

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PÓS-GRADUAÇÃO EM ECONOMIA - CAEN
MESTRADO PROFISSIONAL EM FINANÇAS E SEGUROS

ANA FLÁVIA PAIVA RODRIGUES

AVALIAÇÃO DE PROJETOS DE PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS VIA OPÇÕES
REAIS

FORTALEZA - CEARÁ

2012

ANA FLÁVIA PAIVA RODRIGUES

AVALIAÇÃO DE PROJETOS DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO
DE NOVOS FÁRMACOS VIA OPÇÕES REAIS

Dissertação submetida à Coordenação do Mestrado Profissional em Finanças e Seguros da Pós-Graduação em Economia - CAEN da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Economia.

Área de concentração: Finanças
Orientador: Prof. Dr. Paulo de Melo Jorge Neto

FORTALEZA - CEARÁ
2012

ANA FLÁVIA PAIVA RODRIGUES

AVALIAÇÃO DE PROJETOS DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO
DE NOVOS FÁRMACOS VIA OPÇÕES REAIS

Dissertação submetida à Coordenação do Mestrado Profissional em Finanças e Seguros da Pós-Graduação em Economia - CAEN da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Economia. Área de concentração: Finanças

Aprovada em 15/02/2012

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo de Melo Jorge Neto (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Paulo Rogério Faustino Matos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Ricardo Brito Soares
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dedico esta dissertação com muito amor e carinho a meu marido pela ajuda em construir um sonho.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, a Deus, por sua generosidade em conceder-me a oportunidade de chegar a este momento. A meus pais e irmãos, principalmente à minha mãe, que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos de minha vida.

A meu filho amado Tomás, que mesmo dormindo no quarto ao lado, me deixa com saudades de vê-lo sorrindo e correndo pela casa. Agradeço com muito amor a meu marido por sua dedicação e esforço que me fazem acreditar todo dia que posso chegar cada vez mais longe.

A todos os professores do Mestrado Profissional em Finanças e Seguros, que muito contribuíram para meu aprendizado e formação acadêmica. Aos funcionários, por sua prestimosidade, gentileza e eficiência em todos os momentos.

Resumo

Os métodos clássicos de avaliação de projetos de pesquisa e desenvolvimento são baseados em fluxos de caixa descontados a uma taxa ajustada ao risco. No caso específico da pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, estes métodos subestimam o valor do projeto por não considerarem as decisões gerenciais ou técnicas que surgem naturalmente ao longo das fases do processo de investigação do composto. Propõe-se, então, a utilização da teoria de opções reais, segundo a vertente desenvolvida por Copeland e Antikarov, para a avaliação desses projetos. Para a modelagem, são utilizados dados sobre custos e retornos expostos em artigos de J. DiMasi e colaboradores (2002, 2003) e obtidos a partir de instituições vinculadas a indústria farmacêutica. Conclui-se que a incorporação das decisões administrativas e a adequada mensuração dos riscos em cada fase do projeto aumentam consideravelmente seu valor presente líquido.

Palavras-chave: opções reais. Pesquisa e desenvolvimento. Novas entidades químicas. Indústria farmacêutica.

Abstract

Classical methods for project valuation are based on discounted cash flows at a risk adjusted rate. In what concerns research and development of new drugs, it results that these methods undervalue the project since technical/managerial flexibility along the project lifetime is not taken in account. In view of this, it is proposed to apply the real options theory - according Copeland and Antikarov's approach - to value such projects. Several specialized research articles, reports and panels particularly those ones authored by DiMasi and collaborators (2002, 2003) were used for modeling pharmaceutical R&D costs and revenues. It follows that incorporating management decisions as well as the private risks of the project to the analysis yields a remarkably higher net present value.

Keywords: real options. Research and development. New chemical entities. Pharmaceutical industry.

Sumário

Introdução	8
1 Projetos de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos	12
2 Avaliação de Projetos de Pesquisa e Desenvolvimento por Opções Reais	17
2.1 Métodos Clássicos de Avaliação	18
2.2 Alguns Métodos de Avaliação via Opções Reais	20
3 Estudo Empírico: Revisão de Estimativa de Grabowski, Vernon e DiMasi	26
3.1 Introdução	26
3.2 Estimativa de Custos de Projetos de Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica	28
3.3 Estimativas de Custos de P&D por DiMasi, Hansen e Grabowski	30
3.4 Estimativas de Retornos Esperados por DiMasi, Vernon e Grabowski	33
3.5 Avaliação de Projetos de P&D de Fármacos via Teoria de Opções Reais	36
4 Determinação do Valor das Opções Reais e Conclusões	42
4.1 Introdução	42
4.2 Determinação do Valor do Projeto de P&D de Novos Fármaco com Opções Reais	43
4.3 Questões e Desdobramentos	45
Apêndice	53

Introdução

Segundo Duffie (2001), o modelo de Black, Scholes e Merton para o apereçamento de opções é um dos marcos da moderna teoria de Finanças, ao lado do Teorema de Modigliani e Miller (1958) e do modelo CAPM de Sharpe e Lintner. O uso operacional da teoria de Black, Scholes e Merton tornou-se possível em larga escala graças, em grande parte, à simplificação introduzida por Cox, Ross e Rubinstein (1979), denominada modelo binomial. No início, aplicados estritamente às opções financeiras, os modelos de Black-Scholes-Merton e o modelo binomial foram, ao longo das três últimas décadas, estendidos ao estudo de investimentos sob incerteza, como ferramentas para sua avaliação e para conseqüente tomada de decisão. Esta vertente da teoria, usualmente conhecida como Teoria de Opções Reais, foi aplicada em situações muito diversas, desde operações bancárias (THAKOR, GREENBAUM e HONG, 1981; SAUNDERS e HO, 1983; HULL, 1989) à exploração de recursos naturais como gás e petróleo (TOURINHO, 1979; PADDOCK, SIEGEL e SMITH, 1988).

Credita-se a Myers (1977) a terminologia opções reais para definir o análogo das opções financeiras na economia real. Uma apresentação completa, formalmente estruturada e generalizada, desta analogia pode ser encontrada nos livros de Dixit e Pyindick (1994), Copeland e Antikarov (2001) e Trigeorgis (1996). A abordagem teórica exposta nestas referências é geral e flexível o suficiente para modelar, em particular, a avaliação de projetos de pesquisa e desenvolvimento.

Os métodos tradicionais de avaliação são baseados em indicadores como taxa média de retorno contábil, período de payback, taxa interna de retorno ou valor presente líquido, conforme descritos em pormenores por Brealey e Myers (2010). Em particular, existem na literatura diversas formulações e modificações da metodologia de avaliação de projetos associadas a modelos de fluxo de caixa descontado. Dentre estas variantes da teoria clássica, destacam-se aquelas que empregam uma taxa de desconto ajustada ao

risco, a exemplo do custo médio ponderado de capital, denotado por WACC. A obtenção da taxa de desconto depende da medida da sensibilidade do projeto (ou da firma) ao risco de mercado, medidos por betas. Portanto, tais metodologias são teoricamente derivadas dos modelos CAPM, APT ou multi-fatoriais e, portanto, introduzem elevado grau de refinamento teórico na avaliação de projetos. Todavia, a despeito de sua ampla aplicação, várias críticas tem sido dirigidas a estas estratégias de *valuation*. Dixit e Pyindick (1994), por exemplo, ressaltam que a avaliação do valor presente líquido não leva em conta dois aspectos fundamentais de um projeto: a irreversibilidade do investimento e a flexibilidade na eventual execução do projeto, dada a expectativa de informações adicionais. Estas características criam distorções no cálculo do VPL, se são ignorados custos de oportunidade provenientes do exercício das opções gerenciais. Por outro lado, são justamente a irreversibilidade e as opções na execução do projeto que permitem modelar decisões de investimento como opções reais.

Em suma, a possibilidade de informações adicionais e de tomadas de decisão gerenciais podem afetar drasticamente o valor do projeto, tornando necessária a incorporação destas variáveis, via opções reais, ao modelo de avaliação. Em termos gerais, o investimento pode ser modelado como uma opção (de compra, europeia ou americana). Neste caso, o método tradicional do valor presente líquido é corrigido levando-se em conta o custo de oportunidade gerado pelo exercício ou não da opção. O cálculo do valor da opção é efetuado pelo uso do método binomial com um ou mais períodos. O ativo subjacente à opção pode ser definido, segundo Copeland e Antikarov (1996), como o VPL do próprio projeto, calculado desconsiderando-se opções, ou seja, segundo um método de fluxo de caixa descontado como o WACC. A distribuição binomial de probabilidade é obtida em função da volatilidade dos fluxos de caixa do projeto, descontados a taxa ajustada ao risco e simulados numericamente via Monte Carlo. Estas etapas são fundamentadas na hipótese de que o valor presente líquido do projeto sem opções define um processo estocástico, usualmente tomado como um movimento browniano geométrico. Isto significa, simplificadamente, que os incrementos temporais do valor presente líquido tem distribuição log-normal. Após a determinação das probabilidades neutras ao risco a partir da volatilidade, monta-se a árvore binomial que descreve a evolução do projeto, em que os nós representam tomadas de decisão ou o exercício ou não de opções. Programas computacionais específicos permitem, finalmente, o cálculo do valor do projeto.

Refinamentos deste método e a passagem a modelos de tempo contínuo podem ser feitas via otimização dinâmica ou por meio da teoria de direitos contingentes (DIXIT e PINDYCK, 1994). Todavia, na aplicação a casos concretos, as equações resultantes são matematicamente intrincadas e nem sempre podem ser resolvidas explicitamente ou numericamente. O uso destes instrumentos analíticos para a avaliação de projetos de pesquisa e desenvolvimento foi aplicado com sucesso a casos envolvendo matrizes energéticas alternativas, ampliação de parques industriais ou produção de novos fármacos. Um panorama da utilização destas ferramentas pode ser conferido nas referências ou na página eletrônica da Anual International Conference on Real Options.

O estudo empírico apresentado nesta dissertação baseia-se na utilização da metodologia de opções reais descrita acima para a avaliação de projetos de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. Os dados e parâmetros utilizados na análise estão publicados em diversos artigos, relatórios e painéis relativos aos investimentos e retornos em tais projetos (DiMASI et al., 2002; DiMASI et al., 2003; OTA, 1993; MYERS e HOWE, 1997; CHARNES e KELLOGG, 2000; TRANG e TAKEZAWA, 2002).

Geralmente, informações sobre custos e retornos da pesquisa, desenvolvimento e comercialização de fármacos são apresentados de forma agregada ou incompleta. Portanto, a fim de determinar-se os parâmetros necessários à aplicação do método, foram utilizados estudos que traçam o perfil *médio* representativo de investimentos e fluxos de caixa de um composto desenvolvido, testado e eventualmente comercializado. As principais referências a este respeito são contribuições de J. DiMasi e colaboradores (1991, 2002, 2003), em que, partindo de cuidadosa análise de séries históricas sobre custos e retornos obtidos da própria indústria farmacêutica, os autores estimam em US\$ 45 milhões o VPL de um projeto de pesquisa e desenvolvimento de um fármaco.

Utilizando-se os dados sobre riscos na execução do projeto obtidos pelo próprio DiMasi e colaboradores, revisou-se a estimativa da avaliação do projeto obtendo-se um valor 56,0% maior do que o inicial. Este aumento se deve a incorporação de opções reais de abandono e lançamento ao projeto, as quais correspondem a decisões gerenciais sobre sua consecução ou não em cada uma de suas fases.

A dissertação é estruturada do seguinte modo: no Capítulo 1, são descritas as fases do processo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, segundo a padronização internacionalmente fixada de protocolos de eficácia e segurança. O sucesso em cada fase constitui fator de risco para o valor do projeto, cuja mensuração quantitativa foi estabele-

cida por DiMasi, Grabowski e Vernon (2003). No Capítulo 2, descreve-se brevemente as técnicas de avaliação de projetos via fluxos de caixa descontados e via opções reais. Neste capítulo, são também esquematizadas as várias abordagens da teoria de opções reais, com ênfase naquela proposta por Copeland e Antikarov (2001), utilizada nesta dissertação. Os dados sobre investimentos e retornos do processo de pesquisa e desenvolvimento de um fármaco representativo, obtidos por DiMasi e colaboradores (2002, 2003) são expostos e analisados no Capítulo 3. Em seguida, são definidas as opções reais escritas sobre o valor presente do fluxo de caixa do projeto. Calcula-se o valor das opções e, por fim, o valor do projeto com opções. Este último capítulo encerra com uma descrição da implementação de método e com conclusões. Um apêndice apresenta as tabelas e planilhas utilizadas na análise.

