

# Limitações dos métodos de ATS para decisão de incorporação de tecnologias para doenças raras

*Limitations of the methods of HTA for decision to incorporate technologies for rare diseases*

Denizar Vianna Araujo<sup>1</sup>

**“Boa ciência exige bons dados”** Peter A. Ubel (*Free Market Madness*)

**Palavras-chave:**

tecnologia de alto custo, equidade em saúde, política de saúde

**Keywords:**

technology, high-cost, equity in health, health policy

**RESUMO**

O incremento nos orçamentos dos cuidados de saúde tem levado os mais variados governos a utilizarem os métodos da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) para auxiliar decisões relativas ao reembolso de medicamentos e outras tecnologias de saúde. Os métodos padrão de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) são pertinentes para avaliar eficiência alocativa e impacto orçamentário no contexto das doenças prevalentes e comuns, porém existe preocupação se estes métodos refletem adequadamente as preferências sociais para o tratamento de Doenças Raras. Os objetivos deste artigo são analisar se os métodos padrão de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) são adequados para auxiliar decisões relativas aos medicamentos órfãos; e discutir o valor social das drogas órfãs e questões adjacentes ao seu financiamento e uso.

**ABSTRACT**

The increase in the budgets of health care has led various governments to use the methods of the Health Technology Assessment (HTA) to assist decisions regarding the reimbursement of medicines and other health technologies. The standard methods for Health Technology Assessment (HTA) are relevant in assessing allocative efficiency and budget impact within the context of prevalent and common diseases, but there is concern that these methods adequately reflect social preferences for the treatment of rare diseases. The objectives of this article are to analyze whether the standard methods of Health Technology Assessment (HTA) are suitable to aid decisions on orphan drugs; and discuss the social value of orphan drugs and issues surrounding its financing and use.

---

Recebido em: 13/10/2014 – Aprovado para publicação em: 07/11/2014

1. Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

**Conflito de interesses:** o autor declara não haver conflito de interesse a informar

**Fontes de financiamento do estudo:** o presente estudo não recebeu suporte financeiro

**Contato:** Dr. Denizar Vianna Araujo - Avenida Visconde de Albuquerque 1400/501, Leblon, Rio de Janeiro, CEP 22450-000 - Telefone: (21) 988716249 - e-mail: denizar@uerj.br

## Introdução

Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) tornou-se uma área do conhecimento multidisciplinar fundamental para formulação de políticas de saúde, em um cenário de avanço da Pesquisa & Desenvolvimento de novas tecnologias diante de restrições orçamentárias dos financiadores dos cuidados de saúde. De uma maneira geral, as agências de ATS avaliam Evidência → Análise de custo-efetividade → Análise de Impacto Orçamentário, para o processo decisório de incorporar ou não uma tecnologia em saúde. Esta “trilogia da ATS” (Figura 1) é pertinente para avaliar tecnologias desenvolvidas para doenças prevalentes, onde há maior robustez dos dados epidemiológicos, melhor conhecimento da história natural da doença, ensaios clínicos controlados randomizados com tamanhos amostrais que permitem maior validade e precisão dos resultados, maior acesso aos dados de custo da doença e impacto orçamentário mais previsível.



**Figura 1.** “Trilogia da ATS”

O conceito de “medicamentos órfãos” foi introduzido em 1968 para designar medicamentos potencialmente eficazes, não disponíveis no mercado, para os quais a pesquisa e desenvolvimento não eram considerados lucrativos pela dificuldade de produção ou por serem destinados ao tratamento de doenças raras, conseqüentemente de mercado consumidor restrito (Silva, 2000). Dois conceitos são utilizados para caracterização do medicamento órfão: o epidemiológico, baseado na prevalência ou incidência da doença numa população e o econômico, fundamentado na estimativa de não rentabilidade do medicamento destinado à terapêutica da doença em questão.

Em 1983, o Congresso e o Senado dos Estados Unidos da América (EUA) aprovaram a Lei dos Medicamentos Órfãos (*Orphan Drug Act*), assinada pelo então presidente Ronald Reagan, para incentivar, por meio de deduções de impostos, linhas especiais de financiamento e incentivos governamentais a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras. Esta Lei permite ainda que os medicamentos órfãos passem por protocolos especiais de investigação e aprovação mais rápido que os usuais (Food and Drug Administration, 1983).

