



NOTA TÉCNICA NÚMERO 469

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Carlos Augusto Gomes Correia

09ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0252694-19.2020.8.06.0001

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:

22/09/2020

Data do Parecer: 24/09/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas -----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	3
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	6
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	7
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	7
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	8
8. Custo do tratamento -----	9
9. Conclusões -----	10
10. Sobre as perguntas formuladas -----	10
11. Referências -----	12



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Avaliação tecnológica do uso de um inibidor de tirosina-quinase (sunitinibe ou pazopanibe) para paciente de 59 anos com carcinoma de células claras do rim metastático para pulmão, linfonodos e ossos.

2) Considerações teóricas

O carcinoma de células renais (CCR) é o tipo mais comum de câncer de rim. Cerca de 75% dos carcinomas renais são tumores de células claras, histologia similar ao da parte autora. É o sétimo câncer mais comum em homens e o nono mais comum em mulheres. No Brasil, a incidência é de 7 a 10 casos por 100.000 habitantes nas regiões mais desenvolvidas. A doença responde por 1,4% dos óbitos por neoplasias malignas no país.

O prognóstico do câncer renal está relacionado ao estágio da doença ao diagnóstico. O CCR metastático irresssecável é incurável e um dos tumores sólidos mais resistentes à quimioterapia. Na Diretriz Diagnóstica Terapêutica (DDT) do Ministério da Saúde, datado de 2014, indica-se que o tratamento da doença avançada pode ser realizado com citocinas (interferon-alfa e interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina) – dois grupos de antineoplásicos disponíveis no SUS - e terapias-alvo, que incluem os antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e os inibidores de mTOR (everolimo e tensiolimo). Recentemente, agentes imunoterápicos inibidores de PD-1 ou PD-L1, como o nivolumabe, o pembrolizumabe e o atezolizumabe, mostraram aumentar a sobrevida de pacientes com CCR metastática e passaram a fazer parte dos regimes terapêuticos considerados preferenciais pelas diretrizes de conduta oncológica, em associação ou não a terapias-alvo.



Os estudos indicam maior índice terapêutico para os antiangiogênicos ou inibidores de mTOR em comparação ao placebo ou interferon, a um custo elevado para os sistemas de saúde.

O uso de interferon e interleucina 2 constituiu o tratamento padrão de primeira linha para pacientes com câncer renal metastático até o desenvolvimento das terapias-alvo. Sua atividade foi avaliada em vários estudos clínicos, sendo modesta em relação à taxa de resposta (5% a 15%), sobrevida livre de progressão e sobrevida global, com mediana de aproximadamente 12 meses. Como a eficácia é modesta e as toxicidades consideravelmente altas, a busca por novos tratamentos ou combinações foi necessária.

Sunitinibe, pazopanibe e sorafenibe foram os primeiros agentes antiangiogênicos aprovados no Brasil para o tratamento de pacientes com CCR metastático. A partir de 2006, sunitinibe e, em seguida, pazopanibe passaram a ser os medicamentos mais utilizados na terapia da doença.

3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

O sunitinibe inibe múltiplos receptores de tirosina quinase associados a crescimento tumoral, angiogênese patológica e progressão metastática do câncer. É um potente inibidor dos receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR α e PDGFR β), dos receptores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), do receptor do fator de células tronco (KIT), da tirosina quinase-3 similar a Fms (FLT3), do receptor do fator de estimulação de colônias Tipo 1 (CSF-1R) e do receptor do fator neurotrófico derivado de linhagem celular glial (RET). De acordo com o seu perfil multialvo, o sunitinibe pode inibir o crescimento tumoral, causar regressão tumoral, inibir a angiogênese patológica e inibir a progressão metastática.



A eficácia do sunitinibe foi comprovada em um estudo multicêntrico, randomizado, de fase III em que o medicamento foi comparado com interferon-alfa, que até então era a terapia padrão da doença (Motzer et al., 2009). A mediana do tempo de sobrevida livre de progressão, desfecho primário do estudo, foi 11 meses no grupo tratado com sunitinibe e 5 meses no grupo tratado com interferon- α (*hazard ratio* [HR] 0,54; intervalo de confiança [IC] 95%, 0,45 a 0,64; $p < 0,001$). A taxa de resposta foi de 47% nos pacientes que receberam sunitinibe e de 12% nos que receberam interferon- α . O tempo de sobrevida global foi maior no grupo tratado com sunitinibe, com mediana de 26,4 meses em comparação com 21,8 meses no grupo exposto a interferon- α (HR 0,82; IC 95%, 0,67 a 0,99; $p = 0,05$). A diferença entre os braços foi minimizada pelo fato de 59% dos pacientes alocados para usarem interferon- α terem recebido terapia posterior com sunitinibe ou outro inibidor de tirosina-quinase. Quando esses doentes foram censurados, a diferença de sobrevida mediana entre os grupos aumentou para 6,3 meses. De forma adicional, quando se excluem pacientes que receberam qualquer tratamento adicional – cenário similar ao encontrado no SUS –, a diferença de sobrevida passa a ser de mais de 14 meses em favor do sunitinibe.

