens entre os diferentes países. Segundo os autores, a razão para selecionar tais países deve-se ao fato de que eles possuem um padrão de vida comparável, proporcionam uma compreensão clara quanto à diversidade dos mecanismos de regulação utilizado na Europa e porque neles os gastos com saúde são realizados principalmente pelo pagador público, ou seja, o governo²³.

Quanto ao sistema de precificação os autores recomendaram um aumento da intervenção governamental nos mercados de drogas órfãs com o objetivo de reduzir os preços, restringir o reembolso público dos medicamentos e torná-las custo-efetivas. Bélgica, França, Itália e Holanda comparam os preços dos medicamentos solicitados pelas indústrias com os preços praticados em outros países, com o objetivo de fixar um valor, o que faz com que as indústrias prefiram introduzir tais drogas em países onde os preços são fixados livremente como a Inglaterra e a Suécia. Com exceção da Bélgica, todos os países utilizam o critério da análise custo-efetividade para fornecer o medicamento à população através do reembolso. Como grande parte dos medicamentos órfãos não é custo-efetivo, como alternativa a este método pode ser utilizada a análise do impacto orçamentário, que é realizado em todos os países, com exceção da Suécia. Como se trata de medicamentos destinados a doenças crônicas e, de modo geral, não existe tratamento alternativo, esta análise necessita que seja realizada uma abordagem subjetiva por parte das autoridades nacionais de saúde pública sobre o nível apropriado de retorno do investimento. Em geral, todos os países analisados fornecem reembolso total das despesas com drogas órfãs ou, no caso de França e Holanda, reembolso parcial, dependendo do tipo de medicamento. Quanto aos canais de distribuição tais drogas são, em geral, dispensadas em farmácias hospitalares, visto a complexidade que envolve o diagnóstico e o tratamento de tais doenças. França, Holanda, Itália e Suécia dispensam alguns tipos de medicamentos em farmácias comunitárias, enquanto que na Itália tais medicamentos são dispensados até mesmo pelas autoridades de saúde (DENIS *et al.*, 2010, p. 177-178).

²²Orphanet: banco de dados de informação sobre doenças raras e medicamentos órfãos para todos os públicos cujo objetivo é contribuir para a melhoria do diagnóstico, cuidados e tratamento de pacientes com doenças raras (Orphanet, 2010).

²³Boy e Schramm (2009, p. 1278) afirmaram que em 2005 os gastos com o Programa de Medicamentos Excepcionais no Brasil foram aproximadamente R\$ 1,2 bilhão. Segundo os autores, quatorze medicamentos foram responsáveis por 60% do custo total do programa. Eles destacaram que o progresso biotecnocientífico é contínuo, ou seja, tem-se observado um crescente desenvolvimento de novas tecnologias em saúde, apesar de que também se observa a não liberação por parte do governo brasileiro para a utilização destas novas drogas através de mecanismos de políticas públicas. Este contexto, associado às garantias constitucionais de acesso universal e igualitário a saúde no país faz com que haja uma crescente judicialização da saúde, sendo esta a única via possível para obtenção destes medicamentos.

Antes de analisar o resultado das políticas referente aos medicamentos órfãos será apresentada outra questão relevante, que trata do reembolso por parte do sistema de saúde. Na comunidade Europeia este processo é de responsabilidade de cada país membro, não havendo uma conduta única para todo o bloco. A questão principal neste caso é o problema de recursos limitados diante as necessidades crescentes com o custo do sistema de saúde, fazendo com que os tomadores de decisão tenham que desenvolver ferramentas de análise econômica e analisar o impacto orçamentário antes de tomar as decisões de reembolso²⁴.

Segundo Dennis *et al.* (2009, p. 14), tais drogas em geral possuem altos preços e o benefício que a sua utilização proporciona aos pacientes é, na maioria dos casos, modesto, visto a impossibilidade de cura da doença. A partir dos critérios de análise custo-efetividade e considerando o impacto orçamentário causado, a grande maioria das drogas órfãs ultrapassa o limiar para que sejam incluídas nas políticas de reembolso, fazendo com que o sistema público de saúde não forneça esse tipo de medicamento aos pacientes.

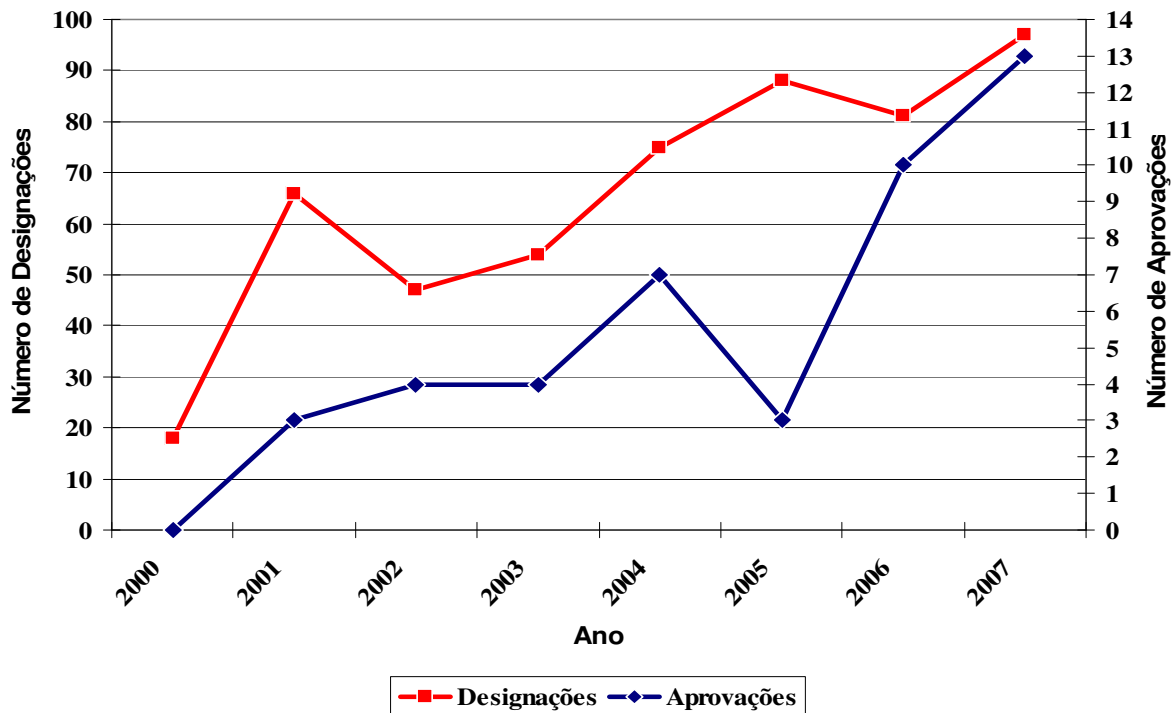
Schey, Milanova e Hutchings (2011) procuraram estimar o impacto orçamentário das drogas órfãs para uma série de países europeus como uma porcentagem dos gastos farmacêuticos totais entre 2010 e 2020, baseado na experiência europeia deste a aprovação do marco legal em 2000. Seus resultados indicaram que a participação das drogas órfãs no mercado farmacêutico europeu deve aumentar de 3,3% em 2010 para 4,6% em 2016, quando atingirá seu pico, estabilizando-se entre 4% a 5% até o ano de 2020. Baseado em estimativas conservadoras de crescimento da indústria farmacêutica na ordem de 3% ao ano, o impacto orçamentário das drogas órfãs deverá se situar em torno de 5,9% em 2020.