A *European Medicines Agency* (EMA) possui desde 1999, uma política definida em relação aos medicamentos órfãos. Os critérios são claros: “Os medicamentos órfãos são destinados à prevenção, diagnóstico ou tratamento de condições muito graves, ou que signifiquem um risco para a vida, e que sejam extremamente raras, com uma prevalência dentro da União Europeia igual ou inferior a 50/100.000 habitantes” (European Medicines Agency, 1999).

A aplicação da ATS no cenário das Doenças Raras apresenta desafios e limitações que transcendem o reducionismo da “Trilogia da ATS”. Pelo princípio básico de equidade no acesso ao tratamento, pacientes sofrendo de Doenças Raras devem ter o direito às mesmas oportunidades de receber tratamento que outros pacientes com doenças que ocorrem com maior frequência. Diversos estudos têm documentado a variedade de restrições no acesso aos tratamentos disponíveis para Doenças Raras. Um estudo independente conduzido pela União Europeia (UE) avaliou as condições para disponibilização de medicamentos órfãos no mercado da UE (Alcimed, 2005). Em somente nove dos 25 países da UE, dez medicamentos órfãos estavam registrados e disponíveis no mercado e, em somente um dos 25 países, todos os medicamentos órfãos estavam acessíveis na lista nacional de reembolso (os medicamentos nesse tipo de lista são automaticamente reembolsáveis). Devido às limitações de dados, o estudo usou três indicadores de acesso em vez da medição direta da proporção de pacientes que são efetivamente tratados e reembolsados. Existe uma ampla variedade de fatores impactando no acesso à terapia, incluindo a natureza dos orçamentos (hospitalares ou não, local ou nacional) reembolso (nacional ou não, listas positivas ou negativas), colocação (centros hospitalares ou não, centros de referência ou não), e o valor da terapia em termos de custo-efetividade. Um fator que favoreceu a acessibilidade foi a disponibilidade por procedimentos bem estabelecidos, em centros de referência. A França e os Países Baixos estavam entre os melhores no acesso dos pacientes e os únicos países que instituíram comitês específicos de medicamentos órfãos. Kanavos e Saka analisaram a prescrição de medicamentos órfãos no Reino Unido (Kanavos & Saka, 2005).

Em uma pesquisa de associações de Doenças Raras e grupos de apoio no Reino Unido, indicou-se que, de 62 Doenças Raras, alguma forma de tratamento estava disponível para 38 doenças (69,1%). O estudo identificou que o custo é uma das principais razões para a decisão de aprovação pelo NHS (*National Health Service*) da Inglaterra, embora outros fatores sejam também importantes. Estes incluem a falta de conhecimento dos médicos sobre as Doenças Raras, a falta de pessoal de saúde especializado e controvérsias relativas ao tratamento.

Além disso, um levantamento da *European Organization for Rare Diseases* (EURORDIS) comparou o acesso na Europa com cuidados de saúde entre países e entre diferentes do-

enças (EurordisCare, 2005). O levantamento identificou que havia uma variação no acesso à disponibilidade de medicamentos órfãos. Em somente um dos 26 países Europeus estudados, havia acesso para todos os 12 medicamentos órfãos autorizados antes de Dezembro de 2003.

O objetivo deste artigo é descrever as limitações dos métodos utilizados pelas agências de ATS para decisão em Doenças Raras e as recomendações para lidar com estas limitações. O artigo está fundamentado nas discussões que ocorreram durante o *workshop* sobre o "Uso de Economia em Saúde para Medicamentos Órfãos", ocorrido na *London School of Economics* em Dezembro de 2005. O *workshop* contou com a participação de *experts* da área de economia da saúde, epidemiologia, medicina, ética médica, e outros campos, para entender melhor questões relacionadas ao desenvolvimento, avaliação e uso de medicamentos órfãos (Drummond *et al.*, 2007).

### **Avaliação de tecnologia no contexto das doenças raras**

Em diversas jurisdições, ATS está ganhando crescente popularidade como um método para determinar prioridades para o reembolso de tecnologias em saúde (Hutton *et al.*, 2006). ATS geralmente envolve uma avaliação de custo-efetividade incremental da nova tecnologia comparada com as tecnologias existentes para a doença em questão. A Razão de Custo-Efetividade Incremental (ICER da sigla em inglês) é então comparada com aquela de outras intervenções de saúde, consolidadas na jurisdição em questão, ou julgada contra um "limiar de custo-efetividade" explícito ou implícito, ou disposição social para pagar pelas novas tecnologias de saúde. Por exemplo, no Reino Unido, este limiar é considerado como de aproximadamente £20.000–£30.000 por Ano de Vida Ajustado para Qualidade [*Quality-Adjusted Life-Year* (QALY)] (Rawlins & Culyer, 2004).