Os eventos adversos foram mais frequentes no grupo tratado com o sunitinibe. Os pacientes tratados com o medicamento apresentaram taxas mais altas de diarreia de grau 3 (5% vs. 0%), vômito (4% vs. 1%), hipertensão (8% vs. 1%) e síndrome mão-pé (5% vs. 0%, $P < 0,05$), ao passo que fadiga de graus 3 ou 4 relacionada ao tratamento foi significativamente maior entre os pacientes tratados com interferon- α (12% vs. 7%, $P < 0,05$).

O pazopanibe é um potente inibidor multialvo da tirosinoquinase de receptores dos fatores de crescimento endotelial vascular 1, 2 e 3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), dos fatores de crescimento derivados de plaquetas α e β (PDGFR- α e PDGFR- β) e do receptor do fator de célula-tronco (c-KIT). O estudo randomizado de fase III COMPARZ comparou o pazopanibe ao sunitinibe (Motzer et al, 2013). A sobrevida livre de progressão, desfecho primário do estudo, foi de 8,4 meses e 9,5 meses com sunitinibe (HR 1,05; IC 95%, 0,90 a 1,22), satisfazendo os critérios pré-planejados de não-inferioridade. Resposta parcial foi observada em 31% dos pacientes do grupo do



pazopanibe e em 24% dos pacientes no grupo sunitinibe; não houve diferença estatisticamente significativa entre os braços. Os eventos adversos de qualquer severidade (que ocorreram em mais de 10% dos pacientes em qualquer grupo) que foram reportados mais frequentemente devido ao tratamento com o sunitinibe do que com pazopanibe incluíram síndrome mão-pé (53%), inflamação de mucosa (26%), estomatite (27%), hipotireoidismo (24%), alteração de paladar (36%), epistaxe (18%) e fadiga (63%). Por outro lado, os eventos mais relacionados ao pazopanibe foram alteração da cor do cabelo (30%), perda de peso (15%) e alopecia (14%). Os autores concluíram que sunitinibe e pazopanibe são agentes igualmente eficazes, com diferentes perfis de toxicidade.

Avaliação econômica apresentada pela CONITEC encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 65.219,35 e de R\$ 105.836,85 por ano de vida ganho com a incorporação do pazopanibe e do sunitinibe, respectivamente.

Diferentes agências de avaliação de tecnologia de saúde estudaram o papel de sunitinibe e pazopanibe no manejo do CCR avançado. O *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) britânico e o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália recomendam o uso de sunitinibe e pazopanibe para o tratamento de primeira linha de pacientes com doença avançada e/ou metastática e bom performance status. A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendou a incorporação do sunitinibe em primeira linha e o pazopanibe em pacientes que apresentam intolerância ao sunitinibe.

A Sociedade Europeia de Oncologia Clínica (ESMO) e o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) norte-americana classificam os antiangiogênicos como uma recomendação A e I, respectivamente, na primeira linha de tratamento do carcinoma de células renais metastático, o que denota uniformidade entre os especialistas de que os agentes são benéficos.

A CONITEC reconheceu a limitação do tratamento disponibilizado pelo SUS, identificou o benefício oferecido pelo sunitinibe e pazopanibe e admitiu que o valor



ressarcido pelo procedimento APAC é insuficiente para a utilização dos antiangiogênicos no tratamento do carcinoma de células renais metastático pelos hospitais credenciados no SUS. Após consulta pública, passou a recomendar em 2018 a incorporação do pazopanibe e do sunitinibe para carcinoma renal de células claras metastático, mediante negociação de preço e conforme o modelo da Assistência Oncológica no SUS.

4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	Sutent®
Princípio ativo	Sunitinibe
Registro ANVISA	121100466
Vencimento do registro	05/2021
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Não
Apresentação	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28
Laboratório	WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Indicação conforme bula

- Sutent® (malato de sunitinibe) é indicado para o tratamento de tumor estromal gastrointestinal (GIST) após falha do tratamento com mesilato de imatinibe em decorrência de resistência ou intolerância.
- Sutent® é indicado para o tratamento de carcinoma metastático de células renais (CCRm) avançado.
- Sutent® é indicado para o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos não ressecáveis.
- Sutent® também é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com alto risco de carcinoma de células renais (CCR) recorrente após nefrectomia

Nome comercial	Votrient®
Princípio ativo	Pazopanibe



Registro ANVISA	100681136
Vencimento do registro	10/2025
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Não
Apresentação	400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
Laboratório	NOVARTIS BIOCENCIAS S.A

