

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Ciências Econômicas
Departamento de Ciências Econômicas

Ramon Wiest

A Economia das Doenças Raras:
Teoria, Evidências e Políticas Públicas

Porto Alegre
2010

Ramon Wiest

A Economia das Doenças Raras:
Teoria, Evidências e Políticas Públicas

Monografia apresentada ao Departamento de Ciências Econômicas da Faculdade de Ciências Econômicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Economia.

Orientador: Prof. Dr. Giacomo Balbinotto Neto

Porto Alegre

2010

Ramon Wiest

A Economia das Doenças Raras:
Teoria, Evidências e Políticas Públicas

Monografia apresentada ao Departamento de Ciências Econômicas da Faculdade de Ciências Econômicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Economia.

Aprovado pela Banca Examinadora em Porto Alegre, 15 de dezembro de 2010.

Prof. Dr. Giacomo Balbinotto Neto / UFRGS – Orientador

Prof. Dra. Janice Dornelles de Castro / UFRGS

Prof. Dr. Paulo de Andrade Jacinto / PUCRS

À minha família. Ao meu pai, Guido Wiest, e minha mãe, Soraida Alice Wiest, pelo apoio incondicional, pela confiança e pelo carinho a mim sempre dispensado. Aos meus irmãos Rafael André Wiest, pelo exemplo, e Daniel Wiest.

À minha namorada, Franciele Cipriani, pela atenção, carinho e, principalmente, pela paciência. Tua colaboração foi fundamental para a conclusão deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao professor Dr. Giácomo Balbinotto Neto, pela confiança, estímulo e orientação constante. Seu incentivo e sua contribuição foram fundamentais para a elaboração deste trabalho. À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e à Faculdade de Ciências Econômicas pelo ensino de qualidade proporcionado.

Gostaria de agradecer também a todos os amigos e familiares que, de diversas maneiras, participaram desta trajetória. Mesmo na minha ausência foram capazes de se manter sempre próximos e, junto comigo, propiciaram momentos de lazer e descontração. Agradeço em especial ao meu primo e padrinho, Carlos Augusto Scholl, pelas viagens e pelo apoio nas mudanças constantes.

Por fim, quero agradecer à minha namorada, Franciele Cipriani, por estar sempre ao meu lado, disposta a me ajudar. Tua ajuda foi fundamental para a elaboração do projeto que culminou com esta monografia de conclusão de curso. Foste fundamental durante toda esta jornada.

RESUMO

As doenças raras são um problema de saúde pública que atingem milhões de pessoas no mundo. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão teórica e empírica da economia das doenças raras e das drogas órfãs buscando analisar suas implicações econômicas. Através de evidências empíricas apresentadas na literatura o trabalho pretende identificar qual a magnitude do problema, sua importância atual e descrever os principais incentivos e instrumentos governamentais para o desenvolvimento de um tratamento para doenças raras. É considerada rara a doença que apresenta baixa prevalência em uma determinada população. São em geral degenerativas, cronicamente debilitantes e necessitam de tratamento contínuo, afetando as capacidades físicas, mentais, sensoriais e comportamentais do paciente. Drogas órfãs são medicamentos usados para o diagnóstico, prevenção e tratamento das doenças raras. A raridade dos casos implica dificuldades para a comprovação da eficácia clínica destes medicamentos. Serão apresentados dados sobre as doenças raras e drogas órfãs no Brasil e no mundo, além das principais considerações econômicas relacionadas. Serão apresentados os sistemas de regulação para doenças raras vigente nos Estados Unidos e na União Europeia e a influência que estes mecanismos exercem sobre o desenvolvimento de medicamentos órfãos. Concluiu-se que os mecanismos de regulação são capazes de estimular o desenvolvimento de drogas órfãs e que é necessário intensificar o debate sobre as doenças raras no Brasil, uma vez que não existe uma política pública voltada para esta problemática no país.

Classificação no JEL: I18

Palavras-Chave: Economia da Saúde. Doenças Raras. Drogas Órfãs. Regulação em Saúde. Direito e Economia. Direito e Saúde.

ABSTRACT

Rare diseases are a public health problem that affects millions of people around the world. The aim of this paper is to review theoretical and empirical economics of rare diseases and orphan drugs trying to analyze the economic implications. Through empirical evidence presented in the literature, the paper aims to identify the magnitude of the problem, its current importance and describe the government incentives and tools for developing a treatment for rare diseases. Rare disease is a ill that presents 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 patient. Orphan drugs are medicines used for diagnosis, prevention and treatment of rare diseases. The rarity of cases implies difficulties for proof of clinical efficacy of these medicines. Data is presented on rare diseases and orphan drugs in Brazil and around the world, even the key economic considerations related. Will present the regulatory systems for rare diseases in the United States and the European Union and the influence of these mechanisms on the development of orphan drugs. It was concluded that the regulatory mechanisms are able to stimulate the development of orphan drugs and the need to intensify the debate on rare diseases in Brazil, since there isn't a public policy issue facing in this country.

JEL Classification: I18

Keywords: Health Economics. Rare Diseases. Orphan Drugs. Health Regulation. Law and Economics. Law and Health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1 – Fases da produção de medicamentos	36
Figura 2.2 – Drogas Órfãs como parcela do mercado de medicamentos	39
Figura 3.1 – Linha do tempo para legislações de incentivo	61
Figura 3.2 – Mecanismos de incentivos previstos no ODA e na <i>Regulation EC n° 141/2000</i>	63
Quadro 2.1 – Drogas órfãs e seu custo aproximado por paciente.	47
Quadro 3.1 – Comparação entre as políticas para drogas órfãs.....	67
Quadro 3.2 – Políticas aplicadas para RD e OD nos países membros da comunidade Europeia e outros países até o ano de 2009	71
Quadro 3.3 – Políticas aplicadas para RD e OD nos países membros da comunidade Europeia e outros países até o ano de 2009	74
Quadro 3.4 – Políticas locais de incentivo a demanda por drogas órfãs.	77
Quadro 3.5 – Formas de atuação dos incentivos	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 – Evolução das despesas com saúde como percentual do PIB	14
Tabela 1.2 – Evolução das despesas per capita com saúde em US\$ a preços correntes e PPP para os países da OCDE (2000 a 2007).....	15
Tabela 1.3 – Definição de doença rara segundo o critério de prevalência	17
Tabela 2.1 – Definição de doença rara pelo critério de prevalência e critério alternativo por país.....	29
Tabela 2.2 – Número de pacientes utilizados para a aprovação do medicamento, com respectiva doença e prevalência dos casos	44
Tabela 3.1 – Total de autorizações e designações na União Europeia por ano.....	77
Tabela 3.2 – Autorizações de mercado por área terapêutica na União Europeia	80
Tabela 3.3 – Total de autorizações e designações nos Estados Unidos por ano	81

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1.1 – Evolução percentual do gasto em saúde e com medicamentos do Ministério da Saúde do Brasil.....	16
Gráfico 1.2 – Medicamentos para o tratamento de doenças raras nos EUA: Designações e Aprovações.....	20
Gráfico 1.3 Medicamentos para o tratamento de doenças raras na EU: Designações e Aprovações.....	21

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 DOENÇAS RARAS E DROGAS ÓRFÃS	24
2.1 Doenças Raras	24
2.2 Drogas Órfãs	35
2.3 Doenças raras e drogas órfãs no Brasil	47
2.4 Doenças raras e drogas órfãs: aspectos econômicos	50
2.5 Doenças raras e drogas órfãs: relevância atual	53
3 INCENTIVOS E MECANISMOS DE REGULAÇÃO	58
3.1 O <i>Orphan Drug Act</i> nos Estados Unidos e a <i>Regulation EC</i> n° 141/2000 na União Europeia	58
3.2 Mecanismos de regulação e incentivos econômicos	60
3.3 Interpretação econômica dos incentivos de regulação	82
4 CONCLUSÃO	90
REFERÊNCIAS	95
ANEXO A - Regulation EC No 141/2000	102

1 INTRODUÇÃO

O objetivo deste trabalho é realizar 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. Através de evidências empíricas apresentadas na literatura o trabalho pretende identificar qual a magnitude do problema, sua importância atual e descrever os principais incentivos e instrumentos governamentais para o desenvolvimento de tratamento medicamentoso.

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 pessoas. 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).

A importância deste trabalho justifica-se pela relevância científica e social que as doenças raras e as drogas órfãs representam no mundo, uma vez que cada país possui uma abordagem diferente sobre o assunto. A relevância do tema recebe destaque pela necessidade de desenvolver no Brasil uma regulação 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. Mesmo sem a pretensão de esgotar o trabalho, buscar-se-á destacar os aspectos de ordem econômica, abordando questões-chaves relacionadas ao tema em seus mais diversos aspectos, tais como os incentivos e políticas para a produção deste tipo de medicamento.

O presente trabalho, portanto, tem por finalidade abordar definições e contextualizar o assunto doenças raras e drogas órfãs a partir de diferentes pontos de vista e apresentá-los de forma harmônica, coordenada e informativa, destacando as principais implicações

econômicas. Será utilizado o método de compilação, no qual se procura levantar, compilar e criticar ordenadamente a maior parte da bibliografia relacionada, procurando expô-la de modo claro e objetivo numa visão abrangente sobre o tema em seus mais distintos aspectos (ECO, 2008). O estudo não pretende comprovar qualquer teoria ou apresentar uma abordagem inédita ou original, tão pouco causar qualquer tipo de ruptura no paradigma atual, pretende-se apenas compilar uma série de estudos anteriores com o propósito de definir a magnitude do problema do ponto de vista econômico, ver como a economia pode contribuir para o entendimento do tema e analisar as políticas públicas relacionadas.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), saúde 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, tradução nossa).

Na maioria dos Estados democráticos, o direito à saúde é constitucionalmente assegurado, sendo atribuição do governo garantir o acesso igualitário à população¹. O direito de proteção à saúde é considerado um dos princípios fundamentais dos Estados modernos.

O artigo 25.1 da Declaração Universal dos Direitos Humanos prevê, por exemplo, que cada cidadão tem direito à saúde e assistência médica. Assim, cabe ao governo 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 junto ao mercado. O governo, como garantidor da ordem social, tem o papel de administrar o conflito entre os interesses econômicos e os interesses de médicos, pacientes e as instituições de financiamento, a fim de estabelecer medidas que garantam os direitos fundamentais dos indivíduos. Para isso, 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).

No Brasil o artigo 196 da Constituição Federal afirma que “a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação” (BRASIL, 2010b). Portanto, está expressamente

¹ Vanssay, X. et al. (1994).

instituído pela constituição que é papel do Estado brasileiro prover a população com assistência à saúde e que isto deve ser realizado através de medidas tanto econômicas quanto sociais, não podendo haver qualquer forma de discriminação ou favorecimento a um determinado setor ou classe social.

Para contextualizar a questão das doenças raras quanto aos aspectos econômicos e de saúde pública, serão apresentados alguns fatos estilizados relacionados ao assunto abordado, a fim de ilustrar de forma mais clara a dimensão do problema:

a) Fato 1: Aumento nos gastos com saúde.

Nas últimas décadas, tem-se verificado um aumento dos gastos com saúde nos principais países membros da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE²). Nos Estados Unidos, por exemplo, os gastos com saúde como parcela do PIB não chegavam a 6% em 1960, o que correspondia a apenas US\$ 1,00 gasto no setor de saúde a cada US\$ 20,00 gastos em bens e serviços finais na economia. Contudo, esta realidade apresentou-se bastante modificada em 2006, visto que as estimativas de participação da saúde no PIB chegaram a 15,9%, o que significa dizer que de cada US\$ 7,00 gastos na economia, US\$ 1,00 foi destinado ao consumo de saúde (FOLLAND, 2008, p. 32). Assim, a partir destas evidências, verifica-se que as despesas com saúde apresentaram não apenas crescimento absoluto, mas também crescimento relativo.

A Tabela 1.1 ilustra a evolução anual das despesas com saúde como percentual do PIB para os países membros da OCDE. Ratificando a informação contida em Folland, (2008, p. 32), verificou-se que praticamente a totalidade dos países apresentou crescimento relativo nos gastos com saúde, com destaque para os Estados Unidos, cujo percentual do PIB passou de 14,3% em 2001 e atingiu 16,0% em 2007. A evolução média dos países, apesar de bastante

² OCDE – Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico: reúne países comprometidos com a democracia e o desenvolvimento da economia de mercado, tendo como objetivos o apoio ao desenvolvimento sustentável, a elevação do padrão de vida da população, a manutenção da estabilidade financeira, o auxílio ao desenvolvimento econômico e do crescimento do comércio mundial (OECD, 2010, tradução nossa).

inferior ao patamar norte-americano, também apresentou crescimento significativo, passando de 8,1% em 2001 para 9,0% em 2007.

Tabela 1.1 – Evolução das despesas com saúde como percentual do PIB.

Países Membros	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Alemanha	10,4	10,6	10,8	10,6	10,7	10,5	10,4
Austrália	8,4	8,6	8,5	8,8	8,7	8,8	8,9
Áustria	10,1	10,1	10,3	10,4	10,4	10,2	10,1
Bélgica	8,7	9,0	10,2	10,5	10,3	10,0	10,2
Canadá	9,3	9,6	9,8	9,8	9,9	10,0	10,1
Coréia do Sul	5,2	5,1	5,3	5,3	5,7	6,0	6,3
Dinamarca	8,6	8,8	9,3	9,5	9,5	9,6	9,8
Eslováquia	5,5	5,6	5,8	7,2	7,0	7,3	7,7
Espanha	7,2	7,3	8,1	8,2	8,3	8,4	8,5
Estados Unidos	14,3	15,1	15,6	15,6	15,7	15,8	16,0
Finlândia	7,4	7,8	8,1	8,2	8,5	8,3	8,2
França	10,2	10,5	10,9	11,0	11,1	11,0	11,0
Grécia	8,8	9,1	9,0	8,7	9,4	9,5	9,6
Holanda	8,3	8,9	9,8	10,0	9,8	9,7	9,8
Hungria	7,2	7,6	8,3	8,0	8,3	8,1	7,4
Inglaterra	7,3	7,6	7,8	8,1	8,2	8,5	8,4
Irlanda	6,9	7,1	7,3	7,5	7,3	7,1	7,6
Islândia	9,3	10,2	10,4	9,9	9,4	9,1	9,3
Itália	8,2	8,3	8,3	8,7	8,9	9,0	8,7
Japão	7,9	8,0	8,1	8,0	8,2	8,1	..
Luxemburgo	6,4	6,8	7,5	8,1	7,7	7,3	..
México	5,4	5,6	5,8	5,8	5,8	5,8	5,9
Noruega	8,8	9,8	10,0	9,7	9,1	8,6	8,9
Nova Zelândia	7,8	8,2	8,0	8,4	8,8	9,2	9,0
Polônia	5,9	6,3	6,2	6,2	6,2	6,2	6,4
Portugal	8,8	9,0	9,7	10,0	10,2	9,9	..
República Tcheca	6,7	7,1	7,4	7,4	7,2	7,0	6,8
Suécia	9,0	9,3	9,4	9,2	9,2	9,1	9,1
Suíça	10,6	10,9	11,3	11,3	11,2	10,8	10,8
Turquia	5,6	5,9	6,0	5,9	5,7
OCDE	8,1	8,5	8,8	8,9	8,9	8,9	9,0

Fonte: OECD (2009a).

Já a Tabela 1.2 apresenta a evolução anual das despesas per capita com saúde a dólares norte-americanos correntes para os mesmos países membros da OCDE. Apenas a Hungria teve uma redução no dispêndio per capita com saúde, e isto ocorreu apenas em 2007 de forma pouco significativa. Todos os demais países apresentaram aumento, novamente com destaque

aos Estados Unidos, onde o gasto por habitante superou os US\$ 7.000,00, mais do que o dobro apresentado pela média da OCDE, ou seja, US\$ 3.083,00.

Tabela 1.2 – Evolução das despesas per capita com saúde em US\$ a preços correntes e Paridade Poder de Compra (PPP) para os países da OCDE (2000 a 2007).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Alemanha	2 671	2 808	2 937	3 088	3 160	3 348	3 464	3 588
Austrália	2 263	2 383	2 558	2 664	2 870	2 979	3 167	3 357
Áustria	2 824	2 874	3 057	3 200	3 392	3 472	3 608	3 763
Bélgica	2 377	2 484	2 685	3 059	3 272	3 301	3 356	3 595
Canadá	2 516	2 734	2 876	3 066	3 220	3 464	3 696	3 895
Coréia do Sul	809	951	997	1 068	1 155	1 296	1 491	1 688
Dinamarca	2 378	2 521	2 696	2 832	3 055	3 152	3 357	3 512
Eslováquia	603	665	730	792	1 058	1 139	1 322	1 555
Espanha	1 536	1 636	1 745	2 017	2 126	2 267	2 466	2 671
Estados Unidos	4 704	5 053	5 453	5 851	6 194	6 558	6 933	7 290
Finlândia	1 853	1 967	2 144	2 254	2 459	2 590	2 709	2 840
França	2 542	2 718	2 922	2 985	3 115	3 303	3 423	3 601
Grécia	1 449	1 755	1 965	2 029	2 092	2 352	2 547	2 727
Holanda	2 337	2 555	2 833	3 099	3 310	3 450	3 611	3 837
Hungria	852	970	1 114	1 284	1 305	1 411	1 457	1 388
Inglaterra	1 833	2 003	2 190	2 324	2 557	2 693	2 885	2 992
Irlanda	1 805	2 128	2 367	2 521	2 753	2 831	3 001	3 424
Islândia	2 736	2 845	3 156	3 196	3 335	3 304	3 207	3 319
Itália	2 052	2 214	2 223	2 271	2 399	2 536	2 673	2 686
Japão	1 967	2 080	2 137	2 224	2 337	2 474	2 581	..
Luxemburgo	2 553	2 737	3 081	3 580	4 080	4 021	4 162	..
México	508	551	584	629	670	724	777	823
Noruega	3 039	3 265	3 629	3 837	4 079	4 301	4 507	4 763
Nova Zelândia	1 605	1 708	1 842	1 846	2 043	2 180	2 398	2 454
Polônia	583	642	733	748	808	857	920	1 035
Portugal	1 509	1 568	1 657	1 823	1 912	2 098	2 150	..
República Tcheca	980	1 082	1 195	1 339	1 422	1 477	1 535	1 626
Suécia	2 283	2 508	2 697	2 829	2 950	2 958	3 124	3 323
Suíça	3 217	3 428	3 673	3 779	3 938	4 015	4 165	4 417
Turquia	432	456	483	502	576	618
OCDE	1 961	2 110	2 279	2 425	2 588	2 706	2 920	3 083

Fonte: OECD (2009b).

O Brasil, apesar de possuir um comportamento característico e um pouco divergente dos países membros da OCDE, também apresentou crescimento nos gastos totais com saúde, principalmente em decorrência do aumento das despesas com medicamentos.

O Gráfico 1.1 mostra a evolução percentual dos gastos totais com saúde e dos gastos totais com medicamentos no Brasil até 2006, em relação ao ano de 2002. Pôde-se verificar que os gastos totais com saúde no período analisado tiveram um acréscimo de apenas 9,64%, sendo que em 2003 houve uma significativa queda no dispêndio com saúde. Por outro lado, o comportamento das despesas com medicamentos cresceu ainda mais acelerado, sendo em 2006 apresentou-se 123,90% superior ao montante apresentado inicialmente.

