



Contribuição à Consulta Pública SCTIE/MS nº 41 de 15 de junho de 2022 referente ao “*Uso de Limiares de Custo-Efetividade nas Decisões em Saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*”

Novartis Biociências SA

Julho de 2022

No presente documento, a Novartis Biociências SA apresenta sua contribuição à Consulta Pública da SCTIE nº41/2022, sobre o “*Uso de Limiares de Custo-Efetividade nas Decisões em Saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*”.

Para tanto, vem muito respeitosamente, apresentar alguns apontamentos na finalidade de contribuir para a análise desta Comissão, os quais seguem abaixo.

- **Recomendação da CONITEC a partir do posicionamento 1:** “*É importante que as avaliações de incorporação de tecnologias na Conitec adotem um parâmetro de referência de custo-efetividade em suas discussões. Todavia, a custo-efetividade não deve ser um parâmetro isolado de demais fatores envolvidos na discussão*”.

A Novartis compreende a importância de se adotar um parâmetro de custo-efetividade para pautar as discussões de avaliações de tecnologias em saúde no país. No entanto, acreditamos que a metodologia para estabelecimento deste limiar precisa ser mais profundamente discutida, a fim de agregar o contexto e as especificidades de um país continental como o Brasil e com grandes disparidades entre as suas regiões geográficas no que diz respeito à provisão de serviços e cuidados em saúde para a sua população e importantes ineficiências na alocação dos recursos de saúde. A adoção de um limiar é complexa e a literatura aponta vantagens e desvantagens quanto à sua adesão (SOAREZ & NOVAES, 2018; PINTO *et al.*; 2016).

Por um lado, a adoção de limiares de custo-efetividade pode dar mais transparência no processo de avaliação de tecnologias em saúde. De forma clara e replicável, os limiares de custo efetividade tornam fácil a interpretação das avaliações econômicas e, conseqüentemente, ajudam no processo de tomada de decisão e na priorização dos investimentos em saúde. Por outro lado, sua adoção implica em algumas limitações, uma vez que não conseguem capturar todos os valores importantes para a sociedade, como implicações éticas, justiça distributiva e outras preferências sociais que são relevantes no processo de tomada de decisão para a alocação de recursos em saúde. Ademais, o valor numérico da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) pode estar associado à elevada incerteza, podendo gerar uma alocação ainda mais ineficiente. Mesmo modelos de custo-efetividade mais complexos e completos não estarão isentos de incertezas, que sempre deverão ser consideradas, independente do resultado estar abaixo do limiar estabelecido (THOKALA *et al.*; 2018; SOAREZ & NOVAES, 2018; PINTO *et al.*; 2016; BERTRAM *et al.*; 2016).

Outro ponto relevante e colocado pela Comissão é que a custo-efetividade não dever ser parâmetro isolado de outros fatores envolvidos no processo decisório. A Novartis entende que outros fatores podem e devem influenciar o processo de incorporação, como o impacto orçamentário, a eficácia e segurança dos medicamentos, a acurácia diagnóstica, a logística e organização do sistema de saúde, a voz do paciente e até mesmo questões políticas.

No entanto, entendemos que há ainda relativa incerteza quanto ao peso dado a cada um destes parâmetros nos processos de avaliação de tecnologias. Além disso, não fica evidente se o limiar seria um dos critérios mandatórios para a incorporação, ou

seja, caso uma tecnologia apresente uma RCEI acima do limiar estabelecido, se ela já seria, de forma preliminar, não recomendada para incorporação.

Por exemplo, uma análise das demandas para incorporação de medicamentos no SUS pela CONITEC no ano de 2021, apontou que das 50 solicitações de incorporação de medicamentos à Comissão, apenas 17 delas foram acatadas. Quatro destes pedidos envolveram doenças raras e nestas situações, a RCEI foi superior a 3 PIB. Duas solicitações apresentaram tecnologias de características dominantes na avaliação econômica, três não apresentaram estudo de avaliação econômica completa para avaliar a RCEI (oriundos de demandas internas) e uma única tecnologia foi incorporada com RCEI variável (variando de 86 mil a 427 mil, dependendo de sua indicação no processo de cuidado do câncer de mama). O restante dos medicamentos incorporados ao SUS apresentaram RCEI abaixo de 3 PIB. Esta análise preliminar aponta que a RCEI não parece ser o único fator envolvido com o processo de incorporação. No entanto, não há clareza acerca de todos os fatores levados em consideração tampouco dos seus respectivos pesos para a tomada de decisão. Vale destacar que o próprio valor numérico de RCEI não foi pautado em algumas demandas internas.

