



NOTA TÉCNICA NÚMERO 339/2019

Medicamento	x
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Carlos Augusto Gomes Correia

Número do processo: 0188620-87.2019.8.06.0000

Data da solicitação de parecer: 07/11/2019

Data do Parecer: Fortaleza, 03/12/2019.

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1. Tema -----	02
2. Considerações breves sobre a epidemiologia, prognóstico e os subtipos de neoplasia de pulmão -----	02-03
3. Considerações específicas sobre o caso em questão -----	04
4. Considerações teóricas sobre a eficácia da tecnologia proposta -----	05-06
5. Sobre o registro do medicamento pela ANVISA -----	07
6. Sobre a incorporação da tecnologia pela CONITEC -----	08
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	08-09
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	09
9. Custo do tratamento -----	10
10. Conclusão (respostas aos quesitos) -----	10-13
11. Referências -----	13-14

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



NOTA TÉCNICA 339/2019

1) Tema.

Uso de Nivolumabe (OPDIVO®) para tratamento de um caso específico de adenocarcinoma de pulmão em estágio avançado e refratário ao tratamento quimioterápico convencional.

2) Considerações breves sobre a epidemiologia, prognóstico e os subtipos de neoplasia de pulmão.

O câncer de pulmão é o segundo mais comum em homens e mulheres no Brasil (sem contar o câncer de pele não melanoma). É o primeiro em todo o mundo desde 1985, tanto em incidência quanto em mortalidade. Cerca de 13% de todos os casos novos de câncer são de pulmão.

A última estimativa mundial (2012) apontou incidência de 1,8 milhão de casos novos, sendo 1,24 milhão em homens e 583 mil em mulheres. No Brasil, a doença foi responsável por 26.498 mortes em 2015. No fim do século XX, o câncer de pulmão se tornou uma das principais causas de morte evitáveis.

O tabagismo e a exposição passiva ao tabaco são importantes fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão. Em cerca de 85% dos casos diagnosticados, o câncer de pulmão está associado ao consumo de derivados de tabaco.

A taxa de sobrevivência relativa em cinco anos para câncer de pulmão é de 18% (15% para homens e 21% para mulheres). Apenas 16% dos cânceres são diagnosticados em estágio inicial (câncer localizado), para o qual a taxa de sobrevivência de cinco anos é de 56%.

O câncer de pulmão é dividido de acordo com o tipo de células presentes no tumor e cada tipo de câncer de pulmão se desenvolve e tem tratamento diferente. Os

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



dois tipos principais são o **câncer de células não pequenas** (80% dos casos), que é o mais comum, e o **câncer de células pequenas** (20% dos casos). Por sua vez, o **câncer de pulmão de células não pequenas** pode ser classificado em 2 subtipos distintos: o **escamoso** e o **não escamoso** (subdivido por sua vez em adenocarcinoma e o câncer de células grandes).

O tratamento do câncer de pulmão requer a participação de um grupo multidisciplinar, formado por oncologista, cirurgião torácico, pneumologista, radioterapeuta, radiologista intervencionista, médico nuclear, enfermeiro, fisioterapeuta, nutricionista e assistente social.

Para o adequado planejamento do tratamento, é necessário fazer o diagnóstico histológico e o estadiamento para definir se a doença está localizada no pulmão ou se existem focos em outros órgãos. Para os pacientes com doença localizada, e, particularmente, sem acometimento linfonodal no mediastino (região entre os dois pulmões), o tratamento é cirúrgico, seguido ou não de quimioterapia e/ou radioterapia. Para aqueles com doença localizada no pulmão e nos linfonodos, o tratamento é feito com radioterapia e quimioterapia ao mesmo tempo. Em pacientes que apresentam metástases a distância, como o paciente do caso em questão, o tratamento é com quimioterapia ou, **em casos selecionados, com medicação baseada em terapia-alvo (imunoterapia).**

Assim sendo, o tipo de tratamento a ser preconizado para determinado paciente com câncer de pulmão depende de sua classificação histológica, do seu status clínico e do estágio da doença, podendo-se optar por intervenções diversas que vão desde a cirurgia, passando pela quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e/ou modalidades combinadas.