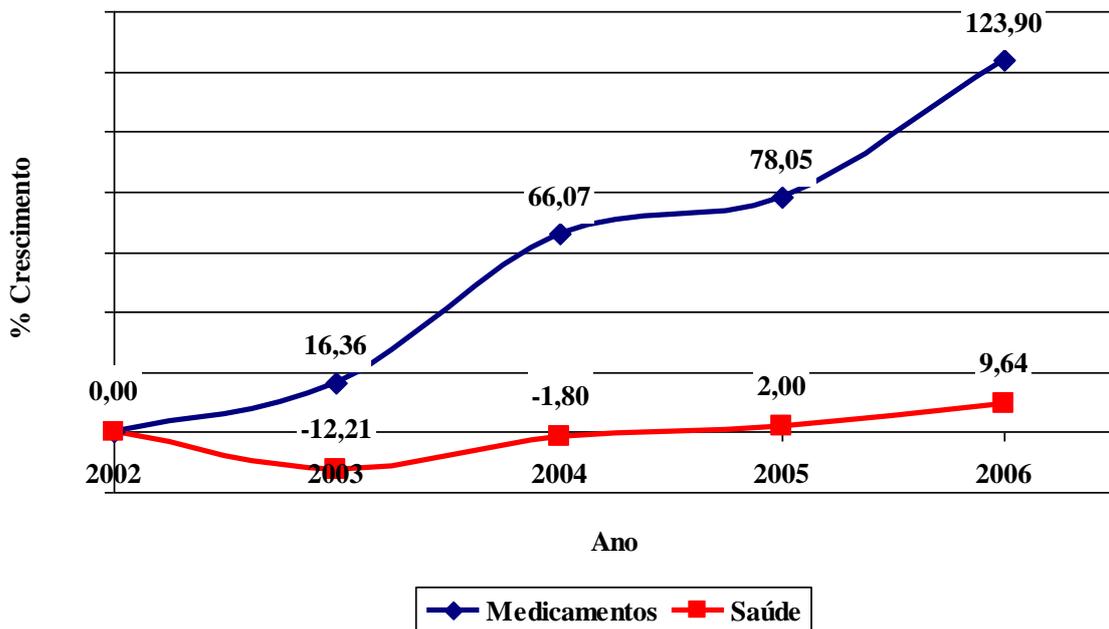


Gráfico 1.1 – Evolução percentual do gasto em saúde e com medicamentos do Ministério da Saúde do Brasil

Fonte: Vieira e Mendes (2007, p. 11).

A partir dos dados analisados foi possível constatar uma tendência mundial de aumento dos gastos com saúde. Além disso, para os países membros da OCDE pode-se, inclusive, verificar que houve crescimento relativo destes gastos, indicando que a participação do setor de saúde na economia destes países tem aumentado.

b) Fato 2: O critério de prevalência é diferente entre os países.

Não existe definição única para uma doença rara, contudo, a maioria das legislações vigentes utiliza o critério de prevalência³, ou seja, baseada no número de casos de determinada doença para cada 100.000 habitantes. Na Tabela 1.3 é possível verificar o critério para cada país, bem como a lei que o instituiu.

Tabela 1.3 – 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 n° 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 n° 141/2000</i>
Holanda	50	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
OMS	65	Organização Mundial da Saúde

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

Pode-se verificar que as legislações, nos diversos países apresentados, foram instituídas ao longo dos últimos 30 anos, sendo o caso norte-americano pioneiro, datado do início da década de 1980. Isso evidencia que este tema passou a ser tratado recentemente, não sendo, até então, o foco das políticas públicas. Além disto, a inexistência de uma definição única quanto à prevalência implica não poder estimar ao certo qual o número total de doenças no mundo, visto que os critérios diferem de país para país. Portanto, não há consenso quanto ao número total de doenças consideradas como raras..

³ Prevalência: 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 doentes num período determinado (casos novos acrescidos dos já existentes). Por sua vez, o denominador é a população da comunidade no mesmo período.

c) Fato 3: Apesar de a doença ser rara, o número total de doenças com estas características é elevado.

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-americanos. Segundo este estudo, há evidências de que 250 novas doenças são catalogadas por ano no país.

Garau e Ferrandiz (2009, p. 2) estimaram que existem entre 5.000 e 8.000 doenças raras distintas nos 27 países da União Europeia, atingindo de 6% a 8% da população total da região, o que corresponde a aproximadamente 36 milhões de pessoas.

Ratificando esta informação, dados da Eurordis evidenciaram que, apesar de apresentarem uma prevalência individualmente baixa, o elevado número de doenças raras faz com que o montante total de pacientes seja bastante significativo. Segundo a entidade, cerca de “30 milhões de pessoas são portadoras de uma doença rara nos 27 países da União Europeia”, o que corresponde a um percentual entre 6% a 8% total de habitantes. Para ilustrar a gravidade da situação, o montante é equivalente à soma das populações da Holanda, Bélgica e Luxemburgo. (EURORDIS, 2005, p. 3).

Heemstra (2008b, p. 545) mostraram a existência de mais de 55 milhões de pessoas portadoras de alguma doença rara na Europa e nos Estados Unidos. Estas pessoas sofrem por não haver, na grande maioria dos casos, tratamentos disponíveis. Por outro lado, o alto custo de desenvolvimento de medicamentos para o tratamento destas doenças, agravado pela dificuldade de conduzir ensaios clínicos numa população extremamente pequena de pacientes, evidenciaram que o assunto pode ser caracterizado como um problema de saúde pública (BUCKLEY, 2008; SOUZA et al., 2007).

d) Fato 4: Não é apenas o doente que sofre com uma doença rara

No que diz respeito a doenças raras identificadas na União Europeia, a Direção Geral da Saúde de Portugal informa que:

“(…) cerca de 80% têm natureza genética. Em cada semana, estima-se que sejam descritas cinco novas doenças a nível mundial. A maioria delas (\pm 65%) tem uma expressão clínica grave e incapacitante, tem aparecimento precoce (66% antes dos dois anos de idade), é causadora de dor aguda, intensa e crônica (um em cada cinco doentes) e associa deficiência motora, sensorial ou intelectual (50% dos casos, 33% dos quais com um grau de incapacidade que reduz a autonomia). O prognóstico é, em geral, desfavorável, sendo as doenças raras responsáveis por 35% da mortalidade antes da idade de 1 ano, 10% entre os 1 e 5 anos e 12% entre os 5 e os 15 anos.” (PORTUGAL, 2008, p. 3).

Estes dados alertam para o impacto que as doenças raras causam na sociedade como um todo. O relatório da Eurordis (2005, p. 4) destaca um aspecto chamado “*paradox of rarity*”⁴ segundo o qual “(…) *even though the diseases are rare, rare diseases patients are many.*”⁵ Isto não significa dizer que seja comum ser portador de uma doença rara, ou ser afetado por ela. Na verdade, o que ocorre é que a família do paciente acaba sendo afetada, de uma ou de outra maneira. Por tratar-se de doenças de cunho genético, é comum encontrar algum caso em antepassados, assim como será comum que alguma geração vindoura apresente tais transtornos.

e) Fato 5: Incremento na produção de medicamentos para o tratamento de doenças raras.

Vasquez et al. (2008, p. 3) apresentaram dados para produção de medicamentos nos Estados Unidos. Entre 1967 e 1983, estimou-se que 58 novas drogas foram desenvolvidas para o tratamento das doenças de baixa prevalência. Já entre 1983 e 2007, período no qual

⁴ Tradução: paradoxo da raridade.

⁵ Tradução: (...) ainda que as doenças seja raras, pacientes destas doenças são muitos.

entrou em vigor o *Orphan Drug Act* (ODA), a *Food and Drugs Administration* (FDA) listou 1793 produtos em fase de desenvolvimento com a designação para este fim e 322 medicamentos aprovados para comercialização, proporcionando uma alternativa para o tratamento de 238 doenças diferentes.

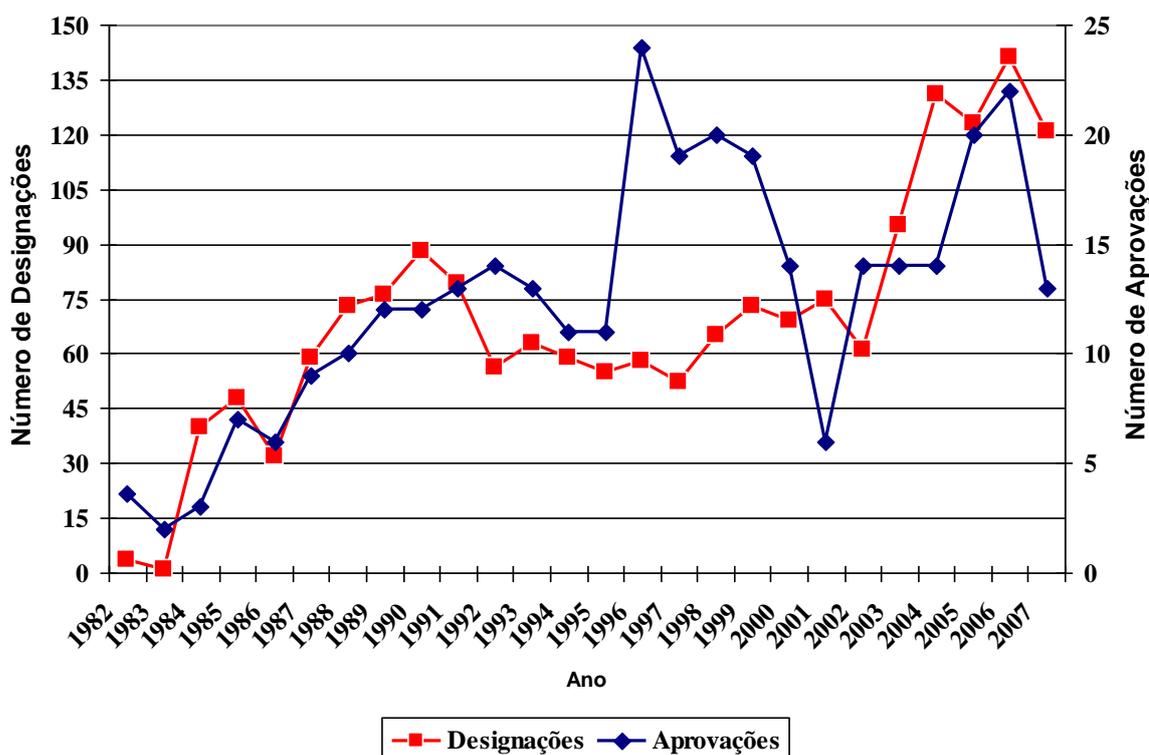


Gráfico 1.2 – Medicamentos para o tratamento de doenças raras nos EUA: Designações e Aprovações.

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

O Gráfico 1.2 evidencia o fato de que a partir de 1983 ocorreu um incremento na produção de medicamentos para o tratamento de doenças raras. Os dados anteriores a este ano equivalem a estimativas, não havendo disponibilidade de dados seguros para análise. Por esta razão, partiu-se do princípio de que no período de 16 anos, compreendido pelos anos de 1967 a 1983, foram desenvolvidas, em média, 3,625 designações/aprovações por ano. Desta forma, o ano de 1982 representa a média do período exatamente anterior a 1983, evidenciando o comportamento das variáveis a partir desta data. Percebe-se, a partir do gráfico, que a tendência é de crescimento tanto das designações quanto das aprovações para comercialização, indicando que aspectos legais e institucionais têm efeitos significativos sobre o desenvolvimento e a comercialização de drogas para doenças raras.

Dados para o desenvolvimento de tratamento para doenças raras na União Europeia foram apresentados por Airey (2008, p. 10) e indicaram que até o ano 2000 nenhum medicamento havia sido designado para o tratamento de doenças de baixa prevalência pela *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA). Já nos anos compreendidos pelo período 2000 a 2007, período no qual entrou em vigor a *Regulation EC n° 141/2000*, ocorreu um incremento tanto nas designações quanto nas aprovações para a comercialização de medicamentos para o tratamento destas condições.

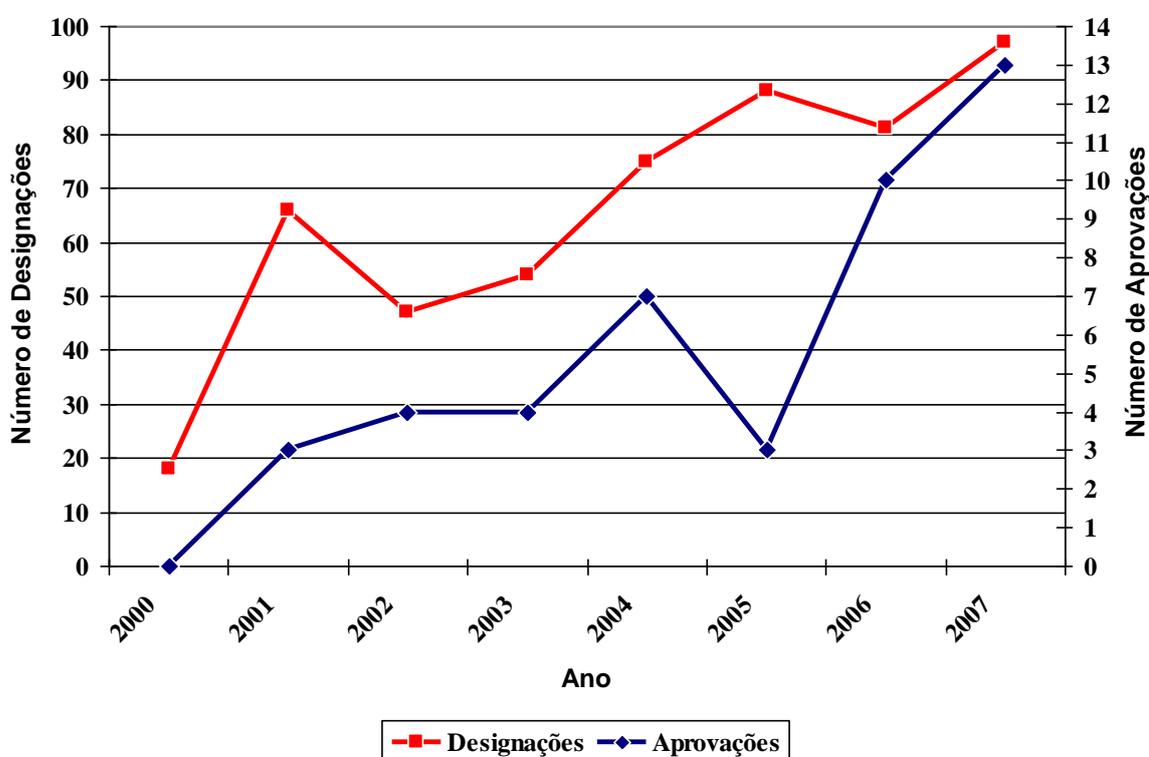


Gráfico 1.3 – Medicamentos para o tratamento de doenças raras na EU: Designações e Aprovações.

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

Destaca-se que no ano 2000, ano que iniciou a vigência da regulação, a Comunidade Europeia, apesar de aprovar designações, não autorizou a comercialização de medicamentos para o tratamento das doenças raras. No Gráfico 1.3 é possível observar a tendência de crescimento, tanto no comportamento do número de designações quanto no comportamento do número de aprovações para comercialização, que no período totalizaram 526 e 44, respectivamente.

A partir dos fatos apresentados, pode-se chegar a algumas conclusões preliminares capazes de ratificar a justificativa deste trabalho. Analisando o primeiro fato, ficou caracterizado que a participação do segmento saúde nos gastos nacionais vem nos países membros da OCDE, permitindo, portanto, observar que houve uma elevação da importância relativa da saúde. No Brasil observou-se um aumento significativo nos gastos com medicamentos.

O segundo fato foi capaz de evidenciar a inexistência de uma definição única para uma doença rara e de introduzir o aspecto da relevância social. A dificuldade em questão é que, não havendo um consenso quanto à definição de doença rara, é improvável que se possam adotar políticas públicas coesas e eficientes para resolver o problema.

Os fatos três e quatro destacaram aspectos relacionados a problemas de saúde pública. Apesar de individualmente raras, essas doenças são muito numerosas, o que faz com que o montante total de pessoas atingidas seja elevado. Associado a isto, pelas características intrínsecas dessas doenças, os familiares acabam sofrendo consequências dos sintomas, aumentando o custo social e os impactos da mesma. Por fim, o quinto fato mostrou que já estão em andamento na Europa e nos Estados Unidos políticas para as doenças raras que possibilitaram alternativas viáveis para os pacientes e seus familiares.

Diante deste contexto, no decorrer do trabalho buscar-se-á responder de forma sistemática algumas questões sobre as doenças raras utilizando uma abordagem econômica:

- a) Como são definidas as doenças raras e quais as implicações disto para a formulação de políticas públicas?
- b) Por que as doenças raras são consideradas um problema de saúde pública?
- c) O que são drogas órfãs? Por que produzi-las?
- d) Quais os incentivos econômicos para sua produção?
- e) Quais são os efeitos e implicações das legislações vigentes, em especial o *Orphan Drug Act* (ODA) de 1983 nos Estados Unidos e a *Resolution EC n° 141/2000* na União Europeia? Elas têm sido efetivas?

Para isso, além desta introdução, o presente trabalho será composto por mais três capítulos. O primeiro deles apresentará a definição de doenças raras e drogas órfãs, bem como

as principais implicações econômicas e sociais relacionadas que fazem necessária uma intervenção governamental neste mercado. Uma seção será destinada a apresentar a questão das doenças raras e drogas órfãs no Brasil e outra para os aspectos econômicos de avaliação de tecnologias em saúde, assunto intimamente relacionada a avaliação de medicamentos órfãos. Por fim, será discutida a relevância atual da questão das doenças raras a partir da abordagem dada ao tema em países que possuam uma legislação específica sobre o assunto.

O terceiro capítulo abordará os incentivos e os mecanismos de regulação, em especial o *ODA* de 1983 nos Estados Unidos e a *EC Regulation N° 141/2000* na União Europeia. Em um primeiro momento será realizada uma pequena análise histórica para compreender os fatos que deram origem a este tipo de legislação, bem como analisar quais são as iniciativas semelhantes que vem sendo implementadas no mundo. A partir daí, será realizada uma análise específica do *ODA* e da *EC Regulation n° 141/2000* apresentando os principais mecanismos de regulação para, em seguida, verificar de que forma tais incentivos interferem na decisão das indústrias em investir no desenvolvimento de medicamentos para as doenças raras.

Para finalizar, a conclusão apresentará as considerações finais do estudo, tendo como base os argumentos e informações discorridas ao longo do trabalho. Como já foi destacado anteriormente, não se pretende com este trabalho esgotar o assunto, mas sim, incentivar o aprofundamento da discussão sobre o tema estudado.

2 DOENÇAS RARAS E DROGAS ÓRFÃS

O objetivo deste capítulo será definir o conceito de doenças raras e de drogas órfãs e analisar as suas principais implicações. Para isso, primeiramente, serão apresentados os critérios epidemiológicos utilizados para a definição de uma doença rara, bem como as instituições legais que deram origem as mais variadas denominações. Além disto, a fim de relacionar estes aspectos com a relevância do tema, serão levantadas as principais implicações destas doenças. Em seguida, será abordado o desenvolvimento de produtos destinados ao tratamento das doenças raras, os chamados medicamentos órfãos, a partir da perspectiva epidemiológica e econômica. A terceira seção tratará da questão das doenças raras e drogas órfãs no Brasil. Posteriormente, haverá um tópico no qual será introduzida a questão econômica relativa a drogas órfãs, bem como alguns aspectos básicos relacionados à avaliação de tecnologias em saúde. A última seção será reservada para destacar a relevância atual do problema a partir de trabalhos que discutem o caso das doenças raras em países como Estados Unidos, Canadá e na União Europeia para, finalmente, apresentar algumas discussões e críticas relacionadas ao acesso aos medicamentos órfãos.

2.1 Doenças Raras

Nesta seção pretende-se apresentar a definição de doença rara a partir da perspectiva de vários autores, bem como suas principais implicações. Será realizada uma revisão dos principais conceitos contidos na literatura analisada a fim de contextualizar tais aspectos a fatores de ordem econômica e social. Como já citado anteriormente, não existe uma definição única para o termo e nem mesmo a Organização Mundial da Saúde foi capaz de instituir um significado único a ser adotado por seus países membros, contudo, de forma ampla, é considerada rara toda condição anormal, dano ou alteração no estado de saúde que não é comum, ou seja, que não ocorre com frequência.

Castelló et al. (2000, p. 141) apresentaram uma definição bastante intuitiva sobre o que vem a ser uma doença rara. Segundo eles “(...) *a rare disease is a rare medical condition*

that affects fewer than one in a thousand people; diagnosis is difficult and no methods of prevention or treatment exist.”¹

Os autores mostraram que foi identificado um elevado número de diferentes doenças raras no mundo, das quais cerca de 80% teriam origem genética, geralmente são mal diagnosticadas ou, em muitos casos, nem mesmo chegam a ter diagnóstico. Por atingir uma pequena parcela da população, estas doenças não recebem a devida atenção dos agentes públicos. A indústria farmacêutica apresenta extrema relutância para desenvolver medicamentos para estas doenças. Segundo Castelló et al. (2000, p. 141) “(...) *the market is so small that investment in research and development is not productive and consequently there is no incentive to bring such drugs to the market*”.²

Doença rara, também chamada doença órfã, é o termo que identifica uma doença que ocorre com baixa frequência na população em geral.