Outro aspecto citado é que, diante do número reduzido de casos decorrentes da raridade da doença, muitas vezes a efetividade do tratamento nem mesmo pode ser comprovada através de ensaios clínicos²⁵. Dessa forma, uma maneira de solucionar tal problema seria rever o processo de análise para esse tipo de terapia, ou seja, aprovar o reembolso para medicamentos órfãos mesmo sem a conclusão do processo de análise da eficácia clínica, exigindo que as indústrias monitorem a aplicação e reveja constantemente os desfechos clínicos.

²⁴ Segundo Drummond (2007, p. 38) as análise de impacto orçamentário das drogas órfãs baseada nos casos da França e Holanda para o ano de 2004 estimaram que os custos totais para a Europa seriam modestos, situando-se entre 0,7 e 1 por cento dos orçamentos nacionais destinados a medicamentos.

²⁵ Mesmo para as drogas órfãs, a metodologia utilizada para avaliação também é a análise de custo-efetividade. Uma vez desenvolvido o tratamento é extremamente difícil avaliar a sua efetividade, já que a maioria destes medicamentos não consegue transpor de forma plena a fase experimental. Isto ocorre devido a população de pacientes ser extremamente restrita dificultando a realização de testes seguros de efetividade, o que causa uma demora considerável na autorização do medicamento para comercialização (WEINSTEIN, 1991).

Gráfico 1 – Medicamentos para o tratamento de doenças raras na EU: Designações e Aprovações.



Fonte: Adaptação de Airey (2008, p. 10).

Os autores concluem que o reembolso não pode apenas depender do valor monetário atribuído a uma droga órfã. Um critério adicional, como a análise da severidade da doença e a comparação com outras terapias, caso existam, poderia tornar a decisão de reembolso mais abrangente, tornando acessível o uso destes medicamentos por parte dos pacientes. (DENNIS *et al.*, 2009).

Diante deste contexto serão apresentados dados que corroboram a efetividade das políticas referidas e das instituídas na Europa e Estados Unidos. O Gráfico 1 mostra a evolução das designações e das autorizações para comercialização de medicamentos órfãos na União Europeia desde 2000, ano da aprovação do *EC Regulation n° 141/2000*. Cabe retomar que as designações correspondem a atribuir ao produto, mesmo que não completamente desenvolvido, o *status* de órfão. Isto significa que o fármaco apresenta as características de uma droga órfã e, a partir da designação, passa a usufruir os incentivos previstos. É importante destacar que neste processo o produto ainda pode estar em sua fase experimental, ou não concluído. Já as autorizações correspondem ao processo de introdução do produto no mercado, ou seja, ele é autorizado pela agência reguladora a ser comercializado, podendo a partir daí usufruir a exclusividade de mercado.

Pode-se verificar que, no período analisado, o número de designações apresentou crescimento em praticamente todos os anos de vigência da regulação, sendo os anos de 2006 e 2002 as únicas exceções. Este fato indica que a introdução dos mecanismos de incentivo parece ter gerado um aumento de interesse pelo mercado de medicamentos órfãos, visto o crescimento em pesquisa e desenvolvimento resultaram em novas drogas. Apesar de não ter havido nenhuma autorização para comercialização de medicamentos no primeiro ano de vigência, é coerente refletir que, pelo elevado tempo necessário para a produção de um medicamento, este processo ocorreria após as designações. De qualquer forma, o número de medicamentos órfãos autorizados para a comercia-

lização aumentou, com exceção dos anos de 2003 e 2005. Pode-se verificar a partir destes dados que, até o ano de 2007, o principal objetivo da política de incentivos foi alcançado. Contudo, mesmo com o visível incremento na disponibilização destes medicamentos, não é possível definir ainda qual a magnitude desta resposta, devido ao curto período da amostra. Para descobrir quais foram os principais campos da saúde beneficiados pela legislação Europeia, será apresentado na Tabela 2 o número de autorizações por área terapêutica.

Tabela 2– Autorizações de Mercado por Área Terapêutica na União Europeia

Área terapêutica	Número de Autorizações	% do total de autorizações
Cardiovascular	5	11,36
Endocrinologia	4	9,09
Hematologia	3	6,81
Imunologia	1	2,27
Metabolismo	11	25,00
Neurologia	4	9,09
Oncologia	14	31,82
Toxicologia	2	4,55

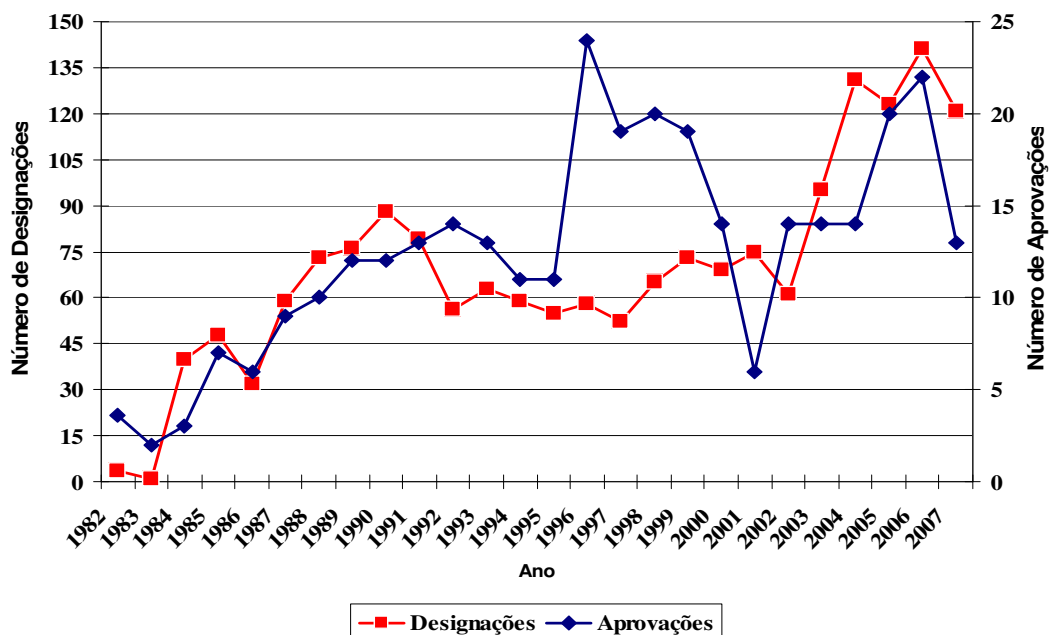
Fonte: Adaptação de Airey (2008, p. 10).

Do total do número de novos medicamentos lançados no mercado 31,82% foram alocados no tratamento do câncer, 25% no tratamento de distúrbios metabólicos e 11,36% para o tratamento de doenças cardiovasculares. Estas doenças são caracterizadas pela sua complexidade e, muitas vezes, pela dor e pelo sofrimento que proporcionam ao paciente. Com a instituição de incentivos para produção, foi proporcionado um incremento de 44 novos métodos terapêuticos no período compreendido pelos anos de 2000 a 2007.