Essa premissa tem sido validada pelas evidências empíricas nas decisões tomadas pelo *Technology Appraisal Committee of the National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) no Reino Unido (Devlin & Parking, 2004). Não é de surpreender que os medicamentos órfãos sejam avaliados de maneira inadequada sob tais procedimentos. Preços e estimativas de custo-efetividade correspondentes são altos. Primeiro, em razão da raridade, o custo de desenvolvimento tem de ser recuperado a partir das vendas para um número limitado de pacientes ao redor do mundo, com custos de aquisição consequentemente altos por paciente. Dos dez medicamentos órfãos no estudo da Alcimed, havia uma relação inversa entre a prevalência da doença e o custo de medicamentos órfãos (Alcimed, 2005). Além disso, baseando em paciente por paciente, o custo incremental por QALY é geralmente muito alto, excedendo o limiar de custo-efetividade "padrão". Segundo, em razão do pequeno número de pessoas sofrendo

de Doenças Raras, é mais difícil alocar pacientes suficientes em um ensaio clínico randomizado controlado. Isso significa que, no tempo do lançamento do produto, pode não haver a mesma qualidade de evidências clínicas para os medicamentos órfãos, se comparado com aqueles de doenças mais prevalentes. Resumidamente, se os procedimentos de ATS tiverem de ser aplicados aos medicamentos órfãos, virtualmente nenhum deles seria "custo-efetivo".

Alinhado com essa conclusão, McCabe e colaboradores argumentam que os procedimentos padrão deveriam ser aplicados para todas as tecnologias de saúde igualmente e coloca a questão: "Qual o preço da raridade?" (McCabe *et al.*, 2005). Ou seja, a partir de uma posição purista de eficiência (isto é, maximizar o ganho de saúde total para a população a partir dos recursos disponíveis), pode não haver espaço para os medicamentos órfãos e certamente não haverá para medicamentos ultra-órfãos, que são definidos pelo NICE como afetando menos que 1.000 pacientes no Reino Unido. Deslocar recursos para o tratamento de Doenças Raras significaria que haveria menos recursos para o tratamento de doenças mais comuns. Essa constatação levanta a questão do porquê incentivar o desenvolvimento de tais medicamentos se eles serão posteriormente julgados por um critério no qual estão fadados ao fracasso.

Quando consideramos o custo de oportunidade dos medicamentos órfãos, é importante considerar também a magnitude do impacto orçamentário que eles representam. Baseando-se em análises na França e nos Países Baixos, o estudo Alcimed estimou que o custo total dos medicamentos órfãos por país europeu em 2004 foi modesto, sendo entre 1% a 7% dos orçamentos nacionais com medicamentos. A legitimidade da disponibilidade dos medicamentos órfãos, logo, repousa em se os métodos "padrão" de ATS refletem adequadamente as preferências sociais. Rawlins e Culyer argumentam que há mais na tomada de decisão do que a estrita aplicação de limiares de custo-efetividade (Rawlins & Culyer, 2004). Usando um exemplo de um medicamento para os estágios finais do câncer, os autores apontam que ICERs consideravelmente acima de £30.000 por QALY poderiam ser considerados aceitáveis sob certas circunstâncias.

Na apreciação do imatinibe para leucemia mieloide crônica, o Comitê de Aprovação do NICE decidiu que, na ausência de tratamentos alternativos, £37,000 por QALY era custo-efetivo na fase crônica, permitiu £38,400 por QALY para a fase acelerada com base na consistência, e então aprovou £49,000 por QALY para a fase blástica, com base na equidade, para não penalizar aqueles que não tiveram acesso ao tratamento nos estágios iniciais da doença devido a falhas no sistema de saúde. Em adição, dados da Austrália ilustram que a decisão do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), embora refletindo uma lógica de custo-efetividade, obviamente leva outros fatores em consideração. George e colaboradores especulam que, além da incerteza ao redor das próprias avalia-

ções de custo-efetividade, outros fatores podem influenciar (i) a gravidade do problema de saúde, (ii) a disponibilidade de outras terapias para o tratamento da doença em questão, e (iii) o custo para o paciente se o medicamento não está listado para reembolso público (George *et al.*, 2001). Além disso, com respeito ao financiamento de medicamentos órfãos, o Governo da Austrália fornece fundos sob uma apropriação específica, fora do Esquema de Benefícios Farmacêuticos, com o propósito de auxiliar o acesso a medicamentos de alto custo e que podem salvar vidas, aceitos pelo PBAC como clinicamente efetivos, mas não considerados custo-efetivos (Commonwealth of Australia, 2006).