Capítulo 1

Projetos de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos

A introdução no mercado de novos medicamentos é o principal mecanismo de competição na indústria farmacêutica e, ao mesmo tempo, demanda considerável aporte de investimentos, estimado em torno de US\$ 802 milhões por composto comercializado (DiMASI et al., 2003). Portanto, a avaliação de projetos de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos é elemento indispensável para a análise econômica do setor farmacêutico.

O processo de pesquisa e desenvolvimento de novas entidades químicas (NEQs) consiste de etapas bem definidas com procedimentos e testes internacionalmente fixados e padronizados. Estas fases podem ser descritas esquematicamente como segue:

- **Descoberta e testes pré-clínicos.** A descoberta ou síntese de uma NEQ é, usualmente, uma atividade de pesquisa básica muitas vezes realizada em universidades, laboratórios governamentais ou de companhia farmacêuticas, com predominância dos dois primeiros. Os pesquisadores envolvidos no projeto buscam identificar ou sintetizar moléculas que produzam efeitos farmacológicos relacionados a uma dada doença-alvo. Após a descoberta/síntese, são realizados testes, ditos *pré-clínicos* tanto *in vitro* quanto em animais, que permitam analisar a atividade farmacológica e toxicidade destas moléculas. Este *screening* permite determinar, possivelmente após o teste de muitas variantes, que compostos podem ser promissores no tratamento da doença-alvo. Usualmente, estes compostos mais

eficazes são obtidos redesenhando-se as moléculas originais de modo a melhorar o nível de segurança para aplicação em seres humanos. Estas substâncias potencialmente úteis podem, então, ser patenteadas. Para que se prossiga a investigação de sua eficácia farmacológica e da segurança de sua aplicação quanto a toxicidade, o laboratório ou indústria devem submeter uma proposta de investigação dos novos compostos a agência reguladora oficial. No caso dos Estados Unidos, esta proposta é formalizada em uma Investigational New Drug Application (IND) submetida a Food and Drug Administration (FDA).

- **Testes clínicos.** Após a aprovação da proposta de investigação do novo composto, são iniciados testes em seres humanos, realizados em três fases distintas, usualmente denominadas fase I, fase II e fase III. Os testes clínicos devem seguir um protocolo padronizado detalhando que informações serão obtidas e analisadas, além das rotinas de segurança dos pacientes participantes dos testes.
 - **Fase I.** A primeira fase clínica envolve 20 a 100 pacientes sãos e deve determinar o nível de toxicidade para seres humanos e o nível seguro de dosagem. Além disso, são coletados dados sobre a absorção, distribuição corporal, efeitos metabólicos e excreção do composto analisado. Segundo a Resolução 251/97 do Conselho Nacional de Saúde de 07/08/1997, a fase I “é o primeiro estudo em seres humanos em pequenos grupos de pessoas voluntárias, em geral sadias de um novo princípio ativo, ou nova formulação pesquisado geralmente em pessoas voluntárias. Estas pesquisas se propõem estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e quando possível, um perfil farmacodinâmico.” (CNS, 1997)
 - **Fase II** (estudo terapêutico piloto). A segunda fase clínica consiste na aplicação da droga a um conjunto de 100 a 500 pacientes portadores da doença ou condição física alvo. Tem por objetivo identificar efeitos colaterais do tratamento com o composto, além de aprimorar os dados sobre eficácia e toxicidade: “Os objetivos do Estudo Terapêutico Piloto visam demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo, em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica. As pesquisas realizam-se em um número limitado (pequeno) de pessoas e freqüentemente são seguidas de um estudo de administração. Deve ser pos-

sível, também, estabelecer-se as relações dose-resposta, com o objetivo de obter sólidos antecedentes para a descrição de estudos terapêuticos ampliados” (CNS, 1997).

- **Fase III** (estudo terapêutico ampliado). A última fase clínica compreende testes em larga escala em um contingente de 1.000 a 5.000 pacientes de modo a obter resultados sobre eficácia e toxicidade estatisticamente significativos. São rastreados efeitos colaterais, mesmo de relativamente baixa frequência populacional, e a apresentação do composto é usualmente a mais próxima possível da que seria eventualmente comercializada. A resolução mencionada acima estabelece que a fase III consiste em “(. . .) estudos realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar: (i) o resultado do risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo; (ii) de maneira global (geral) o valor terapêutico relativo. Exploram-se nesta fase o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento e/ou especialidade medicinal, por exemplo: interações clinicamente relevantes, principais fatores modificatórios do efeito tais como idade etc.” (CNS, 1997).
- **Revisão pela FDA.** Se o composto é aprovado nos testes clínicos, submete-se, conforme o caso, uma New Drug Application (NDA) ou Biologic License Application (BLA) a FDA, requerimentos oficiais para revisão dos testes clínicos e eventual aprovação para uso médico. Os relatórios analisados pela FDA detalham resultados dos testes desde o início do processo. O parecer da FDA leva em conta a relação entre benefícios e possíveis riscos, além de avaliação sobre o processo de manufatura do medicamento sugerida na proposta.
- **Pesquisa e Monitoramento Pós-Aprovação** (fase IV). “(. . .) são pesquisas realizadas depois de comercializado o produto e/ou especialidade medicinal. Estas pesquisas são executadas com base nas características com que foi autorizado o medicamento e/ou especialidade medicinal. Geralmente são estudos de vigilância pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das já conhecidas, e as estratégias de tratamento. Nas pesquisas de fase IV devem-se seguir as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às pesquisas de fases anteriores. Depois

que um medicamento e/ou especialidade medicinal tenha sido comercializado, as pesquisas clínicas desenvolvidas para explorar novas indicações, novos métodos de administração ou novas combinações (associações). São consideradas como pesquisa de novo medicamento e/ou especialidade medicinal” (CNS, 1997).

A fase pós-aprovação diz respeito tanto ao acompanhamento da eficácia e segurança do medicamento lançado comercialmente quanto a pesquisa de desdobramentos do projeto original relativas a novas aplicações médicas ou fármacos derivados. As firmas produtoras do medicamento continuam, após o lançamento, a monitorar a segurança do fármaco bem como potenciais benefícios adicionais. A FDA requer, via de regra, relatórios trimestrais durante os três primeiros anos após a aprovação e relatórios anuais após a comercialização. Efeitos adversos devem ser relatados em um prazo de quinze dias posterior ao conhecimento do evento, prazo reduzido para sete dias em caso de risco de morte (PhRMA, 2011).

A complexidade deste processo resulta naturalmente em uma grande seletividade. Estima-se que, de cada 10.000 novas entidades químicas descobertos ou sintetizadas, apenas 250 passam a fase de testes pré-clínicos e apenas 5 destes 250 ingressam na fase I de testes clínicos. Ao fim da fase III e da revisão pela FDA dos resultados dos testes, em média apenas um destes compostos é aprovado para comercialização. É usual referir-se a figura de um funil (“pipeline”) para descrever o processo de pesquisa e desenvolvimento de um novo medicamento (PhRMA, 2011).

Segundo o relatório anual da PhRMA publicado em 2011, a estimativa otida por DiMasi, Hansen e Grabowski (2003) no início dos anos 2000 é revisada em 2010 para um custo total de US\$ 1,3 bilhão por medicamento aprovado, excedendo em U\$ 498 milhões o resultado obtido anteriormente (PhRMA, 2011, p. 10). Em 2010, segundo o mesmo relatório, foram investidos U\$ 67,4 bilhões em pesquisa e desenvolvimento de NEQs. Investimentos em pesquisa e desenvolvimento são realizados por 94% das companhias analisadas em estudo do Tufts Center for the Study of Drug Development (TUFTS, 2010), as quais relatam que, nos cinco anos anteriores ao estudo, aumentaram em 75% o montante de seus investimentos em P&D (*apud* PhRMA, 2011, p. 3).

Os elevados custos e grau de incerteza da pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, aliados ao prazo de 10 a 15 anos entre a descoberta inicial e a comercialização, são dados que influenciam decisivamente a expectativa de fluxos de caixa futuros e,

portanto, o valor de um tal projeto. Por fim, é importante salientar que apenas uma gama muito reduzida de novos medicamentos resultam em retornos que cubram os dispêndios em sua pesquisa e elaboração. Tais indicadores são, certamente, impactantes para os custos do sistema de saúde pública e, por tal razão, a análise de risco e valor de projetos de inovação farmacêutica são igualmente úteis para o dimensionamento do investimento público em saúde e para a adequação da legislação de controle de preços e impostos no setor farmacêutico.

As incertezas inerentes a pesquisa e desenvolvimento de fármacos sugerem fortemente sua modelagem em termos de opções reais. Para tanto, é necessário modelar-se quantitativamente os riscos de mercado, relativos a comercialização da droga - a exemplo de flutuações cambiais ou do lançamento de competidores, similares ou genéricos; além disso, é indispensável descrever e quantificar os riscos específicos do projeto ao longo da execução de suas fases, incluindo mudanças de legislação ou regulação pela agência controladora. É razoável supor que os riscos técnicos das fases de pesquisa e desenvolvimento não tem correlação com os riscos de mercado, o que simplifica a análise quantitativa. Esta distinção entre riscos privados e riscos de mercado é essencial para a aplicação da Teoria de Opções Reais ao estudo de projetos de pesquisa farmacêutica, como se verifica adiante.

Capítulo 2

Avaliação de Projetos de Pesquisa e Desenvolvimento por Opções Reais

Uma das críticas mais costumeiras à avaliação de projetos via métodos de fluxo de caixa descontados refere-se ao fato de que estes modelos não levam em conta as mudanças no valor do projeto resultantes da flexibilidade administrativa e, em particular, da tomada de decisões executivas.

Mais precisamente, conforme Brandão, Dyer e Hahn (2005), a flexibilidade gerencial ou administrativa é a habilidade de tomar decisões ao longo da execução do projeto que, em face de novas informações ou mudanças de cenário, permitam maximizar os retornos esperados e, portanto, o valor do projeto. Estas decisões incluem *opções* de expansão, abandono, adiamento, suspensão, redução ou retomada, entre outras. Tais operações podem ser modeladas em termos de opções reais, conforme apresentado na Seção 2.2 adiante.

Apesar de uma expressiva literatura apontar diversas vantagens comparativas do uso de opções reais, esta metodologia de avaliação de projetos não se difundiu tão extensamente entre as firmas. Por exemplo, no caso particular da indústria farmacêutica, demonstra-se empiricamente um uso bastante restrito desta ferramenta (HARTMANN e HASSAN, 2006), embora, por outro lado, é fato que corporações representativas tais como Merck & Co. façam uso sistemático de opções reais na avaliação de projetos de risco (HBR, 1994).

Entre as razões para esta ainda limitada adoção do método, aponta-se: *i*) a resistên-

cia dos gestores em mudar a tecnologia de avaliação de projetos; *ii*) a complexidade conceitual e matemática das ferramentas envolvidas em comparação aos métodos clássicos; *iii*) a escassez de contribuições na literatura à análise de projetos concretos e uma maior ênfase ainda em aspectos acadêmicos; *iv*) o caráter restritivo das hipóteses subjacentes ao método (BRANDÃO et al., 2005, SCHNEIDER et al., 2008).

Em contraponto às dificuldades de implementação prática, vários autores ressaltam as vantagens da teoria de opções reais em comparação a métodos clássicos de avaliação baseados em valor presente líquido ou taxa interna de retorno. Além disso, diversas contribuições a literatura especializada tem proposto modelos bastante operacionais para a aplicação de opções reais a avaliação de firmas, os quais prescindem de ferramentas matemáticas avançadas.

No que segue, descreve-se sucintamente os métodos de fluxo de caixa descontados, com ênfase naqueles que consideram o custo médio ponderado de capital (WACC) como taxa de desconto. Em seguida, são apresentadas noções básicas sobre opções reais e algumas vertentes da teoria desenvolvida sobre seu apreçamento e aplicação.

2.1 Métodos Clássicos de Avaliação

Os métodos de fluxo de caixa descontados avaliam o valor presente líquido do projeto descontando os fluxos de caixa futuros a uma taxa de desconto que leva em conta os riscos do projeto. Geralmente, adota-se como taxa de desconto de fluxos de caixa o custo médio ponderado do capital (WACC, do inglês *weighted average cost of capital*), cuja definição é a seguinte (COPELAND e ANTIKAROV, 2001, p. 66):

$$WACC = k_B(1 - t)\frac{B}{B + S} + k_S\frac{S}{S + B}, \quad (2.1)$$

onde S e B são, respectivamente, o capital de acionistas e o capital de terceiros e k_B e k_S são os custos de capital respectivos. Na expressão acima, t é a taxa de impostos corporativa.