- **Recomendação da CONITEC a partir do posicionamento 2:** *“No cenário de avaliação da custo-efetividade de uma tecnologia pela Conitec, é importante considerar o QALY como principal desfecho. Apesar disso, os envolvidos na tomada de decisão não devem limitar suas discussões ao QALY”.*

Apesar de o QALY de ser uma unidade de desfecho finalístico de grande relevância em saúde, muitas vezes há dificuldade em se obter essa medida na população. A simples “importação” das medidas de utilidade pode não corresponder às preferências da população local (CRUZ, 2010).

Conforme descrito no relatório que embasou a consulta pública aqui discutida (BRASIL, 2021), os técnicos da CONITEC também se manifestaram e apontaram limitações relativas à escassez de dados de utilidade na população brasileira e preocupações, portanto, em adotar este desfecho como principal nos estudos de custo-efetividade.

Desta forma, na impossibilidade de ser utilizado o QALY (seja pela inadequação do uso da medida obtida em outro país, seja pela inviabilidade de obtenção no Brasil), a Novartis entende que há a necessidade de dar transparência a quais outras medidas de desfecho (sejam intermediários ou finalísticos) seriam consideradas de relevância na análise em questão ou se seriam examinados os desfechos em saúde com relevância específica para cada problema de saúde em questão.

- **Recomendação da CONITEC a partir do Posicionamento 3:** “A definição de um valor de referência de custo-efetividade deve se pautar, preferencialmente, na abordagem metodológica da eficiência do sistema de saúde (custo de oportunidade) e na abordagem da fronteira de eficiência, quando aplicável”.

A Novartis compreende a recomendação da CONITEC, mas a afirmativa suscita algumas dúvidas.

Quando a CONITEC afirma que o valor de referência de custo-efetividade deve se pautar preferencialmente na abordagem da eficiência do sistema de saúde e na abordagem da fronteira da eficiência quando aplicável, há subjetividade no que tange a se outras abordagens metodológicas seriam recomendadas em algum momento (como disposição a pagar e valores acatados em recomendações anteriores, por exemplo). Também acreditamos que seria importante trazer os motivos da adoção destas metodologias preferenciais pela Comissão em detrimento a outras existentes e adotadas em outros países. Além disso, seria de grande relevância explicitar em quais condições a metodologia de fronteira da eficiência seria aplicável nas avaliações da CONITEC.

Entendemos que a escolha da metodologia é complexa e que todas as abordagens possuem vantagens e limitações.

Por exemplo, no método de disponibilidade a pagar por unidade de desfecho (estimado através de dados de preferência coletados na população por intermédio de questionários, ou a partir da postura do consumidor no mercado, disposição a pagar por redução do risco de morte ou disposição a aceitar um risco), o risco consiste em superestimar o limiar em relação ao custo de oportunidade, gerando descontrole nos gastos e mais perdas que ganhos em saúde. A agência inglesa por exemplo, *The Nacional Institute for Health and Care Excellence* (NICE) adota esta metodologia para o estabelecimento de seu limiar explícito de £20.000 a £30.000/QALY (SOAREZ & NOVAES, 2017; PINTO *et al.*; 2017; THOKALA *et al.*; 2018).