A maioria dos medicamentos órfãos exibe muitas características dessas exceções que os comitês de financiamento já fizeram, o que sugere que o valor social pode divergir da custo-efetividade. Ou seja, eles são quase sempre para doenças graves, representam a única opção terapêutica para os pacientes sofrendo da doença em questão, e o custo da terapia estaria muito além dos meios financeiros da maioria dos pacientes se não houvesse subsídio público disponível. Em 40% das doenças para as quais os medicamentos órfãos foram aprovados na UE, não houve opções satisfatórias de tratamentos prévios autorizados (COMP, 2000). Essa constatação levanta uma questão importante: estamos razoavelmente representando preferências sociais quando comparamos a custo-efetividade incremental de um novo medicamento, onde já há um padrão viável de tratamento de saúde, contra outro medicamento onde não existe tal tratamento? No Reino Unido, o NICE emitiu um relatório sobre valores de julgamentos sociais, baseados em uma revisão de literatura, dois relatórios do Conselho de Cidadãos e uma pesquisa de população. O relatório reafirma o papel geral da análise de custo-efetividade na tomada de decisão do instituto e discute outras considerações (National Institute for Health and Care Excellence, 2005).

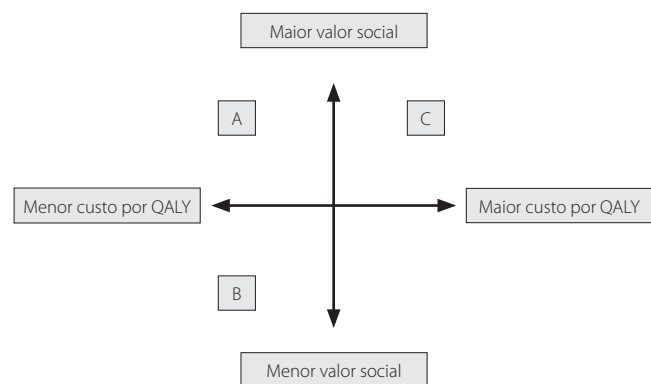
Descobriu-se que a análise de custo-utilidade era uma base para decisão necessária, mas insuficiente, contudo, o NICE precisava de razões explícitas para recomendar intervenções com custo incremental por QALY acima do seu limiar normal. Considerando e rejeitando diversas razões potenciais, tais como idade (exceto quando a idade é um indicador para benefício ou risco), papéis sociais (por exemplo, trabalhando ou não), renda, classe social, gênero, orientação sexual, étnico, ou doença autoinfligida.

Finalmente o NICE concluiu que uma especial consideração deveria ser dada às inovações que promovam melhorias significativas nas condições de saúde para doenças previamente não tratadas.

Em 2004, o NICE reuniu um Conselho de Cidadãos a fim de encontrar respostas a respeito de financiar Doenças Ultra-Raras, especificamente “para aconselhar se o NHS deveria estar preparado para pagar valores maiores por medicamentos que tratam pacientes com Doenças Raras” (National Institute for Health and Care Excellence, 2004). Dos 27 membros

do Conselho, um total de 20 decidiu que deveria haver uma maneira diferente de avaliar os valores. Quatro consideraram que os pacientes com Doenças Raras deveriam ser tratados como uma questão de princípio, desde que o tratamento funcionasse, e 16 consideraram que o NHS deveria ponderar o pagamento de valores maiores dentro de certas condições (os principais critérios incluindo gravidade da doença, se o tratamento promovia ganho de saúde e não só apenas estabilização e se a doença ameaçava a vida). No outro lado do espectro, sete membros consideraram que Doenças Raras não deveriam ter um processo de tomada de decisão diferente e que a raridade era uma razão insuficiente para garantir o financiamento de um medicamento com uma maior razão de custo-efetividade. A sociedade está preparada para investir vastas quantidades de recursos no resgate de montanhistas que encontram dificuldades, ou para aqueles que estão perdidos no mar. Por outro lado, a sociedade parece relutante em adotar políticas que irão salvar grandes números de vidas, ou iriam ser muito mais custo-efetivas, tais como medidas de segurança (Drummond & Shannon, 1986). Aparentemente, ocorre uma divergência entre custo-efetividade e valor social.