O Gráfico 2 apresenta os dados das designações e das autorizações para o mercado norte-americano. Desde o início da sua vigência, o ODA possibilitou a designação de 1793 produtos como órfãos e introduziu no mercado 322 novos medicamentos. Cabe destacar que o número de novas designações e autorização continua crescendo, evidenciando que a política em vigor continua gerando resultados favoráveis à produção de saúde e a disponibilização de novos medicamentos.

Para que seja possível o desenvolvimento de medicamentos para tratamento das doenças raras, os governos se utilizam de diferentes tipos de incentivos para a produção destas drogas, todos eles previstos em lei. Conforme apresentado no Anexo A os dados relativos à legislação sobre drogas órfãs dos Estados Unidos, União Europeia, Japão e Austrália. Devido ao sucesso do ODA, vários países passaram a adotar uma legislação semelhante, a fim de proporcionar condições próprias para a produção de medicamentos para tratamento de doenças de baixa prevalência.

Gráfico 2– Medicamentos para Doenças Raras nos EUA: Designações e Aprovações.



Fonte: Adaptação de Vasquez *et al.* (2008, p. 3)

Mas de que forma tais incentivos interferem na decisão de investimentos da indústria farmacêutica no que diz respeito à pesquisa e ao desenvolvimento de medicamentos órfãos? Como já tratado anteriormente, as empresas fazem uma opção racional por pesquisar e desenvolver medicamentos cujo mercado potencial possa gerar lucros. Por outro lado, o tamanho do mercado está positivamente correlacionado com os gastos com desenvolvimento, ou seja, quanto maior o potencial das vendas, maior será o investimento para desenvolver um medicamento. Fica claro que, no caso das doenças raras, o mercado é extremamente restrito, o que faz com que a opção de investimento seja destinada preferencialmente para outro setor, contudo, este processo pode ser revertido, desde que sejam criados incentivos apropriados.

Esta seção ocupou-se em analisar o marco legal, os incentivos e os mecanismos de regulação presentes em diversos países para o caso das doenças raras e das drogas órfãs. Além de apresentar os principais aspectos legais relacionados ao tema, analisou-se como cada um dos mecanismos atua sobre o mercado de medicamentos. A seguir, será realizada a interpretação econômica dos incentivos a partir da perspectiva da empresa, tendo como base a decisão de investimento, possibilitando, assim, a análise de como cada mecanismo efetivamente funciona.

3. Análise Econômica dos Mecanismos Regulatórios para Doenças Raras

Esta seção tem por objetivo realizar uma análise econômica dos instrumentos regulatórios e de incentivos desenvolvidos pelo ODA e pela *Regulation EC n° 141/2000* no que tange às decisões de investimentos a partir da perspectiva da empresa, no sentido de que os investimentos realizados sejam economicamente viáveis.

Uma empresa, no momento de optar por um investimento, precisa comparar as mais diversas possibilidades de retorno do capital investido. Em geral, o projeto é elaborado por mais do

que um único período de tempo, o que faz necessário a utilização da ferramenta do desconto²⁶. Através desta técnica de análise econômico-financeira é possível calcular o valor presente de um determinado investimento realizado ao longo do tempo, ou até mesmo calcular o valor futuro de um investimento realizado no presente.²⁷

A equação básica utilizada para o cálculo do VPL apesar de se tratar de uma abordagem bastante simples, mostra-se uma ferramenta poderosa capaz de determinar a viabilidade de um projeto de investimento. A equação 1 apresenta este cálculo, no qual R representa a receita e C representa o custo de um projeto de investimento, ambos em termos monetários. A variável t corresponde ao tempo de duração do projeto, que no caso em questão será medido em anos. A taxa de desconto ou custo do capital é determinada por r . Quanto maior for o seu valor menor será a possibilidade de viabilidade do investimento. Por fim, estabelece-se se um projeto poderá ser aceito ou será viável se o seu VPL for positivo, fazendo com que a empresa opte por desenvolvê-lo (FOLLAND, 2008, p. 467).

$$VPL = \sum_{t=1}^{t=m} \frac{R_t - C_t}{(1+r)^t} \quad (1)$$

Consideramos que a indústria farmacêutica, devido à característica de seus produtos, apresenta três fatores temporais distintos quando da implementação de um projeto de investimento tal como o desenvolvimento de drogas órfãs. O primeiro deles refere-se ao período inicial de desenvolvimento do medicamento, no qual apresentará um elevado gasto de capital para iniciar a pesquisa, contratando mão de obra qualificada e realizando testes e ensaios clínicos. Neste período não será realizado nenhum tipo de receita, visto que nenhum medicamento será comercializado. No projeto incidirão apenas custos elevados, o que fará com que o VPL seja negativo.

Caso haja êxito no desenvolvimento de um novo medicamento, haverá um segundo momento no qual ele passa a ser comercializado. A partir deste ponto, passa a vigorar os direitos de patente, que proporcionam o equivalente ao poder de monopólio para a empresa, incrementando significativamente às receitas das vendas. Isto torna as receitas substancialmente superiores ao custo de produção, fazendo com que o fluxo de caixa seja positivo. Por fim, expirada a vida efetiva da patente, o medicamento passa a ter que concorrer com produtos similares e passa a ser produzido por outros laboratórios ou empresas, visto que o poder de monopólio expira junto com o direito proporcionado pela patente.

Este caso está representado na fórmula abaixo:

$$VPL = \underbrace{\sum_{t=1}^{t=m} \frac{R_t - C_t}{(1+r)^t}}_a + \underbrace{\sum_{t=m+1}^{t=m+n} \frac{R_t - C_t}{(1+r)^t}}_b + \underbrace{\sum_{t=m+n+1}^{t=m+n+s} \frac{R_t - C_t}{(1+r)^t}}_c \quad (2)$$

²⁶ Conferir Rascati (2010, p. 35-36).

²⁷ Análise do Valor Presente Líquido – VPL. Segundo Folland (2008, p. 129) “o desconto é usado em muitas aplicações que envolvem comparações entre diferentes fluxos de retorno ou custos por vários períodos”. “Para projetos que durem mais que um período, os custos e benefícios futuros têm que ser descontados para que se equiparem a valores presentes. Esta necessidade advém de duas razões básicas, ambas sugerindo que dólares futuros normalmente não valem tanto para as pessoas quanto dólares presentes”. (FOLLAND, 2008, p. 112 – 113). De uma forma geral, os indivíduos preferem possuir determinado valor monetário no presente a receber este mesmo valor no futuro, de forma que, para que alterem sua preferência temporal, basta que eles sejam recompensados para isso. Essa recompensa intertemporal é o juro de uma operação.

Segundo Folland *et al.*, (2008, pg. 467) “várias características de P&D farmacêutica se tornam aparentes se VPL for decomposto em três componentes”:

- a. O período de pesquisa, testes e análise para aprovação em m anos;
- b. O período efetivo de vigência de proteção de patente em n anos depois que o produto é lançado;
- c. O período subsequente à expiração da patente em s anos, sendo $m + n + s = T$;

De uma forma geral a equação do valor presente líquido oferece uma representação matemática da análise que a indústria farmacêutica realiza no momento de optar ou não pelo desenvolvimento de um novo produto. Se o somatório dos três elementos proporcionarem um VPL positivo, então o projeto de investimento será economicamente viável, trazendo retornos positivos para a empresa.