Por outro lado, a abordagem com base em decisões precedentes (histórica) pode superestimar ou subestimar o limiar, pois há incerteza se a escolha prévia de incorporação foi racional. Alguns países como Canadá e Austrália, possuem limiares implícitos e com decisões com base na análise retrospectiva das decisões. No Canadá, as recomendações foram favoráveis para até uma RCEI de Can\$80,000/QALY ganho (drogas oncológicas). Já na Austrália, o custo/QALY é reportado em 4 limites: AUS\$15,000– \$45,000 / \$45,000–\$75,000 / \$75,000–\$105,000 / \$105,000– \$200,000. Contudo, estudos australianos apontaram que tecnologias com RCEI maiores que \$75,000 eram raramente recomendadas e as tecnologias com RCEI de \$45,000 foram recomendadas em situações excepcionais onde havia alta necessidade por terapias alternativas (SOAREZ & NOVAES, 2017; PINTO *et al.*; 2017; THOKALA *et al.*; 2018).

Adicionalmente, o limiar de custo-efetividade anteriormente recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e baseado no PIB per capita do país e na estimativa do valor econômico de um ano de vida saudável sugeria que intervenções em saúde que evitem um DALY por menos de 1 PIB per capita do país sejam

consideradas muito custo-efetivas; intervenções que custem até 3 PIB per capita são ditas custo-efetivas; e aquelas que excedam esse valor não seriam custo-efetivas. Atualmente, a OMS retirou a recomendação de uso do limiar de 3 PIB per capita/DALY evitado ao considerar que ele não possui a especificidade necessária para os processos de tomada de decisão nos países, podendo levar a decisões equivocadas de alocação de recursos (SOAREZ & NOVAES, 2017).

A Noruega, por exemplo, propõe o uso de um sistema com múltiplos limiares de CE. Neste, a intervenção avaliada é classificada em um de três grupos de priorização, proporcionalmente à perda de tempo de vida esperada na ausência de acesso à intervenção avaliada. Para cada um desses grupos, uma faixa de limiar de CE é sugerida, de 250-500 mil coroas norueguesas para 500-750 e para 750-1000 mil coroas norueguesas respectivamente de acordo com o aumento de prioridade (SAAD *et al.*; 2017).

Considerando os métodos preferenciais pontuados na recomendação, sabe-se que limiares baseados no custo de oportunidade, apesar de promoverem eficiência do sistema, podem ser de difícil implementação, pois há baixa confiabilidade nos dados obtidos e o orçamento, além dos custos, podem mudar ao longo do tempo (THOKALA *et al.*; 2018; CULYER, 2016). Já o método de fronteira da eficiência, pode ser uma alternativa quando já existem tecnologias alternativas e a discussão principal é o preço. No entanto, a desvantagem principal é que ela não é maximizadora de saúde, pois não permite um aumento dos ganhos totais em saúde em troca de ineficiência. Tal metodologia é adotada na Alemanha e aplicada em diferentes áreas terapêuticas (STOLLENWERK *et al.*; 2015).

Por último, o *Multi-Criteria Decision Analysis* (Análise de Decisão Multicritérios – MCDA) representa um conjunto de métodos e abordagens (quantitativa e qualitativa) que busca ordenar os vários critérios explícitos, os quais possuem, cada um, uma importância relativa distinta, sendo, portanto, atribuídos pesos diferentes. O MCDA permite abordagem transparente e estruturada, que facilita a reprodutibilidade da tomada de decisão e deixa clara a importância relativa de diferentes critérios. Muitos autores têm sugerido que este tipo de abordagem pode melhor endereçar o processo decisório de avaliação de tecnologias em saúde, sendo um método com utilização importante na área da oncologia e de doenças raras (SAAD *et al.*; 2017; PINTO *et al.*; 2016).

Diante do exposto, a Novartis sugere que a definição da metodologia seja mais discutida com a sociedade e demais atores envolvidos, pois trata-se de uma decisão de alta complexidade e relevância, com implicações sistêmicas para o sistema de saúde e para a sociedade.

- **Recomendação da CONITEC a partir do Posicionamento 4:** *A critério do julgamento da Conitec, seriam contextos passíveis de limiares alternativos de custo-efetividade por promoverem a inovação e equidade em saúde para o SUS:*
 - ✓ *Doença acometendo crianças e implicando reduções importantes de sobrevida ajustada pela qualidade;*
 - ✓ *Doença grave com reduções importantes de sobrevida ajustada pela qualidade;*

- ✓ *Doença rara com reduções importantes de sobrevida ajustada pela qualidade;*
- ✓ *Doença endêmica em populações de baixa renda com poucas alternativas terapêuticas disponíveis.*

A Novartis compreende e corrobora que, a depender do contexto avaliado, há ocasiões em que limiares alternativos são aplicáveis. No entanto, algumas dúvidas surgiram a partir desta recomendação.