Para muitas tecnologias em saúde, a aplicação estrita do critério de eficiência pode ser uma boa aproximação do valor social (Grupo A da Figura 2). Contudo, pode haver intervenções com razões de custo-efetividade muito menor que os tomadores de decisão rejeitam para reembolso público porque consideram como de baixo valor social (Grupo B da Figura 2). Exemplos incluem o tratamento da impotência masculina, o qual mostrou ter um ICER menor que €10.000 por QALY, e a remoção cirúrgica de tatuagens (Stolk *et al.*, 2000). Por outro lado, pode haver intervenções, com um ICER muito acima do limiar padrão, que os tomadores de decisão aprovam em razão de terem um maior valor social do que é previsto somente pela custo-efetividade (Grupo C da Figura 2). Os medicamentos órfãos podem estar nesta categoria, juntamente com algumas terapias de câncer no estágio final.



**Figura 2.** Relação entre valor social e custo incremental por *Quality-Adjusted Life-Year* (QALY). Adaptado de Drummond *et al.*, 2007

Evidência adicional para a relevância de outros fatores, além de custo-efetividade, na tomada de decisão social é encontrada em pesquisas empíricas com ponderações comparativas individuais entre eficiência e equidade no fornecimento de cuidados de saúde. Ubel e Loewenstein realizaram pesquisa com o público geral nos Estados Unidos e consideraram a distribuição de fígados escassos para 2 grupos prognósticos (Ubel & Loewenstein, 1996). Eles constataram que a maioria dos pesquisados (33%) optou por equidade e iria distribuir os órgãos igualmente entre os dois grupos. Somente 22% dos pesquisados teriam distribuído os órgãos para o grupo com eficiência maximizada. Em outro estudo, Ubel e seu grupo de pesquisa perguntaram a membros do público em geral quantas vidas de pessoas com paraplegia deveriam ser salvas para que fosse igualmente benéfico salvar 100 vidas de pessoas que poderiam retornar a perfeitas condições de saúde. A maioria (65%) disse que o número deveria ser 100 (Ubel *et al.*, 1999). Outros estudos mostram que o público em geral está disposto a trocar eficiência no interesse de maior equidade, se abstendo dos tratamentos de maior custo-efetividade para ajudar os pacientes mais seriamente doentes, ou aqueles que não possuem tratamento alternativo (Nord, 1993).

### Proposta de Avaliação do Valor Social dos Medicamentos Órfãos (Drummond et al., 2007)

Primeiramente, mais pesquisas são necessárias para validar a extensão do desvio entre o valor social e a perspectiva de eficiência quando se decide sobre o reembolso de tecnologias de saúde. Sobre qual extensão o desvio depende das características da doença e da tecnologia avaliada? Onde os medicamentos órfãos caem neste espectro?

Segundo, avaliando o incremento do custo por QALY de medicamentos órfãos, de que maneira a raridade impacta? Comparados com os medicamentos para doenças mais prevalentes, a raridade impacta principalmente nos custos incrementais, uma vez que os custos de desenvolvimento estão sendo recuperados através da venda do medicamento para menos pacientes ao redor do mundo? Alternativamente, a raridade impacta no incremento do QALY, uma vez que a natureza dessas doenças dificulta a demonstração de grandes aumentos no QALY com qualquer grau de certeza?

Terceiro, dadas as dificuldades em conduzir ensaios clínicos aleatórios e a natureza progressiva de muitas doenças raras, como poderiam ser usados os registros dos pacientes para acumular conhecimento sobre a efetividade do valor social dos medicamentos órfãos? Esses registros também poderiam ser usados para nos ajudar a determinar quais pacientes se beneficiariam das terapias? Dada a preocupação dos financiadores sobre o custo dos medicamentos órfãos, os registros também poderiam ser usados para rastrear os custos em uma dada jurisdição. Eles tam-

bém poderiam formar a base de um esquema de compartilhamento de risco, onde o nível final de reembolso dos medicamentos fosse determinado com base na evidência de efeitos clínicos de longo prazo?