A determinação do componente k_S da taxa de desconto requer a utilização do Capital Asset Pricing Model (CAPM) elaborado nos anos sessenta do século passado por Sharpe, Lintner e Mossin. O projeto é avaliado como um ativo financeiro que satisfaça as hipóteses do CAPM. O CAPM parte de uma hipótese central, a saber, a de

que os investidores são bem diversificados e portanto, confrontam-se apenas com o risco sistemático, oriundo de fatores de mercados. A decisão destes investidores sobre o investimento baseia-se unicamente no critério de que o valor presente líquido seja positivo, independentemente de suas aversões ao risco e preferências – resultado usualmente denominado Teorema de Separação (COPELAND e ANTIKAROV, 2001, p. 62; SCHNEIDER, 2008, p. 86). Mais precisamente, tem-se

$$k_S = r + \beta(r_m - r), \quad (2.2)$$

onde r é a taxa de juros livre de risco, r_m é o retorno da carteira de mercado e β é uma medida da correlação entre o retorno do capital acionário e do retorno da carteira de mercado.

No caso particular da indústria farmacêutica, estudos de Myers e Shyum-Sunder (1996), OTA (1993), Myers e Howe (1997) e DiMasi, Hansen e Grabowski (2003) fixam em 11% o custo de capital real, ou seja, a taxa de desconto ajustada ao risco, descontada a inflação. Convém ressaltar que este dado foi obtido, nas referências mencionadas, aplicando-se o Capital Asset Pricing Model (CAPM) a uma série de dados estatísticos relativos a investimentos na indústria farmacêutica. Estudos recentes (HARRINGTON, 2009) tem proposto revisões desta taxa, baseados no emprego de refinamento deste métodos, tais como modelos multifatoriais de Fama e French.

Fixada a taxa de desconto, o valor presente do projeto, que se denota por S_0 , é dado, neste modelo, por

$$S_0 = \sum_{t=1}^n \mathbb{E} \left[\frac{S_t}{(1 + WACC)^t} \right], \quad (2.3)$$

onde S_t é o fluxo de caixa esperado no instante t e n é o tempo de maturidade do projeto.

Deve-se reforçar que, além da estimativa dos fluxos de caixa, a determinação de uma taxa de desconto apropriada é um elemento central para a eficácia do método de fluxo de caixa descontado. Esta taxa de desconto deve quantificar, como visto acima, o custo de oportunidade do capital, ou seja, a taxa de retorno que os investidores devem exigir de um ativo ou *portfolio* negociado em um mercado financeiro com risco similar. Portanto, implicitamente, requer-se que o valor do projeto possa ser *replicado* por um *portfolio* em um mercado completo. Como argumenta-se abaixo, esta é uma dificuldade por vezes incortnável na avaliação de projetos, sobretudo aqueles relativos a pesquisa,

inovação e desenvolvimento.

Além das críticas, acima mencionadas, ao fato de que a metodologia de fluxo de caixa descontado ignora os impactos de decisões gerenciais, alguns autores ponderam sobre a adequação da taxa de desconto a projetos de risco, tais como os de P&D, por diversas razões: *i*) o WACC assimila o risco do projeto ao risco da firma, o que não é apropriado para o caso de projetos inovadores, particularmente aqueles relacionados a pesquisa e desenvolvimento; *ii*) no caso de projetos que demandam investimentos de longo prazo, o valor presente líquido é bastante sensível à taxa de desconto utilizada de modo a causar possíveis subvalorizações de projetos com horizontes temporais muito distantes (SMITH e MacCARDLE, 1999).

2.2 Alguns Métodos de Avaliação via Opções Reais

Em termos gerais, uma definição formal de opção real pode ser aquela proposta por Copeland and Antikarov (2001, p. 5): “uma opção real é o direito, mas não a obrigação, de executar uma ação (e.g., adiar, expandir, contrair ou abandonar) a um custo predeterminado, denominado custo de exercício da opção, por um período predeterminado de tempo, o tempo de maturação da opção.” Segundo Dixit e Pindyck (1994), a irreversibilidade, a incerteza e o *timing* (e.g., possibilidade de adiamento) são características de projetos de investimento que permitem a aplicação de opções reais para sua avaliação.

Assim como para as opções financeiras, opções reais são definidas a partir de um dado conjunto de variáveis (COPELAND e ANTIKAROV, 2001, p. 6):

- **Valor do ativo subjacente** (S). No caso de opções reais, o ativo subjacente é usualmente considerado como o valor presente dos fluxos de caixa do projeto. Conforme Copeland e Antikarov (2001), contrariamente ao que acontece com opções financeiras, as decisões do investidor podem alterar sensivelmente os fluxos de caixa e, portanto, o valor do ativo subjacente.
- **Preço de exercício – “*strike*”** (X). O investimento ou custos de etapas do projeto, os quais podem ser vistos como a quantidade de dinheiro investida ou recebida para exercitar a opção.

- **Tempo de maturidade da opção (T)**. No caso de uma opção real, é o intervalo de tempo durante o qual perdura a possibilidade de tomar-se uma decisão relativa ao projeto, ou seja, de exercitar ou não a opção.
- **Volatilidade (σ)**. O desvio padrão dos valores do ativo subjacente S , o qual mensura o risco do projeto.
- **Taxa de juros livre de risco (r)**. Na Teoria de Opções Reais, a taxa de desconto utilizada é a taxa de juros livre de risco, visto que o valores esperados dos fluxos de caixa são calculados com respeito a uma distribuição de probabilidades neutras ao risco.

Uma comparação entre opções financeiras e opções reais pode ser vista na Tabela 2.1 abaixo.

Variável	Opções financeiras	Opções reais
S	Ativo financeiro	Valor presente dos retornos
X	Preço de exercício	Valor presente dos investimentos
T	Tempo de maturidade	Tempo de existência da oportunidade
σ	Volatilidade dos retornos do ativo	Volatilidade dos fluxos de caixa
r	Taxa de juros livre de risco	Taxa de juros livre de risco

Tabela 2.1: COMPARATIVOS ENTRE OPÇÕES FINANCEIRAS E OPÇÕES REAIS

O valor (*payoff*) de uma opção *call* é dado por

$$V = \max[S - X, 0], \quad (2.4)$$

o que significa que tal opção será exercida caso o valor do ativo subjacente seja maior do que o do preço de exercício fixado em contrato. Isto significa que, neste caso, o detentor da opção *pode* comprar o ativo ao preço fixado X na data exata de expiração da opção (se europeia) ou em qualquer instante até a expiração (no caso de opção americana). Do mesmo modo, o valor de uma opção *put* é dado por

$$V = \max[X - S, 0] \quad (2.5)$$

e, portanto, o portador desta opção *pode* vender o ativo ao preço de exercício. Certamente, esta opção é exercida se o valor do ativo for menor que o do preço fixado em

contrato. Na teoria de opções reais, aparecem várias composições destas opções básicas. Para maiores detalhes, convém remeter aos livros de Copeland e Antikarov (2001) ou Trigeorgis (1998). Exemplos clássicos de avaliação de projetos utilizando opções reais podem ser encontrados em artigos de Brennan and Schwartz (1985), Paddock, Diegel and Smith (1988) e na referência clássica de Dixit e Pindyck (1994).

Como exemplos de opções reais que serão utilizadas posteriormente, é útil mencionar opções de adiamento, abandono e expansão. Muitas vezes, tais opções são compostas, isto é, escritas sobre outras opções. Aspectos da teoria e exemplos de aplicação de opções compostas podem ser encontrados no livro de Copeland e Antikarov (2001).

A aplicação da teoria de opções reais à avaliação de projetos é realizada mediante diversas variantes e adaptações a situações particulares. Entretanto, é possível agrupar estas diversas vertentes em quatro abordagens gerais. A distinção entre estas baseia-se na hipótese subjacente de que o mercado seja completo ou incompleto e, além disto, na especificação de riscos de mercado e riscos privados (BRANDÃO et al., 2005; SCHNEIDER, 2008).

A Teoria Clássica de Opções Reais parte do pressuposto de que a opção seja escrita sobre um ativo subjacente que possa ser replicado por um *portfolio* negociado livremente no mercado. Em outros termos, supõe-se, na abordagem clássica, que o mercado é *completo* no sentido de que existam ativos negociáveis que componham *portfolios* cujos retornos replicam os retornos do ativo subjacente em todos os estados da natureza e em todos os períodos considerados. Esta abordagem, em suma, simplesmente traduz para o contexto de opções reais as técnicas analíticas de Black, Scholes e Merton de apreçamento de opções financeiras. Referências importantes sobre a fundamentação teórica e aplicações desta vertente da teoria são os artigos de Brennan e Schwartz (1985) e McDonald e Siegel (1986).

Em Dixit e Pindyck (1994), os autores reformulam a teoria clássica ampliando-a no sentido de permitir a análise de mercados *incompletos*, utilizando, para tanto, um modelo matemático de programação dinâmica. Entretanto, a principal limitação desta proposta é a arbitrariedade da taxa de desconto e a indeterminação, ao fim, do valor do projeto.

Uma terceira alternativa, desenvolvida a partir dos trabalhos de K. MacCardle, J. Smith e R. Nau (SMITH e NAU, 1995; SMITH e MacCARDLE, 1999), denominado, segundo Schneider (2008), abordagem integrada, se baseia na aplicação conjunta de

métodos da teoria de análise de decisões e da teoria de apreçamento de opções reais. Smith e Nau (1995) propõem que os riscos associados ao projeto devam ser classificados em riscos de mercado, para os quais pode ser aplicada a teoria de opções clássica; e riscos privados, não-sistemáticos, específicos do projeto em questão, para os quais são utilizadas técnicas de análise de decisão. O componente público dos fatores de risco corresponde a componentes para os quais existem réplicas no mercado, enquanto que os fatores de risco privados devem ser estimados em bases subjetivas ou, mais precisamente, segundo equivalentes certos baseados em funções de utilidade que medem aversão ao risco. Portanto, nesta variante da teoria, o mercado é considerado parcialmente completo.

Em suma, o método integrado formulado por Smith e Nau (1995) trata em separado os componentes dos fluxos de caixa sujeitos a riscos de mercado e a riscos privados. Os primeiros dependiam de estados do mercado e eram passíveis de *hedge* por *portfolios* de derivativos que replicam estes componentes de risco. Os riscos privados, por sua vez, são intrinsecamente ligados ao projeto e não podem, em princípio, ser replicados por *portfolios* disponíveis no mercado. Esta distinção tem a ver com aspectos de mercado completo e incompleto, respectivamente. Os componentes do fluxo de caixa sujeitos a riscos de mercado são avaliados usando as probabilidades neutras ao risco, as quais refletem a informação do mercado. Entretanto, os componentes vinculados a riscos privados são avaliados segundo preferências e crenças subjetivas, expressas na forma de funções utilidade. Neste caso, as probabilidades subjetivas são equivalentes certos.

No modelo integrado de Smith e Nau, utiliza-se, ainda, um processo recursivo regressivo (rolagem ou *roll-back*): *i*) calcula-se o valor presente líquido para todos os extremos da árvore binomial que modela em tempo discreto as incertezas de mercado do projeto; *ii*) em nós relativos a incertezas específicas do projeto, que representam riscos privados, utiliza-se probabilidades subjetivas calculadas a partir da função utilidade; *iii*) em nós relacionados a incertezas do mercado, utiliza-se probabilidades neutras ao risco que advém de informações do mercado.

O quarto método, nesta sequência, é o *Marketed Asset Disclaimer* (MAD), sistematizado por Copeland e Antikarov (2001). Segundo a proposta de Copeland e Antikarov, o valor do projeto, calculado desconsiderando flexibilidades gerenciais e, portanto, opções (e.g., via um método de fluxo de caixa descontado) pode ser tomado como o ativo subjacente sobre o qual as opções reais podem ser escritas e, portanto, a partir do qual pode-se

calcular o valor do projeto *com* opções. Em outros termos, o valor presente do projeto sem flexibilidades é o melhor estimador não-viesado do valor de mercado do projeto. Com esta proposição, a determinação do valor do projeto não requer a hipótese de que exista no mercado um ativo congênere ao projeto (COPELAND e ANTIKAROV, 2001, p. 219).