“Rare diseases are characterised by their low prevalence (less than 1/2,000) and their heterogeneity. They affect both children and adults anywhere in the world. Because rare disease patients are a minority, there is a lack of public awareness; these diseases do not represent a public health priority, and little research is performed. The market is so narrow for each disease that the pharmaceutical industry is reticent to invest in research and to develop treatments for rare diseases. There is therefore a need for economic regulation, such as national incentives, as provided for in the EC Orphan Drug Regulation.”³ EUROPEAN ORGANISATION FOR RARE DISEASES (EURORDIS, 2005, p. 6).

Devido a sua raridade, estas doenças são extremamente difíceis de serem diagnosticadas, além disto, caracterizam-se por serem graves, crônicas, degenerativas, progressivas, constituírem risco de morte e necessitam de um tratamento contínuo (BOY e SCHRAMM, 2009). Por esta razão, tanto o paciente quanto seus familiares acabam se tornando social, econômica e psicologicamente vulneráveis, tendo que enfrentar o preconceito, a marginalização e a falta de um tratamento adequado. (SOUZA et al., 2007).

¹ Tradução: “uma doença rara é uma rara condição médica que afeta menos de uma a cada mil pessoas; seu diagnóstico é difícil e não existem métodos de prevenção ou tratamento.”

² Tradução: “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”.

³ Tradução: “Doenças raras são caracterizadas por sua baixa prevalência (menos de 1/2.000) e sua heterogeneidade. Elas afetam tanto adultos quanto crianças em qualquer lugar no mundo. 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.”

Lavandeira (2002, p. 195) definiu como rara aquela doença que constitui um problema de saúde cuja origem pode ser a mais diversa, apresentando-se na maioria dos casos de forma incomum e com baixa frequência na população. De modo geral não possuem um tratamento disponível para cura ou controle dos sintomas. Destaca-se a baixa frequência com que cada tipo de doença ocorre, visto ser este o principal critério de discriminação utilizado para sua definição. Alguns indivíduos sofrem de doenças muito raras ou ultra-raras, fazendo com que seus respectivos familiares apresentem alguns problemas de ordem social, encontrando-se geralmente isoladas e vulneráveis, sendo vítimas de preconceito por parte da comunidade em geral. Tanto o número total de doenças quanto o número total de pacientes varia de acordo com a definição utilizada, razão pela qual existem diferentes maneiras de quantificar os casos. Segundo o autor, cabe ao Estado intervir no mercado de maneira a garantir a disponibilidade de tratamentos com qualidade, segurança e eficácia.

A Eurordis⁴ (2010a) destacou que o número total de doenças raras pode chegar a 8.000, dependendo do critério utilizado para sua denominação. Cerca de 50% da incidência⁵ ocorre em crianças e aproximadamente 80% são de origem genética, sendo o restante resultante de infecções virais ou bacterianas, ou até mesmo originárias de alergias ou causas ambientais. Em geral são crônicas, progressivas, degenerativas e apresentam risco de morte, causando perda considerável na qualidade de vida ao paciente.

Segundo a Orphanet⁶ (2010a) há registros da existência de 6.000 a 7.000 doenças raras e aproximadamente cinco novas doenças são descritas na literatura médica a cada semana. São em sua maioria causada por disfunções genéticas, mas também podem ser ter origem infecciosa, como as doenças auto-ímmunes, ou através de contato com material tóxico.

⁴ Eurordis (Organização Européia para Doenças Raras): é uma organização não-governamental organizada por pacientes e indivíduos ativos na área das doenças raras. Tem o objetivo de melhorar a qualidade de vida de todas as pessoas que vivem com doenças raras na Europa (EURORDIS, 2010b).

⁵ Incidência: expressa o número de casos novos de uma determinada doença durante um período de tempo definido, numa população sob o risco de desenvolver a doença.

⁶ Orphanet (Base de Dados de Doenças Raras e Medicamentos Órfãos): “é um banco de dados de informação sobre doenças raras e medicamentos órfãos para todos os públicos. Seu objetivo é contribuir para a melhoria do diagnóstico, cuidados e tratamento de pacientes com doenças raras” (Orphanet, 2010b, tradução nossa).

Já a *National Organization for Rare Disorders*⁷ (NORD, 2010) considera a existência de pelo menos 6.000 doenças raras nos Estados Unidos. Segundo a instituição, que fornece apoio e informações aos pacientes, cerca de 25 milhões de norte-americanos seriam afetados por alguma dessas doenças.

Dando destaque à inexistência de uma definição única para doença rara, Hughes; Tunnage e Yeo (2005, p. 829) apresentaram dois grupos distintos de doenças de baixa prevalência. O primeiro grupo seria constituído pelas doenças raras, que nos Estados Unidos, União Europeia e Japão corresponderam, respectivamente, àquelas com 7, 5 e 2,5 casos para cada 10.000 habitantes. O segundo grupo seria o das doenças ultra-raras, descritas de acordo com o critério estabelecido na Inglaterra como doenças que apresentaram uma prevalência inferior a 1 caso para cada 50.000 indivíduos.

Uma vez estabelecido o critério de prevalência, Brasil (2010a) 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 realizar ensaios clínicos. Assim, o fato de não haver um tratamento disponível ou não haver nem mesmo interesse por parte da indústria de investir em pesquisa para seu desenvolvimento dão a este tipo de doença a alcunha de órfã. Esta nomenclatura, apesar de menos utilizada, pode ser considerada como a designação estabelecida pelo critério econômico de classificação da doença, visto que considera apenas os aspectos relacionados à impossibilidade de geração de lucro com o desenvolvimento destes medicamentos. Por fim, todas aquelas doenças que não recebem atenção ou estão esquecidas por parte das instituições de pesquisa, sem uma busca efetiva por novos tratamentos, também são chamadas de órfãs.

Em geral, uma doença é considerada órfã quando constitui em uma alteração incomum no estado de saúde e se apresenta com baixa frequência em uma dada população. Denis et al. (2009, p. 9) buscaram responder quando uma doença pode ser chamada rara. Sendo assim, a

⁷ NORD (Organização Nacional para Doenças Raras): “*é uma organização norte-americana de saúde pública voluntária dedicada a ajudar pessoas com doenças órfãs ou raras. Está comprometida com a identificação, tratamento e cura destas doenças através de programas voltadas para a educação, defesa e pesquisa*” (NORD, 2010, tradução nossa).

principal característica que as difere das demais doenças é a sua baixa prevalência, representada pela existência de uma quantidade reduzida de casos a cada 100.000 habitantes. De forma ampla, dependendo da legislação vigente no país, uma doença é considerada rara quando sua prevalência é de 11 a 66 casos a cada 100.000 pessoas. Apesar da raridade, algumas doenças costumam ser mais comum do que outras, fazendo com que haja uma diferença entre doenças raras e doenças ultra-raras, que geralmente são aquelas que atingem menos de 10.000 pessoas em uma população de 300 milhões de indivíduos, o que corresponderia a 3 casos a cada 100.000 indivíduos. Na Inglaterra, por exemplo, ficou definido como ultra-rara uma doença que apresenta menos 2 casos a cada 100.000 habitantes (HUGHES; TUNNAGE E YEO, 2005, p. 829).

Parte da bibliografia analisada utilizou a definição de doença rara de acordo com o critério estabelecido pela legislação comum da União Europeia e a legislação norte-americana.

A *Regulation EC n° 141/2000* é o marco legal europeu que define o conceito de doença rara utilizando apenas o critério de prevalência. A Tabela 2.1 apresenta estes dados para os países da região, considerando rara toda a doença que atinge até 50 em cada 100.000 cidadãos. Em termos absolutos, esta proporção corresponde a 250.000 casos em todo o território do bloco. Já o ODA nos Estados Unidos, utiliza ambos os critérios, tanto o de prevalência quanto o critério alternativo, definindo como rara toda a doença que atinge até 66 indivíduos a cada 100.000 ou aquela que atinge até 200.000 cidadãos norte-americanos no território nacional.

Tabela 2.1 – Definição de doença rara pelo critério de prevalência e critério alternativo por país

Países	Prevalência por 100.000	Alternativo N° total	Origem da definição
Alemanha	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Austrália	≤ 11	≤ 2.000 casos	<i>Orphan Drug Program 1997</i>
Áustria	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Bélgica	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Bulgária	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Chipre	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Croácia	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Dinamarca	---	≤ 500 casos	<i>National Board of Health</i>
Eslováquia	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Eslovênia	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Espanha	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Estados Unidos	≤ 66	≤ 200.000 casos	<i>Orphan Drug Act 1983</i>
Estônia	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Finlândia	≤ 10	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
França	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Grécia	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Holanda	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Hungria	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Inglaterra	≤ 2	≤ 1.000 casos	<i>National Commissioning Group</i>
Irlanda	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Itália	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Japão	≤ 40	≤ 50.000 casos	<i>Orphan Drug Act 1993</i>
Letônia	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Lituânia	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Luxemburgo	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Malta	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Noruega	≤ 10	≤ 500 casos	<i>Norwegian Directorate of Health</i>
Polônia	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Portugal	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Romênia	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Suécia	≤ 10	---	<i>National Board of Health</i>
Suíça	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
República Tcheca	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>
Turquia	≤ 1	---	<i>Ministry of Health</i>
União Europeia	≤ 50	---	<i>Regulation EC n° 141/2000</i>

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

A partir dos dados da tabela, pode-se verificar que, assim como os Estados Unidos, outros países adotam o critério de prevalência somado a um critério alternativo, constituído pelo número total de casos no território nacional. Como exemplo, pode ser citado o caso da Austrália, que além do critério de prevalência considera órfã as doenças que apresentam menos de 2.000 casos na população. Estados Unidos, Inglaterra, Japão e Noruega também utilizam um critério alternativo de designação, considerando rara a doença que atinge respectivamente um total de 200.000, 1.000, 50.000 e 500 casos na população em geral. Por outro lado, a Dinamarca não utiliza a prevalência para designar a raridade de uma doença sendo o único país listado no qual é utilizado apenas o critério alternativo. Segundo o *National Board of Health* do país são considerados raros os casos que atingem até 500 cidadãos dinamarqueses (EUROPEAN UNION COMMITTEE OF EXPERTS ON RARE DISEASE, 2009, p. 51).

A diversidade de critérios de definição de doença rara tornou-se uma dificuldade para desenvolvimento de benefícios comuns para os pacientes. Para ilustrar de forma clara a existência de problemas que decorrem dos diferentes critérios de definição, o Ministério da Saúde da Turquia considera rara aquela doença que atinge a prevalência correspondente a menos de 1 indivíduo a cada 100.000. Segundo os padrões ingleses, por exemplo, isto corresponderia a uma doença ultra-rara, podendo estar sujeita, naquele país, a outro tipo de legislação ou políticas de incentivos. Este aspecto faz com que seja muito difícil desenvolver políticas conjuntas para combate e prevenção das doenças raras. Para reduzir a incerteza quando a definição, alguns países de bloco europeu que ainda utilizam um critério próprio estão aderindo gradualmente ao estabelecido pela regulação nº 141/2000, como pretende a Dinamarca a partir de 2009. (EUROPEAN UNION COMMITTEE OF EXPERTS ON RARE DISEASE, 2009, p. 51; 122; 135).

Portanto, as doenças raras apresentam uma base de pacientes tão pequena que a grande parte das companhias farmacêuticas e institutos de pesquisa têm dificuldade para realizar os testes para conhecer de forma mais aprofundada os fatores de causa e efeito das doenças, ou, até mesmo, realizar ensaios clínicos para comprovar o funcionamento de um medicamento – sendo este um fator determinante para aprovação e posterior lançamento do produto no mercado. Estes aspectos resultam numa barreira para as evidências científicas, que implicam dificuldades na geração de uma política de saúde pública apropriada. Uma provável solução para este problema seria desenvolver acordos de cooperação internacional para pesquisas

científicas, que proporcionaria um aumento do número de indivíduos e maior interação entre a comunidade científica (WÄSTFELT et al., 2006). Contudo, o fato de não haver uma definição única para doença rara dificulta a realização de eventuais acordos de cooperação, uma vez que, em alguns países uma doença pode estar sendo tratada como rara, enquanto que em outros esta mesma doença não é designada desta forma.

Portanto, uma doença é considerada rara por apresentar uma prevalência bastante baixa no total da população de uma determinada região ou país. Foram apresentados os mais diversos critérios de definição para que fosse possível gravitar em torno de uma qualificação que possa ser considerada padrão. Por outro lado, este aspecto evidenciou a inexistência de uma definição única. A seguir serão verificadas quais as implicações da raridade da doença no que se refere aos sintomas físicos e seus aspectos sócio-econômicos.

2.1.1 Doenças raras: principais implicações

As doenças raras apresentam uma diversidade de sintomas físicos que muitas vezes implicam vulnerabilidades sócio-econômicas. Estas características são comuns na grande maioria dos casos. A seguir, cada um destes aspectos será apresentado de forma sistemática, tendo como base 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). O objetivo será verificar, a partir dos mais diversos pontos de vista, quais são as implicações das doenças raras.

a) Especificidade, etiologia⁸ e incidência da doença.

Quanto à especificidade, as doenças raras apresentam diferentes graus de gravidade e expressão. Não existem sintomas únicos ou específicos, de forma que estes variam de acordo com a etiologia da doença. Contudo, a manifestação das mesmas se dá de forma severa a

⁸ Etiologia: origem ou causas da doença, fatores que contribuem para a sua ocorrência.

muito severa, proporcionando uma redução significativa da esperança de vida do paciente. Portanto, independente dos sintomas apresentados, as doenças raras são em geral degenerativas, cronicamente debilitantes e necessitam de tratamento contínuo.

Como resultado, a maioria dos pacientes acaba impossibilitada de ter uma vida normal, pois a manifestação dos casos afeta suas capacidades físicas, mentais, sensoriais e comportamentais. Estes problemas fazem com que o indivíduo aumente o seu grau de dependência, geralmente associando as suas ações ao acompanhamento de algum parente ou profissional especializado. Por consequência, seu convívio social também acaba sendo reduzido e/ou prejudicado.

Quanto aos fatores que determinam a sua ocorrência, cerca de 80% do total de casos são constituídos por causas genéticas, envolvendo uma ou várias anomalias cromossômicas ou até mesmo mutações em genes. Este aspecto é bastante importante, pois revela o grau de complexidade relacionado ao estudo e desenvolvimento de tratamentos efetivos, que resultariam no controle dos sintomas ou até mesmo na cura da doença. Os 20% restantes podem ser ocasionados por infecções virais ou bacterianas, ou até mesmo por alergias. Alguns casos podem ter como origem uma combinação de fatores genéticos e ambientais, como exposições a elementos químicos e radioativos, ou até mesmo por complicações raras de doenças comuns.

Em geral, a grande maioria das doenças genéticas é considerada rara, mas nem todas elas são causadas por tais distúrbios. Há inúmeros casos de doenças raras infecciosas, auto-imunes, bem como as mutações causadas por contato com material tóxico, disfunções endócrinas⁹ e metabólicas¹⁰.

Por outro lado, para muitas doenças raras o mecanismo de causa e os fatores que determinam a sua ocorrência não podem ser identificados devido ao desconhecimento ou a carência de pesquisas e estudos. Isto é decorrente da raridade da doença, ou seja, como uma parcela extremamente pequena da população sofre desta anomalia, métodos de diagnósticos

⁹ Endócrina: relativo a secreções internas ao organismo ou a glândulas que produzem tais secreções, conduzidas a outras partes do organismo através da corrente sanguínea.

¹⁰ Metabólica: referente a mudança química de natureza dos corpos. Fisiologicamente corresponde a transformação de substâncias alimentícias em suas transformações dentro do organismo.

ainda não foram desenvolvidos e médicos especialistas em doenças raras ainda não foram treinados, de forma que as causas acabam desconhecidas ou pouco conhecidas.

No que diz respeito à incidência, cerca de 50% dos primeiros sintomas físicos se manifestam logo após o nascimento ou durante a primeira infância. A idade reduzida limita a possibilidade de testes, o que implica em dificuldades adicionais para um diagnóstico rápido e preciso e, conseqüentemente, um tratamento eficaz ainda no estágio inicial da doença. Manifestações como a atrofia muscular infantil, doenças de depósito lisossomal e até mesmo a fibrose cística podem ser citadas como exemplo.

O restante dos casos ocorre na fase adulta dos pacientes, etapa da vida no qual o indivíduo é socialmente estabelecido e independente. As manifestações crônicas e degenerativas acarretam em perda na qualidade de vida com frequentes danos a autonomia, gerando necessidades especiais. Exemplos desses casos são os mais diversos tipos de câncer e a leucemia.

b) Carência de políticas públicas, de investigação e de pesquisa

Com relação à implementação de políticas de saúde públicas, a questão das doenças raras é um tema que passou a ser discutido apenas recentemente, mostrando que a busca por uma forma adequada de suporte ao paciente foi ignorada durante um período muito longo de tempo. Para caracterizar este fato, pode-se destacar que a regulação europeia que definiu a questão das doenças raras foi adotada somente a partir do ano 2000. O Japão aprovou a legislação a partir de 1993 e a Austrália a partir de 1997. Uma exceção é o caso dos Estados Unidos, que foram pioneiros no desenvolvimento destas políticas, visto que o ODA passou a vigorar a partir de 1983.

Contudo, o atraso para a adoção de políticas para as doenças raras acarretou numa completa falta de confiança no sistema público de saúde por parte de pacientes e familiares. Atualmente, devido aos crescentes debates da comunidade científica sobre a questão da produção de medicamentos para diagnóstico, controle e cura destes casos, bem como o aumento das discussões em torno do papel no governo na assistência a estes indivíduos, esta

situação está apresentando mudança e proporcionando o aumento na esperança de tratamento para os pacientes e seus familiares.

Em condições normais, o mercado extremamente limitado resulta na relutância da indústria farmacêutica em destinar gastos para a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. Por outro lado, a pesquisa encontra-se dispersa entre os poucos laboratórios que produzem esse tipo de droga, o que aumenta a carência de conhecimento científico e informações sobre a doença, diminuindo a possibilidade de desenvolvimento de uma estratégia terapêutica eficiente.

c) Carência de tratamento efetivo e a questão sócio-econômica

Conforme destacado na seção anterior, as doenças raras apresentam diferentes graus de gravidade e expressão, podendo acarretar em implicações sócio-econômicas que restringem a inserção do paciente e seus familiares na sociedade. Associado a falta de um tratamento apropriado decorrente da carência de pesquisa por parte da indústria e a falta de uma política pública adequada, as doenças raras podem representar um pesado problema psicossocial. Pacientes e familiares passam a ser fonte de discriminação por parte da sociedade como um todo, principalmente devido à estigmatização da doença. Isto traz implicações nas mais diversas áreas da vida dos indivíduos, como a impossibilidade de convívio com amigos ou a já citada falta de oportunidades profissionais, o que desencadeia uma sensação de isolamento deixando os indivíduos socialmente vulneráveis.

Nos casos que ocorrem na fase adulta do indivíduo, severos sintomas que se manifestam durante a evolução da doença podem afetar suas capacidades físicas e mentais, tornando-o dependente ou até mesmo incapaz de realizar ações corriqueiras do dia a dia, executáveis de forma simples para indivíduos saudáveis. Por outro lado, quando detectado durante a infância, pode reduzir o convívio social do paciente e retardar o seu desenvolvimento. Em ambos os casos, a manifestação da doença resulta na redução das oportunidades educativas e profissionais do paciente, correspondendo ao que pode ser chamado de implicações sócio-econômicas. Contudo, em alguns casos, quando

diagnosticados a tempo e tratados de forma correta, os sintomas podem ser controlados, a ponto de proporcionar ao paciente uma vida social normal.

Foram apresentados nesta seção o que são doenças raras e quais as principais formas de definição contidas na literatura analisada. As implicações decorrentes da raridade foram descritas de forma sistemática a partir dos relatórios 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) que tratam do assunto de forma bastante clara. A seguir, será utilizada uma abordagem semelhante para as drogas órfãs, para posteriormente discutir sua relevância a partir da análise de alguns artigos relacionados ao tema.

2.2 Drogas Órfãs

Um medicamento é uma substância prescrita como agente terapêutico, aplicado ou ingerido para atenuar ou tratar algum mal físico ou doença. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹¹, medicamento é um “produto farmacêutico, tecnicamente obtido, com finalidades profiláticas¹², curativas, paliativas ou para fins de diagnóstico” (ANVISA, 2003), ou seja, é aquele produto destinado à prevenção, tratamento e controle dos sintomas de determinadas doenças.

Segundo Ekdok (2006, p. 19) a produção de um medicamento deve necessariamente atender a três premissas básicas: ser produzido de uma forma que possibilite sua utilização, atender a uma necessidade terapêutica e ser lucrativo do ponto de vista econômico. Para que se possa entender o processo, analisaremos individualmente as fases que compõem o desenvolvimento de um medicamento.