Finalmente, o processo atual de avaliação e apreciação dos medicamentos precisa ser adaptado para os medicamentos órfãos? Em particular, os requisitos padrão de evidência são alinhados com o que pode ser realisticamente entregue? Além disso, podem todos os elementos de valor social ser adequadamente refletidos nos procedimentos atuais de tomada de decisão ou esses procedimentos precisam tornar-se mais explícitos?

### Conclusão

Os métodos padrão de ATS podem não capturar inteiramente o valor social de algumas tecnologias de saúde e existem atualmente sérias deficiências na avaliação dos medicamentos órfãos. Além disso, mais pesquisa é requerida sobre os métodos de avaliação do valor social das tecnologias de saúde e as estimativas sobre o financiamento e uso de medicamentos órfãos.

### Referências bibliográficas

- Alcimed. *Study on orphan drugs*. Paris: Alcimed; 2005. Available at: [http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/pricestudy/final\\_final\\_report\\_part\\_1\\_web\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/pricestudy/final_final_report_part_1_web_en.pdf). Acessado: 13/10/2014
- Commonwealth of Australia. *Other supply arrangements outside the Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*. Department of Health and Ageing, 2006. Available at: <http://www.health.gov.au>. Acessado: 13/10/2014
- COMP. *Report to the commission in relation to article 10 of regulation 141/2000 on orphan medicinal products*. Doc. Ref. EMEA/35218/2005. Available at: <http://www.emea.eu.int>. Acessado: 13/10/2014
- Devlin N, Parking D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ*. 2004;13:437-452.
- Drummond MF, Shannon HS. Economic aspects of risk assessment in chemical safety. *Sci Total Environ*. 1986;51:81-124.
- Drummond *et al.* Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2007;23(1):36-42.
- European Medicines Agency (EMA). 1999. Disponível em: <http://www.emea.eu.int/htms/human/comp/orphapp.htm>. Acessado: 13/10/2014
- EurordisCare and EurordisCare2. *Survey results*. 2005. Available at: <http://www.eurordis.org>, <http://www.rareluxembourg2005.org>. Acessado: 13/10/2014
- Food and Drug Administration (FDA). Office of Orphan Products Development. 1983. Disponível em: <http://www.fda.gov/orphan/index.htm>. Acessado: 13/10/2014
- George B, Harris A, Mitchell A. Cost-effectiveness analysis and the consistency of decision making: Evidence from pharmaceutical reimbursement in Australia (1991 to 1996). *Pharmacoeconomics*. 2001;19:1103-1109.
- Hutton J, McGrath C, Frybourg JM, *et al.* Framework for describing and classifying decision-making systems using technology assessment to

- determine the reimbursement of health technologies (fourth hurdle systems). *Int J Technol Assess Health Care*. 2006;22:10-18.
- Kanavos P, Saka O. Providing access to modern treatments and influencing policy in orphan diseases: The international experience and evidence from the UK. *LSE Health and Social Care Discussion Paper Number 20*. LSE Health and Social Care, The London School of Economics and Political Science, 2005.
- McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: Should we value rarity? *BMJ*. 2005;331:1016-1019.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Citizens council reports: Ultra orphan drugs*. London, NICE, 2004. Available at: <http://www.nice.nhs.uk>. Acessado: 13/10/2014
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Social value judgements*. London, NICE, 2005. Available at: <http://www.nice.org.uk>. Acessado: 13/10/2014
- Nord E. The trade-off between severity of illness and treatment effect in cost-value analysis of health care. *Health Policy*. 1993;24:227-238.
- Rawlins MD, Culyer AJ. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *BMJ*. 2004;329:224-227.
- Silva, RCS. Medicamentos excepcionais no âmbito da assistência farmacêutica no Brasil. [Mestrado] Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 2000. 215 p. Disponível em: [http://portalteses.icict.fiocruz.br/transf.php?script=thes\\_chap&id=0006202&lng=pt&nrm=iso](http://portalteses.icict.fiocruz.br/transf.php?script=thes_chap&id=0006202&lng=pt&nrm=iso). Acessado: 13/10/2014
- Stolk EA, Busschbach JJ, CaffaM, et al. Cost utility analysis of sildenafil compared with papaverine-phentolamine injections. *BMJ*. 2000;320:1165-1168.
- Ubel PA, Loewenstein G. Distributing scarce livers: The moral reasoning of the general public. *Soc Sci Med*. 1996;42:1049-1055.
- Ubel PA, Richardson J, Prades JL. Life-saving treatments and disabilities. Are all QALYs created equal? *Int J Technol Assess Health Care*. 1999;15:738-748.