

DOENÇAS RARAS: CENÁRIO NO BRASIL E NO MUNDO

Isabel Cristina de Barros Salviano,

Mestre em Tecnologias em Saúde e professora da Universidade Salgado de Oliveira

Martha Moreira Cavalcante Castro,

Doutora em Medicina e Saúde e professora da Universidade Federal da Bahia

Marcos Antônio Almeida Matos,

Doutor em Ortopedia e Traumatologia e professor da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Carolina Villa Nova Aguiar

Doutora em Psicologia e professora da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

RESUMO

Doenças raras (DR) são pouco conhecidas e estudadas no Brasil, traduzindo-se em cerca de 6% a 8% da população brasileira. Geralmente crônicas, degenerativas, debilitantes e associadas a diminuição da expectativa de vida. Descrever o cenário atual no Brasil e no Mundo acerca das DR, destacando o acesso a saúde e suporte social dos acometidos. Foi desenvolvida uma revisão integrativa, com artigos das bases de dados: MEDLINE, LILACS, BDNF. As buscas foram guiadas pelos DeCS: "Doenças Raras", "Apoio Social" e "Acesso aos Serviços de Saúde". E MeSH: "Rare diseases", "Social support" e "Health services accessibility". Foram utilizados artigos do período de 2007 à 2016. No Brasil, a implantação recente da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras trouxe uma organização do sistema de saúde voltada para esta população. Em outros países, as políticas e programas específicos para as DR já se mostram mais bem estabelecidas. No entanto, o diagnóstico e tratamento devido sua complexidade e raridade, ainda passa por um processo demorado de consolidação. Há uma necessidade do amadurecimento da população geral e principalmente dos profissionais que lidam diretamente com os acometidos no Brasil. No mundo, mesmo com uma forte discussão em países como Japão, Austrália, Canadá, EUA e no continente Europeu como um todo, é percebida uma necessidade de intensificação de novas terapias e esclarecimentos sobre tratamentos e redes de suporte social.

Palavras-Chave: Doenças Raras. Apoio Social. Acesso aos Serviços de Saúde.

ABSTRACT

Rare diseases (DR) are little known and studied in Brazil, accounting for about 6% to 8% of the Brazilian population. Generally chronic, degenerative, debilitating and associated with decreased life expectancy. Objective: To describe the current scenario in Brazil and in the World about DR, highlighting the access to health and social support of the affected. An integrative review was developed with articles from the databases: MEDLINE, LILACS, BDNF. The searches were guided by the DeCS: "Rare Diseases", "Social Support" and "Access to Health Services". And MeSH: "Rare diseases", "Social support" and "Health services accessibility". Articles from the period 2007 to 2016 were used. In Brazil, the recent implementation of the National Policy for Comprehensive Care for Persons with Rare Diseases brought an organization of the health system focused on this population. In other countries, DR-specific policies and programs are already well established. However, the diagnosis and treatment due to its complexity and rarity, still undergo a time consuming process of consolidation. There is a need for the maturation of the general population and especially of professionals who deal directly with

those affected in Brazil. In the world, even with a strong discussion in countries such as Japan, Australia, Canada, the USA and in the European continent as a whole, there is a need to intensify new therapies and clarify treatments and social support networks.

Key-words: Rare Diseases. Social support. Access to Health Services.

INTRODUÇÃO

Por conceito, doença rara (DR) é uma condição mórbida que apresenta baixa prevalência, contudo esta definição é imprecisa e não reflete o real impacto das DR na saúde pública. No contexto mundial, adotou-se prevalência entre 0,5 a 7 por 10.000 habitantes (INTERFARMA, 2013), enquanto que na União Europeia considera-se prevalência inferior a 5 por 10.000 habitantes (COMISSÃO EUROPEIA, 2008). No Brasil uma DR é definida quando a prevalência estimada é em torno de 6,5 por 10.000 habitantes (INTERFARMA, 2013). Estima-se que existam mais de sete mil DR (INTERFARMA, 2013) e que este número esteja em crescente por descobertas de novos mecanismos de doença (LUZ; SILVA; DEMONTIGNY, 2015). As DR afetam entre 420 a 560 milhões de pessoas no mundo e aproximadamente 13 milhões de pessoas no Brasil (cerca de 6% a 8% da população) (INTERFARMA, 2013).