Por fim, o fator risco é determinante para a análise de viabilidade dos investimentos. Os projetos que envolvem riscos mais elevados dever ter um taxa de retorno mais elevada, a fim de compensar a possibilidade de perda do capital investido. Isto corresponde a elevar a taxa de desconto, ou seja, o parâmetro r deve ser majorado, fazendo com que a possibilidade de retorno, ou de o VPL positivo acabem sendo reduzidas.

Mas de que forma os mecanismos de regulação e incentivos econômicos instituídos pelo ODA e pela *Regulation EC n° 141/2000* atuam sobre a decisão de investimento da empresa? Quais as implicações da exclusividade de mercado ou da renúncia fiscal no desenvolvimento de medicamentos órfãos?

Uma maneira de definir a forma de atuação dos incentivos previstos na legislação sobre a tomada de decisão das empresas é através da análise dos mecanismos *Push* e *Pull*. O mecanismo *Pull* representa um incentivo que recompensa a firma pelo novo medicamento desenvolvido. Neste caso, o incentivo estaria agindo no componente (b) da equação e é representado nos termos da legislação vigente através da exclusividade de mercado. Esta opção promove a garantia de um mercado exclusivo e na impossibilidade de que outras empresas também se beneficiem da inovação desenvolvida pela empresa.

Por outro lado, o mecanismo *Push* corresponde a um estímulo para o desenvolvimento da inovação, ou seja, atua no componente (a) da equação do VPL. Como não há receita, a influência é exercida reduzindo os custos do projeto. O financiamento público e os créditos tributários apresentam ações semelhantes, fazendo com que o custo seja reduzido. Isto não contribui para que o componente (a) apresente um VPL positivo, mas sim, para que o valor negativo seja reduzido, possibilitando que ele seja compensado pelo componente (b) após a produção do medicamento. A assistência a protocolos é um exemplo de política que atua desta forma (VILLA *et al.*, 2008, p. 6-7). Para facilitar a compreensão iremos discorrer sobre como cada condição prevista na legislação atua na decisão da empresa de investir ou não em um novo medicamento.

O Quadro 1 apresenta as diversas maneiras que os incentivos podem atuar sobre a tomada de decisão da empresa. Conforme visto anteriormente, o mecanismo *Push* corresponde aos incentivos destinados ao desenvolvimento do produto, ou seja, atua no componente (a) da equação. Já o mecanismo *Pull* é o mecanismo que atua como recompensa ao medicamento já desenvolvido, de forma que ele atua no elemento (b). O elemento (c) da equação representa o período no qual nenhum mecanismo *Push* ou *Pull* está em vigor e é considerado como a condição normal de mer-

cado. A seguir cada forma de incentivo será analisada individualmente de maneira a verificar como cada um deles atua nos elementos da equação, interferindo na decisão de investimento da empresa.

Quadro 1– Forma de Atuação dos Incentivos

Incentivo	a.	b.	c.
a) Exclusividade de Mercado		X	
b) Assistência a Protocolos	X		
c) Procedimentos Centralizados de Análise	X		
d) Acesso a fundos de Pesquisa	X		
e) Redução de Cotas/Tributos	X	X	
f) Extensão de Patentes		X	
g) Políticas de Pagamento e Reembolso		X	X
h) Acesso e Disseminação de Informação	X	X	X

Fonte: Elaborado pelos autores.

a) Exclusividade de Mercado: garante que o medicamento, uma vez aprovado, possa ser comercializado sem que haja concorrência de similares no mercado, destinado ao mesmo tratamento. Dessa forma, este incentivo exerce influência apenas sobre o componente (*b*) da equação, visto ser o componente correspondente ao seu período de vigência. Ele é concedido somente após o desenvolvimento da droga, de maneira que não ocasione alteração nos custos, ou seja, na variável *C*. Por outro lado, possibilita que as empresas exerçam seu poder de monopólio neste mercado, ocasionando um aumento nas receitas, ou seja, uma elevação do resultado da variável *R*. Associado a isto, o tempo da patente determina por qual período esse resultado será mantido. Quanto maior o valor da variável *t*, maior prazo para usufruir este benefício, conseqüentemente, maior prazo auferindo retornos financeiros extraordinários. Este incentivo garante que as empresas recuperem os gastos decorrentes do desenvolvimento do medicamento, proporcionando a partir daí, a realização de lucros e incentivando o desenvolvimento de novos medicamentos.

b) Assistência a Protocolos: ainda na fase de desenvolvimento dos medicamentos é necessário comprovar a sua eficácia para o tratamento de determinada doença, para sua posterior introdução no mercado. Conforme verificado, este processo tende a ser bastante demorado, podendo levar até 7 anos, o que causa um aumento considerável nos custos de produção. Para padronizar a análise e acelerar o processo de aprovação, as agências reguladoras desenvolvem protocolos e os fornecem às empresas, facilitando a comprovação de sua eficácia. Tais procedimentos são capazes de reduzir estes custos que incidem no desenvolvimento do medicamento. Dessa forma, este incentivo gera impacto na variável *C* do elemento (*a*) da equação, o que é uma questão bastante relevante, visto que durante este período a empresa não auferirá receita. Além disso, o tempo para a aprovação do medicamento para sua introdução no mercado também é reduzido, ocasionando redução da variável *t* do mesmo elemento. Visto que durante o período representado pelo segmento (*a*) não são auferidas receitas, quanto menor o tempo *t* para a aprovação da droga, menor será o período em que a empresa irá suportar um resultado negativo, favorecendo a viabilidade econômica do investimento de recursos no projeto.

c) **Procedimentos Centralizados de Análise:** é um mecanismo capaz de instituir facilidades na condução de projetos. Na comunidade Europeia, por exemplo, para que cada país não tenha que conduzir seu processo de avaliação dos medicamentos, esse procedimento centraliza as análises em uma única agência. Dessa forma, assim como a assistência a protocolos, este mecanismo atua na redução dos custos e do tempo para aprovação, reduzindo as variáveis C e t do componente (a) , possibilitando dessa maneira, uma redução no fluxo negativo gerado pelo elemento (a) da equação e uma antecipação do fluxo positivo representado pelo componente (b) .

d) **Acesso a Fundos de Pesquisa:** proporciona a redução do fluxo negativo do componente (a) , visto que a utilização de capitais de terceiros faz com que seja possível antecipar uma receita que ocorreria somente a partir do componente (b) . Assim, este incentivo atua gerando valor positivo na variável R do elemento (a) . Associado a este fato, com o aporte de capital é possível reduzir o tempo t de desenvolvimento do medicamento. Isto leva à redução do período de fluxo de caixa positivo, antecipando a possibilidade de execução do segmento (b) , ou seja, antecipando o fluxo de caixa positivo.

e) **Redução de Cotas e Tributos:** para a aprovação de determinado medicamento ou para que seja realizada a sua reconsideração por parte da agência reguladora é necessário o pagamento de taxas e tributos por parte das empresas. A redução nestes valores corresponde a uma renúncia fiscal, implicando redução de custos para o período de introdução no mercado e, no caso de renovação da autorização, após a sua aprovação. Dessa forma, este incentivo gera uma redução dos custos C no elemento (a) e (b) da equação do valor presente líquido. Isto resulta numa diminuição do resultado negativo do elemento (a) e uma elevação do resultado positivo do elemento (b) , proporcionando maior retorno sobre o investimento realizado.