¹¹ANVISA: sua finalidade institucional é promover a proteção da saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados. (ANVISA, 2009).

¹² Profilático: que preserva contra determinadas doenças, principalmente as contagiosas. Remédio ou preparado destinado a evitar uma determinada doença.

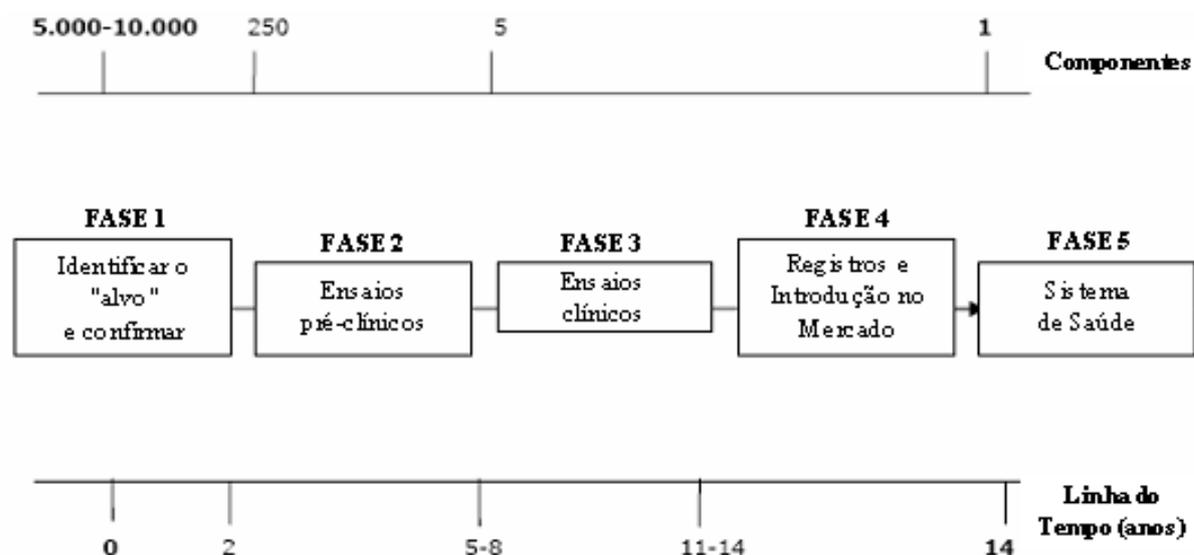


Figura 2.1 – Fases da produção de medicamentos.

Fonte: Adaptação de Ekdöm (2006, p. 20).

A Figura 2.1 descreve o processo de desenvolvimento de um medicamento. A fase 1 leva cerca de 2 anos e corresponde ao período no qual identifica-se o produto ou doença “alvo” para conduzir as pesquisas de ordem básica. Na fase 2 ocorre a delimitação do estudo e o início dos ensaios pré-clínicos, nos quais os princípios ativos são testados em animais para verificar sua eficácia e segurança. Esta fase leva entre 3 a 6 anos para ser desenvolvida. A fase 3 leva de 6 a 7 anos e corresponde ao período no qual ocorrem os ensaios clínicos, ou seja, o produtos passam a ser testados em seres humanos. Já na fase 4, que decorre em aproximadamente 2 a 4 anos, são verificados os ensaios realizados na fase anterior. Caso o resultado tenha sido positivo, a indústria farmacêutica busca o registro e a autorização para a comercialização junto às autoridades de saúde. Por fim, a fase 5 trata da introdução deste medicamento no mercado de fato. Destaca-se que todo o processo leva em torno de 14 anos, o que evidencia a sua complexidade e a necessidade de um elevado dispêndio de capital humano e monetário para sua conclusão. (EKDOM, 2006, p. 20).

De acordo com Aronson (2006, p. 244) “*an orphan drug can be defined as one that is used to treat an orphan disease*”.¹³ A definição apresentada, apesar de bastante simplificada, não atende aos objetivos deste trabalho. Por esta razão pretende-se, a partir de estudos

¹³ Tradução: “uma droga órfã pode ser definida como uma droga usada par o tratamento de uma doença órfã”.

relacionados a esta área de estudo, definir de forma mais clara e detalhada o que são as drogas órfãs a ponto de compreender melhor qual a real dimensão do termo e suas implicações.

O trabalho realizado por Binns e Driscoll (2000, p. 218) apresentou duas definições de drogas órfãs adotadas pela União Europeia, sendo que ambas podem ser utilizadas individualmente ou em conjunto para designar esse tipo de medicamento. O primeiro deles estabelece que esta designação será atribuída ao fármaco utilizado para o diagnóstico¹⁴, prevenção¹⁵ e tratamento¹⁶ de uma debilidade crônica que necessita de acompanhamento contínuo e que atinge menos de 5 a cada 10.000 pessoas. O segundo critério declara que será considerada órfã a droga utilizada para diagnosticar, prevenir e tratar doenças debilitantes, graves e crônicas que não possuem incentivos específicos para serem produzidas por não apresentarem retorno financeiro que justifique a sua produção por parte da indústria farmacêutica. Isto significa dizer que, apesar de não apresentarem uma baixa prevalência, conforme estabelecido no primeiro critério, medicamentos que não são economicamente viáveis podem ser considerados órfãos pelo segundo critério. Contudo, para que isso possa ocorrer, tais drogas deverão ser aprovadas pelo *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP), que é composto por 15 especialistas de diferentes países europeus, 3 representantes da EMEA e mais 3 representantes de grupos de proteção dos pacientes com doenças raras. Caso determinado medicamento seja aprovado e receba o *status* de medicamento órfão, este poderá usufruir os benefícios previstos na regulação.

Por outro lado, Vasquez et al. (2008, p. 2) definiram as drogas órfãs segundo o critério norte-americano para doenças raras. Segundo eles, em um primeiro momento, mais precisamente no ano de 1983, era considerado órfão aquele medicamento cujas vendas no mercado norte-americano não eram suficientes para cobrir os custos de desenvolvimento e produção. Um ano depois, em 1984, essa definição foi expandida para os medicamentos destinados ao tratamento de doenças ou condições que afetassem menos de 200.000 pessoas nos Estados Unidos. Cabe ao *Office of Orphan Products Development* (OOPD), órgão subordinado a FDA, aprovar o chamado *Orphan Designation*, que corresponde a designar determinado medicamento como órfão para que ele possa usufruir os incentivos previstos em

¹⁴ Diagnóstico: determinação da doença do paciente entre duas ou mais suspeitas através da comparação sistemática dos sintomas apresentados.

¹⁵ Prevenção: ato ou efeito de prevenir ou evitar qualquer mal ou doença.

¹⁶ Tratamento: conjunto de meios terapêuticos, cirúrgicos e até mesmo higiênicos ou sanitários de que lança mão o médico para cura ou alívio do doente.

lei. A partir de 1988, esta designação pode ser solicitada pelo fabricante em qualquer fase de desenvolvimento do medicamento. A partir desta análise dos autores, pode-se verificar que, num primeiro momento, o objetivo da legislação era considerar como 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 (BREWER, 2009, p. 314-315).

As definições apresentadas são relevantes para que seja possível conhecer os principais aspectos econômicos que envolvem a produção de medicamentos órfãos. Sendo assim, a literatura pesquisada define como órfã aquela droga que é destinada ao diagnóstico, prevenção e tratamento de uma doença de baixa prevalência, cuja produção não é economicamente viável devido ao mercado consumidor estritamente pequeno. Estas drogas são, em sua grande maioria, ineficientes em termos de custos, de maneira que os sistemas de saúde pública, em geral, não se dispõem a fazer o pagamento desse tipo de tratamento (RASCATI, 2010, p. 67).

Zitter (2005, p. 52 e 57) destacou que as drogas órfãs são em sua maioria agentes biológicos e injetáveis tem a designação de droga órfã. Este fato se faz relevante porque os medicamentos órfãos estão geralmente associados ao seu alto custo, de forma que a despesa de tratamento com esse tipo de produto pode variar de US\$ 10.000,00 a US\$ 250.000,00 por ano. Apesar destes agentes biológicos e injetáveis serem utilizados por apenas 0,2 % da população norte americana, foram destinados cerca de 8 % do total dos custos a estes medicamentos, o que representou, segundo o autor, uma despesa a nível nacional de US\$ 26 bilhões. O autor sugeriu que o controle e gerenciamento de custos aplicados para a maioria dos demais produtos farmacêuticos não é válido para esse tipo de droga, principalmente porque não há tratamento alternativo. Contudo, devido ao crescimento do número de tratamentos a base de medicamentos biológicos e injetáveis foi proposta aos tomadores de decisão em políticas públicas que a gestão dos recursos precisava ser desenvolvida de forma mais ativa. O autor também sugeriu que o processo atual de gerenciamento para drogas órfãs e ultra-órfãs é apropriado, e que aplicar uma administração mais ativa para um número menor de doenças seria pouco produtivo.

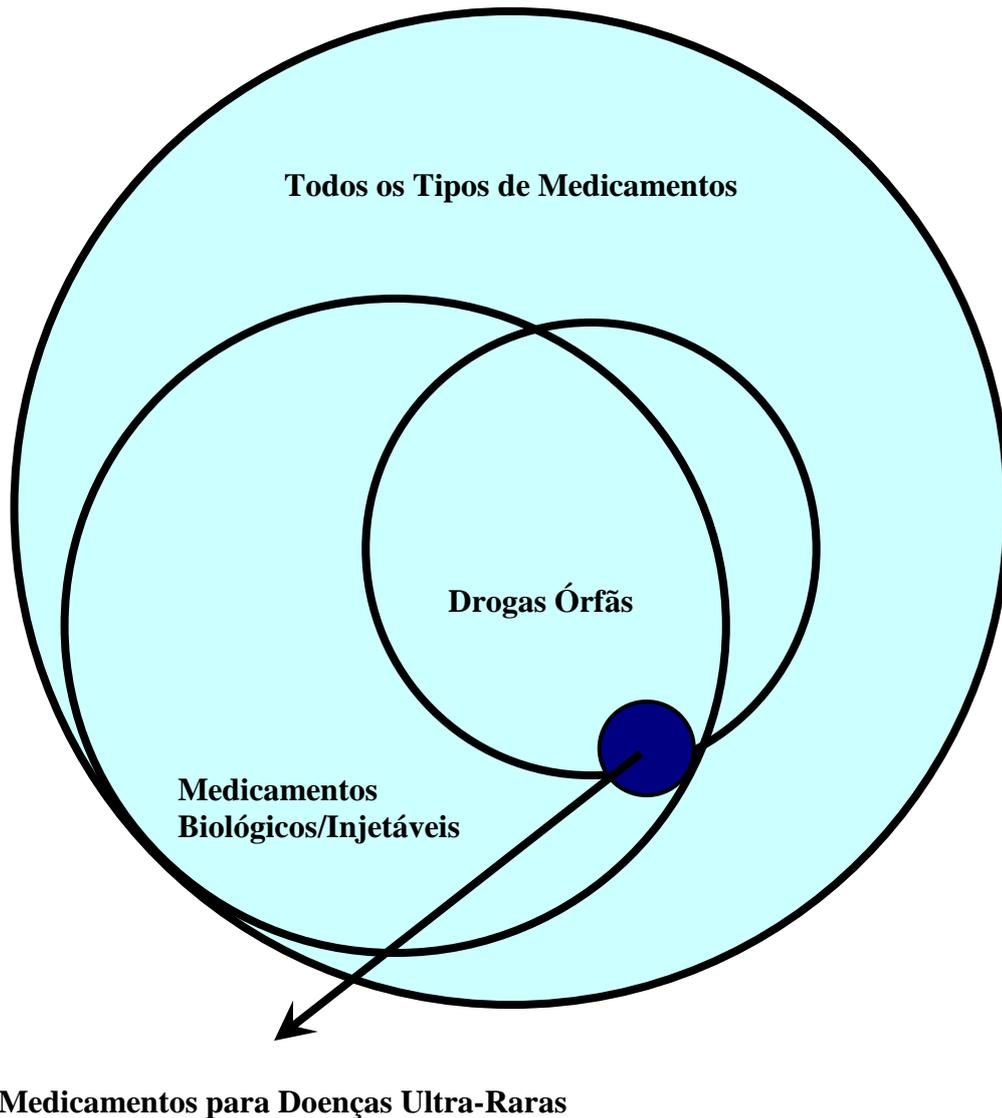


Figura 2.2 – Drogas Órfãs como parcela do mercado de medicamentos

Fonte: Adaptação de Zitter (2005, p. 57).

De acordo com as principais agências reguladoras da União Europeia e dos Estados Unidos, alguns tipos de drogas são considerados diferentes dos demais medicamentos, o que possibilita o desenvolvimento de uma regulação específica para elas. Denis (2009, p. 11) apresentou duas justificativas para este fato. Segundo o autor, algumas doenças ocorrem com uma frequência tão baixa na população que os custos para o desenvolvimento e comercialização de medicamento para tratamento, diagnóstico e prevenção de doenças raras são tais que a expectativa das vendas não é suficiente, em condições normais de mercado, para garantir algum tipo de lucro para a empresa, reduzindo consideravelmente a possibilidade de criação e desenvolvimento de novos tratamentos. Por outro lado, mesmo

sofrendo destas condições raras, tais indivíduos necessitam da mesma qualidade de tratamento que recebem os pacientes que sofrem de doenças mais comuns. Sendo assim, é necessário que estes casos sejam devidamente identificados e que sejam implementados estímulos para que a indústria farmacêutica seja capaz de desenvolver e comercializar drogas para seu tratamento.

Villa et al. (2008, p. 4 e 6) mostraram que a designação de um medicamento como órfão deve atender a dois critérios distintos. O primeiro deles é o critério epidemiológico que atribui esta característica a drogas utilizadas para o 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 possibilidade razoável para a indústria recuperar os investimentos de pesquisa e desenvolvimento, ou seja, os custos de produção, através das vendas no mercado. Drogas órfãs são todas aquelas drogas que não conseguem reverter a sua 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 órfão.

Segundo Garau e Ferrandiz (2009, p. 3) um produto adquire o *status* de órfão quando atende a quatro critérios distintos. O primeiro deles é o critério da severidade, ou seja, todo medicamento destinado a tratamento de uma doença crônica, que represente uma ameaça de morte ao paciente e exija que o mesmo se mantenha em tratamento ao longo de toda a sua vida. O segundo é o critério da necessidade não atendida, que corresponde às doenças cuja inexistência de métodos satisfatórios de diagnósticos, prevenção ou tratamento dão a este fármaco a alcunha de órfão. O terceiro trata da questão da prevalência, que institui que todo aquele medicamento desenvolvido para o tratamento de doenças que atingem menos de 5 pessoas a cada 10.000 indivíduos. Por fim, o quarto critério corresponde ao *retorno financeiro esperado*, que trata do medicamento cujas vendas não apresentem expectativa de cobertura dos custos iniciais de pesquisa e desenvolvimento.

Algumas características inerentes aos medicamentos órfãos dificultam seu acesso ao mercado. Uma vez desenvolvido um tratamento eficaz, estes aspectos se tornam grandes

desafios para a sua comercialização. A seguir, a partir da abordagem de Stokl (2006, p. 746), serão tratados individualmente quatro aspectos de grande relevância para a questão das drogas órfãs.

2.2.1 O desafio na avaliação da relevância clínica

Iniciaremos esta reflexão a partir de Folland (2008, pg. 39 – 40) que apresentaram uma análise sobre a alocação e distribuição dos recursos no setor de saúde. Podemos destacar quatro aspectos econômicos distintos quanto à análise econômica na saúde: a escassez de recursos na sociedade, o pressuposto da tomada de decisão racional, o conceito de análise marginal e o uso de modelos econômicos de avaliação.

Partindo-se do princípio de que existe escassez de recursos e que há um orçamento limitado, os agentes econômicos necessitam abrir mão de algum tipo de recurso para conseguir outro, ou seja, para que seja alocado determinado montante de capital numa tecnologia para o tratamento de doenças raras, é necessário que seja destinado menos recursos ao tratamento de uma doença de maior prevalência. Neste momento, apresenta-se o conceito de custo de oportunidade, que corresponde dizer que é necessário deixar de fazer algum tipo de assistência para que seja possível direcionar recursos para a assistência de outro tipo de problema.

Seguimos para o pressuposto da tomada de decisão racional, que trata da questão de como alocar os recursos de forma mais eficiente possível diante de um contexto de restrição orçamentária. Isto implica alocação dos recursos de maneira a favorecer a maior parte da população, maximizando a geração total de saúde. Associado a isto, pode-se desenvolver o conceito de análise marginal, que permite compreender quais os custos e os benefícios incrementais da unidade adicional de recurso destinada para determinado tratamento. Sendo assim, é necessário que a decisão seja racional a ponto de maximizar o estado de saúde geral da população, de forma que a adição de uma unidade monetária em detrimento de outra eleve o bem estar geral da população.

A fim de subsidiar essa tomada de decisão, foram desenvolvidos modelos econômicos abstratos capazes de descrever a matéria em análise e compreender melhor o funcionamento do mercado. O modelo utilizado para a avaliação da alocação de recursos em medicamentos é a análise custo-efetividade, que consiste em verificar o desfecho clínico do tratamento em termos de custo monetário. Os valores aplicados ao custo de seu desenvolvimento são facilmente mensuráveis, visto os controles contábeis que são realizados pela própria indústria farmacêutica. O problema decorre da necessidade de avaliar qual o desfecho real do tratamento. Segundo Rascati (2010, p. 76) há uma diferenciação básica entre eficácia e efetividade. Para determinar se um medicamento é eficaz, ou seja, verificar se ele é capaz de funcionar em condições ideais, são realizados ensaios clínicos randomizados, considerados o melhor padrão de avaliação. Tais ensaios são exigidos pelas agências reguladoras como pré-requisito para a implementação da tecnologia, seja medicamentosa ou não, para sua posterior comercialização (BUCKLEY, 2008). Contudo, os ensaios farmacoeconômicos de maior relevância estão associados à efetividade do tratamento e não apenas a sua eficácia. Dessa forma, é necessário verificar se o fármaco funciona efetivamente em condições normais, o que é dificultado pelas características das doenças raras.

Mesmo para as drogas órfãs, a metodologia utilizada para avaliação também é a análise de custo-efetividade. A implicação disto é que, uma vez desenvolvido o tratamento e verificada a sua eficácia, será 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).

Joppi; 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, um controle inadequado dos estudos que decorre do número insuficiente de pacientes para a realização de ensaios clínicos. Segundo o estudo é necessário que fique claro que em uma pequena população de pacientes é difícil ter a comprovação da segurança quanto à eficácia do medicamento, visto que as reações adversas são expressas com relativa raridade. Dessa forma, não é possível ter com absoluta certeza e segurança qual o resultado clínico do tratamento. Para ilustrar o caso, apresentamos a Tabela 2.2 que evidencia o número de

pacientes utilizados para a realização dos testes clínicos na União Europeia, bem como o fármaco aprovado, a doença em questão e a prevalência dos casos.

Os dados da Tabela 2.2 mostram que, para algumas doenças, a prevalência dos casos é tão reduzida que existem menos de um caso a cada 10.000 habitantes, com destaque à hipertensão arterial pulmonar, cuja faixa de prevalência varia entre 0,005 e 0,07 casos a cada 10.000 indivíduos. Em sete casos o número de pacientes estudados foi inferior a 60 indivíduos, outras cinco drogas foram testadas em uma base que varia de 100 a 200 pacientes e apenas dois casos foram testados em mais de 200 indivíduos. Este fato apresenta a dificuldade de constatar a eficiência clínica dos medicamentos destinados ao tratamento de condições raras. Isto implica dificuldades para encontrar um ponto de equilíbrio entre a necessidade urgente de drogas para os pacientes portadores de doenças raras e a garantia de fornecer medicamentos seguros, com qualidade e eficácia comprovadas.

A questão básica da discussão está relacionada ao uso de novas tecnologias em saúde de forma viável para o sistema de saúde como um todo, a ponto de assegurar a universalidade, a equidade e a qualidade do atendimento à população. O papel da economia neste processo é: “encontrar soluções socialmente aceitáveis entre as infinitas necessidades dos indivíduos e a capacidade limitada da sociedade em responder a estas demandas” (SECOLI, 2005 – p. 289).

Dessa forma tratamentos inovadores para as doenças raras necessitariam de uma abordagem diferenciada por parte dos tomadores de decisão do sistema público de saúde. Caso contrário sua recomendação para comercialização será dificultada ou até mesmo impossibilitada, devidos aos aspectos relacionados à raridade.