As DR em sua maioria são desordens genéticas degenerativas, de curso crônico, associadas a múltiplas comorbidades, capazes de promover debilidade física e diminuição da expectativa de vida (BOY; SCHRAMM, 2009). Por serem raras, estas doenças são de difícil diagnóstico e geralmente têm tratamento multiprofissional, dificultando a adequada assistência para os pacientes (LUZ; SILVA; DEMONTIGNY, 2015). Os doentes e seus familiares também sofrem uma série de processos sociais, que abrangem desde as dificuldades no tratamento e reabilitação até preconceito e exclusão social (COMISSÃO EUROPEIA, 2008).

O Governo Brasileiro criou em 2014 a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras com o objetivo de garantir e melhorar o direito à saúde para pessoas acometidas por DR (BRASIL, 2014a). Esta portaria, entretanto, ainda não parece ter cumprido adequadamente suas

metas. A dificuldade de conseguir assistência pelo Sistema Único de Saúde continua inalterada e também nada parece ter mudado com relação ao conhecimento das equipes de saúde sobre as DR. Desta forma, as pessoas acometidas por DR e seus familiares continuam tendo não só problemas no acesso à saúde como também no suporte social para tratamento eficiente (LUZ; SILVA; DEMONTIGNY, 2015).

Ainda que seja um conceito relativamente novo e de difícil mensuração, o apoio social engloba múltiplas facetas na assistência à saúde dos acometidos por DR, tais como suporte financeiro e emocional que corroboram diretamente no bem estar físico, mental e nos possíveis mecanismos que ligam o apoio social à assistência à saúde (CANESQUI; BARSAGLINI, 2012). Ter acesso ao sistema de saúde e ao tratamento multidisciplinar adequado é um passo fundamental, porém não implica na resolução global da assistência. Entende-se, portanto, que não é apenas uma questão de conhecimento técnico científico que fornecerá elementos para que profissionais de saúde entendam a dimensão subjetiva do acometidos por DR, é também preciso que toda sociedade, juntamente com gestores do sistema, olhem para este público como parte integrante da coletividade.

Pacientes com DR diferenciam-se também por seu histórico social, familiar e individual. Assim, estudar apoio social e acesso à saúde em DR pode contribuir para a implantação da política e melhorias na assistência mais ampla a esta população. O objetivo desta revisão é descrever o cenário atual no Mundo e no Brasil acerca das DR, destacando o acesso a saúde e suporte social dos acometidos por DR.

METODOLOGIA

A revisão foi desenvolvida com artigos das bases de dados: MEDLINE, LILACS e Banco de Dados em Enfermagem (BDENF). As buscas foram guiadas pelos seguintes descritores em português pesquisados no DeCS: “Doenças