f) **Extensão de Patentes:** corresponde à extensão do período de exclusividade de mercado. Promove o aumento do período em que a empresa exerce seu poder de monopólio. Analisando a equação do valor presente líquido, a única consequência é o aumento da variável t no segmento (b) . Considerando ser este o elemento no qual a empresa recupera a maior parte do capital investido, a extensão de patentes possibilita que a empresa realize lucros de monopólio por um período maior de tempo.

g) **Políticas de Pagamento e Reembolso:** garantem o ressarcimento dos gastos dos pacientes por parte do sistema público de saúde. Esse incentivo possibilita que um número maior de indivíduos tenha acesso aos medicamentos disponibilizados pelas empresas e, conseqüentemente, que o mercado seja expandido. Uma vez que este tipo de política continua vigente mesmo após o término do período de exclusividade de mercado, este incentivo favorece o aumento das receitas R tanto do componente (b) quanto do (c) . Não há influência sobre a variável t e a variável C da equação.

h) **Acesso e Disseminação de Informação:** impacta sobre todos os componentes da equação do valor presente líquido da empresa. Uma disseminação mais eficiente da informação possibilita a realização de ações conjuntas entre países capazes de reduzir os custos da informação e, conseqüentemente, nas despesas com pesquisas. Dessa maneira, no elemento (a) é verificada a redução nos custos, ou seja, na variável C , ocasionando a diminuição do fluxo negativo daquele componente. A informação permite que o desenvolvimento do novo medicamento ocorra de maneira mais eficiente, o que reduz o tempo de desenvolvimento, reduzindo assim a variável t do componente (a) . A informação também é determinante para que os capitais de terceiros possam ser canalizados aos centros de pesquisa, fazendo com que ocorra a geração da variável R no componente (a) . Associado a isto, o acesso à informação proporciona facilidades para o diagnóstico e a

utilização de tratamentos adequados para as respectivas doenças. Assim, a partir de métodos mais confiáveis de diagnósticos, haverá um incremento na utilização de medicamentos para tratamento de doenças raras. Portanto, o impacto nos componentes (b) e (c) decorre do incremento das receitas decorrentes do aumento das vendas de medicamentos, ocasionando um acréscimo na variável *R*.

Esta seção realizou uma análise econômica dos incentivos e dos instrumentos regulatórios disponíveis para formulação de políticas públicas a partir da perspectiva da empresa. Quanto às decisões de investimentos, entende-se que os mecanismos legais podem fazer com que os investimentos realizados tornem-se economicamente viáveis. A seguir serão apresentadas as considerações finais, no intuito de estabelecer as principais conclusões sobre o estudo.

4. Considerações Finais

O objetivo deste artigo foi fazer uma revisão teórica e empírica da economia das doenças raras e das drogas órfãs buscando analisar as implicações econômicas destes tipos de doenças e dos medicamentos utilizados para tratá-las. O trabalho mostrou que não existe uma definição única para o que é uma doença rara. Apesar de individualmente raras, tais doenças são muito numerosas fazendo com que o número total de indivíduos atingidos por este tipo de doença seja alto.

Devido às características intrínsecas da doença o seu impacto social é elevado, o que faz com que o desenvolvimento de diagnósticos e tratamentos eficientes torne-se uma questão de saúde pública. Estados Unidos e União Europeia já possuem políticas específicas para doenças raras. Além disto, é possível constatar um aumento na quantidade de tratamentos disponibilizados para os pacientes afetados por estas doenças. Concluiu-se, assim, que as doenças raras são um problema de saúde pública e suas implicações exigem uma intervenção governamental do tipo pró-mercado. O fato de não haver uma definição única sobre o conceito doença rara em diferentes países dificulta a implantação de políticas coerentes e padronizadas capazes de promover o diagnóstico precoce e, conseqüentemente, um tratamento eficiente. Definir políticas de acesso e assistência à saúde e instituir mecanismos institucionais capazes de reduzir a carência de investigação e pesquisa nesta área estão entre as medidas prioritárias a serem estabelecidas.

Drogas órfãs são produtos usados para o diagnóstico, prevenção e tratamento das doenças raras e recebem esta denominação por atender a dois critérios distintos. A raridade dos casos implica dificuldades para a comprovação de eficácia clínica dos medicamentos. Dessa forma, a carência de conhecimento científico acaba por reduzir o acesso da população às tecnologias em saúde. Devido à raridade das doenças e à inexistência de tratamentos alternativos, o preço destes medicamentos é muito elevado. Como consequência, por se tratar de um medicamento de uso contínuo, o custo do tratamento acaba se tornando extremamente caro, dificultando o acesso da população em geral. Portanto, mesmo havendo conhecimento científico, a indústria farmacêutica pode não ter interesse em desenvolver novos medicamentos na quantidade suficiente para atender os portadores das referidas doenças devido ao seu elevado custo de pesquisa e desenvolvimento, o que os torna comercialmente inviáveis²⁸.

Concluiu-se que a produção de drogas órfãs é necessária não apenas para disponibilizar o acesso à saúde de forma mais justa e igualitária à população, mas também para reduzir os problemas de vulnerabilidade socioeconômicas aos quais os portadores de doenças raras estão expostos. Devido às garantias de assistência à saúde previstas em lei na maioria dos países, cabe ao governo

²⁸Conferir Morel (2006).

exercer um papel proativo nesta área da saúde pública. A intervenção governamental deve ser conduzida a partir da criação de mecanismos capazes de incentivar o mercado a produzir as drogas órfãs. Portanto, políticas de reembolso por parte do sistema público de saúde e a distribuição de medicamentos órfãos para a população tornam-se complementares às políticas de incentivos a produção destes medicamentos. Além disto, destaca-se a necessidade de transpor o desafio de estabelecer critérios para o fornecimento desse tipo de assistência, uma vez que eles ainda não se encontram plenamente definidos. De um modo geral, a avaliação de tecnologias em saúde²⁹ não é capaz de incluir a raridade em seus métodos, nem mesmo mensurar o custo social da falta de acesso aos medicamentos órfãos.³⁰

A partir da iniciativa pioneira dos Estados Unidos com a instituição do *ODA* no início da década de 1980, constatou-se que vários países passaram a definir em lei o que é uma doença rara. Consequentemente instituíram mecanismos de regulação e incentivos capazes de estimular a indústria farmacêutica a desenvolver novas drogas órfãs. Constatou-se que existe uma tendência mundial nesta direção. Em geral, os governos estão cada vez mais dispostos a fornecer uma assistência adequada aos pacientes portadores deste tipo de doença.

Os incentivos econômicos previstos nos sistemas de regulação são compostos basicamente por cinco diferentes mecanismos. O procedimento centralizado de análise e a assistência a protocolos favorecem a redução no custo análise e aprovação de novas drogas. Seu estabelecimento facilita o acesso das empresas farmacêuticas à agência reguladora e acelera o processo de testes. No caso de aprovação existe facilidade na entrada do novo medicamento no mercado. Outra ferramenta a ser utilizada é a isenção tributária, que corresponde à renúncia fiscal capaz de reduzir o custo de produção dos medicamentos. No caso da União Europeia, são estabelecidos a nível local, não havendo um procedimento único para todo o bloco. O acesso a fundos para financiamento de pesquisas incentiva a produção a partir da canalização de recursos de instituições públicas e privadas para a indústria farmacêutica. Apesar de não representar uma redução de custos, esse mecanismo é capaz de viabilizar projetos que, não obteriam recursos suficientes para desenvolvimento de novos medicamentos. Por fim, a exclusividade de mercado estabelece um mercado cativo para os medicamentos desenvolvidos, possibilitando a recuperação do investimento inicialmente realizado durante o período em que as patentes estiverem vigentes.