Tabela 2.2 – Número de pacientes utilizados para a aprovação do medicamento, com respectiva doença e prevalência dos casos.

Fármaco	Doença	Prevalência a cada 10.000	Numero de Pacientes (n)
Agalsidase Alpha	Fabry disease	0,25	41
Agalsidase Beta	Fabry disease	0,25	56
Arsenic trioxide	Acute promyelocytic leukaemia	Não disponível	52
Bosentan	Pulmonary arterial hypertension	0,005-0,07	32
Busulfan	Conditioning haematopoietic prognito cell transplantation	0,66	104
Carglumic acid	N-acetyl glutamate syntahse deficiency	0,00125	20
Cladribine	Hairy cell leukaemia	Não disponível	120
Ibuprofen	Patent ductus arteriosus in preterm newborn infants	Não disponível	131
Iloprost	Primary pulmonary hypertension	0,005-0,07	203
Laronidase	Mucopoly-saccharidosis MPS-1	0,18-05	45
Miglustat	Gaucher diseases type 1	0,025	28
Pefvisomant	Resistant acromegaly	0,5-0,7	112
Perfimer sodium	Dysplasia in Barrett-s oesophagus	2,3	208
Zinc acetate dihydrate	Wilson's disease	0,6	148

Fonte: Adaptação de Joppi; Bartele e Garantini (2006, p. 358-359).

2.2.2 Carência de conhecimento e o acesso às tecnologias em saúde

Apesar de ter havido um grande progresso no desenvolvimento de medicamentos para doenças raras, um grande número de casos que continua sem tratamento efetivo. Stolk; Willemen e Leufkens (2006, p. 746) destacaram o aspecto de que, quando o tratamento existe, há outros obstáculos que dificultam o acesso aos medicamentos. A falta de conhecimento sobre os medicamentos disponíveis e a carência de treinamento adequado para os profissionais da saúde faz com que muitas informações disponíveis não sejam conhecidas. Dessa forma, a falta de qualificação dos profissionais não permite o desenvolvimento de um sistema de diagnóstico preciso, uma vez que em alguns casos não existem nem mesmo protocolos definidos, o que causa problemas significativos quanto à validade dos testes e o acesso às tecnologias disponíveis. Como resultado prático, o período entre o aparecimento dos primeiros sintomas e a identificação da doença é muito grande, o que acaba por aumentar os riscos ao paciente e reduzir a possibilidade de cura ou até mesmo de controle da doença. A partir disto, tem-se a dificuldade para desenvolver ferramentas, estratégias terapêuticas e, conseqüentemente, produtos para tratamento.

Uma sugestão para minimizar o problema da difusão da informação relacionada às drogas órfãs, bem como otimizar o acesso às tecnologias em saúde disponíveis está no trabalho da Commission of the European Communities (2008). Trata-se da criação de uma base de dados munida de um serviço eletrônico on-line. Esta ferramenta seria capaz de pôr em contato pacientes dos mais diversos países do mundo, proporcionando a troca de experiências entre eles. Outro aspecto relevante seria a possibilidade de coletar dados de pesquisas clínicas, aperfeiçoar e disponibilizar informações sobre a qualidade de eventuais novas técnicas de diagnóstico e tratamento, a fim de municiar para a comunidade médica em geral. Através da divulgação seria possível delinear prioridades relacionadas às doenças raras e seus respectivos tratamentos, reduzindo o mito que envolve o tema e facilitando o direcionamento de recursos para fundos públicos ou privados de pesquisa.

Iniciativas semelhantes, com o objetivo de facilitar o acesso à informação e a novas tecnologias já foram introduzidas pelo governo francês através da *Orphanet*, pelo governo norte-americano através da *NORD – National Organization for Rare Diseases* e no âmbito da União Europeia através da *Eurordis – Rare Diseases Europe*.

2.2.3 Custo do tratamento e a precificação

Outro aspecto a ser considerado é o problema dos altos preços dos medicamentos órfãos. Mesmo que os benefícios gerados pelo acesso aos novos tratamentos possam ser consideráveis em termos de melhor na qualidade de vida e controle da doença, o custo anual dos medicamentos pode inviabilizar sua implementação por parte do sistema público de saúde. A partir deste aspecto, Zitter (2005, p. 57) fez uma pergunta chave: “*Why do drugs for rare and ultra-rare diseases cost so much?*”¹. Segundo ele, isto ocorre principalmente devido ao pequeno número de pacientes dispostos a pagar pelo tratamento. Evidentemente, a indústria farmacêutica precisa recuperar o custo de produção do medicamento, que em alguns casos pode alcançar valores superiores a US\$ 500 milhões por produto. Portanto, como a base de pacientes é bastante reduzida, o custo por unidade acaba se elevando de forma considerável, inviabilizando a comercialização do medicamento. Por outro lado, uma vez desenvolvido o produto é necessário que o mesmo seja divulgado em meio à comunidade científica e que os profissionais da saúde sejam treinados para aplicar de forma segura o tratamento. Esta padronização é feita através de protocolos clínicos, que são desenvolvidos a partir da implementação do medicamento no mercado. Todos estes processos são custosos e, somados ao custo de desenvolvimento, elevam ainda mais o preço do medicamento, tornando economicamente inviável a sua inclusão no sistema de saúde pública.

Para exemplificar a questão, Dennis et al. (2009, p. 13) apresentaram que em 2008, na Bélgica, o custo anual para o tratamento da *mucopolysaccharidosis I* com o medicamento Aldurazyme e da Doença da Fabry com o medicamento Fabrazyme que chegaram, respectivamente, a US\$ 200.000,00 e US\$ 300.000,00 por paciente. Este é o principal ponto de impasse entre as diferentes empresas produtoras de medicamentos, visto que seu alto custo reduz de forma significativa o acesso ao mercado consumidor.

Outro exemplo que retrata o alto custo do tratamento com base em medicamentos órfãos foi apresentado em Roos, Hyry e Cox (2010). Segundo os autores, o custo anual por paciente pode ser superior a £ 400.000,00 como no caso de tratamento da Mucopolissacaridose Tipo II, cujo custo anual aproximado por paciente é de £ 413.000,00.

¹ Tradução: Por que drogas para doenças raras e ultra-raras custam tanto?

Droga Órfã	Doença Rara	Custo anual por paciente
Imiglucerase	Doença de Gaucher Tipo I	£ 93.000,00
Agalsidase alfa	Doença de Fabry	£ 130.000,00
Idursulfase	Mucopolissacaridose Tipo II	£ 413.000,00
Alglucosidase alfa	Doença de Pompe	£ 268.000,00
Sapropterin	Fenilcetonuria	£ 102.000,00
Eculizumab	<i>Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i>	£ 250.000,00

Quadro 2.1 – Drogas órfãs e seu custo aproximado por paciente

Fonte: Adaptação de Ross; Hyry e Cox (2010, p. 1084).

Quanto a questão da precificação deste tipo de medicamento, Dennis et al. (2010 – pg. 177-178) explicaram que o preço das drogas órfãs tendem a ser altos devido a alguns fatos chamados de razões potenciais. Em primeiro lugar, os altos preços podem originar da exclusividade de mercado, visto que não há produtos similares disponíveis no mercado destinados ao tratamento das mesmas doenças. Dessa forma, a não existência de tratamento alternativo combinado com a exclusividade de mercado, que pode chegar a 12 anos, estabelece poder de monopólio para a empresa em questão. Em segundo lugar, os custos de pesquisa e desenvolvimento precisam ser recuperados através da venda dos produtos a um pequeno número de pacientes. Os autores destacaram que a legislação Europeia prevê a redução do período de exclusividade de mercado caso a indústria já tenha auferido “lucro suficiente”, contudo, não há uma definição clara de quanto poderia ser considerado como “suficiente”, o que impossibilita que tal procedimento seja posto em prática.

2.3 Doenças raras e drogas órfãs no Brasil

Esta seção pretende contextualizar a questão das doenças raras e dos medicamentos órfãos no Brasil. Apesar do reduzido número de artigos disponibilizados na literatura e da inexistência de uma política específica, será realizado um levantamento dos aspectos que são discutidos atualmente no país sobre o tema em questão.

Segundo Souza et al. (2007, p. 5-6) a ANVISA definiu as drogas órfãs como “medicamentos utilizados em doenças raras, cuja dispensação atende a casos específicos”. Destacaram que o conceito nem mesmo explica o que é uma doença rara, sendo uma definição demasiadamente sintética e incompleta. Os autores completam que não há uma política efetiva para esse tipo de fármaco no Brasil, apesar de alguns estarem inseridos dentro do Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE).

Dantas e Silva (2006, p. 19-22) afirmaram que, no Brasil, os medicamentos essenciais são aqueles medicamentos comuns e de baixo custo unitário que compõe uma farmácia básica, destinados ao tratamento das doenças que assolam a maioria da população. Em contraste, os medicamentos excepcionais seriam aqueles de alto custo unitário, cuja dispensação ocorre em caráter excepcional, para tratamento de doenças crônicas e de caráter individual, que atingem um reduzido número de pessoas e requerem um tratamento de longo prazo. Tais medicamentos apesar de denominados excepcionais “(...) não deixam de ser essenciais, na medida em que, dentro de sua excepcionalidade, asseguram a vida e o bem-estar do usuário” (DANTAS e SILVA, 2006, p. 20).

Boy e Schramm (2009, p. 1278) afirmaram que os gastos com o Programa de Medicamentos Excepcionais foram, em 2005, aproximadamente R\$ 1,2 bilhão. Segundo os autores, quatorze medicamentos são responsáveis por 60% do custo total do programa. Eles destacaram que o progresso biotecnocientífico continua, ou seja, tem-se observado um crescente desenvolvimento de novas tecnologias em saúde, contudo, 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 Brasil, faz com que haja uma crescente judicialização da saúde, sendo esta a única via possível para obtenção destes medicamentos.

O CMDE faz parte da política nacional de assistência farmacêutica e é uma estratégia para disponibilizar medicamentos no âmbito do Sistema Único de Saúde, utilizados no tratamento de moléstias conforme os seguintes critérios:

- a) doença rara ou de baixa prevalência, com indicação de uso de medicamento de alto valor unitário ou que, em caso de uso crônico ou prolongado, seja um tratamento de custo elevado;

b) doenças prevalente, com uso de medicamento de alto custo unitário ou que, em caso de uso crônico ou prolongado, seja um tratamento de custo elevado, desde que: b.1) haja tratamento previsto para o agravo no nível de atenção básica, ao qual o paciente apresentou necessariamente intolerância, refratariedade ou evolução para quadro clínico de maior gravidade, ou b.2) o diagnóstico ou estabelecimento de conduta terapêutica para o agravo estejam inseridos na atenção especializada (DANTAS e SILVA, 2006, p. 21).

Souza et al. (2007, p. 6) destacaram que o Programa de Medicamentos Excepcionais surgiu em 1993 e tinha por objetivo “(...) disponibilizar gratuitamente à população medicamentos de uso ambulatorial, de alto custo, e que não pudessem ser comprados pelos cidadãos”. Mais tarde, quando a denominação passou a ser CMDE, este programa manteve o mesmo objetivo, apesar de não existir um consenso sobre a definição de medicamento de alto custo. Segundo os autores, uma das propostas define como de alto custo o medicamento cujo valor unitário mensal seja superior a um salário mínimo, ou o medicamento indicado para doenças muito prevalentes cujo custo mensal seja superior a um terço do salário mínimo.

Segundo Souza et al. (2007, p. 6 -7) a introdução de medicamentos órfãos na CMDE acarretou alguns inconvenientes, sendo o principal deles o fato de que medicamentos destinados a doenças raras ficassem sujeitos às mesmas regras de avaliação do que medicamentos para doenças mais prevalentes. Os autores defenderam a criação de uma lista de medicamentos raros essenciais, cujos critérios de inclusão englobariam não apenas a análise utilitarista de custo em relação aos benefícios, mas também questões como vulnerabilidade de população e a posição da sociedade em relação à inclusão deste medicamento na lista. Para que isso fosse possível, os autores propuseram o desenvolvimento de uma política farmacêutica específica para doenças raras. Tais doenças compõem uma importante causa de mortalidade infantil no Brasil, pois cerca de 90% destas são graves, ameaçam a vida do paciente e o custo do medicamento é elevado. Diante deste contexto, uma das questões mais importantes a ser discutida é como estabelecer processos de avaliação de tecnologias em saúde capazes de agregar aspectos éticos e técnicos na introdução de um novo medicamento na listagem de medicamentos excepcionais. Tal procedimento poderia, inclusive, evitar a judicialização da saúde, uma vez que, conforme Boy e Schramm (2009, p. 1277) “(...) muitos pacientes no Brasil vêm buscando acesso a esses medicamentos (...) ainda não acrescentados na lista de medicamentos excepcionais por intermédio de medidas judiciais”.

2.4 Aspectos econômicos e a avaliação de tecnologias em saúde

A mensuração dos resultados de determinado tratamento em termos de custo é uma importante ferramenta econômica para analisar a adoção de uma tecnologia em saúde. Cabe destacar que uma tecnologia aplicada à área de saúde pode ser um novo processo, uma nova técnica e, até mesmo um novo medicamento. O objetivo desta seção será realizar uma revisão dos aspectos econômicos envolvidos com a questão das doenças raras e das drogas órfãs. Portanto, a seguir serão apresentadas algumas definições e os principais métodos de avaliação econômica em saúde, visualizando a sua futura aplicação no mercado de medicamentos órfãos.

A primeira questão que surge ao se estudar a economia das doenças raras é qual a razão de uma intervenção governamental no mercado de produção de medicamentos para o tratamento de tais doenças. Intuitivamente, a resposta estaria no fato de que é atribuição do governo corrigir eventuais falhas de mercado, que fazem com que alguns produtos deixem de ser produzidos. Mais quais seriam estas falhas?

Morel (2006, p. 1522-1523) admitiu que a impossibilidade de tratamentos para as doenças raras a partir de três tipos diferentes de falhas. A primeira delas é a falha da ciência, caracterizada pela ausência de conhecimentos suficientes para a produção de medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras. A segunda é denominada como falha de saúde pública, que é justificada na hipótese de que, caso exista algum medicamento para o tratamento de determinada doença, a não utilização dos fármacos se daria por razões de má alocação dos recursos públicos, ou seja, de má gestão. Por fim, o terceiro tipo de falha de mercado caracteriza-se pelo fato de haver conhecimento científico para o desenvolvimento da droga, e em alguns casos a droga até mesmo já foi desenvolvida, contudo, sua utilização se torna inviável devido ao custo proibitivo de produção. A partir dessa perspectiva serão introduzidos os aspectos econômicos referentes à avaliação de tecnologias em saúde.

Segundo Secoli (2005, p. 290) “(...) o termo farmacoeconomia é utilizado, de forma mais restrita, como sinônimo de avaliação econômica de medicamentos”. Contudo, pode ser usado como método de avaliação do uso de tecnologias com relação aos custos e às consequências desta utilização. Dessa forma, a farmacoeconomia abrange a identificação,

cálculo e comparação de custos, que são expressos em unidades monetárias, com os benefícios de determinado tratamento, que podem ser medidos de diferentes maneiras.

“Alguns estudos farmacoeconômicos visam identificar e quantificar custos diretos e indiretos relacionados a doenças crônicas ou incapacitantes, que apresentam importantes repercussões econômicas na sociedade”. (SECOLI, 2005, p 290).

A citação de Secoli (2005) relacionou de forma clara a avaliação farmacoeconômica de tecnologias em saúde com a questão das drogas órfãs, visto que as doenças raras são, em geral, crônicas e incapacitantes. Para compreender melhor a terminologia técnica, serão apresentados, a seguir, os conceitos de custo, desfecho, eficácia, efetividade e eficiência para que, num segundo momento, sejam apresentados os principais métodos de análise farmacoeconômica.

Rascati (2009) apresentou a importância da definição dos custos:

“Os custos são calculados para estimar os recursos que são utilizados na produção de um determinado bem ou serviço. Os recursos utilizados na produção de um bem ou serviço não estão mais disponíveis para a produção de outro. Com base na teoria econômica, o custo efetivo de um recurso é seu custo de oportunidade – o valor da melhor alternativa abdicada ou da melhor opção seguinte – e não necessariamente a quantia de dinheiro que troca de mãos”. (RASCATI, 2009, p. 30).

O custo corresponde ao valor total dos insumos gastos para a utilização de um medicamento. Um insumo, uma vez utilizado, não poderá ser alocado na produção de outro bem, introduzindo o aspecto de custo de oportunidade de determinada tecnologia em saúde. Os custos são classificados em custos diretos, indiretos e intangíveis.

Segundo Secoli (2005, p. 291) os custos diretos “(...) são aqueles relacionados diretamente aos serviços de saúde, que implicam dispêndios imediatos (...)”. De uma forma geral, esta categorização corresponde aos custos relativos, aos cuidados médicos, como: honorários profissionais dos médicos e enfermeiros, medicamentos, pernoite do paciente em hospital, custo de transporte.

Os custos indiretos são aqueles relacionados à perda da produtividade do paciente diante do processo de adoecimento ou mortalidade precoce. Como exemplo pode-se citar os dias de trabalho perdidos ou a perda de produtividade em decorrência de uma doença ou do tratamento. Já os custos intangíveis são custos de difícil mensuração monetária, incluindo dores, sofrimento, ansiedade ou fadiga que ocorre devido à doença ou tratamento. (RASCATI, 2009, p. 33; SECOLI, 2005, p. 291).

Secoli (2005, p. 291) ainda mostrou que desfecho “(...) é um termo clássico que traduz resultados, impactos ou consequências de intervenções em saúde, podendo ser expresso em unidades monetárias, clínicas e humanísticas”. Ou seja, o desfecho é o resultado de determinado tratamento, intervenção ou até mesmo da falta de um procedimento. Como exemplos, pode-se citar um paciente que recebe um determinado tratamento e a cura pode ter o desfecho representado pelas unidades monetárias gastas com o tratamento ou pelo seu desfecho clínico, que no caso seria a cura. Se ele, por exemplo, não se curar, mas melhorar a ponto de reduzir os sintomas e aumentar a qualidade de vida, seu desfecho pode não ser representado através de unidades monetárias ou clínicas, mas sim, através de unidades humanísticas, que serão representados pelo ganho de qualidade de vida ajustado pela qualidade.

Conforme Secoli et al (2005, p. 291-293) a análise farmacoeconômica pode ser realizada através de quatro diferentes métodos. O primeiro deles é a análise minimização de custos, que consiste na forma mais simples de avaliação. Submete-se a comparação duas alternativas de tratamento com a mesma eficácia e efetividade, ou seja, é verificada apenas a tecnologia que minimiza o custo do tratamento. Este método é útil para comparar doses de tratamentos equivalentes, selecionando aquele de menos custo (RASCATI, 2009, p. 55-59).

O segundo é a análise custo-benefício, que expressa tanto custo e desfechos em unidades monetárias. Os resultados desta análise são expressos como porção, ou seja, como ambas as unidades de medida são iguais o resultado será expresso como um quociente custo/benefício. Este método é útil para vários programas com diversos desfechos (RASCATI, 2009, p.109-121).

Já na análise custo-efetividade os custos são mensurados em variáveis monetárias e confrontados com os desfechos mensurados em unidades clínicas. A vantagem de utilizar este método é que os desfechos, medidos em unidades clínicas, são conhecidos e aceitos pelos clínicos. Isso significa que o resultado equivale ao custo por anos de vida ganhos, ou mortes evitadas, ou até mesmo por dias sem dor. De uma forma geral, o objetivo desta análise é comparar estratégias distintas capazes de atingir o mesmo objetivo (RASCATI, 2009, p. 67-78).

Por fim, a análise custo-utilidade tem o objetivo de medir a quantidade e a qualidade de vida ganha com determinado tratamento em termos de custo. Os resultados são expressos através do coeficiente custo/QALY (*Quality-Adjusted Life-Year*). O QALY combina morbidade e expectativa de vida, englobando várias dimensões como a função física, psicológica, social, cognitiva e bem-estar econômico e social do paciente. Contudo, esta medida não é considerada precisa ou científica, visto que sua medida é suscetível a mudanças, pois seu método de mensuração é bastante subjetivo (RASCATI, 2009, p. 87-94; MARSHALL, 2005).

Portanto, foi estabelecido inicialmente que esta seção teve por objetivo realizar uma revisão dos aspectos econômicos envolvidos com a questão das doenças raras e das drogas órfãs, através da análise dos principais métodos de avaliação econômica em saúde. Tais métodos estão presentes na maioria das avaliações em tecnológicas em saúde, o que não é diferente para os medicamentos órfãos. Assim, foi possível estabelecer quais os principais parâmetros de medição bem como sua relação com os medicamentos órfãos.