3) Considerações específicas sobre o caso em questão.

Trata-se do caso de um paciente do sexo feminino, de 42 anos de idade, com **neoplasia de pulmão do tipo não pequenas células não escamoso (adenocarcinoma pouco diferenciado)** em estágio avançado (estádio IV) – com metástases ósseas e em espaços pleural e pericárdico – já submetida a tratamento quimioterápico e a palição com radioterapia e que, apesar disso, não tem obtido o almejado sucesso terapêutico. Por este motivo, a paciente recorre à Justiça com o intuito de obter tratamento com a droga Nivolumabe (OPDIVO®).

É digno de nota que não constam nos autos do processo informações relevantes referentes ao quadro clínico da paciente, tais como sua escala de performance funcional (escala ECOG, a qual diz respeito ao status clínico atual da paciente), suas comorbidades e um maior detalhamento das terapias quimioterápicas já realizadas.

Abaixo um esclarecimento a respeito da escala ECOG/Karnofsky:

ESCALAS DE PERFORMANCE

Escala de Performance: ECOG

0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição (Karnofsky 90-100 %)
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária (Karnofsky 70-80%)
2	Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado. (Karnofsky 50-60%).
3	Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado (Karnofsky 30-40%)
4	Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira (Karnofsky < 30%).

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Escala de Performance: Karnofsky

100%	Sem sinais ou queixas, sem evidência de doença.
90%	Mínimos sinais e sintomas, capaz de realiza suas atividades com esforço.
80%	Sinais e sintomas maiores, realiza suas atividades com esforço.
70%	Cuida de si mesmo, não é capaz de trabalhar.
60%	Necessita de assistência ocasional, capaz de trabalhar .
50%	Necessita de assistência considerável e cuidados médicos freqüentes.
40%	Necessita de cuidados médicos especiais.
30%	Extremamente incapacitado, necessita de hospitalização, mas sem iminência de morte.
20%	Muito doente, necessita suporte.
10%	Moribundo, morte iminente.

4) Considerações teóricas sobre a eficácia da tecnologia proposta.

O Nivolumabe é uma droga imunoterápica. Trata-se de um anticorpo monoclonal produzido através de técnicas de engenharia genética, um tipo de proteína desenvolvida para reconhecer e se ligar a uma outra proteína alvo no organismo, designada receptor de morte celular programada 1 (PDL1), o qual pode bloquear a atividade dos linfócitos T (um tipo de glóbulo branco que faz parte do sistema imunitário). Pela fixação ao PDL1, o Nivolumabe previne o bloqueio das células T, ajudando assim no aumento da sua atividade antitumoral contra as células do carcinoma.

Assim sendo, seu mecanismo de ação consiste na estimulação do sistema imunológico de uma pessoa com o intuito de reconhecer e destruir células cancerígenas de uma forma mais eficaz. Alguns estudos demonstraram que esta tecnologia pode ser utilizada na abordagem terapêutica de algumas formas de câncer de pulmão do tipo não pequenas células.

Um estudo de fase III, o CheckMate 057¹, envolveu um total de 582 pacientes – **todos com boa escala funcional (ECOG 0 ou 1)** - portadores de neoplasia de pulmão avançada subtipo não-escamoso (como o do caso em questão) e com progressão da doença após quimioterapia à base de platina, constatou que o grupo de pacientes que recebeu a terapia com Nivolumabe (ao invés de Docetaxel) apresentaram um maior tempo sobrevida média global (12,2 versus 9,4 meses), uma maior taxa de resposta

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



objetiva ao tratamento (19 versus 12%) e uma maior duração da resposta terapêutica ao Nivolumabe (18 versus 6 meses).¹⁻⁴ As toxicidades de grau ≥ 3 foram menos frequentes com o grupo nivolumabe (10% versus 54%). Em relatórios subsequentes, o nivolumabe proporcionou melhorias na qualidade de vida relacionada à saúde em relação ao docetaxel.⁵

O acompanhamento de longo prazo dos 129 participantes de um estudo de fase I (anteriormente realizado) com neoplasia de pulmão não pequenas células avançado e que continuaram a receber diversas doses do Nivolumabe, revelou uma sobrevida média de 10 meses, com taxas de sobrevida em um e cinco anos de 42% e 16% por cento , respectivamente.^{6,7} A taxa de resposta objetiva foi de 17%, sendo que a mediana do tempo de duração da resposta ao tratamento foi de 17 meses.