Indicação conforme bula	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de Células Renais (RCC) Votrient® é indicado para o tratamento de carcinoma de células renais (RCC) avançado e/ou metastático. • Sarcoma de partes moles (STS) Votrient® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com subtipos específicos de sarcoma de partes moles (STS) avançado que receberam quimioterapia prévia para doença metastática ou que tenham progredido dentro de 12 meses após a terapia neoadjuvante ou adjuvante. A eficácia e a segurança foram estabelecidas apenas para certos subtipos histológicos de STS
-------------------------	--

*<https://consultas.anvisa.gov.br> (Acesso 24 set 2020)

5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Os membros da CONITEC presentes na 72ª reunião ordinária, nos dias 07 e 08 de novembro de 2018, deliberaram por recomendar a incorporação, ao SUS, do pazopanibe e do sunitinibe para carcinoma renal de células claras metastático, mediante negociação de preço e conforme o modelo da Assistência Oncológica prestado pelo SUS. Foi assinado em 08 de novembro de 2018 o Registro de Deliberação nº 394/2018.

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

O tratamento do CCR está disponível no Sistema Único de Saúde, orientado pela DDT do Carcinoma de Células Renais, regulamentada pela Portaria SAS/MS nº1.440 de 16



de dezembro de 2014. A diretriz do SUS faz a seguinte recomendação quanto ao tratamento sistêmico da doença:

A quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com citocinas (interferona alfa e interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina e vinblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensirolimo). Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada uma dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferona, a um custo elevado para os sistemas de saúde, e para quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide.

A recomendação do SUS é entendida como desatualizada e está em desacordo com as diretrizes de tratamento da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e de diversos órgãos internacionais. Atualmente, considera-se que o tratamento de eleição deve consistir na associação de um imunoterápico e um agente-alvo, ou de dois imunoterápicos; ou, na indisponibilidade destes, em um antiangiogênico isoladamente, como sunitinibe ou pazopanibe. De fato, a CONITEC publicou em 2020 a decisão de incorporar sunitinibe e pazopanibe ao arsenal terapêutico contra o câncer renal disponível no SUS.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS



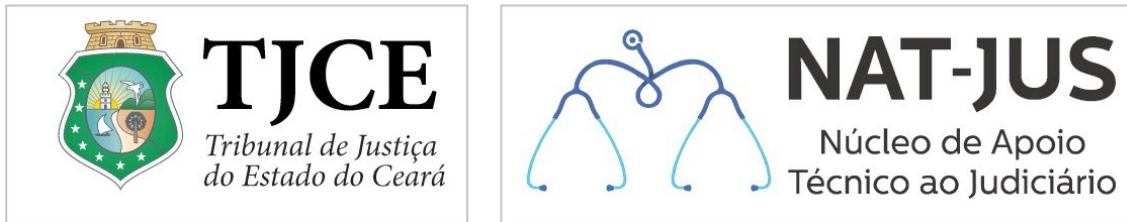
O financiamento de medicamentos oncológicos no SUS ocorre através do sistema de Autorização de Procedimento de Alta complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (APAC-SIA), oferecido pelos hospitais credenciados habilitados em oncologia. O SUS disponibiliza o código de APAC 03.04.02.016-8 para o tratamento sistêmico do câncer renal, que remunera ao serviço credenciado o valor de R\$ 571,50 por mês de terapia, o que corresponde a 5% a 8% do custo mensal de pazopanibe ou sunitinibe. Atualmente a terapia paliativa disponibilizada no SUS inclui citocinas como interferon- α e quimioterápicos citotóxicos convencionais como 5-fluoruracil, doxorrubicina, gencitabina e vimblastina. Novas estratégias, como antiangiogênicos (sunitinibe, pazopanibe e bevacizumabe), inibidores de mTOR (everolimo e tensirolimo) e imunoterápicos (nivolumabe, pembrolizumabe e atezolizumabe), por seu alto custo, não são rotineiramente fornecidos pelas unidades de oncologia. Sunitinibe e pazopanibe não constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.

8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 18/09/2020. Os custos são calculados a partir da dose recomendada pelo médico assistente.

TABELA DE PREÇOS (R\$)					
	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	PF	PMC	PMVG [#]		
Sunitinibe					
SUTENT 50 mg 50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28	19.074,5 8	-	15.242,50	11.038,35	132.460

TABELA DE PREÇOS (R\$)					
	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	PF	PMC	PMVG [#]		
Pazopanibe					



VOTRIENT 400 mg				
400 MG COM REV CT FR	8.749,39	6.991,64	7.088,74	85.064,95
PLAS OPC X 60				

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)]. Comunicado nº 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.