2.5 Doenças raras e medicamentos órfãos: relevância atual.

Para contextualizar de forma mais abrangente a questão posta em discussão, serão apresentados alguns trabalhos que possibilitem avaliar e dimensionar a relevância do tema no que diz respeito aos aspectos de saúde pública. Serão abordadas algumas questões controversas, que contribuem para incrementar o debate sobre doenças raras e à produção de medicamentos órfãos.

Drummond (2008, p. 16-17) fez referência aos desafios da avaliação econômica para as drogas órfãs. Segundo ele o aumento dos gastos com saúde acaba gerando uma pressão orçamentária que faz com que cresça o interesse das autoridades públicas de saúde em utilizar métodos econômicos para subsidiar a tomada de decisão, principalmente quanto às questões de reembolso dos gastos com medicamentos. Dessa forma, análises do tipo custo-efetividade têm sido utilizadas como critério para o direcionamento das políticas de saúde. Contudo, segundo o próprio autor “*the economic evaluations do not, of themselves, determine whether a gives health technology gives value for money*”². Em outras palavras, a análise econômica não pode ser o único critério a ser utilizado para avaliar se uma nova tecnologia é válida ou não, principalmente para drogas órfãs (ZURYNSKI et al., 2010, p 1073-1074). Na Inglaterra e no país de Gales, por exemplo, existe um limiar máximo para que o sistema público de saúde financie determinada tecnologia. Isso significa que se a taxa de custo-efetividade incremental máxima for excedida, ou seja, o incremento de saúde em relação ao custo exceder o limiar, o sistema não realiza o pagamento, sendo necessário outro tipo de análise ou argumentos adicionais para que a política de reembolso seja realizada. Embora os métodos de avaliação econômica em saúde tenham se difundido pelo mundo, destaca-se a existência de dúvidas sobre o processo de avaliação de tecnologias, principalmente em relação às drogas órfãs. Enquanto existe uma corrente de autores que defenderam que as drogas órfãs recebem o mesmo tipo de avaliação que os fármacos em geral (MCCABE et al., 2007), Drummond (2006) defendeu que é necessário avaliar, além da taxa de custo efetividade incremental, o custo social da tecnologia a ser implementada.

Drummond (2008, p. 16-17) ainda discutiu três questões básicas, sendo a primeira delas a divergência potencial entre o custo social a o custo-efetividade. Segundo ele, além da análise custo efetividade é necessário verificar o impacto da doença, como a necessidade da comunidade, a gravidade do quadro do paciente, a busca pela equidade, ou seja, ampliar o debate a fim de analisar, inclusive, as implicações ao paciente em conjunto com as implicações de financiamento governamental. Num segundo momento, o impacto da raridade na estimação da taxa de custo efetividade incremental foi avaliado pelo autor, visto que, por se tratar de doenças raras, o custo de desenvolvimento precisa ser recuperado em uma pequena população, o que eleva o custo unitário do medicamento. Por outro lado, devido a

² Tradução: a avaliação econômica não pode, por si mesma, determinar se uma dada tecnologia em saúde gera um bom valor para o gasto.

esta mesma população restrita, há dificuldade de estimar a efetividade do tratamento através de ensaios clínicos, o que aumenta muito a incerteza sobre quando adotar o medicamento órfão. Por fim, algumas questões relacionadas à economia das drogas órfãs também foram avaliadas. Segundo o autor, devido à carência da análise custo-efetividade no que diz respeito à avaliação das drogas órfãs, o financiamento destes medicamentos apenas se justificaria se houvesse um aumento da disposição a pagar por parte da população. Por outro lado, a introdução do impacto social da doença junto à análise custo-efetividade seria uma maneira de incentivar o acesso a novas tecnologias em saúde. Para garantir o retorno dos investimentos em medicamentos órfãos, além das políticas de isenção tributária e exclusividade de mercado, é necessário desenvolver uma política de reembolso. Para isso, será necessário que haja um volume maior de dados clínicos sobre os tratamentos através de um sistema de colaboração internacional, a fim de garantir que a terapia utilizada é realmente eficiente. Por fim, Drummond concluiu que existem vários desafios para serem enfrentados com o objetivo de otimizar o acesso aos medicamentos órfãos. Isto faz com que, tanto indústria farmacêutica quanto criadores de políticas públicas tenham que adotar novas formas de trabalho e novas perspectivas. (DRUMMOND et al. 2007).

Clarke (2006, p. 189-190) intitulou seu trabalho com uma pergunta que retrata a relevância da discussão sobre as doenças raras: “*Is the current approach to reviewing new drugs condemning the victims of rare diseases to death?*”³. Neste artigo foi relatado o caso do Canadá, onde a aprovação para o reembolso de gastos com medicamentos é realizada pelo *Common Drug Review – CDR*, órgão administrado pelo *Canadian Coordinating Office on Health Technology Assessment*. O CDR realiza as recomendações para reembolso com base numa rigorosa avaliação de custo-efetividade. Se por um lado a avaliação dos custos é relativamente fácil de mensurar, a avaliação da efetividade é particularmente difícil quando aplicada a medicamentos para o tratamento e diagnóstico de doenças raras. Em primeiro lugar, como o número de pacientes é extremamente baixo é praticamente impossível encontrar um grupo suficientemente grande para realizar ensaios clínicos necessários para comprovar o benefício e eficácia do tratamento. A isto, acrescenta-se o fato de que uma doença rara é caracterizada por sua heterogeneidade, ou seja, apresenta diferentes quadros de morbidade, fazendo com que o ganho de qualidade proporcionado pelo tratamento seja muito difícil de ser quantificado, ocasionando a insuficiência de evidências para a comprovação clínica da

³ A abordagem corrente a respeito das novas drogas está condenando as vítimas de doenças raras a morte?

eficácia do tratamento e, conseqüentemente, a não recomendação para reembolso por parte do sistema da saúde pública. (CORD, 2007).

O estudo realizado por Stolk; Willems e Leufkens (2006, p.745, 747-749) abordou o assunto a partir de uma ótica mais abrangente. Os sistemas de saúde de todos os países do mundo apresentam dificuldade para determinar qual tipo de tecnologias ou tratamentos deverão ser fornecidos para a população. Com o objetivo de resolver este problema são utilizados critérios de escolha como a eficiência e a necessidade do tratamento, a prevalência da doença ou até mesmo análises de custo-efetividade para subsidiar a tomada de decisão. O autor destaca que, em 1977, a OMS estabeleceu uma lista de medicamentos tidos como essenciais, cujo conceito estabelece uma relação de medicamentos básicos necessários para salvar vidas, com eficácia comprovada, boa qualidade e próprios para serem usados em seres humanos. Esta lista serve como base para a condução da política de saúde pública dos estados membros da OMS no momento de decidir quais as tecnologias farmacêuticas devem ser proporcionadas à população. Associado a este aspecto, uma iniciativa que parte de fora da OMS, chamado *Orphan Drug Movement*, composto por indivíduos e instituições dos mais diversos países que buscam criar incentivos para o desenvolvimento de medicamentos responsáveis pelo tratamento de doenças raras. Para este grupo, o pequeno mercado para estes medicamentos faz com que não seja atrativo para a indústria farmacêutica desenvolver novas drogas, visto a dificuldade de se obter retorno financeiro com a sua comercialização. Assim, para incrementar o uso de medicamentos órfãos, este grupo propõe a criação de uma lista complementar chamada Listagem Modelo para Medicamentos Órfãos da OMS a ser acrescentada a atual Lista de Medicamentos Essenciais. O objetivo é facilitar o acesso dos pacientes a estes medicamentos e auxiliar as autoridades na tomada de decisão, potencializando as políticas de saúde nesta área e instituindo um mercado cativo para esse tipo de produto, estimulando o aumento da produção. Contudo, atualmente as abordagens da OMS e do movimento a favor das drogas órfãs ainda são divergentes, embora ambas estejam tentando delinear as prioridades para a alocação de investimentos por parte da indústria farmacêutica, a questão das drogas órfãs ainda não é considerada pela OMS como uma prioridade de saúde pública.

Portanto, este capítulo definiu o que são doenças raras e drogas órfãs e quais as principais implicações disto. Foi apresentada a abordagem que o tema em questão recebe no Brasil e em seguida os principais aspectos econômicos, principalmente no que diz respeito à

avaliação de tecnologias em saúde. Por fim, utilizou-se de artigos que discutem a relevância atual do assunto. No capítulo seguinte serão analisadas as principais políticas de incentivos e os mecanismos de regulação do mercado de drogas órfãs, outro aspecto essencial na questão da economia das doenças raras.

3 INCENTIVOS E MECANISMOS DE REGULAÇÃO

O objetivo deste capítulo é analisar os incentivos e os mecanismos de regulação instituídos pelos governos dos Estados Unidos e da União Europeia para incrementar a produção de drogas órfãs e analisar os aspectos econômicos relacionados. Na seção inicial serão apresentados os fatores que originaram o *Orphan Drug Act* e da *Regulation EC* n° 141/2000. Na seção seguinte, serão abordados os principais aspectos da política de incentivos instituídos pelas referidas leis e verificado como cada uma delas atua sobre o mercado de medicamentos. Por fim, será realizada a interpretação econômica dos mecanismos regulatórios a fim de analisar, a partir da perspectiva das empresas, a decisão de investimento e entender como o mecanismo funciona efetivamente.

3.1 O *Orphan Drug Act* nos Estados Unidos e a *Regulation EC* n° 141/2000 na União Europeia

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. Tais grupos passaram a atuar de diversas formas buscando estabelecer uma colaboração formal entre as mais diversas entidades, criando um elo entre cientistas e pacientes. Estes grupos possibilitaram o desenvolvimento de entidades capazes de captar recursos para pesquisas, realização de ensaios clínicos e, até mesmo, iniciar testes com drogas inovadoras para o tratamento de doenças raras. Este processo culminou com a instituição do ODA em 4 de Janeiro de 1983, que consistia numa legislação específica que regulava o desenvolvimento e o acesso ao mercado de drogas destinadas ao tratamento de doenças de baixa prevalência. Esta, então, seria a primeira lei no mundo a regular o mercado de medicamentos órfãos, de forma que, daí, surge a importância de realização de seu estudo e análise. A partir da implementação do ODA nos Estados Unidos, estabeleceu-se em legislação que seria classificada como rara aquela doença que atingisse menos de 200.000 pacientes em todo o território norte-americano, critério que naquela época correspondia a uma prevalência de 7,5 casos a cada 10.000 habitantes. Este

conceito contemplou cerca de 8.000 diferentes patologias, o que corresponde a um total de cerca de 25 milhões de pessoas, ou seja, cerca de 6% a 8% da população total daquele país (LESLIE, 2006, p.443-444).

Os 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. Por outro lado, 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).

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 regulatórios e econômicos para o desenvolvimento de drogas órfãs, mas emitindo a opinião de que tal procedimento seria insuficiente para resolver o problema. Segundo os autores, 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 no tratamento de doenças raras. Apesar de a regulação ser semelhante à norte-americana, existem algumas diferenças básicas que vão além do critério de prevalência. Na regulação Europeia é necessário que o órgão que desenvolve o medicamento comprove que o produto é destinado para 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 a droga vigente (HEEMSTRA et al., 2008a, p.2).

No período compreendido entre a data da sua instituição 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 auto-imunes, e 25% destinado ao tratamento de distúrbios metabólicos ou alimentares (HEEMSTRA, 2008b, p. 546).

Stolk et al. (2008) mostraram desafios na questão do tratamento a 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 saúde. 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 quem vai pagar essa conta pelo tratamento.

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 conquistar o retorno financeiro de seus investimentos. Assim, as estas empresas respondem a estímulos econômicos e não a questões de ordem humana ou social. Desta forma, a indústria farmacêutica não busca desenvolver medicamentos que não revertam suas vendas em lucros, mesmo quando tratando de doenças que exijam uso contínuo. Neste contexto, estão os medicamentos para doenças raras, que por sua importância social, necessitam de um tratamento diferenciado por parte do setor público, expresso através de incentivos econômicos para incrementar os investimentos em pesquisa e desenvolvimento e, conseqüentemente, a produção de medicamentos. (VILLA, 2008, p. 3).

3.2 Mecanismos de regulação e incentivos econômicos

Ekdom (2006, p. 21) considerou que a indústria farmacêutica está entre os setores que mais sofrem regulação por parte dos governos, sendo que isso ocorre das mais diversas formas em diferentes países. Diante deste contexto, destaca-se que os Estados Unidos foram

pioneiros neste processo, visto que já em 1906 foi instituído naquele país o *Food and Drug Act*, que regulou a utilização e comercialização de medicamentos no país. Basicamente, a regulação é necessária para corrigir falhas de mercado. Como exemplo, pode-se evidenciar que a oferta necessita controle e fiscalização para que sejam comercializados apenas produtos de eficácia e segurança comprovada através de ensaios clínicos. Por outro lado, a regulação da demanda está relacionada ao preço ao qual o medicamento será ofertado no mercado.

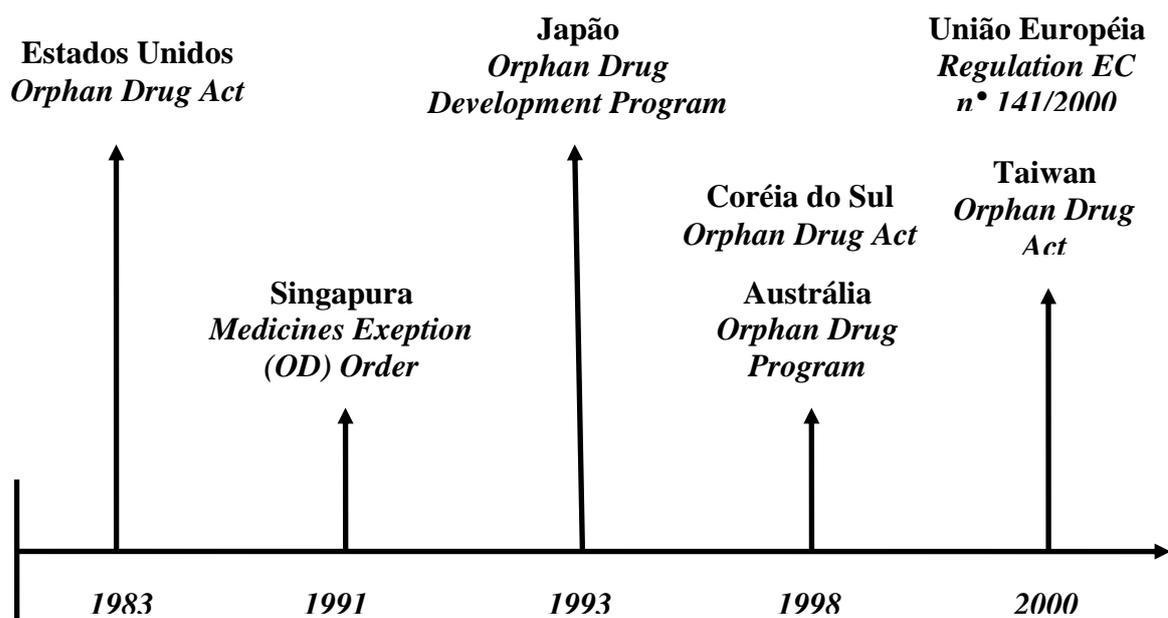


Figura 3.1 – Linha do tempo para legislações de incentivo.

Fonte: Adaptação de Rinaldi (2005, p. 508); Minghetti; Giudici e Montanari (2000, p. 34)

No sentido de estimular a produção de determinadas drogas, alguns países adotam algum tipo de legislação para munir a indústria farmacêutica com incentivos capazes de promover a pesquisa e para o seu desenvolvimento. Isto foi feito principalmente a partir dos anos de 1980. A Figura 3.2 ilustra uma linha do tempo, na qual mostra a evolução das leis de maior destaque no mundo que regulam a produção de drogas órfãs. Conforme citado nos capítulos anteriores, a iniciativa norte-americana de regular este mercado de medicamentos ocorreu em 1983 e até então era inédita no mundo. Cabe também dar destaque ao *Medicines Exemption Orphan Drug Order*, instituído em Singapura no ano de 1991, que foi a primeira regulação com estas características no continente asiático, sendo anterior até mesmo ao *Orphan Drug Development Program* instituído no Japão em 1993. A *Regulation EC n°*

141/2000 que regula os medicamentos órfãos na União Europeia passou a vigorar apenas a partir do ano 2000.

A seguir, serão apresentados os principais mecanismos da política de regulação instituídos pelo ODA e pela *EC Regulation n° 141/2000* no âmbito dos Estados Unidos e da União Europeia, bem como seus impactos sobre a produção de medicamentos órfãos. Para isso, serão discriminados individualmente os mecanismos de incentivos instituídos pelos mecanismos de regulação em questão, comparando a sua aplicabilidade com as políticas implementadas em outros países.

Conforme Villa (2008, p. 3), a indústria farmacêutica opera como qualquer outra empresa privada, ou seja, mesmo que ela seja responsável por produzir bens considerados especiais por serem destinados a salvar vidas e curar doenças, são as forças de mercado que conduzem as possibilidades de investimento. Sendo assim, em uma economia de mercado empresas farmacêuticas respondem preferencialmente a estímulos econômicos e lucrativos em detrimento das necessidades sociais ou humanas, visando basicamente maximizar os retornos futuros. A consequência disto é que as empresas podem optar por não desenvolver determinado medicamento, apesar de ele ser efetivo no tratamento de uma doença. Isto se justifica pelo fato de o novo medicamento não atender ao critério financeiro da lucratividade.

O processo de desenvolvimento de um medicamento é 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.

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 os cinco tipos de incentivos que são apresentados na Figura 4.3. A seguir, cada um deles será apresentado individualmente, baseado na abordagem dos trabalhos de Dear (2006), Ekdorn (2006), Dennis (2009) e Rogoyski (2006).



Figura 3.2 – Mecanismos de Incentivos previstos no ODA e na *Regulation EC n° 141/2000*

Fonte: Adaptação de Wästfels et al. (2006, p. 2).

O primeiro incentivo analisado será o *procedimento centralizado de análise*. Esse mecanismo serve de apoio à pesquisa, instituindo facilidades na condução de projetos nos mais variados campos científicos. Na comunidade Europeia esse procedimento permite maior velocidade na aprovação das drogas órfãs, já que, caso contrário, cada país teria o seu próprio sistema de avaliação (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 fármaco para a comercialização. Esse tipo de incentivo é extremamente importante para as instituições 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)

A seguir, será apresentada a *assistência a protocolos*. Este aspecto é importante porque para que o medicamento seja autorizado, são necessários 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 reguladora auxilia no desenvolvimento de processos padronizados capazes de verificar o funcionamento seguro do fármaco 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 desenvolvidos 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) mostrou 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 – mais comum na União Europeia. Segundo Rogoyski (2006, p. 5-6;) o ODA estabeleceu o *Orphan Grand Program*, que entre 2004 e 2006 proporcionou às instituições que desenvolvem drogas órfãs um montante de US\$ 25 milhões por ano.

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 individualmente por cada país membro, fazendo com que a política 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 EMEA, contudo, 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 em 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 droga órfã 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 dado um período de exclusividade de mercado, que pode variar de 5 a até 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 a 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 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 Quadro 3.1 apresenta uma comparação entre as políticas de incentivos dos Estados Unidos, União Europeia, Japão e Austrália, conforme sugerido nos trabalhos de Rinaldi (2005, p. 508), Dennis (2009, p. 32-33), Haffner et al. (2008, p. 2042) e Villa (2008, p. 5). Pode-se verificar que a maioria dos parâmetros de regulação apresentados são comuns aos quatro países analisados. 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.

(Continua)

	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	####

(Conclusão)

Financiamento Público	Concessão para pesquisa clínica	Estrutura para programas de pesquisa e capacitação pública	Subsídio 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 (limitado a 10%)	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
Casos raros	Não há orientação para ensaios clínicos	Há orientação para ensaios clínicos	####	####
Número de Designações	1.449 (até abril/2005)	269 (até abril/2005)	167 (até fevereiro/2004)	92 (até dezembro/2004)
Número de autorizações	269 (até abril/2005)	20 (até abril/2005)	95 (até fevereiro/2004)	43 (até dezembro/2004)

Quadro 3.1 – Comparação entre as políticas para drogas órfãs.

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

Analisando o Quadro 3.1 pode-se verificar que, de uma forma geral, as instituições de controle apresentam basicamente o poder para designar os medicamentos como órfão e autorizar a sua designação. 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. As autorizações correspondem apenas à introdução do produto no mercado.