O segundo pressuposto do método de Copeland e Antikarov é um resultado devido a Paul Samuelson (1965): preços (ou fluxos de caixa) *adequadamente* antecipados flutuam randomicamente. Portanto, seja qual for o padrão dos retornos do projeto, suas flutuações seguem um caminho aleatório. É comum supor que as variações dos fluxos de caixa seguem uma distribuição lognormal. O Teorema de Samuelson implica, como explicam Copeland e Antikarov (2001, pp. 218–240), que as várias incertezas relativas aos fluxos de caixa – tais como flutuações dos preços, volumes de vendas ou custos variáveis – podem ser combinadas em um único parâmetro, a volatilidade descrita pelo modelo de processo estocástico. Por exemplo, no caso em que o processo estocástico descrevendo os fluxos de caixa é um movimento browniano geométrico ou um processo de Orstein-Uhlenbeck de reversão à média, a volatilidade pode ser calculada simulando-se, via Monte Carlo, as incertezas associadas a variáveis como preço e custo. Implementações computacionais desta metodologia foram desenvolvidas, por exemplo, em artigo de Brandão e colaboradores (2005).

No caso particular da análise apresentada nesta dissertação, utiliza-se o método de Copeland e Antikarov em função de sua fácil implementação, uma vez que as fases de pesquisa e desenvolvimento de fármacos podem ser modeladas como opções compostas (americanas, em geral). Determinar-se o valor deste tipo de opções usando-se métodos analíticos baseados no modelo de Black, Scholes e Merton, como é o caso da teoria clássica ou a abordagem de Dixit e Pindick, pode ser extremamente complexo. Por outro lado, os dados apresentados mais adiante sobre as probabilidades de transição de uma fase a outra quantificam os riscos não-sistêmicos do projeto, tornando dispensável modelar as funções utilidade como proposto na abordagem integrada de Smith e Nau (1995).

Em suma, o método proposto por Copeland e Antikarov (2001), segundo suas adaptações nos artigos de Charnes e Kellogg (2000) e Trang e Takezawa (2002), parece ser a abordagem ao mesmo tempo mais simples e mais efetiva para estimar-se o valor de projetos de pesquisa e desenvolvimento no setor farmacêutico. Cabe ressaltar que a apli-

cação deste método requer um conjunto de dados e parâmetros que, no presente estudo, são aqueles compilados e analisados por DiMasi e colaboradores (2002, 2003). No que segue, descreve-se pormenorizadamente este conjunto de dados.

Capítulo 3

Estudo Empírico: Revisão de Estimativa de Grabowski, Vernon e DiMasi

3.1 Introdução

A avaliação de projetos de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos requer estimativas dos custos das fases clínicas e do lançamento comercial. Além disso, são necessárias estimativas dos retornos esperados com a comercialização do composto desenvolvido. Os dados sobre custos são extraídos do artigo de DiMasi, Hansen e Grabowski (2003). Por outro lado, os dados sobre retornos são retirados dos artigos de DiMasi, Grabowski e Vernon (2002) e de Charnes e Kellogg (2000). A estrutura deste capítulo é, em suma, a seguinte: na Seção 3.2, são enumeradas várias referências básicas para o estudo dos custos de projetos de P&D de novos fármacos, entre as quais o artigo acima mencionado de DiMasi, Hansen e Grabowski (2003). Em sequência, a Seção 3.3 apresenta detalhadamente as estimativas de duração, probabilidades de passagem, custos médios e custos esperados das fases pré-clínica, clínicas e de revisão pela FDA. Estes dados, apresentados nas tabelas 3.1 e 3.2, têm por base uma amostra de 538 novas entidades químicas testadas em seres humanos no período entre 1983 e 1994 (DiMASI et al., 2003, p. 158). A Tabela 3.2 descreve os custos das fases pré-clínica e clínica por composto *testado* segundo DiMasi, Hansen e Grabowski (2003).

A Seção 3.4 apresenta os resultados de DiMasi, Grabowski e Vernon (2002) sobre retornos de projetos de P&D de novos fármacos baseados na análise de uma amostra de 118 novas entidades químicas introduzidas no mercado americano entre 1990 e 1994. O retorno médio destes compostos, resultante de um ciclo de comercialização estimado em 20 anos, é, segundo DiMasi e colaboradores, de US\$ 525 milhões após desconto de impostos a uma alíquota de 30%, ou seja, US\$ 801,8 milhões sem impostos.

Ainda na Seção 3.4, apresenta-se a conclusão de DiMasi, Grabowski e Vernon (2002, p. 20) de que o valor presente líquido *médio* de projetos de P&D é de US\$ 45 milhões. Para o cálculo deste valor, DiMasi e colaboradores confrontam os dados sobre retornos (DiMASI et al., 2002) com os dados sobre custos descritos anteriormente (DiMASI et al., 2003). Todavia, uma vez que os dados sobre custos referem-se a uma série histórica diferente do período em que foram analisados os retornos, DiMasi, Grabowski e Vernon utilizam uma interpolação linear para transplantar os dados sobre custos para o mesmo ano de referência que dos retornos (DiMASI et al., 2002, p. 14). Estes dados sobre custos, já devidamente modificados para o ano de referência de 1992, são apresentados na Tabela 3.3.

Os dados sobre custos e retornos das seções anteriores são apresentados na Seção 3.5 de modo a serem utilizados no cálculo do valor de projetos de P&D de novos fármacos *com* opções reais. Para tanto, os dados de DiMasi e colaboradores (2003) sobre custos são reapresentados esquematicamente na Tabela 3.4 de modo que o período entre o início da fase I e o fim da revisão pela FDA é descrito em intervalos de um ano. Esta reapresentação dos dados, que *não* altera o cálculo do VPL por DiMasi e colaboradores, é utilizada para definir-se as opções reais de abandono e lançamento durante o processo de P&D. A expressão matemática destas opções é também exibida nesta seção.

A árvore binomial básica, que define as flutuações dos retornos esperados sobre os quais são escritas as opções reais, depende de parâmetros como a volatilidade dos retornos e a taxa de juros livre de risco, ambos fixados na Seção 3.5 seguindo o artigo de Trang, Takezawa e Takezawa (2002).

O nó inicial da árvore binomial é dado pelo valor *esperado* dos retornos do projeto sem opções. Tal valor tem por base a média de US\$ 801,8 milhões obtida por DiMasi e colaboradores (2002). Entretanto, como apontado por DiMasi, Grabowski e Vernon (2002, p. 17), a distribuição de retornos é marcadamente assimétrica, com alguns fármacos atingindo picos de venda muito superiores ao da média. Estes desvios em relação à

média foram quantificados por Myers e Howe (1997) e Charles e Kellogg (2000). Portanto, para levar em conta os cinco cenários de retornos descritos por Myers e Howe (1997), calcula-se o valor esperado dos retornos tendo por base o valor de US\$ 801,8 milhões, o que resulta em aproximadamente US\$ 2.903,00 milhões.

A implantação destes dados e o cálculo final do valor das opções são, finalmente, efetuados no Capítulo 4.

3.2 Estimativa de Custos de Projetos de Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica

Desde a década de 1970, vários estudos tem sido publicados reunindo e analisando dados globais sobre os custos e rendimentos de projetos de pesquisa e desenvolvimento de fármacos. Estes painéis são intensamente citados tanto na literatura de Farmacoeconomia quanto em relatórios da indústria farmacêutica ou de órgãos públicos reguladores. Dentre estes estudos, cabe ressaltar os seguintes:

- em 1979, Ronald Hansen (1979) analisa dados referentes a 67 novas entidades químicas (NEQs) descobertas ou desenvolvidas por quatorze empresas farmacêuticas americanas, cujos testes clínicos foram iniciados no período entre 1963 e 1975;
- em 1991, Di Masi e colaboradores (1991) reuniram dados sobre 93 NEQs descobertas ou desenvolvidas por 12 companhias farmacêuticas americanas e testadas em seres humanos entre os anos de 1970 e 1982;
- em paralelo, Grabowski e Vernon (1990) publicaram em 1990 uma análise dos custos *agregados* de novas entidades químicas lançadas no mercado nos anos 1970;
- em 1993, os dados e análises destas referências e de outras similares foram compiladas em um extenso relatório do Office of Technology Assessment, organismo vinculado ao Congresso dos Estados Unidos da América, cujo acervo de relatórios e publicações é consevado, desde seu fechamento em 1995, pela Universidade de Princeton (OTA, 1993);

- finalmente, o estudo de DiMasi, Hansen e Grabowski publicado em 2003 analisa dados relativos a 538 compostos descobertos ou desenvolvidos por um conjunto de empresas que correspondiam à época dos dados a 42% dos investimentos em P&D da indústria farmacêutica americana. Os compostos da amostra foram testados em seres humanos entre os anos de 1983 e 1994;
- as estimativas e conclusões do artigo de DiMasi e colaboradores (2003) foram corroborados em estudo posterior de C. Adams e V. Brantner (2006) baseado em estatísticas relativas a 3.181 NEQs obtidos da base de dados Pharmaprojects. Adams e Brantner analisam separadamente estatísticas sobre grupos terapêuticos diferentes.

Os artigos de Hansen (1979) e DiMasi e colaboradores (1991) utilizam dados obtidos da própria indústria farmacêutica por meio do Tufts University Center for the Study of Drug Development (CSDD). As amostras estudadas incluem tanto compostos que lograram aprovação quanto outros que foram reprovados em alguma fase de testes ou avaliação pela FDA.

O primeiro estudo de J. DiMasi, R. Hansen e H. Grabowski (1991) foi extensivamente utilizado em relatórios tais como o da organização Office of Technology Assessment (OTA) então vinculado ao Congresso dos Estados Unidos da América e no documento oficial do Congressional Budget Office (CBO), bem como por vários analistas, pesquisadores, indústrias e organizações públicas para lastrear empiricamente debates sobre os efeitos das atividades de pesquisa e desenvolvimento sobre os custos financeiros do sistema de atenção à saúde ou como fundamento estatístico para discussões sobre a legislação referente a indústria farmacêutica.

Do mesmo modo, o estudo posterior elaborado por DiMasi, Hansen e Grabowski (2003) é a referência fundamental de muitos estudos e relatórios sobre os custos dos projetos de inovação relacionadas ao lançamento de novas entidades químicas no mercado. Por exemplo, cabe mencionar documentos oficiais da Pharmaceutical Manufacturers Association (PhRMA) e do Pharmaprojects.

Conforme DiMasi e colaboradores (2003), os estudos anteriores ao trabalho de R. Hansen (1979) foram baseados quer em estudos de caso de drogas específicas quer em dados agregados. Em contraste, os estudos de R. Hansen (1979) e Di Masi e colaboradores (1991 e 2003) propuseram estimativas de custo baseadas em dados sobre

amostras representativas de novos compostos, fornecidos por firmas envolvidas em sua elaboração.

Os relatórios anuais da PhRMA indicam crescimento contínuo dos custos de pesquisa e desenvolvimento, mesmo descontada a inflação. No relatório anual publicado em 2011, a estimativa de custos de pesquisa e desenvolvimento apontada pela PhRMA é de US\$ 1,3 bilhão por composto aprovado, aumentando consideravelmente o patamar de US\$ 802 milhões encontrado por DiMasi, Hansen e Grabowski em 2003.

3.3 Estimativas de Custos de P&D por DiMasi, Hansen e Grabowski

No que segue, todos os dados são extraídos dos artigos de DiMasi e colaboradores (DiMASI et al., 2003) e (DiMASI et al., 2002). Em particular, tendo em conta a amostra analisada nestes artigos, afirma-se que o tempo médio decorrido entre o início dos testes clínicos e a decisão final sobre lançamento do composto no mercado é de 90,3 meses. Este período é dividido da seguinte forma: a fase I de testes clínicos dura, em média, 21,6 meses; a fase II de testes clínicos dura, em média, 25,7 meses; a fase III de testes clínicos, por sua vez, tem duração média de 30,5 meses; entre o fim da fase III e a submissão do formulário NDA ou BLA a agência reguladora FDA decorrem 3,3 meses, em média; por fim, o prazo médio entre a submissão a FDA e, em caso de sucesso, o lançamento comercial do fármaco, é de 18,2 meses. Cabe destacar que as fases I e II se sobrepõem em um período médio de 9,3 meses: mais precisamente, a fase II é, em média, iniciada 12,3 após o início da fase I e termina 38,0 meses após o início da fase II. Além disso, constata-se um intervalo de 0,3 mês entre o fim da fase II e o início da fase III. Estes dados são resumidos na Tabela 3.1 (DiMASI et al., 2003, p. 164).