§ O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG, baseado na prescrição médica da parte autora.

NA Não se aplica

9) Conclusões

A parte autora é portadora de câncer renal metastático. É uma condição grave e incurável, com sobrevida mediana estimada em aproximadamente 12 meses com os regimes de tratamento disponibilizados pelo SUS. Sunitinibe e pazopanibe mostraram aumentar a sobrevida global dos pacientes, que passa a aproximadamente 24 meses, à custa de toxicidade manejável. Os agentes fazem parte das recomendações das diversas diretrizes internacionais de tratamento do câncer renal e tiveram seu uso indicado por agências de avaliação de tecnologia da saúde na Grã-Bretanha, Austrália e Canadá, além da CONITEC no Brasil. O custo do tratamento anual com qualquer dos agentes é elevado, estimado em R\$ 85 mil a R\$ 132 mil. Apesar de recomendados pela CONITEC, não são agentes disponibilizados pelo SUS.

10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

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

Interferon e quimioterapia citotóxica convencional, como 5-fluoruracil, doxorubicina, gencitabina e vimblastina.



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?

Sim, é indicado e eficiente. Sim, pode ser administrado no caso da parte promovente.

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

Sim, há estudos randomizados de fase III de alta qualidade científica.

d) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso do autor?

Os agentes são contraindicados em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Não há evidência de contraindicação para o caso do autor.

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

Sim. A associação de imunoterapia e antiangiogênico, ou a associação de imunoterápicos, é atualmente compreendida como o tratamento de eleição para a doença da parte autora. Contudo, o custo dessas estratégias é bem superior ao custo dos medicamentos solicitados. A combinação de interferon e bevacizumabe também se mostrou superior ao tratamento disponibilizado pelo SUS, mas tem custo igualmente elevado.

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

Ambas as medicações são aprovadas pela ANVISA e tiveram sua incorporação ao SUS recomendada pelo CONITEC, mas não são disponibilizadas pelo serviço público devido ao alto custo.

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

Não.



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.

É possível dizer que o SUS disponibiliza atualmente tratamento com quimioterapia citotóxica convencional ou interferon, mas que a eficácia de ambas as alternativas é baixa e não há evidência de aumento de sobrevida global, com mediana de aproximadamente 12 meses em estudos históricos. O emprego dos medicamentos solicitados associa-se a aumento de sobrevida, com medianas de cerca de 24 meses em estudos clínicos, contribuindo, portanto, para a preservação de sua saúde. Há, por outro lado, custo econômico elevado.

11) Referências

Ministério da Saúde-Secretaria de Atenção à Saúde PORTARIA No 1.440, DE 16 DE Dezembro de 2014. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais.

Sutent®. Bula Anvisa, MS - 1.0216.0205

Votrient . Bula Anvisa, M.S: 1.0068.1136

Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático. Setembro de 2018. Relatório de recomendação da CONITEC, Ministério da Saúde. Setembro de 2018

Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal- cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. N Engl J Med, 2014; 370 (18):1769-70.
Duran M, Matheus W, Ferreira U, Clark O. Systematic review and meta-analysis of target therapies for the treatment of metastatic renal cancer. Int Braz J Urol, 2013; 39(6):768-78.



Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2013; 369 (8):722-31.

Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*, 2013; 49(6): 1287-96.

Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010; 28(6): 1061-8.

Chang X, Zhang F, Liu T, Yang R, Ji C, Zhao X, Xu L, Liu G, Guo H. Comparative efficacy and safety of first-line treatments in patients with metastatic renal cell cancer: a network meta-analysis based on phase 3 RCTs. *Oncotarget*. 2016 Mar 29;7(13):15801-10.

Wang L, Ma L, Wang X, Li B, Guo S, Qiao Q. Therapeutic effects and associated adverse events of first-line treatments of advanced renal cell carcinoma (RCC): a metaanalysis. *Int Urol Nephrol*. 2015 Apr;47(4):617-24.

Haaland B, Chopra A, Acharyya S, Fay AP, Lopes Gde L. Comparative effectiveness of approved first-line anti-angiogenic and molecularly targeted therapeutic agents in the treatment of good and intermediate risk metastatic clear cell renal cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2014 Aug 15;14:592.

Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras*. 2015 May-Jun; 48(3):166-74.

World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Acesso em: 24 set 2020.

Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, Einarsson GV, Gudbjartsson T. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. *J Urol*. 2012 Jan;187(1):48-53.



BRASIL. 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/xls_conformidade_gov+03MAIO2019+-+atualizada.pdf/b716d28d-0772-47b6-80ca-e622cb76336f>. Acesso em 24 de setembro de 2020.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-04-15.pdf/0af5a78c-b39f-47f2-a5dd-a80260c3013c>. Acesso em 24 de setembro de 2020.