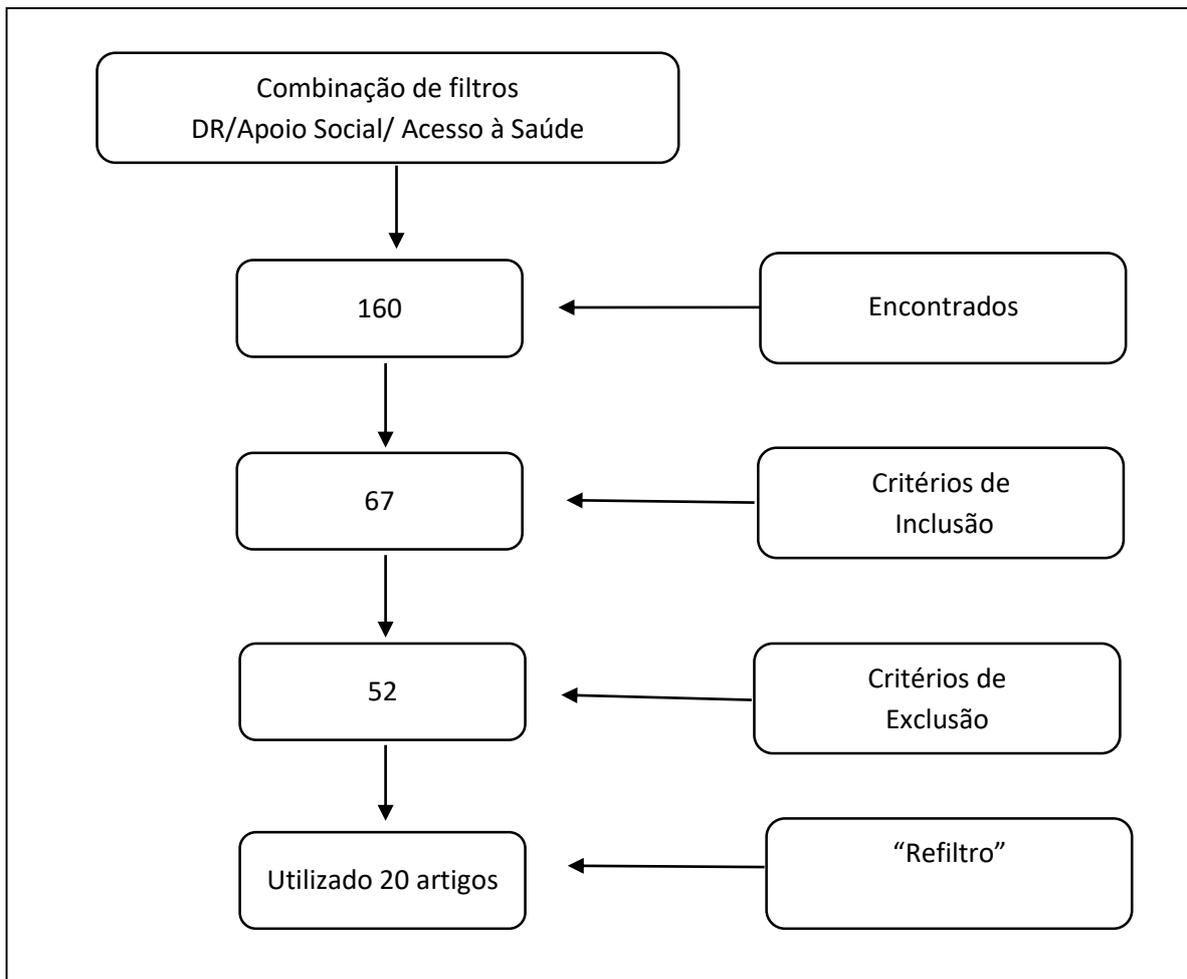
Raras", "Apoio Social" e "Acesso aos Serviços de Saúde". E MeSH: "Rare diseases", "Social support" e "Health services accessibility".

A busca abrangeu publicações disponíveis nos idiomas inglês e português entre os anos 2007 à 2016, que abordassem os temas das DR, acesso a saúde e suporte social em estudos observacionais, de revisão, qualitativos e experimentais.

Apenas o primeiro autor foi responsável pela busca na literatura, entretanto a análise dos resumos foi realizada por três autores. O estudo foi selecionado a partir da concordância entre os três avaliadores.

Após combinação dos filtros os artigos encontrados tiveram seus resumos acessados para análise. Foram incluídos estudos de revisão, qualitativos, observacionais e experimentais. E excluídos artigos sobre terapêutica, ensaios clínicos e repetidos nas bases de dados. Os estudos selecionados foram avaliados por completo em busca de "refiltrar" aqueles cujo objetivo não fosse exclusiva e diretamente relacionado ao suporte social e acesso à saúde em DR. Os dados coletados em cada estudo foram voltados para Suporte social e Acesso à saúde com relação ao tratamento, diagnóstico, rede de suporte e aspectos econômicos.

