

# Cabozantinibe para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado

---

## Dossiê de Valor - CONITEC

Documento principal

**Ipsen**

Peter Serafini  
*Peter.serafini@ipsen.com*

**BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA**

**Escritório**  
Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
Fone: (+55) 11 3543-9000

# SUMÁRIO

---

<b>Cabozantinibe para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado</b>	<b>1</b>
<b>SUMÁRIO</b>	<b>2</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>4</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>5</b>
<b>LISTA DE QUADROS</b>	<b>6</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b>	<b>7</b>
<b>RESUMO EXECUTIVO</b>	<b>8</b>
<b>1. DESCRIÇÃO CLÍNICA</b>	<b>9</b>
1.1 <i>Condição da doença e classificação</i>	9
1.2 <i>Sinais e sintomas</i>	10
1.3 <i>Fatores de risco</i>	11
1.4 <i>Epidemiologia</i>	12
1.5 <i>Diagnóstico</i>	13
1.6 <i>Tratamentos</i>	14
1.7 <i>Carga da doença</i>	15
1.8 <i>Cabozantinibe</i>	16
<b>2. DOMÍNIO CLÍNICO</b>	<b>18</b>
2.1 <i>Pergunta</i>	18
2.2 <i>Critérios de elegibilidade</i>	19
2.3 <i>Busca de evidências</i>	19
2.4 <i>Extração de dados e avaliação das evidências</i>	20
2.5 <i>Resultado da revisão sistemática</i>	20
2.6 <i>Eficácia e segurança de cabozantinibe como tratamento de primeira linha para câncer renal avançado ou metastático</i>	22
2.1.1. <i>Avaliação crítica dos registros selecionados para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado ou metastático</i>	22
2.1.2. <i>Avaliação da qualidade geral da evidência</i>	24
2.1.3. <i>Síntese das evidências científicas para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado ou metastático</i>	24
2.7 <i>Análises de dados de vida real</i>	31
<b>3. DOMÍNIO ECONÔMICO</b>	<b>34</b>

BEAUFOR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
Fone: (+55) 11 3543-9000

<b>3.1</b>	<b><i>Análise de custo-efetividade</i></b>	<b>34</b>
3.1.1	População	35
3.1.2	Intervenção e comparadores	35
3.1.3	Desfechos - Medidas de efetividade	35
3.1.4	Modelo escolhido	35
3.1.5	Efeitos	36
3.1.6	Perspectiva	36
3.1.7	Custos	36
3.1.8	Utilidade	38
3.1.9	Análise de sensibilidade probabilística multivariada	38
3.1.10	Resultados	39
<b>3.2</b>	<b><i>Análise de impacto orçamentário</i></b>	<b>40</b>
3.2.1	População	40
3.2.2	Dinâmica de mercado	41
3.2.3	Horizonte temporal	41
3.2.4	Perspectiva	41
3.2.5	Custos	42
3.2.6	Suposições	42
3.2.7	Resultados	42
<b>4.</b>	<b>RECOMENDAÇÕES FINAIS</b>	<b>43</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>44</b>
	<b>ANEXO: ANÁLISE DE RISCO COMPARTILHADO</b>	<b>51</b>
	<i>A1. Cenário 1</i>	<i>52</i>
	<i>A2. Cenário 2</i>	<i>53</i>
	<i>A3. Cenário 3</i>	<i>54</i>
	<b>APÊNDICES</b>	<b>56</b>
	<i>Apêndice I – Busca de recomendações de agências de ATS</i>	<i>56</i>
	<i>Apêndice II – Estratégias de busca</i>	<i>57</i>
	<i>Apêndice III – Fluxograma de seleção de estudos</i>	<i>58</i>
	<i>Identificação</i>	<i>58</i>
	<i>Triagem</i>	<i>58</i>
	<i>Eligibilidade</i>	<i>58</i>
	<i>Inclusão</i>	<i>58</i>
	<i>Apêndice IV – Artigos excluídos na fase de elegibilidade</i>	<i>59</i>
	<i>Apêndice V – Probabilidades utilizadas no modelo econômico</i>	<i>61</i>