Quanto à produtividade de cada país é possível constatar que, entre os países apresentados e a União Europeia, cabe aos Estados Unidos a responsabilidade pela grande maioria das drogas órfãs desenvolvidas. Entre 1983 a abril de 2005, 1449 fármacos receberam a designação de órfão e 269 medicamentos foram introduzidos no mercado. Pode-se concluir que, em média, cerca de 12 novos fármacos por ano entraram no mercado norte americano com o objetivo de proporcionar um tratamento para doenças raras. O Japão apresentou uma média um pouco mais modesta, cerca de 7 novos medicamentos foram introduzidos em média no mercado por ano, enquanto que a Austrália introduziu uma média de 6 drogas por ano e a União Europeia apenas 4.

Diferentemente do *ODA*, cujos incentivos abrangem apenas o território de um único país, os Estados Unidos, a *Regulation EC n° 141/2000* atende a todos os 27 Estados membros da União Europeia e serve como parâmetro inclusive para os países europeus não membros. Esta iniciativa busca padronizar a definição de conceitos a fim de possibilitar o desenvolvimento de ações conjuntas entre os diferentes Estados.

De uma forma geral, a regulação Europeia não inviabiliza que determinados países apresentem a sua própria política para os medicamentos órfãos, de forma a promover incentivos adicionais ao seu desenvolvimento, 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 Quadros 3.2 e 3.3 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 pró-ativa 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 Estado em questão não possui uma política própria, ou seja, a nível nacional. 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 Quadro 3.2 quanto para o Quadro 3.3 foram utilizadas as abreviaturas OD, que significa Drogas Órfãs, e RD, que significa Doenças Raras.

(Continua)

Países	Plano Nacional para RD	Centros de Excelência em RD	Registros Epidemiológicos	Política de Triagem Neonatal	Organizações de Pacientes com 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 com 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

Quadro 3.2 – Políticas aplicadas para RD e OD nos países membros da comunidade Europeia e outros países até o ano de 2009.

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

A apresentação do Quadro 3.2 terá como base o caso Francês, que pode ser considerado modelo na União Europeia por ser ativo em cada um dos critérios analisados. A França é o país que mais dá destaque à questão das doenças raras na Europa. Conforme verificado no capítulo 2, 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 na Tabela 2.1. A França foi o primeiro Estado 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 Quadro 3.2. 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 *Orphanet*, 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).

(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

(Conclusão)

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

Quadro 3.3 – Políticas aplicadas para RD e OD nos países membros da comunidade Europeia e outros países até o ano de 2009.**Fonte:** European Union Committee of Experts on Rare Disease (2009, p. 35 – 137).

Dando continuidade a apresentação das políticas nacionais para doenças raras, será utilizado para o Quadro 3.3 o mesmo método utilizado na análise do Quadro 3.2, mantendo a França como referência. Os eventos nacionais correspondem a programas realizados com o objetivo de levantar fundos de pesquisa para doenças raras e drogas órfãs, disseminar informação, prestar assistência aos pacientes e realizar contatos entre as diferentes organizações de pacientes. Na França, todo o ano em dezembro, é organizado um evento que, em cerca de 30 horas, é capaz de arrecadar cerca de 100 milhões de euros. As ações de pesquisa em doenças raras com participação de financiamento público não são comuns no continente. O governo Francês disponibiliza um fundo para projetos para doenças raras do *National Funding Agency for Research* para pesquisas básicas e do *Health Care Department* para pesquisas clínicas. Em geral, ocorre a articulação entre fundos públicos e fundações privadas para fornecimento de recursos com essa destinação. A participação em projetos é comum a todos os países analisados, visto que as inúmeras redes de pesquisa e colaboração favorecem esse tipo de interação. Os comitês e agências para drogas órfãs têm por objetivo fiscalizar e estimular o desenvolvimento de medicamentos órfãos. Geralmente estão associadas ao plano para doenças raras, servindo como instituição que fornece suporte e controla os incentivos previstos pela legislação vigente. Na França há três instituições criadas com esse objetivo, a *French Agency for the Sanitary Security of Health Products*, a *High Health Authority* e o *Ministry of Health*. A disponibilidade de drogas órfãs está relacionada à aprovação a nível nacional dos medicamentos. Drogas inovadoras necessitam uma autorização temporária para uso a partir da aprovação de uma agência de saúde pública. Além disso, essas agências são responsáveis pela análise de reembolso por parte do sistema de saúde pública. Os serviços sociais especializados têm por objetivo prestar assistência aos pacientes e seus familiares. Estes centros podem estar localizados dentro de hospitais e auxiliam na integração dos pacientes de doenças raras. Na França, tais serviços são financiados em conjunto pelo governo e pelas organizações de pacientes. (EUROPEAN UNION COMMITTEE OF EXPERTS ON RARE DISEASES, 2009, p. 35-137).

A seguir, o Quadro 3.4 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 a 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

está no 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 governo.

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 aplicados 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 tendem a ser favoráveis, como Inglaterra e Suécia, onde a precificação é livre. Com exceção da Bélgica, todos os países utilizam o critério da análise custo-efetividade para fornecer o medicamento a população através do reembolso. Como grande parte dos medicamentos órfãos não são custo-efetivos, 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).

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	-

Quadro 3.4 – Regulação Local para doenças raras e drogas órfãs.

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

Antes de analisar o resultado das políticas para os 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 estado membro, não havendo uma conduta única para todo o bloco. A questão foco neste caso é o problema de recursos limitados diante às necessidade 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 reembolso.

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 da 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.

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 clínicos. 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.

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 políticas instituídas na Europa e Estados Unidos. A Tabela 3.1 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.

Tabela 3.1 – Total de autorizações e designações na União Europeia por ano

Ano	Designações	Acumulado	Autorizações	Acumulado
2000	18	18	0	0
2001	66	84	3	3
2002	47	131	4	7
2003	54	185	4	11
2004	75	260	7	18
2005	88	348	3	21
2006	81	429	10	31
2007	97	526	13	44

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

Pode-se verificar que 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 revela que a introdução dos mecanismos de incentivo realmente possibilitou um aumento de interesse pelo mercado de medicamentos órfãos, visto o crescimento em pesquisa e desenvolvimento que resultaram em novas drogas. Apesar de não ter havido nenhuma autorização para comercialização de medicamento 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 comercialização apresentou-se crescente, 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 está sendo correspondido. Contudo, mesmo com o visível incremento na produção destes fármacos, 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 3.2 o número de autorizações por área terapêutica.

Tabela 3.2 – 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.

A Tabela 3.3 apresenta os dados das designações e das autorizações para o mercado norte-americano. Podemos verificar que, apesar de pequena relevância no primeiro ano, o ODA foi responsável por um incremento considerável de tratamento a base de medicamentos órfãos nos Estados Unidos. Desde o início da sua vigência, o ODA possibilitou a designação de 1793 produtos como órfãos e introduziu no mercado 322 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.

Tabela 3.3 - Total de autorizações e designações nos Estados Unidos por ano

Ano	Designações	Total	Autorizações	Total
1983	1	1	2	2
1984	40	41	3	5
1985	48	89	7	12
1986	32	121	6	18
1987	59	180	9	27
1988	73	253	10	37
1989	76	329	12	49
1990	88	417	12	61
1991	79	496	13	74
1992	56	552	14	88
1993	63	615	13	101
1994	59	674	11	112
1995	55	729	11	123
1996	58	787	24	147
1997	52	839	19	168
1998	65	907	20	186
1999	73	977	19	205
2000	69	1046	14	219
2001	75	1121	6	225
2002	61	1182	14	239
2003	95	1277	14	253
2004	131	1408	14	267
2005	123	1531	20	287
2006	141	1672	22	309
2007	121	1793	13	322

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

Para que seja possível o desenvolvimento de medicamentos para tratamento das doenças raras, os governos aplicam diferentes tipos de incentivos para a produção destas drogas, todos eles previstos em lei. Conforme apresentado na Tabela 3.3 os dados relativos à legislação sobre drogas órfãs dos Estados Unidos, União Europeia, Japão e Austrália. Devido ao sucesso do *Orphan Drugs Act*, vários países adotam uma legislação semelhante, a fim de proporcionar condições próprias para a produção de medicamentos para tratamento de doenças de baixa prevalência.

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 reverter a sua venda em 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.

3.3 Interpretação econômica dos mecanismos de regulação

Esta seção tem por objetivo realizar uma interpretação econômica dos mecanismos de regulação e incentivos desenvolvidos pelo ODA e pela *Regulation EC* n° 141/2000 no que tange às decisões de investimentos a partir da perspectiva da empresa.

A análise do Valor Presente Líquido – NPV, apesar de se tratar de uma abordagem bastante simples, mostra-se uma ferramenta poderosa capaz de determinar a viabilidade de um projeto de investimento.

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.

Uma empresa, no momento de optar por um investimento, precisa comparar as mais diversas possibilidades de retorno do capital investido no tempo, visto que o projeto geralmente é elaborado por mais do que um único período de tempo. Para isto, é utilizada uma ferramenta do desconto. Através desta técnica 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.

A equação básica utilizada para o cálculo do NPV “oferece uma abordagem simples, porém poderosa às decisões de investimento” (FOLLAND, 2008, p. 467). A equação 3.1 apresenta o cálculo do NPV, sendo que R representa a receita e C representa o custo de um projeto de investimento, ambos em termos monetários. A variável t corresponde ao tempo necessário para o projeto, e pode ser medido em dias, meses ou 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 NPV for positivo, fazendo com que a empresa opte por desenvolvê-lo.

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

Consideramos que a indústria farmacêutica, devido a característica de seus produtos, apresenta três fatores temporais distintos quando da implementação de um projeto de investimento. O primeiro deles trata do período inicial de desenvolvimento do fármaco, no qual apresentará um elevado dispêndio 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

Por fim, o fator risco é determinante para a análise de viabilidade dos investimentos. Os projetos que envolvem riscos mais elevados devem ter uma 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 NPV positivo acabem sendo reduzidas.

Mas de que forma os mecanismos de regulação e incentivos econômicos instituídos pelo ODA e pela Regulation EC nº 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 pela exclusividade de mercado. Esta opção implica garantia de um mercado cativo e na impossibilidade de que outras empresas peguem carona na inovação desenvolvida pela empresa, procedimento conhecido como comportamento oportunista, ou seja, *free rider*. Por outro lado, o mecanismo *Push* corresponde a um estímulo para o desenvolvimento da inovação, ou seja, atua no componente (a) da equação do NPV. Como não há receita, a influência é exercida reduzindo os custos do projeto. O financiamento público e crédito de tributos apresentam ações semelhantes, fazendo com que o custo seja reduzido. Isto não contribui para que o componente (a) apresente um NPV 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.

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

Quadro 3.5 – Forma de atuação dos incentivos

Fonte: Elaborado pelo autor.

O Quadro 3.5 apresenta as diversas maneiras que os incentivos podem atuar na tomada de decisão da empresa. Conforme citado 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 mercado. 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.

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 segmento (b) da equação, visto ser o segmento correspondente ao seu período de vigência. Ele é concedido somente após o desenvolvimento da droga, de maneira que não implica alteração em 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 as elevadas despesas decorrentes do

desenvolvimento do medicamento, proporcionando a partir daí, a realização de lucros e incentivando o desenvolvimento de novos fármacos.

b) Assistência a Protocolos: ainda na fase de desenvolvimento do fármaco 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 agilizar este processo de aprovação, as agências reguladoras desenvolvem protocolos e os fornecem às empresas, facilitando a comprovação da 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 auferir receita. Além disso, o tempo para a aprovação da droga para sua introdução no mercado também é reduzido, implicando na redução da variável t do mesmo elemento. Como no 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 produzir resultado negativo, favorecendo a viabilidade do projeto.

c) Procedimentos Centralizados de Análise: é um mecanismo capaz de instituir facilidades na condução de projetos. Na comunidade Europeia, 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 diminuição dos custos e do tempo para aprovação, reduzindo as variáveis C e t do segmento (a), possibilitando uma redução no fluxo negativo gerado pelo elemento (a) da equação e uma antecipação do fluxo positivo representado pelo segmento (b).

d) Acesso a fundos de Pesquisa: proporciona a redução do fluxo negativo do segmento (a), visto que a utilização de capitais de terceiros faz com que seja possível antecipar uma receita que ocorreria somente a partir do segmento (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 fármaco. Isto implica 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 ao alongamento do período de exclusividade de mercado. Implica 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 implica no aumento das receitas R tanto do segmento (b) quanto do segmento (c). Não há influência sobre a variável t e a variável C da equação.

h) Acesso e Disseminação de Informação: impacta sobre todos os segmentos 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 segmento. A informação permite que o desenvolvimento do novo fármaco ocorra de maneira mais eficiente, o que implica redução no tempo de desenvolvimento, reduzindo assim a variável t do segmento (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 segmento (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 no segmento (b) e (c) decorre do incremento das receitas decorrentes do aumento das vendas de medicamentos, ocasionando um aumento na variável R.

Por fim, este capítulo analisou os incentivos e os mecanismos de regulação instituídos pelos governos dos Estados Unidos e da União Europeia para incrementar a produção de drogas órfãs. Foram analisados os fatores que deram origem às legislações, bem como os aspectos principais da política de incentivos. Por fim, foi realizada a interpretação econômica destes mecanismos a partir da perspectiva das empresas, a fim de entender como o mecanismo funciona efetivamente. A seguir, serão desenvolvidas as considerações finais e as conclusões deste trabalho.

4 CONCLUSÃO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão teórica e empírica da economia das doenças raras e das drogas órfãs a fim de analisar as implicações econômicas deste tipo de doença e dos medicamentos destinados ao seu tratamento. Através de evidências empíricas apresentadas na literatura buscou-se identificar a magnitude do problema, sua importância atual e descrever os principais incentivos e instrumentos governamentais destinados ao desenvolvimento de um tratamento medicamentoso para doenças raras.

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 patologia 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 visualizar uma evolução na quantidade de tratamentos disponibilizados para os pacientes acometidos por estas doenças. Portanto, este trabalho justificou a relevância científica e social das doenças raras e das drogas órfãs no mundo. Devido à inexistência de uma política pública específica destinada às doenças raras no Brasil, pretendeu-se colaborar com o debate a fim de apresentar alguns aspectos de ordem econômica relacionados com a questão dos incentivos governamentais e as políticas para a produção de medicamentos órfãos.

O levantamento bibliográfico realizado definiu doenças raras como aquelas que ocorrem com uma baixa frequência na população. São, em geral, 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 incidência 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 precisos, controle e cura. A escassez de investigação reduz a possibilidade de um tratamento eficaz no

estágio inicial da doença. Isto implica falta de oportunidades profissionais para o paciente e uma sensação de isolamento, tornando estes indivíduos socialmente vulneráveis.

Neste contexto, concluiu-se que as doenças raras são um problema de saúde pública e suas implicações exigem uma intervenção governamental. O fato de não haver uma definição única sobre o conceito doença rara em diferentes países dificulta a implantação de políticas coesas capazes de promover o diagnóstico precoce e, conseqüentemente, um tratamento eficiente. Diante deste fato, os pacientes acabam sujeitos às implicações socioeconômicas da doença. 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. No Brasil não existe uma política específica para as doenças raras, de forma que elas são tratadas pelo sistema público de saúde da mesma maneira que as doenças de maior prevalência.

Drogas órfãs são medicamentos usados para o diagnóstico, prevenção e tratamento das doenças raras e recebem esta denominação por atender a dois critérios distintos. O primeiro é o critério epidemiológico, que atribui esta característica a drogas utilizadas para o tratamento de doenças de baixa prevalência. O segundo é o critério econômico, atribuído a fármacos destinados ao tratamento de doenças raras cujas vendas no mercado não são capazes de recuperar os investimentos em pesquisa e desenvolvimento. 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 principalmente à raridade das doenças e à inexistência de tratamentos alternativos, o preço destes medicamentos é muito elevado. Como conseqüência, 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, a existência de uma falha no mercado de drogas órfãs acaba fazendo com que, mesmo havendo conhecimento científico, a indústria farmacêutica não possua interesse em desenvolver fármacos na quantidade suficiente para atender os portadores das referidas doenças devido ao custo proibitivo.

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 Estados democráticos, cabe ao governo exercer seu papel na correção desta falha de mercado. 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 saúde não é capaz de incluir a raridade em seus métodos, nem mesmo mensurar o custo social da falta de acesso aos medicamentos órfãos.

A partir da iniciativa pioneira dos Estados Unidos com a instituição do ODA no início da década de 1980, constatou-se que vários países do mundo definiram em lei o que é uma doença rara. Conseqüentemente, 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 implicam redução no custo análise e aprovação de novas drogas. Seu estabelecimento facilita o acesso das empresas farmacêuticas à agência reguladora e agiliza o processo de testes. No caso de aprovação existe facilidade na entrada do novo fármaco 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 fármacos. Por fim, a exclusividade de mercado estabelece um mercado cativo para os medicamentos desenvolvidos, possibilitando a recuperação do investimento inicialmente realizado.

Entre todos os mecanismos apresentados, a literatura explorada considerou a exclusividade de mercado como sendo o mecanismo mais importante de incentivo ao desenvolvimento de drogas raras. Após a aprovação das agências reguladoras, a exclusividade permite que a empresa exerça um poder de monopólio no mercado para comercialização de uma droga órfã. Associados a isto, proteção à patente não permite a entrada de medicamentos similares. Isto implica garantia de retorno financeiro sobre o investimento realizado, fazendo com que as indústrias sejam motivadas a desenvolver novos fármacos.

Estados Unidos, através do *Orphan Drug Act* 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 muito importante para o desenvolvimento destas políticas. Na União Europeia isto possibilitou que fossem viabilizadas ações conjuntas de incentivo à pesquisa entre diferentes países do bloco. Além disso, 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 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 estímulos econômicos, visando à maximização do seu retorno financeiro futuro. Portanto, a partir da análise do NPV, concluiu-se que tais mecanismos influenciam positivamente na decisão de investimento da empresa, possibilitando que projetos que não seriam viáveis em condições normais de mercado passem a ser viáveis, implicando desenvolvimento de novas drogas.

Portanto, a partir da análise destes mecanismos, concluiu-se que a legislação é importante para 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. Tais mecanismos são capazes de estimular as empresas a desenvolver fármacos que não seriam produzidos em condições normais, o que pode ser comprovado pelo aumento na disponibilidade de tratamentos a partir da implementação destas regulações. A partir da análise da evolução do número de drogas órfãs disponíveis no mercado europeu e norte-americano após a aprovação dos marcos legais, concluiu-se que a política é efetiva. Sua implementação foi capaz de

induzir a produção de medicamentos órfãos, contudo, não foram verificados indícios da redução preço dos medicamentos, mantendo-se elevado o custo do tratamento.

Por fim, verifica-se que o Brasil ainda não desenvolveu uma política específica à problemática apresentada. Como consequência disto, uma política para produção de medicamentos órfãos também se encontra distante de ser implementada no país. Atualmente tais casos são tratados como um problema relacionado à gestão do orçamento e não como um problema de saúde pública. Contudo, alguns tipos de doenças raras são contemplados pela Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE). Este mecanismo tem por objetivo fornecer medicamentos de alto valor unitário para a população, sendo estas doenças prevalentes ou não. Este processo dificulta o acesso a medicamentos órfãos, desencadeando um processo de judicialização da saúde.

Como contribuição, este trabalho sugere que seja intensificado o debate sobre a temática das doenças raras e drogas órfãs no Brasil a fim de elevar o grau de eficiência da assistência à saúde no país. Para pesquisas futuras propõe o aprofundamento no estudo dos mecanismos de regulação capazes de estimular o mercado a desenvolver os medicamentos órfãos. É importante destacar que a intervenção governamental neste contexto específico é necessária para promover condições favoráveis ao investimento em novas tecnologias em saúde no país.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **A agência**. [2009].

Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/agencia!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q_1wkA48Kowg8gY4gKOBvp9Hfm6qfkF2dpqjo6liAJYj_8M!/dl3/d3/L2dJQSEvUUt3QS9ZQnZ3LzZfQ0dBSDQ3TDAwMDZCQzBJRzVONjVRTzBHSDE!/?WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/Anvisa/Anvisa/Agencia> Acesso em: 22 setembro 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **A agência**. [2003].

Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/glossario/glossario_m.htm> Acesso em: 22 setembro 2010.

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 & Tecnology 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, [2010a].

BRASIL. Senado Federal. **Constituição da República Federativa do Brasil**. [2010b].

Disponível em

<http://www.senado.gov.br/legislacao/const/con1988/CON1988_13.07.2010/CON1988.shtm>
> Acesso em: 15 julho 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.