Não há transparência sobre o que a renomada Comissão adota como referência para “*redução importante de sobrevida ajustada pela qualidade*” e o que seriam consideradas “*doenças graves*” para a CONITEC.

Adicionalmente, a Novartis entende que algumas situações coerentes com limiares alternativos de custo-efetividade foram excluídas no texto da consulta pública se comparada ao relatório anterior (BRASIL, 2021) sem que fosse dada uma justificativa para a metodologia adotada. Especificamente, nos referimos aqui aos critérios “*Alta efetividade em termos de sobrevida ajustada pela qualidade quando comparado aos tratamentos disponíveis*” e “*Doença acometendo indivíduos no final da expectativa de vida*”, que endereçariam, de forma mais direta e objetiva, os tratamentos oncológicos.

A exclusão destes critérios pode comprometer novas incorporações de tratamentos oncológicos, pois as demais opções para limiares alternativos—descritos no texto da consulta pública—não asseguram endereçar a oncologia, dado que os tratamentos nesta área apresentam elevado custo, dado seu avanço tecnológico. Isso ocorre, pois os parâmetros de contraponto ao preço do tratamento inovador no SUS (preço do tratamento do medicamento comparador, exames, consultas, etc) são subestimados em termos de padrão de consumo e custo e, mesmo os tratamentos mais disruptivos—que comprovam ganhos em sobrevida global—, não conseguiriam alcançar uma razão de custo-efetividade menor ou igual a um PIB per capita por QALY.

Para ilustrar essa assertiva, citamos um exemplo recente em oncologia e câncer de mama, onde, em 2021, a CONITEC recomendou favoravelmente a incorporação dos inibidores de CDK 4/6 para o tratamento do câncer de mama receptor hormonal positivo HER 2 negativo metastático. Ribociclibe (Kisqali®), um dos representantes fabricado pela Novartis, tem todos os seus 3 ensaios clínicos randomizados de fase 3 independentes, com baixo risco de viés e alta qualidade de evidência (GRADE), para diferentes indicações e perfis de paciente, comprovando ganho clínico e estatisticamente significativo na sobrevida global (HORTOBAGYI *et al.*, 2022; IM *et al.*, 2019 e SLAMON *et al.*, 2020). Além do desfecho sobrevida global, ribociclibe também apresentou positividade significativa para todos os demais desfechos clínicos de sobrevida livre de progressão, taxas de resposta objetiva e benefício clínico. Nesses estudos, a redução de risco de morte com o uso de ribociclibe variou entre 24% e 30%, com mediana de sobrevida global de até 67,9 meses (mais de 5 anos) e diferença absoluta de 1,5 anos a mais de vida versus a hormonioterapia isolada, que foi o braço controle. Ainda que a magnitude de benefício seja

extremamente alta e relevante como no presente caso, o benefício não é capaz de ponderar as relações de custo-efetividade por causa da discrepância de preço do tratamento da intervenção e controle, no caso, de 117,5 vezes. As razões de custo-efetividade, nesse cenário, ficaram, em média, R\$ 150.000 por QALY, a depender da indicação, o que é altamente favorável e altamente aceitável quando se considera o impacto altamente relevante na vida do paciente.

Por fim, destaca-se ainda as diferentes condições de saúde que afetam indivíduos no final da expectativa de vida. Há ausência de uma explanação que permita à sociedade entender como esses critérios de exceção foram estabelecidos. De forma complementar, as opções apresentadas não esgotam todas as situações que podem justificar um limiar alternativo e até mesmo maior que o valor de referência estabelecido.

Questionamos ainda se esta priorização pode fortalecer a lógica de judicialização, dado que no Brasil, conforme previsto no artigo 196 da constituição brasileira de 1988, a saúde é um direito de todos e dever do Estado. A Novartis entende que o uso racional da tecnologia deve ser prioritário, mas entende que todas as condições de saúde devem estar adequadamente cobertas pelo sistema.