Figura 1 - Fluxograma de busca de artigos



Fonte: elaboração dos autores

Foram utilizados como forma complementar as diretrizes, legislações e manuais de políticas públicas voltados para as DR, a fim de destacar como este tema está sendo abordado. Além do uso da busca secundária através das referências dos artigos encontrados.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

As DR são estudadas e analisadas de diferentes formas em cada país. Havendo uma diversidade no modo de criar e pôr em prática as políticas públicas, podendo haver diferenças dentro do mesmo país. Em alguns países da União Europeia, Estados Unidos e Japão, esta temática tem

evoluído e contribuído para avanços nos diagnósticos, tratamento e assistência em geral (MOURA, 2013). No Brasil existem uma política voltada para esta temática ainda em solidificação.

O conhecimento profissional sobre as DR ainda é escasso, cerca de 234 estudantes da área da saúde foram questionados sobre as DR na Espanha, e conclui-se que apenas 25% deles conheciam sobre as DR e seus tratamentos, além de evidenciar entre os médicos residentes o sentimento de falta de experiência e tempo para diagnosticar e tratar as DR (RAMALLE-GÔMARA et al., 2015).

Logo, a primeira barreira a ser vencida pelas famílias é o diagnóstico conclusivo, que muitas vezes demora para ser finalizado (MOURA, 2013). As famílias que descobrem precocemente que suas crianças possuem uma DR, passam por um processo de atendimento desigual, desde a falta de tecnologias para o conhecimento da condição rara do paciente, até a dificuldade, quando diagnosticados, do acesso às medicações e a um tratamento apropriado. Acabam sem direito a uma assistência integral e com equidade. Precisam de um suporte social e econômico, e usualmente recorrem aos meios judiciais para adquirir o direito ao cuidado específico (LUZ; SILVA; DEMONTIGNY, 2015).

A maioria das DR não possui opção de tratamentos adequados. Um dos principais desafios associados com as DR é a incapacidade do sistema médico para diagnosticar corretamente estas doenças, levando a um atraso na terapia. O diagnóstico precoce é essencial para a gestão da doença de forma adequada. Nos países em desenvolvimento, o tempo de diagnóstico é ainda mais longo (RAJASIMHA et al., 2014).

Para um diagnóstico preciso e uma boa prestação de cuidados em DR é necessário um grupo especializado. Na Europa, existem diversos centros dedicados a distúrbios individuais e variado número de departamentos de genética clínica. Todos equipados e com pessoal treinado na avaliação das famílias e pacientes, com acesso e incentivo a estudos adicionais para proporcionar um diagnóstico das DR (HENNEKAM, 2011).

Na Alemanha, o projeto "se-atlas" apresenta as opções de cuidados médicos para as pessoas com DR através de em um mapa interativo, estabelecendo um portal de informação central, com uma visão geral dos especialistas. O objetivo do projeto foi concentrar uma representação inovadora de opções de cuidados médicos para as pessoas com DR, derivadas do conjunto de dados da Orphanet. O Recurso fornece uma visão rápida e intuitiva sobre os diferentes serviços disponíveis (STORF et al., 2014).

Para compreender a real disponibilização do acesso à saúde é imprescindível observar a maneira como o estado aborda as DR e seu tratamento de valor elevado (AITH et al., 2014). A realidade mostra que muitos pacientes acabam necessitando recorrer à justiça para ter acesso as medicações de alto custo (SARTORI JUNIOR et al., 2012; DINIZ; MEDEIROS; SCHWARTZ, 2012). Ao contrário dos medicamentos essenciais, o custo elevado do medicamento individual, e a baixa prevalência da doença, eleva o custo total do tratamento das DR (SARTORI JUNIOR et al., 2012).

Medicamentos para as DR, os chamados medicamentos órfãos, costumam ter um custo alto e uma baixa evidência clínica. Em um estudo na Austrália, o acesso dos pacientes aos novos medicamentos órfãos não era diferente ao de novos medicamentos não órfãos durante o período de análise do referido estudo (WONDER; CHIN, 2015). Neste país, todos os medicamentos antes de serem liberados passam pela avaliação da Agência em Tecnologias em Saúde através de um comitê consultivo de benefícios farmacêuticos, que após uma avaliação positiva de um medicamento, permite que os laboratórios iniciem uma negociação com o governo referente aos custos (FELTMATE, 2015).