Entre todos os mecanismos apresentados, a exclusividade de mercado parece ser o mecanismo mais importante de incentivo ao desenvolvimento de drogas raras. Após a aprovação das agências reguladoras, a exclusividade permite que a empresa recupere os incentivos realizados em pesquisa e desenvolvimento. Associados a isto, proteção à patente não permite a entrada de medicamentos similares. Isto garante o retorno financeiro sobre o investimento realizado, fazendo com que as indústrias sejam motivadas a desenvolver novas drogas.

Estados Unidos, através do *ODA* em 1983, e a União Europeia, através da *Regulation EC n° 141/2000* no ano 2000, desenvolveram regras formais para regulamentar a questão das doenças raras e das drogas órfãs. Estabelecer uma definição para doença rara foi um aspecto importante para o desenvolvimento destas políticas. Na União Europeia isto possibilitou que fossem viabili-

²⁹Para uma análise das principais técnicas de avaliação, conferir Secoli *et al.* (2005).

³⁰“A avaliação econômica não pode, por si mesma, determinar se uma dada tecnologia em saúde gera um bom valor para o gasto” (DRUMMOND, 2008, p. 16-17, tradução nossa). Drummond (2006) defendeu que é necessário avaliar, além da taxa de custo-efetividade incremental, o custo social da tecnologia a ser implementada. Em outras palavras, a análise econômica não pode ser o único critério utilizado para avaliar se uma nova tecnologia é válida ou não, principalmente para drogas órfãs (ZURYNSKI *et al.*, 2010, p. 1073-1073).

zadas ações conjuntas de incentivo à pesquisa entre diferentes países do bloco. Foram instituídos mecanismos capazes de incentivar a indústria farmacêutica a produzir medicamentos órfãos. Verificou-se que tanto os produtos em desenvolvimento quanto os já desenvolvidos e em fase de comercialização poderiam usufruir destes incentivos. Esta iniciativa foi possível porque, mesmo produzindo bens capazes de salvar vidas, a indústria farmacêutica opera como qualquer outra empresa privada. Em outras palavras, tais empresas respondem a incentivos econômicos, visando à maximização do seu retorno financeiro e de sua sustentabilidade no longo prazo. A partir da análise do VPL, concluiu-se que tais mecanismos influenciam positivamente na decisão de investimento da empresa, fazendo com que projetos inviáveis em condições normais de mercado passem a ser viáveis, favorecendo o desenvolvimento de novas drogas.

Avaliando a experiência europeia, Schey, Milanova e Hutchings (2011, p. 2) entendem que a legislação europeia aprovada em 2000 permitiu que fosse criada uma trajetória regulatória a partir de incentivos para que as indústrias desenvolvessem medicamentos órfãos. Segundo os autores, esta regulação é amplamente percebida como um sucesso. Assim, de abril de 2000, quando o marco regulatório entrou em vigor, até outubro de 2010, 720 drogas haviam recebido designação da EMEA e destas, 63 haviam obtido autorização para sua comercialização.

Segundo Drummond *et al.* (2007, p. 37), a indústria farmacêutica respondeu a estes incentivos, pois 24 anos desde a aprovação do *ODA* nos Estados Unidos, 282 drogas e produtos biológicos entraram no mercado com base nesta legislação. Se comparado com o desempenho registrado nos cerca de 10 anos anteriores a lei, somente 10 tratamentos para doenças raras haviam sido aprovados pela *FDA*. No que diz respeito a União Europeia, o autor destaca que uma revisão dos primeiro cinco anos indicou que 22 novos medicamentos foram autorizados entre abril de 2000 e abril de 2005 para o tratamento de 20 diferentes doenças raras. Isto resultou em benefício estimado para mais de um milhão de pessoas.

Portanto, a partir da análise destes mecanismos, concluiu-se que a legislação pode ter um importante e significativo papel no sentido de induzir o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento das doenças raras. De um modo geral, os estímulos previstos na política de incentivo ao desenvolvimento de drogas órfãs correspondem a um tipo de regulação pró-mercado. Teoricamente, tais mecanismos são capazes de estimular as empresas a desenvolver medicamentos que não seriam produzidos em condições normais, o que pode ser corroborado pelo aumento na disponibilidade de medicamentos e de tratamentos a partir da implementação deste tipo de regulação.

Contudo, não se pode afirmar, sem maior controle, que o aumento do número de designações e autorização seja causado exclusivamente por este tipo de política regulatória. Cabe destacar que, diante da impossibilidade de estabelecer um grupo controle para identificar uma relação causa-efeito, bem como a indisponibilidade de dados que viabilizem uma análise contrafactual, não é possível estabelecer teste empírico que ratifiquem a análise teórica, constituindo esta a principal limitação deste resultado. A partir da análise da evolução do número de drogas órfãs disponíveis no mercado europeu e norte-americano após a aprovação do marco legal, concluiu-se que a política mostrou-se eficaz como indutora das indústrias farmacêuticas na produção de drogas órfãs.

5. Referências

- AIREY, P. Overview of Current Policy for Orphan Drugs. Brighton: South East Coast Health Policy Support Unit, 2008.
- ARONSON, J. K. Rare diseases and orphan drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. Oxford: v. 61, p. 243 – 245, 2006.
- BINNS, R.; Driscoll, B. New European rules on orphan drugs. *Pharmaceutical Science & Technology Today*. London: v. 3, p. 218-219, 2000.
- BOY, R.; SCHRAMM, F. R. Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal. *Caderno de Saúde Pública do Rio de Janeiro*, Rio de Janeiro: v. 25, p. 1276-1284, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças Negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. *Revista Saúde Pública*. Brasília: v. 44, p. 200-202, 2010.
- BREWER, G. J. Drug development for orphan diseases in the context of personalized medicine. *Translational Research*. Michigan: v. 154, p. 314-322, 2009.
- BUCKLEY, B. M. Clinical trials of orphan medicines. *The Lancet*. London: v. 371, p. 2051-2054, 2008.
- CASTELLÓ, J. C. *et al.* Orphan drugs and Orphan diseases. *European Journal of Pediatric Neurology*, Nice: v. 4, p. 141-149, 2000.
- COMISSÃO EUROPEIA. Direcção-geral da saúde e da defesa do consumidor. Doenças raras: os desafios da Europa. Luxemburgo: 2008, 20 p.
- COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. Communication from the commission to the European parliament, the council, the European economic and social committee and the committee of the regions on rare diseases: Europe's challenges. Bruxelas, 2008, 11 p. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf>. Acessado em 31 agosto 2010.
- DANTAS, N. S.; SILVA, R. T. Medicamentos Excepcionais. Escola Superior do Ministério Público da União. Brasília: p. 19-22, 2006.
- DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Office of inspector general. The orphan drug act implementation and impact. San Francisco: 2001, 13 p.
- DEAR, J. W. *et al.* Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products. *British Journal of Clinical Pharmacology*. London: v. 62:3, p. 264-271, 2006.
- DENIS, A. *et al.* Policies for Orphan Diseases and Orphan Drugs. Bélgica: Belgian Health Care Knowledge Centre, 2009. Disponível em: www.kce.fgov.be/Download.aspx?ID=1664 Acesso em 15 julho 2010.
- DENIS, A. *et al.* A comparative study of European rare diseases and orphan drug markets. *Health Policy*. Antwerp: v. 97, p. 173-179, 2010.
- DRUMMOND, M. F. Pharmacoeconomics: friend or foe? *Annals of the Rheumatic Diseases*. London: v. 65, p. iii44-iii47. 2006.
- DRUMMOND, M. F. *et al.* Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. Cambridge: v. 23, p. 36-42, 2007.
- DRUMMOND, M. F. Challenges in the economic evaluation of orphan drugs. *Eurohealth*, London: v. 14, n. 2, p. 16-17, 2008.