CANADIAN ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS (CORD). **Canadian's with rare disorders** – assuring access to “state of the art” diagnoses und therapies. Quebec: 2007, 10 p.

CASTELLÓ, J. C. et al. Orphan drugs and Orphan diseases. **European Journal of Paediatric Neurology**, Nice: v. 4, p. 141-149, 2000.

CLARKE, J. T. R. **Is the current approach to reviewing new drugs condemning the victims of rare diseases to death?** A call for a national orpahn drug review policy. Canadian Medical Association Journal. Toronto: v. 174, p. 189-190, 2006.

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 COMMUNIITES. **Communication from the commission to the european parliament, the concil, the european economic and social committee and the committe of the regions on rare diseases: Europe's challenges**. Bruxelas, 2005, 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 challnges 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. Challenges in the economic evaluation of orphan drugs. **Eurohealth**, London: v. 14, n. 2, p. 16-17, 2008.

DRUMMOND, M. F. Pharmacoeconomics: friend or foe? **Annals of the Rheumatic Diseases**. London: v. 65, p. iii44-iii47. 2006.

DRUMMOND, M. F. The use of health economic information by reimbursement authorities. **Rheumatology**. Oxford: v. 42, p. iii60-iii63, 2003.

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.

ECO, U. **Como se faz uma tese**. 21 ed. São Paulo: Perspectiva, 2008. 174 p.

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 ORGANIZATION FOR RARE DISEASES (Eurordis). **Who we are**. [2010b]. Disponível em <<http://www.eurordis.org/who-we-are>> 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**. Bruxelas: 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.

HOLLIS, A. Drugs for neglected diseases: new incentives for innovation. In: SLOAN, F. A.; HSIEH, C. (Org.). **Pharmaceutical Innovation**: incentives, competition and cost-benefit analysis in international perspective. Cambridge: Cambridge University Press, 2007, p. 75-90.

HUGHES, D. A.; TUNNAGE, G.; YEO, S. T. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status funding? **Q. J. Med.** London: v. 98, p. 829-836, 2005.

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.

KREMER, M. et al. **Strong Medicine**: Creating Incentives for Pharmaceutical Research on Neglected Diseases. New Jersey: Princeton University Press, 2004. 152 p.

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.

MARSHALL, T. Orphan drugs and the NHS: Consider whom drug regulation is designed to protect. **British Medical Journal**. London: v. 331, p. 1144, 2005.

MCCABE, C. et 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.

NACIONAL 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. **Paediatric and Perinatal Drug Therapy**. Guildford: v. 4, p. 19-22, 2000.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). **About OECD**. [2010]. Disponível em: <http://www.oecd.org/pages/0,3417,en_36734052_36734103_1_1_1_1_1,00.html> Acesso em: 07 set. 2010.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). **Total expenditure on health: as a percentage of gross domestic product**. [2009a]. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1787/20758480-2009-table1>> Acesso em: 07 set. 2010.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). **Total expenditure on health per capita: at current prices and PPPs**. [2009b]. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1787/20758480-2009-table2>> Acesso em: 07 set. 2010

ORPHANET. **About rare diseases**. [2010a]. Disponível em: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN> Acesso em: 13 julho 2010.

ORPHANET. **About Orphanet**. [2010b]. Disponível em: < <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education.php?lng=EN> > Acesso em: 13 julho 2010.

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Direcção Geral da Saúde. **Programa Nacional para Doenças Raras (PNDR)**. Lisboa: 2008. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/portugal.pdf> Acessado em: 10 set. 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.

ROSS, J. C. P; HYRY, H. I.; COX, T. M. Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation. **BMJ Journal**. London: v. 341, p. 1084-1086, 2010.

SECOLI, S. R. et al. Farmacoeconomia: respectiva emergente no processo de tomada de decisão. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro: v. 10 p. 287-296, 2005.

SOUZA, M. V. et al. Medicamentos de alto custo para doenças rara nos 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: 02 julho 2010.

STOLK, P.; WILLEMEN, M. J. C.; LEUFKENS, H. G. M. “Rare essential”: drugs for rare diseases as essential 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.

VIEIRA, F. S.; MENDES, A. C. R. **Evolução dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos**. Brasília: 2007, p. 34.

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: 01 set. 2010.

ZITTER, M. Managing Drugs for Rara Genetic Diseases: Trends and Insights. **Managed Care**. Millburn: p. 52-67, 2005.

ZURYNSKI, Y. et al. Rare childhood diseases: how should we respond? **BMJ Journal**. London: v. 93, p. 1071-1074, 2008.

Anexo A - Regulation EC No 141/2000

22. 1. 2000

EN

Official Journal of the European Communities

L 18/1

I

(Acts whose publication is obligatory)

REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty establishing the European Community, and in particular Article 95 thereof,

Having regard to the proposal from the Commission⁽¹⁾,

Having regard to the opinion of the Economic and Social Committee⁽²⁾,

Acting in accordance with the procedure laid down in Article 251 of the Treaty⁽³⁾,

Whereas:

- (1) some conditions occur so infrequently that the cost of developing and bringing to the market a medicinal product to diagnose, prevent or treat the condition would not be recovered by the expected sales of the medicinal product; the pharmaceutical industry would be unwilling to develop the medicinal product under normal market conditions; these medicinal products are called 'orphan';
- (2) patients suffering from rare conditions should be entitled to the same quality of treatment as other patients; it is therefore necessary to stimulate the research, development and bringing to the market of appropriate medications by the pharmaceutical industry; incentives for the development of orphan medicinal products have been available in the United States of America since 1983 and in Japan since 1993;
- (3) in the European Union, only limited action has been taken so far, whether at national or at Community level, to stimulate the development of orphan medicinal products; such action is best taken at Community level in order to take advantage of the widest possible market and to avoid the dispersion of limited resources; action at Community level is preferable to uncoordinated measures by the Member States which may result in distur-

tions of competition and barriers to intra-Community trade;

- (4) orphan medicinal products eligible for incentives should be easily and unequivocally identified; it seems most appropriate to achieve this result through the establishment of an open and transparent Community procedure for the designation of potential medicinal products as orphan medicinal products;
- (5) objective criteria for designation should be established; those criteria should be based on the prevalence of the condition for which diagnosis, prevention or treatment is sought; a prevalence of not more than five affected persons per 10 thousand is generally regarded as the appropriate threshold; medicinal products intended for a life-threatening, seriously debilitating or serious and chronic condition should be eligible even when the prevalence is higher than five per 10 thousand;
- (6) a Committee composed of experts appointed by the Member States should be established to examine applications for designation; this Committee should also include three representatives of patients' associations, designated by the Commission, and three other persons, also designated by the Commission, on a recommendation from the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (hereinafter referred to as 'the Agency'); the Agency should be responsible for the adequate coordination between the Committee on orphan medicinal products and the Committee on proprietary medicinal products;
- (7) patients with such conditions deserve the same quality, safety and efficacy in medicinal products as other patients; orphan medicinal products should therefore be submitted to the normal evaluation process; sponsors of orphan medicinal products should have the possibility of obtaining a Community authorisation; in order to facilitate the granting or the maintenance of a Community authorisation, fees to be paid to the Agency should be waived at least in part; the Community budget should compensate the Agency for the loss in revenue thus occasioned;

⁽¹⁾ OJ C 276, 4.9.1998, p. 7.

⁽²⁾ OJ C 101, 12.4.1999, p. 37.

⁽³⁾ Opinion of the European Parliament of 9 March 1999 (OJ C 175, 21.6.1999, p. 61), Council Common Position of 27 September 1999 (OJ C 317, 4.11.1999, p. 34) and Decision of the European Parliament of 15 December 1999 (not yet published in the Official Journal).

- (8) experience in the United States of America and Japan shows that the strongest incentive for industry to invest in the development and marketing of orphan medicinal products is where there is a prospect of obtaining market exclusivity for a certain number of years during which part of the investment might be recovered; data protection under Article 4(8)(a)(iii) of Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products⁽¹⁾ is not a sufficient incentive for that purpose; Member States acting independently cannot introduce such a measure without a Community dimension as such a provision would be contradictory to Directive 65/65/EEC; if such measures were adopted in an uncoordinated manner by the Member States, this would create obstacles to intra-Community trade, leading to distortions of competition and running counter to the single market; market exclusivity should however be limited to the therapeutic indication for which orphan medicinal product designation has been obtained, without prejudice to existing intellectual property rights; in the interest of patients, the market exclusivity granted to an orphan medicinal product should not prevent the marketing of a similar medicinal product which could be of significant benefit to those affected by the condition;
- (9) sponsors of orphan medicinal products designated under this Regulation should be entitled to the full benefit of any incentives granted by the Community or by the Member States to support the research and development of medicinal products for the diagnosis, prevention or treatment of such conditions, including rare diseases;
- (10) the specific programme Biomed 2, of the fourth framework programme for research and technological development (1994 to 1998), supported research on the treatment of rare diseases, including methodologies for rapid schemes for the development of orphan medicinal products and inventories of available orphan medicinal products in Europe; those grants were intended to promote the establishment of cross national cooperation in order to implement basic and clinical research on rare diseases; research on rare diseases continues to be a priority for the Community, as it has been included in the fifth framework programme for research and technological development (1998 to 2002); this Regulation establishes a legal framework which will allow the swift and effective implementation of the outcome of this research;
- (11) rare diseases have been identified as a priority area for Community action within the framework for action in the field of public health; the Commission, in its communication concerning a programme of Community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health has decided to give rare diseases priority within the public health

framework; the European Parliament and the Council have adopted Decision No 1295/1999/EC of 29 April 1999 adopting a programme of Community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health (1999 to 2003)⁽²⁾, including actions to provide information, to deal with clusters of rare diseases in a population and to support relevant patient organisations; this Regulation implements one of the priorities laid down in this programme of action,

HAVE ADOPTED THIS REGULATION:

Article 1

Purpose

The purpose of this Regulation is to lay down a Community procedure for the designation of medicinal products as orphan medicinal products and to provide incentives for the research, development and placing on the market of designated orphan medicinal products.

Article 2

Definitions

For the purposes of this Regulation:

- (a) 'medicinal product' means a medicinal product for human use, as defined in Article 2 of Directive 65/65/EEC;
- (b) 'orphan medicinal product' means a medicinal product designated as such under the terms and conditions of this Regulation;
- (c) 'sponsor' means any legal or natural person, established in the Community, seeking to obtain or having obtained the designation of a medicinal product as an orphan medicinal product;
- (d) 'Agency' means the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.

Article 3

Criteria for designation

1. A medicinal product shall be designated as an orphan medicinal product if its sponsor can establish:
 - (a) that it is intended for the diagnosis, prevention or treatment of a life-threatening or chronically debilitating condition affecting not more than five in 10 thousand persons in the Community when the application is made, or
 - that it is intended for the diagnosis, prevention or treatment of a life-threatening, seriously debilitating or serious and chronic condition in the Community and that without incentives it is unlikely that the marketing of the medicinal product in the Community would generate sufficient return to justify the necessary investment;

⁽¹⁾ OJ 22, 9.2.1965, p. 369. Directive as last amended by Directive 93/39/EEC (OJ L 214, 24.8.1993, p. 22).

⁽²⁾ OJ L 155, 22.6.1999, p. 1.

and

- (b) that there exists no satisfactory method of diagnosis, prevention or treatment of the condition in question that has been authorised in the Community or, if such method exists, that the medicinal product will be of significant benefit to those affected by that condition.

2. The Commission shall adopt the necessary provisions for implementing this Article in the form of an implementing Regulation in accordance with the procedure laid down in Article 72 of Council Regulation (EEC) No 2309/93⁽¹⁾.

Article 4

Committee for Orphan Medicinal Products

1. A Committee for Orphan Medicinal Products, hereinafter referred to as 'the Committee', is hereby set up within the Agency.

2. The task of the Committee shall be:

- (a) to examine any application for the designation of a medicinal product as an orphan medicinal product which is submitted to it in accordance with this Regulation;
- (b) to advise the Commission on the establishment and development of a policy on orphan medicinal products for the European Union;
- (c) to assist the Commission in liaising internationally on matters relating to orphan medicinal products, and in liaising with patient support groups;
- (d) to assist the Commission in drawing up detailed guidelines.

3. The Committee shall consist of one member nominated by each Member State, three members nominated by the Commission to represent patients' organisations and three members nominated by the Commission on the basis of a recommendation from the Agency. The members of the Committee shall be appointed for a term of three years, which shall be renewable. They may be accompanied by experts.

4. The Committee shall elect its Chairman for a term of three years, renewable once.

5. The representatives of the Commission and the Executive Director of the Agency or his representative may attend all meetings of the Committee.

6. The Agency shall provide the secretariat of the Committee.

7. Members of the Committee shall be required, even after their duties have ceased, not to disclose any information of the kind covered by the obligation of professional secrecy.

Article 5

Procedure for designation and removal from the register

1. In order to obtain the designation of a medicinal product as an orphan medicinal product, the sponsor shall submit an application to the Agency at any stage of the development of

the medicinal product before the application for marketing authorisation is made.

2. The application shall be accompanied by the following particulars and documents:

- (a) name or corporate name and permanent address of the sponsor;
- (b) active ingredients of the medicinal product;
- (c) proposed therapeutic indication;
- (d) justification that the criteria laid down in Article 3(1) are met and a description of the stage of development, including the indications expected.

3. The Commission shall, in consultation with the Member States, the Agency and interested parties, draw up detailed guidelines on the required format and content of applications for designation.

4. The Agency shall verify the validity of the application and prepare a summary report to the Committee. Where appropriate, it may request the sponsor to supplement the particulars and documents accompanying the application.

5. The Agency shall ensure that an opinion is given by the Committee within 90 days of the receipt of a valid application.

6. When preparing its opinion, the Committee shall use its best endeavours to reach a consensus. If such a consensus cannot be reached, the opinion shall be adopted by a majority of two-thirds of the members of the Committee. The opinion may be obtained by written procedure.

7. Where the opinion of the Committee is that the application does not satisfy the criteria set out in Article 3(1), the Agency shall forthwith inform the sponsor. Within 90 days of receipt of the opinion, the sponsor may submit detailed grounds for appeal, which the Agency shall refer to the Committee. The Committee shall consider whether its opinion should be revised at the following meeting.

8. The Agency shall forthwith forward the final opinion of the Committee to the Commission, which shall adopt a decision within 30 days of receipt of the opinion. Where, in exceptional circumstances, the draft decision is not in accordance with the opinion of the Committee, the decision shall be adopted in accordance with the procedure laid down in Article 73 of Regulation (EEC) No 2309/93. The decision shall be notified to the sponsor and communicated to the Agency and to the competent authorities of the Member States.

9. The designated medicinal product shall be entered in the Community Register of Orphan Medicinal Products.

10. Each year the sponsor shall submit to the Agency a report on the state of development of the designated medicinal product.

11. To have the designation of an orphan medicinal product transferred to another sponsor, the holder of the designation shall make specific application to the Agency. In consultation with the Member States, the Agency and interested parties, the Commission shall draw up detailed guidelines on the form in which applications for transfer shall be made and the content of such applications and all the particulars of the new sponsor.

⁽¹⁾ OJ L 214, 24.8.1993, p. 1. Regulation as amended by Commission Regulation (EC) No 649/98 (OJ L 88, 24.3.1998, p. 7).

12. A designated orphan medicinal product shall be removed from the Community Register of Orphan Medicinal Products:

- (a) at the request of the sponsor;
- (b) if it is established before the market authorisation is granted that the criteria laid down in Article 3 are no longer met in respect of the medicinal product concerned;
- (c) at the end of the period of market exclusivity as laid down in Article 8.

Article 6

Protocol assistance

1. The sponsor of an orphan medicinal product may, prior to the submission of an application for marketing authorisation, request advice from the Agency on the conduct of the various tests and trials necessary to demonstrate the quality, safety and efficacy of the medicinal product, in accordance with Article 51(j) of Regulation (EEC) No 2309/93.
2. The Agency shall draw up a procedure on the development of orphan medicinal products, covering regulatory assistance for the definition of the content of the application for authorisation within the meaning of Article 6 of Regulation (EEC) No 2309/93.

Article 7

Community marketing authorisation

1. The person responsible for placing on the market an orphan medicinal product may request that authorisation to place the medicinal product on the market be granted by the Community in accordance with the provisions of Regulation (EEC) No 2309/93 without having to justify that the medicinal product qualifies under Part B of the Annex to that Regulation.
2. A special contribution from the Community, distinct from that provided for in Article 57 of Regulation (EEC) No 2309/93, shall be allocated every year to the Agency. The contribution shall be used exclusively by the Agency to waive, in part or in total, all the fees payable under Community rules adopted pursuant to Regulation (EEC) No 2309/93. A detailed report of the use made of this special contribution shall be presented by the Executive Director of the Agency at the end of each year. Any surplus occurring in a given year shall be carried forward and deducted from the special contribution for the following year.
3. The marketing authorisation granted for an orphan medicinal product shall cover only those therapeutic indications which fulfil the criteria set out in Article 3. This is without

prejudice to the possibility of applying for a separate marketing authorisation for other indications outside the scope of this Regulation.

Article 8

Market exclusivity

1. Where a marketing authorisation in respect of an orphan medicinal product is granted pursuant to Regulation (EEC) No 2309/93 or where all the Member States have granted marketing authorisations in accordance with the procedures for mutual recognition laid down in Articles 7 and 7a of Directive 65/65/EEC or Article 9(4) of Council Directive 75/319/EEC of 20 May 1975 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products⁽¹⁾, and without prejudice to intellectual property law or any other provision of Community law, the Community and the Member States shall not, for a period of 10 years, accept another application for a marketing authorisation, or grant a marketing authorisation or accept an application to extend an existing marketing authorisation, for the same therapeutic indication, in respect of a similar medicinal product.
2. This period may however be reduced to six years if, at the end of the fifth year, it is established, in respect of the medicinal product concerned, that the criteria laid down in Article 3 are no longer met, *inter alia*, where it is shown on the basis of available evidence that the product is sufficiently profitable not to justify maintenance of market exclusivity. To that end, a Member State shall inform the Agency that the criterion on the basis of which market exclusivity was granted may not be met and the Agency shall then initiate the procedure laid down in Article 5. The sponsor shall provide the Agency with the information necessary for that purpose.
3. By way of derogation from paragraph 1, and without prejudice to intellectual property law or any other provision of Community law, a marketing authorisation may be granted, for the same therapeutic indication, to a similar medicinal product if
 - (a) the holder of the marketing authorisation for the original orphan medicinal product has given his consent to the second applicant, or
 - (b) the holder of the marketing authorisation for the original orphan medicinal product is unable to supply sufficient quantities of the medicinal product, or
 - (c) the second applicant can establish in the application that the second medicinal product, although similar to the orphan medicinal product already authorised, is safer, more effective or otherwise clinically superior.
4. The Commission shall adopt definitions of 'similar medicinal product' and 'clinical superiority' in the form of an implementing Regulation in accordance with the procedure laid down in Article 72 of Regulation (EEC) No 2309/93.
5. The Commission shall draw up detailed guidelines for the application of this Article in consultation with the Member States, the Agency and interested parties.

⁽¹⁾ OJ L 147, 9.6.1975, p. 13. Directive as last amended by Council Directive 93/39/EEC (OJ L 214, 24.8.1993, p. 22).

*Article 9***Other incentives**

1. Medicinal products designated as orphan medicinal products under the provisions of this Regulation shall be eligible for incentives made available by the Community and by the Member States to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products and in particular aid for research for small- and medium-sized undertakings provided for in framework programmes for research and technological development.
2. Before 22 July 2000, the Member States shall communicate to the Commission detailed information concerning any measure they have enacted to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products or medicinal products that may be designated as such. That information shall be updated regularly.
3. Before 22 January 2001, the Commission shall publish a detailed inventory of all incentives made available by the Community and the Member States to support research into,

and the development and availability of, orphan medicinal products. That inventory shall be updated regularly.

*Article 10***General report**

Before 22 January 2006, the Commission shall publish a general report on the experience acquired as a result of the application of this Regulation, together with an account of the public health benefits which have been obtained.

*Article 11***Entry into force**

This Regulation shall enter into force on the day of its publication in the *Official Journal of the European Communities*.

It shall apply as from the date of adoption of the implementing Regulations provided for in Article 3(2) and Article 8(4).

This Regulation shall be binding in its entirety and directly applicable in all Member States.

Done at Brussels, 16 December 1999.

For the European Parliament

The President

N. FONTAINE

For the Council

The President

K. HEMILÄ

Fonte: EUROPEAN UNION (2000).