- **Recomendação da CONITEC com base no posicionamento 5:** *“Em situações coerentes com a hipótese de limiares alternativos, é aceitável um limiar de até 3 vezes o valor de referência”.*

Dada a necessidade do estabelecimento de um limiar de custo-efetividade para o Brasil, a Novartis entende a recomendação da existência da possibilidade de limiares alternativos e a sugestão do teto sugerido. Todavia, o posicionamento suscita algumas indagações.

Não está claro o motivo ou a metodologia na qual essa sugestão foi embasada. Isto é, qual pesquisa ou quais referências foram usadas para limitar o limiar alternativo a três vezes o PIB per capita.

Portanto, a Novartis sugere que essa discussão seja ampliada e que possa ser dada transparência quanto às escolhas efetuadas.

- **Recomendação da CONITEC com base no Posicionamento 6:** *“As discussões relacionadas a tecnologias avançadas (terapias gênicas ou curativas) ou indicadas em doenças ultrarraras (até 1 caso em cada 50.000 pessoas) serão pautados em critérios específicos, a serem definidos posteriormente pela Conitec”.*

A Novartis entende que as tecnologias avançadas demandam um olhar diferenciado e que dada a perspectiva de inovação que elas trazem, principalmente quando indicadas em doenças raras, necessitam de maior aprofundamento e discussão acerca de sua implementação nos sistemas de saúde.

No entanto, levanta algumas dúvidas a partir da recomendação. Com relação aos critérios específicos citados, há alguma previsão de publicação destes critérios ou haverá uma análise caso a caso conforme demanda?

Outro questionamento é se, na perspectiva da CONITEC, *somente* as terapias gênicas ou curativas são consideradas avançadas, pois por definição, tecnologias avançadas são produtos biológicos, utilizados com fins terapêuticos, obtidos a partir de células e tecidos humanos que foram submetidos a um processo de fabricação; ou produtos que consistem em ácidos nucleicos recombinantes e que tem como objetivo regular, reparar, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética ou modificar a expressão de um gene (ANVISA, 2022).

- **Recomendação da CONITEC:** *O valor de referência de custo-efetividade fica estabelecido como 1 PIB per capita.*

A Novartis entende que é importante dar mais transparência em relação ao método que foi utilizado para a definição do valor de referência de 1 PIB per capita, não sendo possível avaliar e validar sua definição. Nem o documento usado como referência para o relatório da consulta pública (BRASIL, 2021) explora como foi definido em 1 PIB per capita o limiar de referência de custo-efetividade no Brasil.

Essa definição, de acordo com os relatórios publicados, foi fruto de uma discussão do corpo técnico do Ministério da Saúde, que ocorreu em dois momentos independentes, com espaçamento de 2 anos entre as discussões: a primeira oficina de discussão sobre Limiares de Custo-efetividade ocorreu em 03 de março de 2020, em Brasília-DF, para apresentação das propostas metodológicas para uso de limiares no SUS. A segunda oficina ocorreu no mês de abril de 2022, em Brasília-DF, para dar sequência às discussões prévias.

O primeiro relatório contém uma seção introdutória que faz uma revisão sobre aspectos importantes para essas definições, apresentando metodologias e estudos já conduzidos na área, com alguns resultados quantitativos de estimativas desses valores, aplicados para a realidade brasileira e corrigidos para a contemporaneidade. Porém, em nenhum dos exemplos incluídos no relatório, o valor de 1 PIB per capita do Brasil é um resultado (mesmo o estudo do IECS, da Argentina, o valor varia de 0,92 a 1,07 do PIB) e tão pouco tal estudo foi explicitado como referência para essa definição.

A percepção que fica é que essa definição foi estabelecida com base na série histórica de discussões em nível internacional, embasada na discussão do estudo do IECS da Argentina e nas recomendações da OMS que, cabe ressaltar, sugeriu o valor entre 1 a 3 PIB per capita utilizando outro desfecho, o DALY, que é, conceitualmente, diferente de QALY (SOAREZ & NOVAES, 2016). Nessa recomendação da OMS, o valor foi justificado pela alegação de que um país deveria estar disposto a pagar tanto por um ano de vida quanto uma pessoa média produziria naquele ano.