Por estes motivos, o Nivolumabe foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células do tipo não escamoso avançado e que experimentaram progressão da doença após quimioterapia padrão à base de platina ou após a quimioterapia padrão.



5) Sobre o registro do medicamento pela ANVISA.⁸

A seguir os dados referentes ao registro desta medicação pela ANVISA:

*<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=25853> (Acesso em 10.11.2019)

MEDICAMENTOS SOLICITADOS NA AÇÃO

Nome do Produto	OPDIVO®	
Princípio Ativo	Nivolumabe	
Registro	101800408	
Processo	25351.308360/2015-10	
Nome da Empresa	BRISTOL-MYERS	SQUIBB
Detentora do Registro	FARMACÊUTICA LTDA	
Situação	Válido	
Vencimento	04/2021	
Indicação conforme bula para os seguintes tratamentos:	É indicado para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. Pacientes com mutação EGFR ou ALK devem ter progredido após tratamento com anti - EGFR e anti - ALK antes de receber Opdivo®.	

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



6) Sobre a incorporação da tecnologia pela CONITEC.⁹

Conforme informações obtidas no endereço eletrônico da CONITEC, consta a demanda para análise da incorporação do nivolumabe para tratamento em primeira linha do melanoma metastático (irressecável ou metastático) no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Contudo, inexistem até este momento solicitações de incorporação desta tecnologia no âmbito do SUS com intuito de tratar a neoplasia de pulmão metastática do tipo não pequenas células refratária ao tratamento convencional com quimioterapia (como no caso em questão).

7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público.¹⁰

A Portaria Nº 957, de 26 de setembro de 2014 aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão.

A DDT apresenta conceito geral do carcinoma de pulmão, bem como, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação.

A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença (classificação de tumores malignos - TNM), **capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod)**, condições clínicas e preferência do doente. Segundo a DDT, os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, adequado a Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão, destinado a orientar a tomada de decisão por doentes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica.

As opções terapêuticas incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Conforme estabelecido na DDT, vários esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, contendo medicamentos tais como cisplatina, carboplatina,

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



etoposido, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associações, por até três linhas de tratamento.

Embora o Nivolumabe (OPDIVO®) seja um imuno-oncológico indicado para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina, não foi citado nesta DDT, a qual data de 2014, sendo anterior à publicação dos principais estudos envolvendo o uso do Nivolumabe nesta condição..

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS.¹¹

O medicamento Nivolumabe (OPDIVO®) não está disponível na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e não é disponibilizado pelo SUS.

De acordo com DDT do Câncer de Pulmão, exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo e pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS.

Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados ao SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Portanto, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.



9) Custo do tratamento.¹²

Seguem abaixo informações referentes aos valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 01.10.2019.

MEDICAMENTO	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	ICMS 0%				
	PF	PMC	PMVG [#]		
100 MG SOL INJ CT 1			6.713,29	26.853,16	322.237,92
FA VD INC X 10 ML	8.408,43				

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF (1-CAP)]. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.*

§O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

10) Conclusão (respostas aos quesitos).

A) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso?

Resposta: Não é possível responder a esta pergunta com exatidão, uma vez que 1) o médico assistente não especificou nos autos do processo os tratamentos quimioterápicos paliativos “de primeira e segunda linha” já realizados e 2) que não dispomos de informações clínicas relevantes relacionadas ao caso específico, tais como as comorbidades da paciente e sua escala de capacidade funcional (ECOG). O SUS dispõe, entretanto, de quimioterápicos que, a depender das peculiaridades do caso em

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



questão, poderiam eventualmente vir a ser prescritos pelo médico assistente (vide item 8).

B) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

Resposta: conforme explicitado no item 4, o fármaco em questão tem sim o potencial de aumentar modestamente o tempo médio de sobrevida da paciente (em cerca de 3 meses) em relação à terapia com docetaxel em pacientes em boa escala funcional (ECOG 0 ou 1) - **ressalte-se, entretanto, que a escala funcional da paciente do caso em questão não foi especificada por seu médico assistente**. Ademais, o Nivolumabe parece apresentar menos efeitos colaterais em relação à terapia com docetaxel. Não obstante, há que se ressaltar seu aspecto exclusivamente paliativo, uma vez que não há qualquer perspectiva de cura e que mesmo as perspectivas de controle de médio ou longo prazo são muito remotas ainda que integralmente implementada a terapia proposta.

C) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

Resposta: Vide item 4 deste parecer.

D) Há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso da autora?

Resposta: Não existem informações no corpo deste processo que permitam responder a este questionamento pelos mesmos motivos já explicitados no quesito "A".



E) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

Resposta: Não é possível responder a esta pergunta com exatidão, uma vez que 1) o médico assistente não especificou nos autos do processo os tratamentos quimioterápicos já realizados e 2) que não dispomos de informações clínicas relevantes relacionadas ao caso específico, tais como as comorbidades e a escala de capacidade funcional da paciente.

F) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

Resposta: vide itens 5 e 6 deste parecer.

G) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

Resposta: Sim. Algo que chama atenção neste processo é a omissão de dados extremamente relevantes da paciente tais como sua capacidade funcional (escala ECOG), suas comorbidades e o detalhamento da terapias quimioterápicas já realizadas no presente caso. A ausência destas informações não possibilita que avaliemos com maior precisão o impacto real que a tecnologia proposta eventualmente causaria ao ser implementada no caso específico. Os estudos que evidenciaram algum benefício da tecnologia proposta se deram em pacientes com razoável status clínico (escala ECOG 0 ou 1), apesar da doença disseminada.

Não obstante, mesmo em face do melhor cenário terapêutico – na suposição de a paciente estar nas melhores condições clínicas possíveis (escala ECOG 0 ou 1) - o benefício da tecnologia proposta parece modesto, sobretudo se levarmos em conta o seu elevado custo.



H) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Resposta: A prescrição do fármaco em questão pode estar de acordo com as recomendações das diretrizes das principais sociedades médicas internacionais de Oncologia. Uma lacuna relevante, entretanto, permanece em aberto para que possamos afirmar isto com uma maior convicção: **a ausência de informações relevantes já explicitadas no quesito “G”**. Ademais, conforme já expresso no **quesito “B”**, é importante que se compreenda o caráter estritamente paliativo da terapia proposta - e não curativo - com ganhos bastante limitados tanto no tempo de sobrevida quanto na qualidade de vida da paciente.

Há que se ressaltar ainda o seu custo elevado, o que faz com que não seja considerada uma alternativa atualmente custo-efetiva no contexto de países com renda *per capita* até mesmo superior à brasileira. Ademais, reiteramos que sua incorporação no âmbito do SUS teria potencial para um relevante impacto orçamentário.

Destacamos que as alternativas disponíveis - estejam elas dentro ou fora do âmbito do SUS - apresentam também caráter estritamente paliativo e limitado, em face do pobre prognóstico relacionado à patologia em questão.

11) Referências

1. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627.
2. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* 2017; 35:3924.

3. Vokes EE, Ready N, Felip E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol* 2018; 29:959.
4. Horn L, Brahmer J, Reck M, et al. Phase 3, Randomized Trial (CheckMate 057) of Nivolumab vs Docetaxel in Advanced Non-Squamous (Non-SQ) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Subgroup Analyses and Patient-Reported Outcomes (PROs). *Ann Oncol* 2015; 26S: ESMO #4170.
5. Reck M, Brahmer J, Bennett B, et al. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *Eur J Cancer* 2018; 102:23.
6. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:2004.
7. Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol* 2018; 36:1675.
8. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consultas. Medicamentos. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=25853>>. Acesso em 11.11.2019.
9. CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e Tecnologias demandadas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao-demandas-por-status>>. Acesso em 10.11.2019.
10. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 957, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



11. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
12. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORTIDADE_GOV_2019-10-01.pdf/0261d02d-4975-47df-b082-1ce3050763fb>. Acesso em 13.11.2019.