As probabilidades condicionais de sucesso na passagem de uma fase a outra foram também quantificadas por DiMasi e colaboradores (2003) como médias da amostra estudada: a probabilidade de ingresso na fase I tem o valor de referência de 100%; de ingresso na fase II, de 71% dos que entram na fase I; ao passo que o ingresso na fase III é um evento com probabilidade de 31,4% daqueles compostos que entram na fase II (DiMASI et al., 2003, p. 162). Por fim, estima-se a chance de aprovação da proposta pela FDA e a subsequente comercialização em torno de 21,5% dos compostos que en-

Fase	Fase I	Fase II	Fase III	Revisão pela FDA
Início (meses)	0,0	12,3	38,3	72,1
Duração (meses)	21,6	25,7	30,5	18,2
Fim (meses)	21,6	38,0	68,8	90,3
Probabilidade de passagem de fase (%)	1	0,71	0,314	0,96
Custo médio capitalizado (MUSD)	30,5	41,6	119,2	-
Custo esperado capitalizado (MUSD)	30,5	29,5	37,4	-

Tabela 3.1: FASES DA P&D DE FÁRMACOS - DURAÇÃO MÉDIA, PROBABILIDADES DE PASSAGEM E CUSTOS *apud* DI MASI ET AL. (2003)

traram na fase I, o que corresponde a 96% daqueles aprovados na fase III (DiMASI et al., 2003, p. 165). Estes dados são agrupados na Tabela 3.1.

Os custos de cada fase do processo de pesquisa e desenvolvimento são apresentados em médias, medianas e valores esperados, estes últimos calculados de acordo com as probabilidades de sucesso em cada fase, conforme a Tabela 3.1 (DiMASI et al., 2003, p. 165). Estes valores são expressos em milhões de dólares americanos com valor de referência no ano 2000. Além disso, são capitalizados a uma taxa ajustada ao risco de 11% ao ano.

Além dos custos das fases I, II e III de testes clínicos em humanos, registra-se um custo capitalizado esperado de US\$ 3 milhões de testes em animais transcorridos ao longo das três fases. Para efeito da análise desenvolvida nesta dissertação, estes custos foram distribuídos igualmente nas três fases, o que resultou, deste modo, em custos capitalizados esperados de 31,5, 30,5 e 38,4 milhões de dólares americanos (2000), respectivamente, das fases I, II e III. Em termos proporcionais, as fases I, II e III têm custos capitalizados esperados, respectivamente, correspondentes a 31,37%, 30,38% e 38,25% do custo capitalizado esperado total das três fases clínicas.

Dada a razão de 21,5% de compostos aprovados para comercialização, calcula-se o custo capitalizado esperado total por composto *aprovado* como sendo de US\$ 467 milhões, o que corresponde ao resultado da divisão $\frac{100,4}{21,5} \times 100$. Este valor corresponde a atualização do custo total de US\$ 282 milhões, por droga aprovada, à época do desembolso (*out-of-pocket*). A Tabela 3.1 descreve o custo de cada fase por composto aprovado.

Os custos anteriores às fases clínicas, que agregam tanto os custos de descoberta e investigação do composto quanto da fase de testes pré-clínicos são estimados por Di-

Masi e colaboradores em 30% do total dos custos totais da pesquisa e desenvolvimento (DiMASI et al., 2003, p. 166). Uma vez que $\frac{3}{7} \times 282 = 121$, estima-se os custos capitalizados das etapas de descoberta e pré-clínica em US\$ 121 milhões à época do desembolso por composto *aprovado* (atualizados para US\$ 335 milhões à época do lançamento), ou seja, US\$ 72,02 milhões por composto *testado*. Além disso, DiMasi, Hansen e Grabowski (2003, p. 166) estimam em 52,0 meses o tempo médio entre a descoberta do composto e o início dos testes clínicos em seres humanos.

Somando-se os custos capitalizados das fases pré-clínica e clínica, DiMasi, Hansen e Grabowski estimam o custo capitalizado total por composto aprovado em US\$ 802 milhões, ou seja, a soma $467 + 335$. Uma vez que este valor corresponde a US\$ 403 milhões à época dos desembolsos em cada fase, estima-se que cerca de 50% do custo capitalizado refletem apenas custos de tempo, visto que $\frac{403}{802} \sim 0,50$. O custo total das fases pré-clínica e clínica por composto *testado* é igual a US\$ 172,42 milhões, soma dos valores US\$ 72,02 milhões da fase pré-clínica e de descoberta e US\$ 100,4 milhões das fases clínicas.

A análise de custos de DiMasi e colaboradores (2003) inclui comparação com estudos prévios de Hansen (1979) e DiMasi, Hansen, Grabowski e Lasagna (1991), os quais estimaram o custo total por droga aprovada em US\$ 138 milhões e US\$ 318 milhões, respectivamente. Por fim, os autores investigam a robustez de seus achados empíricos, analisando a sensibilidade dos resultados a parâmetros tais como as probabilidades de sucesso nas fases e a taxa de desconto ajustada ao risco.

Um outro dado importante, obtido pela análise da amostra, é o custo capitalizado das etapas de pesquisa e desenvolvimento realizadas após o lançamento do composto no mercado. Tais custos estão relacionados ao desenvolvimento de variantes do produto, a investigação de novas aplicações médicas, análise de efeitos colaterais e demais aperfeiçoamentos (fase IV). A estimativa apresentada é de que estes custos pós-lançamento, se capitalizados, correspondem a 10,6% do custo total da pesquisa e desenvolvimento por droga aprovada. Portanto, os custos capitalizados pós-lançamento comercial são estimados em US\$ 95 milhões, ou seja, a razão $\frac{10,6}{100-10,6} \times 802$. Este valor corresponde a US\$ 20,44 milhões por composto *testado*, ou seja, a fração de $\frac{10,6}{89,4}$ de US\$ 172,42.

Concluí-se, portanto, que o custo total de *todas* as etapas de pesquisa e desenvolvimento é de US\$ 897 milhões por composto aprovado. Esta estimativa foi corroborada em estudos posteriores, a exemplo do artigo de Adams e Brantner (2006). Os valores

descritos acima estão expostos na Tabela 3.2. Para utilização posterior, é útil explicitar a porcentagem dos custos totais representada por cada uma das fases anteriores ao lançamento. Estas porcentagens estão também exibidas na Tabela 3.2. Em sua elaboração, os custos pós-lançamento não são levados em conta.

Fase/Custos	Pré-Clínica	Fase I	Fase II	Fase III	Total	Pós-Aprovação
Custo capitalizado	72,02	31,5	30,5	38,4	172,42	20,44
Porcentagem (%)	41,77	18,27	17,69	22,27	100	-

Tabela 3.2: CUSTOS TOTAIS POR COMPOSTO TESTADO *apud* DI MASI ET AL. (2003)

3.4 Estimativas de Retornos Esperados por DiMasi, Vernon e Grabowski

O apreçamento de opções reais sobre projetos de pesquisa e desenvolvimento de fármacos requer estimativas dos fluxos de caixa gerados pela eventual comercialização destes compostos. Para tanto, torna-se indispensável um estudo da cadeia de receitas produzidas após o lançamento comercial de um dado composto. A exemplo do que ocorre com a análise dos custos de pesquisa e desenvolvimento, alguns artigos apresentam estimativas de receitas de vendas de fármacos comercializados a partir do estudo estatístico de amostras. A este propósito, algumas das principais referências são o relatório da OTA (1993) e artigo de Grabowski, Vernon e DiMasi (2002), os quais, além de apresentarem apanhado histórico de contribuições anteriores (GRABOWSKI e VERNON, 1990; GRABOWSKI e VERNON, 1994; MYERS e HOWE, 1997; OTA, 1993), dispõem e analisam novos dados, obtidos da própria indústria farmacêutica.

Incidentalmente, serão também utilizados neste texto dados de instituições tais como Pharmaceutical Manufacturers Association (PhRMA), Pharmaprojects e IMS Health.

DiMasi, Vernon e Grabowski (2002) estudam dados obtidos diretamente da indústria farmacêutica sobre uma amostra de 118 novas entidades químicas introduzidas no mercado norteamericano entre 1990 e 1994. Convém lembrar que estes autores fixam em 11% o custo de capital real, ou seja, a taxa de desconto ajustada ao risco, baseando-se, para tanto, nos estudos de Myers e Shyum-Sunder (1996), OTA (1993), Myers e Howe (1997) e DiMasi, Hansen e Grabowski (2003).

O objetivo principal do artigo de DiMasi e colaboradores (2002) é estimar o valor presente líquido das receitas obtidas com as vendas globais de um fármaco comercializado representativo. Agrupando-se os dados de vendas globais de 66 novas entidades químicas (NECs) no período de 1990 a 2000, determina-se perfis de vendas bastante próximos daqueles observados em estudos anteriores (DiMASI et al., 2002, p. 16). Dado que o ciclo de vida de um fármaco, desde seu lançamento comercial, é de, segundo DiMasi, Grabowski e Vernon (2002, p. 16), cerca de 20 anos, os dados analisados foram complementados com projeções de vendas futuras. Constata-se que a expiração da patente ocorre por volta do duodécimo ano após o lançamento comercial (DiMASI et al., 2002, p. 16). Após a expiração da patente, registra-se, como esperado, declínio do volume de vendas, continuamente até o fim do ciclo de vida e eventual retirada do mercado. Observa-se, ainda que as vendas são estáveis alguns anos após o lançamento, permanecendo em um patamar máximo até a expiração da patente. Os anos iniciais após o lançamento são caracterizados, via de regra, por baixos volumes de vendas e por retornos negativos. Estas configurações estão ilustradas no artigo de DiMasi e colaboradores (2002, p. 20, Fig. 5).

Uma outra característica do perfil de vendas de fármacos é sua distribuição entre os 20% mais vendidos, em contraste com a média: os picos de venda para as drogas entre as 20% mais vendidas são até cinco vezes maiores que os registrados para um fármaco representativo da média (DiMASI et al., 2002, p. 17), conforme se deduz de gráficos apresentados por DiMasi, Grabowski e Vernon (2002, p. 17, Fig. 2).

Uma das principais dificuldades na elaboração do estudo de DiMasi e colaboradores é a determinação das receitas *líquidas*, dada a necessidade de estabelecer-se criteriosamente as taxas de dedução de impostos, assim como os custos de produção, distribuição, promoção e publicidade. Inicialmente, os autores determinam uma margem de contribuição média como sendo de 42% no primeiro ano de comercialização, com crescimento de 0,3% por ano, o que significa uma margem de contribuição média (pelo período de 20 anos) de 45%. Entretanto, pondera-se que os custos de comercialização são distribuídos assimetricamente ao longo do ciclo de vida do produto (DiMASI et al., 2002, pp. 18 e 19).

A taxa efetiva de impostos sobre as vendas é, por sua vez, estimada por DiMasi e colaboradores em 30%. Estes dois parâmetros, margem de contribuição e taxa de impostos, permitem calcular o valor total das receitas líquidas, atualizadas para a data

de lançamento comercial a taxa de capital de 11%. Para a amostra em questão, este valor médio é de US\$ 525 milhões.

A fim de determinar-se o valor presente líquido e a taxa interna de retorno resultantes do projeto de pesquisa e desenvolvimento e da subsequente comercialização de um fármaco representativo, é também necessário estimar-se os custos anteriores ao lançamento. Os dados sobre custos de pesquisa e desenvolvimento detalhados acima não são relativos ao mesmo período dos dados sobre receitas de vendas. Mais precisamente, o ano médio na amostra sobre receitas é 1992, ao passo que os dados sobre custos são centrados nos anos de 1984 e 1997 (DiMASI et al., 2002, p. 14). Portanto, DiMasi e colaboradores interpolam linearmente os dados sobre custos centrados em 1984 e 1997 segundo a seguinte razão linear

$$\text{Custos}_{1992} = \frac{5}{13}\text{Custos}_{1984} + \frac{8}{13}\text{Custos}_{1997}.$$

Os dados centrados em 1984, referentes ao estudo de DiMasi e colaboradores de 1991 (DiMASI et al., 1991) podem ser resumidos do seguinte modo: custo capitalizado total do processo de pesquisa e desenvolvimento - desde a descoberta ou síntese ao lançamento comercial - de US\$ 318 milhões. Por outro lado, os dados centrados em 1992 são extraídos do estudo de DiMasi, Hansen e Grabowski descrito acima (DiMASI et al., 2003). Inserindo estes dados na relação linear acima, deduz-se que o custo capitalizado total de pesquisa e desenvolvimento, no ano base de 1992, é de US\$ 613 milhões por composto *aprovado*. Isto equivale a US\$ 131,8 milhões por composto *testado*, supondo-se que seja mantida a mesma porcentagem de sucesso global das fases clínicas, isto é, 21,5%. Segundo a razão de $\frac{10,6}{89,4}$ sobre os custos pré-lançamento, infere-se que o custo total com expansão do projeto após lançamento é de cerca de US\$ 73 milhões por composto *aprovado* (Di Masi et al., 2002, p. 14). Mais uma vez, este valor equivale a US\$ 15,63 milhões por composto *testado*, ou seja, a $\frac{10,6}{89,4}$ de US\$ 131,8 milhões.