Ainda assim, importante destacar que a própria OMS retirou a recomendação de definição de valor de limiar entre 1 e 3 PIB per capita, por considerar que esse limiar não possui a especificidade necessária para a tomada de decisão em todos os países, podendo levar a decisões errôneas na alocação de recursos (BERTRAM *et al.*; 2016).

Portanto, é preciso ampliar a discussão da definição do valor de referência, bem como aumentar a transparência dessa decisão, para dar à sociedade a segurança que a decisão é adequada para a realidade brasileira e não uma decisão empírica, que pode vir a prejudicar a vida de milhões de brasileiros.

A Novartis reitera que o valor de 1 PIB per capita pode não ser adequado para considerar as inovações tecnológicas no âmbito de diversas condições clínicas, especialmente se considerarmos a mudança do perfil demográfico e epidemiológico da população brasileira, associados ao rápido envelhecimento populacional (CORTEZ *et al.*; 2019; WONG & CARVALHO, 2006).

Referências Bibliográficas

BRASIL, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Terapias Avançadas. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas>. Acesso em 03 jul 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: proposta para as incorporações de tecnologias no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 50 p.

Bertram M, Jeremy A Lauer,^a Kees De Joncheere,^a Tessa Edejer,^a Raymond Hutubessy,^a Marie-Paule Kieny,^a and Suzanne R Hill. Cost effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ.* 2016 Dec 1; 94(12): 925–930. Published online 2016 Sep 19. doi: 10.2471/BLT.15.164418

Cortez, ACL; Silva, CRL; Silva, RCL; Dantas, EHM. Aspectos gerais sobre a transição demográfica e epidemiológica da população brasileira. *Enfermagem Brasil* 2019;18(5);700-709.

Cruz, LN. Medidas de qualidade de vida e utilidade em uma amostra da população de Porto Alegre. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-graduação em Epidemiologia. Porto Alegre, 2010. 270f.

Culyer AJ. Cost-effectiveness thresholds in health care: a bookshelf guide to their meaning and use. *Health economics, policy, and law.* 2016; 11: 415-32.

Hortobagyi, GN; Stemmer, SM; Burris, HA; Yap, YS; Sonke, GS; Hart, L et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 10;386 (10): 942-950. doi: 10.1056/NEJMoa2114663.

Im, SA; Lu, YS; Bardia, N; Harbeck, N; Colleoni, M; Franke, L et al, Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 25;381(4):307-316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765.

Pinto, M, Santos, M, Trajman, A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? *J Bras Econ Saúde*, 2016, v.8, n.1, p. 58-60.

Santos, M; Pinto, M, Trajman, A. Contradições e o limiar de custo-efetividade. *Cad. Saúde Pública*, v.33, n.8, 2017.

Saad, R, Lemmer, T, Clark, O. Limiar de eficiência em avaliações de tecnologias em saúde. *J Bras Econ Saúde*, v.9(Suppl.1), p.115-122, 2017

Slamon, DJ; Neven, P; Fashing, PA; De Laurentiis, M; Im, S; Petrakova, K et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):514-524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149.

Soarez, PC de, Novaes, HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cad. Saúde Pública*, v.33, n.4, 2017.

Stollenwerk, B. et al. Communicating the parameter uncertainty in the IQWiG efficiency frontier to decision-makers. *Health Economics*, Chichester, v. 24, n. 4, p. 481-490, 2015.

Thokala, P. et al. Cost-Effectiveness Thresholds: the Past, the present and the future. *Pharmacoeconomics*, Auckland, v. 36, n. 5, p. 509-522, 2018.

Wong, LLR; Carvalho JA. O rápido processo de envelhecimento populacional do Brasil: sérios desafios para as políticas públicas. *R. bras. Est. Pop., São Paulo*, v. 23, n. 1, p. 5-26, jan./jun. 2006.