O processo pelo qual diferentes jurisdições fornecem o acesso dos doentes aos medicamentos órfãos é inconsistente, levando a atrasos variáveis na aprovação regulamentar em todos os mercados mundiais (FELTMATE, 2015). A equidade, a gravidade particular das DR e a disponibilidade de tratamento devem ser consideradas no momento de tomada de decisão, sendo este um diálogo em curso entre os governos, pacientes, profissionais de

saúde e dos promotores de medicamentos órfãos, a fim de desenvolver uma política equilibrada, que promova de forma eficiente e justa a toda população o acesso as medicações (WONDER; CHIN, 2015).

As autoridades reguladoras em muitos países, têm implementado políticas de aprovação de drogas, destinadas a equilibrar a escassez de dados de segurança e eficácia clínica, com a necessidade urgente de novas terapias para tratar as DR. A maioria das jurisdições (UE, Estados Unidos e Japão) desenvolveram mecanismos pós-aprovação para monitorar a nova terapia nos primeiros dias de acesso ao mercado, com exigências de relatórios pós-comercialização imposta ao fabricante (FELTMATE, 2015).

O Japão possui um programa voltado para DR desde 1972, e desde então tem promovido pesquisas direcionadas a prevalência, tratamento e qualidade de vida dos pacientes acometidos, e fornecido um acesso expandido ao tratamento destes pacientes (HAYASHI; UMEDA, 2008).

Nos EUA existe cobertura por coparticipação de planos de saúde para sete DR, com onze medicamentos disponíveis (ROBINSON et al., 2014), e o programa de classificação para disponibilização de medicamentos com rapidez da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA), que desenvolveu quatro abordagens (designação rápida, designação de terapia inovadora, aprovação acelerada e revisão de prioridade) resultando na introdução de vários novos medicamentos órfãos no mercado norte-americano (FELTMATE, 2015).

Na Holanda, discussões sobre a disponibilização do tratamento das DR via reembolso do governo para os seguros de saúde, ganhou força nos últimos anos (SMIT, 2014). Assim como, o número de medicamentos órfãos e pacientes tratados aumentou substancialmente ao longo dos anos (KANTERS; STEENHOEK; HAKKAART, 2014).

O diagnóstico de uma síndrome rara traz muitas consequências complexas, causando um forte impacto no indivíduo e sua família. Atualmente existe um número crescente de pacientes com DR, no entanto, o conhecimento sobre as necessidades destes pacientes ainda é escasso. Um

estudo na Suécia mostrou como os acometidos pelas DR enfrentam dificuldades relacionados a vida diária como: sono, educação, vida profissional e habitação. Destacando a importância do apoio social, através de formas de conscientização e informações sobre as DR para toda a sociedade. Assim como, uma melhoria dos conhecimentos dos profissionais prestadores de serviços em saúde e de organismos oficiais (JAEGER; ROJVIK; BERGLUND, 2015).

Muitas vezes, o apoio é procurado através das mídias sociais. As tendências nos meios de comunicação social, a saúde digital e defesa do paciente criaram um ambiente onde as campanhas de acesso alargado oferecem esperança aos pacientes. Além disso, defensores dos pacientes ganharam voz em campanhas para mudanças legislativas ou regulamentares que oferecem um acesso mais fácil às terapias experimentais (HOGAN, 2016).

A criação de mais bancos de dados para DR, como já acontece com a Síndrome Marshall-Smith, que reuni informações de cerca de 50 pacientes, sendo alimentadas por seus familiares com tradução em sete línguas, pode contribuir ainda mais com a divulgação das informações para a sociedade. Bancos como este, destacam a importância dos grupos de apoio existentes, que através da internet tem desempenhado um papel facilitador e importante para os acometidos e para a medicina (HENNEKAM, 2011).