- EKDOM, L. V. Price setting orphan drugs: identifying the influential factors on the price setting of orphan drugs. Dutch Steering Committee on Orphan Drugs. Amsterdam: 2006, p. 156.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Orphan drugs and rare diseases at a glance. London: 2007, 2 p.
- EUROPEAN ORGANIZATION FOR RARE DISEASES (Eurordis). Rare disease: understanding this public health priority. Paris:2005, 14 p. Disponível em: <http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf> Acesso em: 13 julho 2010.
- EUROPEAN ORGANIZATION FOR RARE DISEASES (Eurordis). What a rare disease? [2010a]. Disponível em <<http://www.eurordis.org/content/what-rare-disease>> Acesso em 13 julho 2010.
- EUROPEAN UNION COMMITTEE OF EXPERTS ON RARE DISEASES. 2009 report on initiatives and incentives in the field of rare diseases. European Union: 2010, 161 p.
- EUROPEAN UNION. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities. Brunel's: 2000. Disponível em: < <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF> > Acessado em: 10 set. 2010.
- FOLLAND, S. *et al.* Economia da Saúde. 5 ed. Porto Alegre: Bookman, 2008. 736 p.
- GARAU, M.; FERRANDIZ, J. M.; Access mechanisms for orphan drugs: a comparative study of selected European countries. Office of Health Economics, 2009; n. 52, p. 1-30.
- GITES, B. *et al.* Benefits of the Orphan Drug Act for rare diseases treatments. Express Online, 2010. Disponível em: <http://s3.amazonaws.com/tuftsscope_exclusives/documents/10/Express_Online_Spring_2010_-_Gites.pdf>. Acessado em 20 ago. 2010.
- HAFFNER, M. E. *et al.* Does orphan drug legislation really answer the needs of patients? The Lancet. London: v. 371, p. 2041-2044, 2008.
- HEEMSTRA, H. E. *et al.* Orphan drug development across Europe: bottlenecks and opportunities. Drug Discovery Today, Oxford: p. 1-7, 2008a.
- HEEMSTRA, H. E. *et al.* Predictor of orphan drug approval in the European Union. European Journal of Clinical Pharmacology, Heidelberg: v. 64, p. 545-552, 2008b.
- HOLDINGS, J. Do orphan medicines benefit patients? The Pharmaceutical Journal, London: v. 280, p. 216-218, 2008.
- JOPPI, R.; BERTELE, V.; GARATTINI, S. Orphan drug development is progressing too slowly. British Journal of Clinical Pharmacology, London: v. 61, p. 355-360, 2006.
- LAVANDEIRA, A. Orphan drugs: legal aspects, current situation. Haemophilia, Madrid: v. 8, p. 194-198, 2006.
- LESLIE, M. Jumpstarting research into neglected diseases. Cell Press Journal, Portland: v. 127, p. 443 – 445, 2006.
- MCCABE, C. at al. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs: A comment on Drummond *et al.* International Journal of Technology Assessment in Health Care, 2007; v. 23, p. 397-404.
- MINGHETTI, P.; GIUDICI, E. M.; MONTANARI, E. A propose to improve the supply of orphan drugs. Pharmacological Research, Milan: v. 42, n. 1, p. 33-37, 2000.
- MOREL, C. M. Inovação em saúde e doenças negligenciadas. Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro: v. 22, p. 1522-1523, 2006.
- NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS (NORD). About NORD. [2010]. Disponível em: <<http://rarediseases.org/info/about.html>> Acesso em: 30 junho 2010.

- NICHOLLS, N. Orphan Drugs for adoption: the European approach. *Pediatric and Perinatal Drug Therapy*, Guildford: v. 4, p. 19-22, 2000.
- ORPHANET. About Orphanet. [2010]. Disponível em: <<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education.php?lng=EN>> Acesso em: 13 julho 2010.
- RASCATI, K. Introdução a Farmacoeconomia. Porto Alegre: Artmed, 2010. 277 p.
- RINALDI, A. Adopting an Orphan: Incentives to develop drugs for rare disorders raise hopes and controversy. *European Molecular Biology Organization*. Heidelberg: v. 6, p. 507-510, 2005.
- ROGOYSKI, R. The orphan drug act and the myth of the exclusivity incentive. *The Columbia science and technology law review*. New York: v. 7, p. 1-22, 2006.
- SECOLI, S. R. *et al.* Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*. Rio de Janeiro: v. 10 p. 287-296, 2005.
- SCHEY, C.; MILANOVA, T.; HUTCHINGS, A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 – 2020. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. London: v. 6, n. 62, p. 1-10, 2011.
- SOUZA, M. V. *et al.* Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*. Rio de Janeiro: 2007, p. 11. Disponível em: <http://www.abrasco.org.br/cienciaesaudecoletiva/artigos/artigo_int.php?id_artigo=2406>. Acesso em: 2 julho 2010.
- STOLK, P.; WILLEMEN, M. J. C.; LEUFKENS, H. G. M. “Rare Essentials”: drugs for rare diseases as Essentials medicines. *Bulletin of the World Health Organization*. Geneva: v. 84, p. 745-751, 2006.
- VASQUEZ, S. E. *et al.* Incentives for orphan drug research and development in the United States. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. London: v. 3, p. 1-7, 2008.
- VILLA, S. *et al.* Orphan drug legislation: lessons for neglected tropical diseases. *International journal of health planning and management*. Milan: 2008.
- WÄSTFELT, M. *et al.* A journey of hope: lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs. *Journal of Internal Medicine*. Malden: v. 260, p. 1-10, 2006.
- WEINSTEIN, M. C. The Cost-Effectiveness of Orphan Drugs. *American Journal of Public Health*, v. 81, p. 414-415, 1991.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO definition of health. [2003]. Disponível em: <<http://www.who.int/about/definition/en/print.html>>. Acesso em: 1º set. 2010.
- ZURYNSKI, Y. *et al.* Rare childhood diseases: how should we respond? *BMJ Journal*. London: v. 93, p. 1071-1074, 2008.