Aplicando-se a taxa efetiva de impostos de 30% ao valor total de US\$ 686 milhões, obtém-se o valor descontado de US\$ 480 milhões. Com isto, o valor presente líquido, calculado por DiMasi, Vernon e Grabowski, é igual a US\$ 45 milhões, ou seja, ao valor da diferença 525 – 480.

Variando-se parâmetros como margem de contribuição, taxa de declínio de vendas após expiração da patente e taxa de custo de capital, os autores realizam uma análise

de sensibilidade, a qual revela que o valor presente líquido pode flutuar desde US\$ 120 milhões a um valor negativo de US\$ 31 milhões, o que, certamente, indica a volatilidade dos fluxos de caixa (DiMASI et al., 2002, p. 21). Com taxas de impostos de 25% e 35%, o valor das receitas líquidas passa a ser, respectivamente, de US\$ 571,3 milhões e US\$ 479,2. Interpolando entre estes dois valores, concluí-se que o valor das receitas *sem* impostos é de US\$ 801,8 milhões, capitalizados para a época do lançamento.

3.5 Avaliação de Projetos de P&D de Fármacos via Teoria de Opções Reais

Os dados apresentados nas seções 3.3 e 3.4 permitiram determinar parâmetros para avaliação de projetos de pesquisa e desenvolvimento na indústria farmacêutica. Mais precisamente, supõe-se doravante que estes dados possam descrever os fluxos de caixa, etapas, cronograma e probabilidades de transição entre etapas de projeto *representativo* de desenvolvimento de um fármaco. Pretende-se, com isto, expor em detalhes um método para a avaliação de flexibilidades gerenciais ao longo da execução de um tal projeto. O método em questão pode ser aplicado com relativa facilidade a conjuntos similares de dados que sejam provenientes de um projeto concreto específico.

No que segue, aplica-se o método de Copeland e Antikarov, baseado em árvores binomiais, para o cálculo do valor de opções reais associadas ao projeto. Mais precisamente, este método é implementado segundo a abordagem descrita nos artigos de Trang e Takezawa (2002), Kellogg e Charnes (2000) ou Lamothe e Mendez (2006). Sucintamente, trata-se de, fixada a volatilidade dos retornos esperados, montar a árvore binomial com os possíveis cenários de retornos antecipados para o período de pesquisa e desenvolvimento. Em seguida, considerando-se os custos de cada fase do processo de P&D, bem como as probabilidades de êxito na passagem de uma a outra, escreve-se opções sobre estes retornos, referentes a decisões de abandono e lançamento. O valor das opções é calculado em cada nó da árvore binomial por um processo de rolagem que é descrito mais adiante. O valor final das opcionalidades altera o valor presente líquido do projeto.

De modo a fixar os intervalos temporais entre os nós da árvore binomial em um ano, aproxima-se o período de 90,3 meses determinado empiricamente por DiMasi e

colaboradores (2003) como sendo de 8,0 anos. Nesta aproximação, a fase I passa a ter duração de 2,0 anos; a fase II tem início no fim do primeiro ano após o início da fase I e tem duração de 2,0 anos, sendo encerrada no fim do terceiro ano após o início da fase I; o início da fase III passa a coincidir com o fim da fase II e sua duração é estimada como sendo de 3,0 anos. O fim da fase III coincide com a submissão da NDA a FDA. O prazo entre o depósito da NDA e a eventual aprovação e lançamento no mercado é aproximado como sendo de 2,0 anos. Estas durações aproximadas podem ser visualizadas no diagrama abaixo (DiMASI et al., 2003, p. 164).

Para efeito da análise descrita nesta dissertação, supôs-se que a distribuição dos custos ao longo das diversas fases de pesquisa e desenvolvimento, referentes aos dados centrados em 1992, segue os mesmos percentuais dos dados correspondentes ao estudo centrado em 1997, explicitados na Tabela 3.2. Os dados resultantes estão dispostos na Tabela 3.3.

Fase/Custos	Pré-Clínica	Fase I	Fase II	Fase III	Total
Custo capitalizado	55,05	24,08	23,31	29,35	131,8
Porcentagem (%)	41,77	18,27	17,69	22,27	100

Tabela 3.3: CUSTOS TOTAIS POR COMPOSTO TESTADO *apud* DI MASI ET AL. (2002)

Distribuindo-se os custos de pesquisa e desenvolvimento - relativos ao conjunto das fases de descoberta, testes pré-clínicos, testes clínicos e pós-aprovação - ao longo do prazo aproximado do oito anos descrito acima como aproximação do prazo médio de 90,3 meses, obtemos o seguinte esquema temporal: o início da fase I, que coincide com o encerramento da etapa de descoberta/síntese e testes pré-clínicos, é marcada como o instante 0; decorrido um ano, no instante 1, se inicia a fase II; a fase II continua ao longo do segundo ano, ao fim do qual termina a fase I, marcando o instante 2; decorrido o terceiro ano, a fase II termina no instante 3, quando também inicia a fase III; esta última fase clínica continua ao longo do quarto, quinto e sexto anos; os fins do quarto e quinto anos são rotulados como instantes 4 e 5, respectivamente; a fase III termina ao fim do sexto ano, que representamos como o instante 6; neste instante, é submetida a NDA a FDA; a análise da proposta continua ao longo do sétimo e oitavo anos, cujos finais, correspondem, respectivamente, aos instantes 7 e 8.

Dado este esquema cronológico simplificado, os custos de cada fase são, então, distribuídos igualmente ao longo de sua duração. Por exemplo, o custo total descontado

de impostos da fase III, estimado em 95,52 milhões de dólares americanos, é dividido igualmente entre o quarto, quinto e sexto anos do projeto, o que atribuí a cada um destes períodos de um ano um custo de 31,84 milhões de dólares americanos.

Em seguida, estes custos por ano são atualizados a taxa de desconto WACC de 11% para os respectivos instantes de desembolso (mesma taxa de desconto utilizada em todos os passos anteriores para mover os valores de um instante para outro). Uma vez que os custos em cada instante são os preços de exercício (*strikes*) das opções reais a serem escritas, devem ser descontados para o instante a taxa de juros livre de risco, que é fixada em 6% (LAMOTHE e MENDEZ, 2006, p. 18).

Instante (i)	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Custos	12,04	23,69	11,65	9,78	9,78	9,78	0	0	15,63
Custos capitalizados (X_i)	5,22	10,76	5,54	4,87	5,10	5,34	0	0	9,81
Probabilidade de sucesso (α_i)	1	0,71	1	0,314	1	1	0,98	1	0,98

Tabela 3.4: CUSTOS TOTAIS POR COMPOSTO EM DESENVOLVIMENTO

O custo referente ao instante 1 corresponde a metade do custo da fase I, ou seja, US\$ 12,04 milhões, somado a metade do custo da fase II, ou seja, US\$ 11,65. O valor correspondente ao instante 8 diz respeito aos custos pós-lançamento, segundo a estimativa apresentada acima. Por fim, não foram associados custos aos instantes 6 e 7, por corresponderem ao período de revisão dos testes pela FDA. Esta hipótese é algo simplificadora, visto que incidem sobre este período custos de oportunidade de capital, mesmo que as atividades concretas de pesquisa e desenvolvimento estejam suspensas. Os valores foram capitalizados para o instante 0 a taxa de desconto de 11% ao ano.

As probabilidades de sucesso têm a seguinte interpretação: no instante 0, significa que o projeto em questão ingressou na fase I; no instante 1, que tem 71% de chances de ingressar na fase II, tendo ingressado na fase I; no instante 3, que tem 31,4% de chances de entrar na fase III, tendo ingressado na fase II. Uma vez que, segundo DiMasi, Hansen e Grabowski (2003, p. 165), um composto que ingressa na fase I tem 21,5% de chances de ser aprovado para comercialização, resulta que a probabilidade de, havendo entrado na fase III, ser aprovado, é de 96%. Portanto, para efeito da análise a ser efetuada, atribuiu-se probabilidades de sucesso de 98% aos instantes 6 e 8, visto que $(0,96)^{\frac{1}{2}} \sim 0,98$. Cabe observar que, aos instantes 2, 4, 5 e 7, foram atribuídas probabilidades iguais a 1. A razão disto é que tais instantes significam, respectivamente, que o composto

permanece em testes da fase I e da fase II, que o composto permanece em testes da fase III e, por fim, que o composto permanece no estágio de revisão pela FDA. Portanto, tais períodos transcorrem com certeza uma vez que os compostos tenham ingressado, respectivamente, nas fases I, II, III e na revisão pela FDA. Por outro lado, tal distribuição de probabilidades *não* altera a distribuição acumulada de probabilidades encontrada por DiMasi, Hansen e Grabowski (2003).

Conforme visto acima, o valor total das receitas líquidas obtidas com as vendas de um composto comercializado representativo, quando atualizadas para a data do lançamento comercial a uma taxa de custo de capital de 11% é de US\$ 525 milhões (DiMASI et al., 2002), o que equivale a US\$ 801,8 milhões desconsiderando impostos. Este último valor, descontado a esta mesma taxa para o início da fase I, resulta em US\$ 348 milhões.

Entretanto, a estimativa de receitas líquidas em US\$ 801,8 milhões atualizados para o instante do lançamento correspondem a um caso base que corresponde ao desempenho *médio* de vendas. Por este motivo, cabe analisar a distribuição de vendas de fármacos com diferentes desempenhos e em diversas séries temporais. Usualmente, fármacos comercializados são classificados em cinco estratos: *breakthrough*, acima da média, médio, abaixo da média e *dog* (MYERS e HOWE, 1997 *apud* KELLOGG, CHARNES e DEMIRER, 1999). Os retornos respectivos destes cinco estratos estão na seguinte proporção com respeito a média: 20, 10, 1, 0,11 e 0,10. As probabilidades de que um dado composto, ao ser comercializado, pertença a estes estratos são, respectivamente, estimadas em 10%, 10 %, 60%, 10% e 10% (KELLOGG, CHARNES e DEMIRER, 1999). Portanto, considerando o caso base de US\$ 801,8 milhões como o perfil médio, o valor esperado dos retornos de um composto a ser comercializado é estimado em US\$ 2.903,32 milhões (sem impostos e atualizados à época do lançamento a taxa de 11%). Este valor esperado, se capitalizado para o início dos testes clínicos a mesma taxa de desconto, resulta em US\$ 1.259,83 milhões.

Segundo a terminologia corrente, as opções reais associadas ao projeto são escritas sobre um ativo subjacente, cujo valor denotamos por S . A exemplo dos artigos de Trang e Takezawa (2002), Kellogg e Charnes (2000) e Mascareñas (2005), a variável estocástica S representa, no que segue, o valor presente das receitas líquidas originadas da comercialização do composto. Portanto, no instante 0, tem-se, conforme visto anteriormente, $S = 1.259,83$ milhões.

Supõe-se que as flutuações do valor deste ativo subjacente devem obedecer, em tempo contínuo, ao processo estocástico conhecido como movimento browniano geométrico, cuja versão discreta é modelada por um processo binomial. De acordo com o modelo binomial (COX, ROSS e RUBINSTEIN, 1979), a volatilidade σ do valor presente líquido S é o parâmetro a partir do qual são determinadas os fatores multiplicativos u e d que modelam os dois estados da natureza, bem como as probabilidades de ocorrência de cada um destes, denotadas, respectivamente, por p e q . De fato, p e q são dadas em termos de σ pelas seguintes fórmulas deduzidas por Cox, Ross e Rubinstein (1979)

$$p = \frac{e^{r\Delta t} - d}{u - d} \quad \text{e} \quad q = \frac{u - e^{r\Delta t}}{u - d}, \quad (3.1)$$

onde

$$u = e^{\sigma\sqrt{\Delta t}} \quad \text{e} \quad d = e^{-\sigma\sqrt{\Delta t}}. \quad (3.2)$$

Estas probabilidades dizem respeito às flutuações dos fluxos de caixa do projeto provenientes de riscos de mercado, os quais influenciam diretamente as vendas do produto ou seus custos operacionais. Seguindo artigo de Kellogg e Charnes (2000), Trang e Takezawa (2002) introduzem, na construção da árvore binomial, probabilidades de sucesso que dizem respeito aos riscos privados do projeto, a exemplo do êxito dos testes pré-clínicos e clínicos das fases de desenvolvimento. A partir do nó relativo ao evento que produz um risco privado específico, os valores são reduzidos por um fator igual a probabilidade de sucesso.