A fim de abordar as necessidades não satisfeitas e criar oportunidades que beneficiem os pacientes com DR na Índia, um grupo de voluntários criou uma organização sem fins lucrativos chamada Organização para as Doenças Raras Índia (ORDI) que representa a voz coletiva e defende as necessidades dos pacientes com DR e outras partes interessadas (RAJASIMHA et al., 2014).

No Brasil, o acesso à saúde é garantido via Constituição da República Federativa de 1988, que institui o acesso universal e igualitário a saúde, mediante políticas públicas, depositando a responsabilidade sobre o Estado. A primeira política brasileira voltada para DR foi a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica, que foi criada em 2009. Impulsionada pela segunda causa de mortalidade infantil, que na época,

encontrava-se nos problemas genéticos (BRASIL, 2009). No entanto, pouco se investiu nesta política, demorando para que as DR, que incluem doenças genéticas, fossem consideradas como tema para criação de uma política, e só em 2014 que foi estabelecida pela portaria 199, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

A Política objetiva diminuir a mortalidade, reduzir a morbimortalidade, assim como as manifestações secundárias, e melhorar a qualidade de vida através da promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento, redução de incapacidade e cuidados paliativos. Para alcançar os objetivos, possui uma abrangência transversal com a Rede de Atenção às Pessoas com Doenças Crônicas, Rede de Atenção à Pessoa com Deficiência, Rede de Urgência e Emergência, Rede de Atenção Psicossocial e Rede Cegonha (BRASIL, 2014a).

Visa reduzir o sofrimento emocional dos acometidos e seus familiares, facilitando o acesso à saúde via SUS e permitindo que os gestores públicos racionalizem os recursos. Pretende focar no usuário como um todo, proporcionando uma assistência ampla, considerando suas necessidades de forma sistêmica e dinâmica (BRASIL, 2014b).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As DR são pouco discutidas no Brasil, com uma política recente específica para o tema, ainda é percebido uma necessidade do amadurecimento da população geral e principalmente dos profissionais que lidam diretamente com os acometidos. O acesso a saúde desta população não condiz com os princípios básicos do SUS, pois desde o diagnóstico, que por vezes é concluído no Sistema Privado de saúde, até o tratamento os acometidos percorrem um caminho longo e incerto.

No mundo, mesmo com uma forte discussão em países como Japão, Austrália, Canadá, EUA e no continente Europeu como um todo, é percebida

uma necessidade de intensificação de novas terapias e esclarecimentos sobre tratamentos e redes de suporte social.

Considerando os poucos estudos realizados no Brasil sobre a temática, e principalmente sobre a ótica da enfermagem na assistência aos acometidos pelas DR, estudos voltados para a temática são necessários para ampliar a compreensão sobre os efeitos das DR no cotidiano da sociedade, destacando o fortalecimento da cidadania.

REFERÊNCIAS

AITH, F.; BUJDOSO, Y.; NASCIMENTO, P. R.; DALLARI, S. G. Os princípios da universalidade e integralidade do SUS sob a perspectiva da política de doenças raras e da incorporação tecnológica. *Rev. Direito Sanit.*, v. 15, n. 1, p. 10–39, 2014.

BOY, R.; SCHRAMM, F. R. Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal. *Cad. Saude Publica*, v. 25, n. 6, p.1276–84, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 81, de 20 de janeiro de 2009. Diário Oficial da União 2009, p. 2.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 199, 30 de janeiro de 2014a. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos fin. DOU Brasília, DF; 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2014b, 41 p.

CANESQUI, A. M.; BARSAGLINI, R. A. Apoio social e saúde : pontos de vista das ciências sociais e humanas. *Cien Saude Colet.*, v. 17, n. 5, p. 1103–14, 2012.

COMISSÃO EUROPEIA. Consulta pública. Doenças Raras: Os Desafios da Europa. C2-Informação sanitária. Disponível em: < https://ec.europa.eu/health/archive/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_pt.pdf >. Acesso em: 10 out. 2018.

DINIZ, D.; MEDEIROS, M.; SCHWARTZ, I. V. D. Consequências da Judicialização das políticas de saúde: custos de medicamentos para as

mucopolissacaridoses. *Cad Saúde Pública*, v. 28, n. 3, p. 479–89, 2012.