ANEXO A – Comparação entre as políticas para drogas órfãs

	Estados Unidos	União Europeia	Japão	Austrália
Marco Legal	Orphan Drug Act (1983)	Regulation (EC) n° 141/2000	Orphan Drug Regulation (1993)	Orphan Drug Policy (1997)
Agência Reguladora	Food and Drug Administration (FDA)	European Medicines Agency (EMA)	Ministry of Health, Labour and Welfare	Therapeutic Foods Administration
Instituição de Controle	Office of Orphan Products Development (OOPD)	Committee of Orphan Medicinal Products (COMP)	Organization for Pharmaceutical Safety and Research	####
Poderes para	Designar e autorizar para comercialização	Designar e autorizar para comercialização	Designar e autorizar para comercialização	Designar e autorizar para comercialização
Reconsidera a designação	Não há	A cada 6 meses	Sim	A cada 12 meses
Exclusividade de Mercado	7 anos	10 anos (com extensão de até 2 anos para pediátricos)	10 anos	5 anos
Acesso a Fundos de Pesquisa	Instituições Nacionais de Saúde e Fontes privadas	Autoridades nacionais, Fundos da União Europeia e Fontes Privadas.	Possível para até 50% dos custos com P&D	####
Financiamento Público	Concessão para pesquisa clínica.	Estrutura para programas de pesquisa e capacitação pública	Para pesquisa clínica e não-clínica	Não há
Redução de Impostos	50% para estudos clínicos	Conduzido a nível nacional	6% para pesquisa clínica e não-clínica	Não há
Redução de Taxas	Em todos os casos	Conduzido a nível nacional	####	Em alguns casos
Assistência a Protocolos	Sim	Sim	Sim, caso solicitado	Sim, caso solicitado
Orientação em casos raros	Não há.	Para ensaios clínicos	####	####
Número de Designações	1.449(até abr/2005)	269(até abr/2005)	167(até fev/2004)	92(até dez/2004)
Número de autorizações	269(até abr/2005)	20(até abr/2005)	95(até fev/2004)	43(até dez/2004)

Fonte: Adaptação de Dennis (2009, p. 32); Haffner (2008, p. 2042); Holding (2008, p. 217); Rinaldi (2005, p. 508) e Villa (2008, p. 5).

ANEXO B – Políticas aplicadas para RD e OD nos países membros da comunidade Europeia e outros países até o ano de 2009

(Continua)

Países	Plano Nacional para RD	Centro de Excelência em RD	Registros Epidemiológicos	Política de Triagem Neonatal	Organizações de Pacientes (RD)	Fontes Nacionais de Informação
Alemanha	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim, desde 2001
Áustria	Sim	Sim	Sim, em parte	Sim	Não	Sim, desde 2002
Bélgica	Sim	Sim	Sim, em parte	Sim	Sim	Sim, desde 2001
Bulgária	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim, desde 2004
Chipre	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim, desde 2004
Croácia	Não	Sim	Sim, em parte	Sim	Sim	Sim, desde 2006
Dinamarca	Sim	Sim	Sim, em parte	Sim	Sim	Sim, desde 2004
Eslováquia	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim, desde 2006
Eslovênia	Não	Sim	Sim, em parte	Sim	Não	Sim, desde 2006
Espanha	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim, desde 2002
Estônia	Não	Sim	Sim, em parte	Sim	Não	Sim, desde 2004
Finlândia	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim, desde 1993
França	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim, desde 2001
Grécia	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Holanda	Sim	Sim	Sim, em parte	Sim	Sim	Sim, desde 2004
Hungria	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim, desde 2004

(Conclusão)

Países	Plano Nacional para RD	Centro de Excelência em RD	Registros Epidemiológicos	Política de Triagem Neonatal	Organizações de Pacientes (RD)	Fontes Nacionais de Informação
Inglaterra	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim, desde 2004
Irlanda	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim, desde 2004
Itália	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim, desde 2001
Letônia	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim, desde 2006
Lituânia	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim, desde 2004
Luxemburgo	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim, desde 2006
Malta	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não
Noruega	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim, desde 2006
Polônia	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim, desde 2006
Portugal	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim, desde 2003
Romênia	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim, desde 2004
Suécia	Sim, em parte	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim, desde 1996
Suíça	Sim, em parte	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim, desde 2001
Rep. Tcheca	Sim	Sim	Sim, em parte	Sim	Não	Sim, desde 2006
Turquia	Sim, em parte	Não	Sim, em parte	Não	Sim	Sim, desde 2006

Fonte: European Union Committee of Experts on Rare Disease (2009, p. 35 – 137).

ANEXO C – Políticas aplicadas para RD e OD nos países membros da comunidade Europeia e outros países até o ano de 2009

(Continua)

Países	Eventos Nacionais para RD	Ações de Pesquisa em RD	Participação em Projetos	Comitês/Agências para OD	Disponibilidade De OD	Serviços Sociais Especializados
Alemanha	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Áustria	Sim, desde 2008	Não	Sim	Sim	Sim	Não
Bélgica	Sim, desde 2006	Não	Sim	Sim	Sim	Não
Bulgária	Sim, desde 2005	Não	Sim	Sim	Sim	Sim, em parte
Chipre	Sim	Não	Sim	Não	Sim, em parte	Não
Croácia	Sim, desde 2008	Sim	Sim	Sim, em parte	Sim	Sim, em parte
Dinamarca	Sim, desde 2004	Não	Sim	Sim, em parte	Sim	Sim, em parte
Eslováquia	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim
Eslovênia	Sim, desde 2008	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Espanha	Sim, desde 2000	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Estônia	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim
Finlândia	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
França	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Grécia	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Holanda	Sim, desde 2008	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Hungria	Sim, desde 2007	Sim	Sim	Sim, em parte	Sim	Não

Países	Eventos Nacionais para RD	Ação de Pesquisa em RD	Participação em Projetos	Comitês/Agências para OD	Disponibilidade de OD	Serviços Sociais Especializados
Inglaterra	Sim	Sim	Sim	Sim, em parte	Sim	Sim
Irlanda	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
Itália	Sim, desde 2008	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Letônia	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Lituânia	Sim, desde 2008	Não	Sim	Não	Sim	Sim
Luxemburgo	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Malta	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Noruega	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim
Polônia	Sim, desde 2005	Não	Sim	Não	Sim	Sim, em parte
Portugal	Sim, desde 2007	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Romênia	Sim, desde 2008	Não	Sim	Não	Sim	Sim, em parte
Suécia	Sim, desde 2008	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Suíça	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Rep. Tcheca	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim, em parte
Turquia	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim

Fonte: European Union Committee of Experts on Rare Disease (2009, p. 35 – 137).

ANEXO D – Regulação Local para doenças raras e drogas órfãs

Países	Bélgica	França	Holanda	Inglaterra	Itália	Suécia
SISTEMA DE PRECIFICAÇÃO						
Livre precificação	-	-	-	Sim	-	Sim
Precificação fixada	Sim	Sim	Sim	-	Sim	-
REEMBOLSO						
Serviço Nacional de Saúde	-	-	-	Sim	Sim	-
Seguro Social	Sim	Sim	Sim	-	-	Sim
Baseado em custo-efetividade	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Baseado no impacto orçamentário	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
NÍVEL DE REEMBOLSO						
Reembolso total	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Reembolso parcial	Não	Sim	Sim	-	-	-
CANAIS DE DISTRIBUIÇÃO						
Farmácias hospitalares	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Farmácias comunitárias	-	Sim	Sim	-	Sim	Sim
Autoridades de saúde	-	-	-	-	Sim	-

Fonte: Adaptação de Denis *et al.* (2009, p. 68-69); Denis *et al.* (2010, p. 175).