De acordo com o esquema cronológico descrito acima, convém fixar-se $\Delta t = 1$, ou seja, considerar intervalos de tempo de 1 ano. Construída a árvore binomial, são, então, definidas opções reais de lançamento, de crescimento (expansão) e de abandono, descritas como opções compostas. Por exemplo, no último ano do projeto, a decisão gerencial sobre o lançamento comercial do medicamento é vista como uma opção real de lançamento. Esta opção de lançamento é definida como

$$V_{n,k} = \max[Su^{n-k}d^k - X_n, W_{n,k}], \quad (3.3)$$

onde $n = 8$ (número de anos), o número $k \in \{0, 1, \dots, 2^8\}$ indica a posição do nó no ramo final da árvore e X_n é o custo do lançamento. Segundo a discussão prévia, estima-se $X_n = 9,81$ (v. Tabela 3.4). A variável $W_{n,k}$ é o valor de salvamento (*salvage*

value) do projeto à época da decisão sobre o lançamento comercial. Para efeito de análise, fixou-se este valor em 1% do ativo subjacente no nó correspondente, ou seja, $W_{n,k} = \frac{1}{100} S u^{n-k} d^k$.

As opções de abandono são definidas nos nós que modelam decisões relativas aos riscos privados que ocorrem nas fases de desenvolvimento do projeto. Denotando por r a taxa de juros livre de risco, segue que uma expressão matemática para a opção de abandono referente ao nó (j, k) da árvore é dada por

$$V_{j,k} = \max[\alpha_{j+1}(pV_{j+1,k} + (1-p)V_{j+1,k+1})/(1+r) - X_j, W_{j,k}], \quad (3.4)$$

onde $0 \leq j \leq 7$ e $0 \leq k \leq 2^j$. Nesta expressão, α_{j+1} denota a probabilidade de passagem do instante j para o instante $j+1$, conforme a Tabela 3.4. A variável X_j corresponde aos custos de pesquisa e desenvolvimento que incorrem no ano j da execução do projeto, também segundo a Tabela 3.4. Por fim, o valor de salvamento $W_{j,k}$ é fixado, em cada etapa, como igual a 1% do valor correspondente do ativo subjacente, isto é, $W_{j,k} = \frac{1}{100} S_{j,k}$.

Adotando-se, a exemplo de Trang e Tazekawa (2002), uma volatilidade implícita constante igual a $\sigma = 35\%$, calcula-se $u = e^{0,35} = 1,42$ e $d = e^{-0,35} = 0,70$. Cabe apontar que valores de volatilidade entre 30% e 40% são usualmente empregados no setor farmacêutico (TRANG, TAKEZAWA, TAKEZAWA, 2002, p. 396). Todavia, é possível efetuar análise de sensibilidade das conclusões com respeito a escolha deste parâmetro. Cabe salientar que a volatilidade pode ser calculada modelando-se incertezas sobre preço, volume de vendas ou custos variáveis via simulação de Monte Carlo (COPELAND e ANTIKAROV, 2001).

Capítulo 4

Determinação do Valor das Opções Reais e Conclusões

4.1 Introdução

O propósito deste capítulo é o cálculo do valor das opções reais de abandono e lançamento definidas no Capítulo 3. Dados os parâmetros u , d , p e q , calculados a partir da volatilidade σ e da taxa de juros livre de risco r , monta-se a árvore binomial cujos nós descrevem os possíveis valores do retorno esperado do projeto, em cada um dos oito instantes do processo de P&D e em cada um dos diferentes cenários nestes instantes. O nó inicial desta primeira árvore é o valor base do retorno, calculado no Capítulo 3 como US\$ 1.259,83 milhões. Uma vez montada esta árvore inicial, introduzimos em cada instante, a partir do último (ano 8), os custos de cada etapa. Calcula-se, então, o *payoff* das opções, ou seja, o valor máximo entre a diferença entre retornos esperados e custos e o valor de salvamento - fixado em 1% do retorno.

Os valores das opções em cada um dos cenários podem ser interpretados em termos de decisões gerenciais. Constatamos, portanto, que apenas em um dos cenários no último instante, a opção de lançamento não é exercida. Em todos os cenários dos demais instantes anteriores ao lançamento, as opções de abandono não são exercidas.

Entretanto, a mera existência das opções reais, ou seja, a consideração de que decisões gerenciais podem ser tomadas ao longo do projeto, responde por um considerável acréscimo de valor do projeto, calculado, desta vez com as opções reais, em US\$ 30,45

milhões, o que resulta em um aumento percentual de aproximadamente 56% em relação ao VPL sem opções calculado por DiMasi, Grabowski e Vernon (2002).

Por fim, efetua-se uma análise de sensibilidade do valor do projeto com opções reais com respeito a alterações nos parâmetros de volatilidade e taxa de juros livre de risco.

4.2 Determinação do Valor do Projeto de P&D de Novos Fármaco com Opções Reais

Fixado o valor inicial $S = 1.259,83$ milhões para o valor presente dos retornos esperados do projeto, a árvore binomial com multiplicadores de subida e descida dados, respectivamente, por $u = 1,42$ e $d = 0,70$ e probabilidades respectivas $p = 0,49$ e $q = 0,51$ permite determinar os valores de S ao longo dos instantes de 1 a 8 expostos no Apêndice.

Estes valores são atualizados para o instante 0 utilizando-se a taxa de juros livre de risco, fixada como $r = 6\%$. O *payoff* da opção de lançamento no instante 8 é calculado como o máximo entre: *a*) a diferença do valor presente dos fluxos de caixa e o custo para lançamento; e *b*) o valor de salvamento do projeto, fixado em 0,01 do valor presente do fluxo de caixa.

De acordo com a planilha de cálculos, a distribuição de possíveis retornos esperados no instante 8, ou seja, nos nós terminais da árvore, é a seguinte:

Su^8	Su^7d	Su^6d^2	Su^5d^3	Su^4d^4	Su^3d^5	Su^2d^6	Sud^7	Sd^8
2.542,87	1.262,75	627,06	311,39	154,63	76,79	38,13	18,94	9,40

Entretanto, o custo de lançamento é fixado como $X_8 = 9,81$. Portanto, o valor da opção de lançamento, em cada um destes cenários, é dado pela tabela

$V_{8,0}$	$V_{8,1}$	$V_{8,2}$	$V_{8,3}$	$V_{8,4}$	$V_{8,5}$	$V_{8,6}$	$V_{8,7}$	$V_{8,8}$
2.533,06	1.252,94	617,26	301,58	144,82	66,98	28,32	9,13	0,09

Por exemplo, tem-se $V_{8,0} = Su^8 - X_8 = 2.542,87 - 9,81 = 2.533,06$, visto que este valor é superior ao valor de salvamento $W_{8,0} = 0,01 \times 2.542,87 = 25,43$. Neste caso, a opção de lançamento é exercida. Entretanto, $V_{8,8} = W_{8,8} = 0,01 \times 9,40 = 0,09$

visto que este valor é superior a $Sd^8 - X_8 = 9,40 - 9,81 = -0,41$. Neste cenário, a opção de lançamento *não* é exercida.

A partir destes *payoffs* terminais, nos extremos da árvore, calcula-se o valor das opções de abandono nos instantes de 0 a 7, utilizando-se o costumeiro método de rolagem (*roll-back*).

Por exemplo, determina-se o valor da opção de abandono no nó correspondente ao instante $j = 7$ e ao cenário $k = 0$ do seguinte modo: o retorno esperado é dado pela média dos retornos nos cenários $V_{8,0}$ e $V_{8,1}$, calculada segundo a distribuição de probabilidades $\{p, q\}$, multiplicada pela probabilidade de sucesso na passagem do instante 7 para o instante 8 ($\alpha_8 = 0,98$, conforme Tabela 3.4). Portanto, o retorno esperado no nó $(7, 0)$ é dado por

$$\alpha_8 \times (p \times V_{8,0} + q \times V_{8,1}) = 0,98 \times (1,42 \times 2.533,06 + 0,70 \times 1.252,94) = 1.851,85.$$

Deste retorno esperado, subtraí-se o custo X_7 associado ao intervalo entre os instantes 7 e 8. Como descrito na Tabela 3.4, temos $X_7 = 0$, ou seja, não é atribuído custo a este intervalo de tempo. Portanto

$$V_{7,0} = 1.851,85,$$

o que implica que a opção de abandono *não* é exercida neste cenário. Do mesmo modo, calcula-se o valor da opção de abandono no instante 7 em todos os cenários possíveis.

Em todos os nós, exceto em $(8, 8)$, correspondente ao instante 8 e ao cenário 8, a decisão gerencial, para os valores obtidos, é pela continuação do projeto.

Ao fim do processo de rolagem, no instante 0, obtém-se o valor agregado das opções de abandono e lançamento como sendo igual a US\$ 30,45 milhões. Esta cifra deve ser interpretada como o valor do projeto com opções, atualizado para o instante 0. De fato, como ilustrado acima, o procedimento de cálculo consiste essencialmente em subtrair o retorno esperado em cada fase, multiplicado pela probabilidade de sucesso, do custo correspondente a esta fase. Com isto, modifica-se o método usual segundo o qual a soma dos custos - tomada como investimento inicial - deveria ser subtraída do valor esperado dos retornos no instante 0.

O valor obtido desta forma excede em US\$ 10,93 milhões a estimativa de DiMasi, Vernon e Grabowski para o valor presente líquido de um tal projeto (2002). De fato, estes autores, conforme mencionado anteriormente, estimam em US\$ 45 milhões o valor

presente líquido de um projeto de P&D de um novo fármaco. Este valor, atualizado para o instante 0 a uma taxa de desconto de 11%, equivale a US\$ 19,53 milhões. Isto demonstra que a atual estimativa do valor do projeto, obtida incorporando-se riscos de mercado e riscos privados via opções reais, representa um acréscimo neste valor de 55,95% com respeito a estimativa de DiMasi e colaboradores.

Dito de outro modo, estes cálculos permitiram determinar o valor das *opcionalidades* associadas ao projeto como opções reais. De fato, as opcionalidades representam justamente a diferença entre o valor do projeto com opções e sem opções.

Por fim, a Tabela 4.1 descreve alguns ensaios elementares de variação dos parâmetros de volatilidade (σ) e da taxa de juros livre de risco (r). Percebe-se, intuitivamente, que o valor do projeto com opções permanece estável com respeito a variações significativas da volatilidade, mas varia sensivelmente com respeito a mudanças da taxa de juros livre de risco.

	$r = 0,04$	$r = 0,05$	$r = 0,06$	$r = 0,07$	$r = 0,08$
Volatilidade = 0,25	67,63	46,49	30,45	18,25	12,60
Volatilidade = 0,30	67,63	46,49	30,45	18,25	12,60
Volatilidade = 0,35	67,63	46,49	30,45	18,25	12,60
Volatilidade = 0,40	67,63	46,49	30,46	18,26	12,60
Volatilidade = 0,45	67,64	46,50	30,46	18,37	12,60

Tabela 4.1: SENSIBILIDADE DO VALOR DO PROJETO COM OPÇÕES

4.3 Questões e Desdobramentos

A volatilidade dos retornos pode ser calculada utilizando-se série histórica de retornos e simulação de Monte Carlo. De fato, o procedimento sugerido por Copeland e Antikarov (2001) e posto em prática por Brandão e colaboradores (2006) consiste em simular incertezas de mercado como flutuações de preços e custos e, por conseguinte no VPL do projeto. A volatilidade é, então, tomada como o desvio padrão do VPL. Usualmente, supõe-se que as variações do VPL seguem uma distribuição lognormal. Portanto, o processo estocástico considerado é o movimento geométrico browniano, cuja versão discreta corresponde a árvore binomial definida acima.

Para efetuar este cálculo de volatilidade, se faz necessário unicamente dados sobre uma série histórica de vendas, retornos e custos operacionais variáveis.

É válido ressaltar que outros processos estocásticos podem ser modelados nesta análise. Processos de Poisson podem ser úteis para descrever choques súbitos em uma das variáveis do projeto. Movimentos com reversão à média são também potencialmente úteis caso se considere que os níveis de vendas tendem a estabilizar-se após a expiração da patente. Estes modelos poderiam ser igualmente tratados em versões discretas.

Questões como a consideração de taxas de juros livres de risco ou volatilidades que sejam dependentes do tempo podem requerer modelos matemáticos mais sofisticados os quais, todavia, podem ser também implementados em planilhas de cálculo.