FELTMATE, K.; JANISZEWSKI, P. M.; GINGERICH, S.; CLOUTIER, M. Delayed access to treatments for rare diseases: Who's to blame? *Respirology*, v. 20, n. 3, p. 361–9, 2015.

HAYASHI, S.; UMEDA, T. 35 years of Japanese The new Access to Rare diseases: a role for primary care. *Lancet*, v. 372, 2008.

HENNEKAM, R. C. M. Care for patients with ultra-rare disorders. *Eur. J. Med. Genet.*, v. 54, n. 3, p. 220–4, 2011.

HOGAN, M. (R)evolution: toward a new paradigm of policy and patient advocacy for expanded access to experimental treatments. *BMC Med.*, v. 14, n. 39, p. 2–4, 2016.

INTERFARMA. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. Doenças Raras: contribuições para uma política nacional. São Paulo: [s.n.], 2013.

JAEGER, G.; ROJVIK, A.; BERGLUND, B. Participation in society for people with a rare diagnosis. *Disabil Health J.*, v. 8, n. 1, p. 44–50, 2015.

KANTERS, T. A.; STEENHOEK, A.; HAKKAART, L. Orphan drugs expenditure in the Netherlands in the period 2006–2012. *Orphanet J Rare Dis.*, v. 9, n. 1, p. 54, 2014.

LUZ, G. S.; SILVA, M. R. S.; DEMONTIGNY, F. Doenças raras: itinerário diagnóstico e terapêutico das famílias de pessoas afetadas. *Acta Paul Enferm.*, v. 28, n. 5, p. 395–400, 2015.

MOURA, R. M. Itinerário Diagnóstico e Terapêutico das Famílias e dos Pacientes com Doenças Órfãs. 2013. 80 f. Dissertação (Mestrado em Promoção da Saúde e Prevenção da Violência) - Universidade Federal de Minas Gerais, 2013.

RAMALLE-GÔMARA, E.; RUIZ, E.; QUIÑONES, C.; ANDRÉS, S.; IRUZUBIETA, J.; GIL-DE-GÔMEZ, J. General knowledge and opinion of future health care and non-health care professionals on rare diseases. *J Eval Clin Pract.*; v. 21, n. 2, p. 198–201, 2015.

RAJASIMHA, H. K.; SHIROL, P. B.; RAMAMOORTHY, P.; HEGDE, M.; BARDE, S.; CHANDRU, V.; et al. Organization for rare diseases India (ORDI) - addressing the challenges and opportunities for the Indian rare diseases' community. *Genet. Res. (Camb)*, v. 96, n. 0, 2014.

ROBINSON, S. W.; BRANTLEY, K.; LIOW, C.; TEAGARDEN, J. R. An early examination of access to select orphan drugs treating rare diseases in health

insurance exchange plans. *J. Manag. care Spec. Pharm.*, v. 20, n. 10, p. 997–1004, 2014.

SARTORI JUNIOR, D.; LEIVAS, P. G. C.; SOUZA, M. V. DE; KRUG, B. C.; BALBINOTTO, G.; SCHWARTZ, I. V. D. Judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras: a doença de fabry no Rio Grande do Sul. *Cien. Saude Colet.*, v. 17, n. 10, p. 2717–28, 2012.

SMIT, C. Personal Reflections of a Patient Representative in an Appraisal Committee. *Patient.*, v. 8, n. 1, p. 5–10, 2014.

STORF, H.; HARTZ, T.; TEGTBAUER, N.; PFEIFFER, W, SCHMIDTKE J, GRAESSNER H, et al. Vision and Challenges of a Cartographic Representation of Expert Medical Centres for Rare Diseases. *Stud Health Technol. Inform.*, v. 205, p. 677–81, 2014.

WONDER, M.; CHIN, G. What impact does “conventional” economic evaluation have on patient access to new orphan medicines? A comparative study of their reimbursement in Australia (2005-2012). *Expert Rev. Pharmacoecon Outcomes Res.*, v. 15, n. 5, p. 843–50, 2015.