Por fim, é importante mencionar que o método descrito é flexível o suficiente para permitir a análise de outros projetos de P&D; Em particular, o método descrito nesta dissertação pode ser adaptado ou refinado de modo a tratar projeções para o setor farmacêutico brasileiro e/ou dados da última década.

Bibliografia

- [1] ADAMS, C.; BRANTNER, V. Estimating the Cost of New Drug Development: Is It Really \$ 802 Million? **Health Affairs**, v. 25, n. 2, p. 420–428, mar/abr 2006.
- [2] ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE ON REAL OPTIONS, 3–16, 2012. Disponível em [http : //www.realoptions.org/index.html](http://www.realoptions.org/index.html).
- [3] ANTIKAROV, V.; COPELAND, T. **Real Options: A Practitioner’s Guide**. New York: Texere LCC, 2001.
- [4] BLACK, F.; SCHOLES, M. The Pricing of Options and Corporate Liabilities. **J. Political Economics**, v. 81, p. 637–659, 1973.
- [5] BREALEY, R.; MYERS, S. **Principles of Corporate Finance**. New York: McGraw-Hill, 2010.
- [6] BRANDÃO, L. E.; DYER, J. S.; HAHN, W. J. Using binomial trees to solve real-option valuation problems. **Decision Analysis**, v. 2, n. 2, p. 69–88, 2005.
- [7] BRANDÃO, L. E.; DYER, J. S.; HAHN, W. J. Response to Comments on Brandão et al (2005). **Decision Analysis**, v. 2, n. 2, p. 103–109, 2005.
- [8] BRENNAN,, M.; SCHWARTZ, E. Evaluating Natural Resource Investment. **J. Business**, v. 58, n. 2, p. 135–157, 1985.
- [9] CHARNES, J.; DEMIRER, R.; KELLOGG, D. Valuation of a Biotechnology Firm: An Application of Real-Options Methodology. In: **3rd Annual Real Options Conference**. Leiden: Netherlands Institute for Advanced Studies, 1999. Disponível em: [http : //www.realoptions.org/papers1999/Kellogg.pdf](http://www.realoptions.org/papers1999/Kellogg.pdf).

- [10] CHARNES, J.; KELLOGG, D. Real-Options Valuation for a Biotechnology Company. **Financial Analysts Journal**, v. 56, p. 76–84, 2000.
- [11] CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução 251/97 de 05 de agosto de 1997. Normas de Pesquisa com Novos Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Envolvendo Seres Humanos. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, n. 183, 23 set. 1997.
- [12] COPELAND, T.; TUFANO, P. A Real-World Way to Manage Real Options. **Harvard Bus. Rev.**, v. 82, n. 3, p. 90–99, 2004.
- [13] COX, J.; ROSS, S.; RUBINSTEIN, M. Option pricing: a simplified approach. **J. Financial Economy**, v. 7, p. 229–263, 1979.
- [14] DAMODARAN, A. **Finanças Corporativas Aplicadas - Manual do Usuário**. Porto Alegre: Bookman, 2002.
- [15] DONDIW, G.; GEERING, H.; HERZOGW, F.; KEELW, S.; SCHNEIDER, M.; TEJEDA, M. Making Real Options Work for Practitioners: a Generic Model for Valuing R&D Projects. **R&D Management**, v. 38, n. 1, p. 85–106, 2008.
- [16] DELOITTE; THOMSON REUTERS. **Measuring the Return from Innovation: Is R&D Earning its Investment?** Londres, 2011, 24f.
- [17] DiMASI, J.A.; HANSEN, R.W.; GRABOWSKI, H. G.; LASAGNA, L. Cost of Innovation in the Pharmaceutical Industry. **Journal of Health Economics**, v. 10, p 107–142, 1991.
- [18] DiMASI, J.; HANSEN, R.; GRABOWSKI, H. The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs. **Journal of Health Economics**, v. 22, p. 151–185, 2003.
- [19] DiMASI, J.; GRABOWSKI, H.; VERNON, J. Returns on Research and Development for 1990s New Drug Introductions. **Pharmacoeconomics**, v. 20, Suplemento 3, p. 11–29, 2002.
- [20] DIXIT, A.; PINDYCK, R. **Investment under Uncertainty**. Princeton: Princeton University Press, 1994.

- [21] DRUG INFORMATION ONLINE. **Pharmaceutical Sales 2010**. Drugs.com, 2011. Disponível em <http://www.drugs.com/top200.html>.
- [22] DUFFIE, D. **Dynamic asset pricing theory**. Princeton: Princeton University Press, 1996.
- [23] GOYANES, A.; MÉNDEZ, M. Real Options Valuation of a Wind Farm. In: **13th Annual International Conference on Real Options**. Minho/Santiago de Compostela: Universidade de Minho/Universidad de Santiago de Compostela, 2009. Disponível em: <http://www.realoptions.org/papers2009//46.pdf>.
- [24] GRABOWSKI, H.G.; VERNON, J. M. A New Look at the Returns and Risks to Pharmaceutical R&D. **Management Science**, v. 36, n. 7, p. 804–821, jul. 1990.
- [25] GRABOWSKI, H.; VERNON, J. Returns on R&D on New Drug Introduction in the 1980s. **Journal of Health Economics**, v. 13, p. 383–406, 1994.
- [26] HANSEN, R. The Pharmaceutical Development Process: Estimates of Development Costs and Times and the Effect of Proposed Regulatory Changes. In: CHIEN, R. (ed.). **Issues in Pharmaceutical Economics**. Lexington: Lexington Books, p. 151–187, 1979.
- [27] HANSEN, T.; WILLIGERS, B. Project Valuation in the Pharmaceutical Industry: a Comparison of Least-Squares Monte Carlo Real Option Valuation and Conventional Approaches. **R&D Management** v. 38, n. 5, p. 530–537, 2008
- [28] HARRINGTON, S. Cost of Capital for Pharmaceutical, Biotechnology, and Medical Device Firms. In: **Annual Meeting of the Economics of Population Health: Inaugural Conference of the American Society of Health Economists**. Madison, 04 jun. 2006. Disponível em: <http://www.scottharringtonphd.com>.
- [29] HARTMANN, M.; HASSAN, A. Application of Real Options Analysis for Pharmaceutical R&D Project Valuation - Empirical Results from a Survey. **Research Policy**, v. 35, p. 343–354, 2006.
- [30] HULL, J. **Options, Futures, and Other Derivatives**. 5. ed. New York: Prentice Hall, 2003.

- [31] HULL, J. Credit Risk in a Financial Institution's Off-Balance Sheet Commitments. **The Journal of Financial and Quantitative Analysis**, v. 24, n. 4, p. 489–501, 1989.
- [32] IMS HEALTH MIDAS. **Top 20 Global Therapeutic Classes, 2010, Total Audited Markets**. Danbury, Connecticut, 2010, 1p.
- [33] IMS HEALTH MIDAS. **Top 20 Global Products, 2010, Total Audited Markets**. Danbury, Connecticut, 2010, 2p.
- [34] LAMOTHE, P.; MÉNDEZ, M. **Valoración a Través de una Opción Real Compuesta de un Parque Eólico con Riesgos Provados y de Mercado**. 2006, 35f. Documento de Trabajo (Doutorado em Finanças da Empresa) – Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 2006.
- [35] LONGSTAFF, F.; SCHWARTZ, E. Valuing American Options by Simulation: A Simple Least Squares Approach. **Rev. Financial Studies**, v. 14, n. 1, p. 113–147, 2001.
- [36] MASCAREÑAS, J. **La Valoración de un Proyecto de Inversión Biotecnológico como una Opción Real Compuesta**. 2005, 20f. Documento de Trabajo (Doutorado em Finanças da Empresa) – Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 2006.
- [37] MAYER-BROWN. **Drug Development. Valuing the Pipeline - a UK Study**. Londres, 2009, 31p.
- [38] MCDONALD, R.; SIEGEL, D. The Value of Waiting to Invest. **Quart. J. Econom.**, v. 101, n. 4, p. 707–727, 1986.
- [39] MERTON, R. The Theory of Rational Option Pricing. **Bell Journal of Economics and Management Science**, v. 4, p. 141–183, 1973.
- [40] MODIGLIANI, F; MILLER, M. H. The Cost of Capital, Corporation Finance and the Theory of Investment. **The American Economic Review**, v. 48, n. 3, p. 187–221, 1958.

- [41] MYERS, S. Determinants of Corporate Borrowing. **Journal of Financial Economics**, v.5, n. 2, p.147–175, 1977.
- [42] MYERS, S.C., HOWE, C.D. A Life-Cycle Financial Model of Pharmaceutical R&D. Working Paper, Program on the Pharmaceutical Industry. Cambridge: Massachusetts Institute of Technology, 1997.
- [43] MYERS, S.C.; SHYAM-SUNDER, L. Measuring Pharmaceutical Industry Risk and the Cost-of-Capital. In: HELMS, R.B. (ed.). **Competitive Strategies in the Pharmaceutical Industry**. Washington DC: American Enterprise Institute, p. 208–237, 1996.
- [44] NEFTCI, S. **An Introduction to the Mathematics of Financial Derivatives**. Boston: Academic Press, 1996.
- [45] NICHOLS, N. Scientific Management at Merck: An Interview with CFO Judy Lewent. **Harvard Business Review**, v. 72, p. 89–105, 1994.
- [46] PADDOCK, J.L.; SIEGEL, D. R.; SMITH, J.L. Option Valuation of Claims on Real Assets: the Case of Offshore Petroleum Leases. **Quarterly Journal of Economics**, v. 103, p. 479–508, 1988.
- [47] PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS ASSOCIATION (PhRMA). **2011 Profile Pharmaceutical Industry**. Washington DC, 2011, 60p.
- [48] PHARMAPROJECTS. **Pharma R&D Annual Review 2010**. Londres, 2010. Disponível em <http://www.pharmaprojects.com>.
- [49] SCHWARTZ, E. Patents and R&D as Real Options. **Economic Notes**, v. 33, p. 23–54, 2004.
- [50] SAUNDERS, A.; HO, B. Fixed Rate Loan Commitments, Take-down Risk and the Dynamics of Hedging with Futures. **The Journal of Financial and Quantitative Analysis**, v.18, n. 4, p. 499–516, 1983.
- [51] SMITH, J. E. Alternative Approaches for Solving Real-Options Problems (Comment on Brandão et. al. 2005). **Decision Analysis**, v. 2, n. 2, p. 89–102, 2005.

- [52] SMITH, J.; MacCARDLE, K. Option in the Real World: Lessons Learned in Evaluating Oil and Gas Investments. **Operations Research**, v. 47, n. 1, p. 1–15, 1999.
- [53] SMITH, J. E.; NAU, R. F. Valuing Risky Projects: Option Pricing Theory and Decision Analysis. **Management Science**, v. 41, n. 5, p. 795–816, 1995.
- [54] THAKOR, A.; GREENBAUM, S.; HONG, H. Bank Loan Commitments and Interest Rate Volatility. **Journal of Banking and Finance**, v.5, p. 1–14, 1981.
- [55] TRANG, N; TAKEZAWA, N.; TAKEZAWA, N. Real Options and the Evaluation of Research and Development Projects in the Pharmaceutical Industry: a Case Study. **Journal of the Operations Research Society of Japan**, v. 45, n. 4, p. 385–403, 2002.
- [56] TOURINHO, O.A.F. **The Valuation of Reserves of Natural Resources: an Option Pricing Approach**. Tese de Doutorado – University of California, Berkeley, 1979.
- [57] TUFTS CENTER FOR THE STUDY OF DRUG DEVELOPMENT. **Personalized Medicine Is Playing a Growing Role in Development Pipelines**. Impact Report n. 12, nov./dec. 2010.
- [58] TRIGEORGIS, L. **Real Options, Managerial Flexibility and Strategy in Resource Allocation**. Cambridge MA: MIT Press, 1997.
- [59] US CONGRESSIONAL BUDGET OFFICE. **How Increased Competition from Generic Drugs has Affected Prices and Returns in the Pharmaceutical Industry**. Washington DC: US Government Printing Office, Julho 1998.
- [60] US CONGRESS, OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT. **Pharmaceutical R&D: Costs, Risks, and Rewards**. OTA-H-522. Washington DC: US Government Printing Office, 1993.
- [61] VILLIGER, R.; BOGDAN, B. Getting Real About Valuations in Biotech. **Nature Biotechnology**, v. 23, n. 4, p. 423–442, 2005.

Apêndice

Este apêndice contém

- Árvore binomial descrevendo as flutuações do retorno esperado do projeto.
- Planilha com o cálculo do valor das opções reais de abandono e lançamento.
- Cálculo do valor do projeto com opções.