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1. Gráfico de floresta da análise de sobrevida global em comparação ao sunitinibe. ....	25
Figura 2. Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão. ....	26
Figura 3. Gráfico de floresta da análise sobrevida livre de progressão. ....	27
Figura 4. Gráfico de floresta da análise sobrevida livre de progressão. (A) Todos os pacientes analisados (B) Pacientes com risco intermediário a alto. ....	28
Figura 5. Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão. ....	29
Figura 6. Incidência de eventos adversos graves. ....	31
Figura 7. Curva de sobrevida de sunitinibe, pazopanibe e quimioterapia sistêmica. ....	33
Figura 8. Modelo de estados transicionais. ....	35
Figura 9. Análise probabilística. ....	40
Figura 10. Esquema da análise de impacto orçamentário. ....	40
Figura 11. Impacto orçamentário do caso-base. ....	42
Figura 12. Impacto orçamentário do cenário 1 de compartilhamento de risco. ....	52
Figura 13. Impacto orçamentário do cenário 2 de compartilhamento de risco. ....	53
Figura 14. Impacto orçamentário do cenário 3 de compartilhamento de risco. ....	54

## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1. Modelos utilizados para definição de prognóstico de CCR metastático.....	10
Tabela 2. Principais características dos estudos incluídos.....	21
Tabela 3. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado (ROB v 2.0).....	23
Tabela 4. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS).....	23
Tabela 5. Avaliação da qualidade da evidência – GRADE.....	24
Tabela 6. Taxa de resposta objetiva em relação ao sunitinibe.....	28
Tabela 7. Dados da população avaliada.....	32
Tabela 8. Custo de aquisição dos medicamentos e do tratamento.....	36
Tabela 9. Custo de monitoramento.....	37
Tabela 10. Componentes de custo do melhor cuidado de suporte (6 meses).....	37
Tabela 11. Custo de tratamento de eventos adversos.....	38
Tabela 12. Utilidades.....	38
Tabela 13. Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade.....	39
Tabela 14. Estimativa da população elegível ao tratamento com cabozantinibe.....	41
Tabela 15. Market share utilizado no caso base.....	41
Tabela 16. Resultados da análise de custo-efetividade do cenário 1.....	52
Tabela 17. Resultados da análise de custo-efetividade do cenário 2.....	53
Tabela 18. Resultados da análise de custo-efetividade do cenário 3.....	54
Tabela 19. Sumário de custos por comprimidos nos diferentes cenários apresentados.....	55
Tabela 20. Probabilidades utilizadas no modelo.....	61

## LISTA DE QUADROS

---

Quadro 1. Picos.....	18
Quadro 2. Características do modelo de análise de custo-efetividade. ....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla/Abreviatura	Significado
<b>ACE</b>	Análise de custo-efetividade
<b>AINEs</b>	anti-inflamatórios não-esteroidais não-aspirina
<b>AIO</b>	Análise de impacto orçamentário
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>BCG</b>	Bacilo Calmette-Guérin
<b>CCR</b>	Câncer de células renais
<b>CCRM</b>	Câncer de células renais metastático
<b>CONITEC</b>	Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS
<b>DDT</b>	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IL-2</b>	interleucina-2
<b>IMDC</b>	International Metastatic Renal Cell Cancer Database Consortium
<b>LDH</b>	lactato desidrogenase
<b>MSKCC</b>	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
<b>NICE</b>	The National Institute for Health and Care Excellence
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PBRM-1</b>	polibromo-1
<b>PIV</b>	pielografia intravenosa
<b>QALY</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade
<b>RCEI</b>	Relação de custo-efetividade incremental
<b>RoB</b>	Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials
<b>ROBIS</b>	Risk of bias in systematic reviews
<b>RS</b>	Revisão sistemática
<b>SBU</b>	Swedish Council on Health Technology Assessment
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>TFG</b>	Taxa de filtração glomerular
<b>USG</b>	Ultrassonografia
<b>VHL</b>	Von Hippel-Lindau

## RESUMO EXECUTIVO

### Título

Cabozantinibe para tratamento de primeira linha de carcinoma de células renais avançado ou metastático que apresenta risco intermediário a alto.

### Especialidade envolvida

Oncologia

### Tecnologia

O cabozantinibe é uma pequena molécula inibidora da tirosina quinase (TKI), que tem como alvos o receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR2), o receptor do fator de crescimento de hepatócitos (MET), o rearranjado durante a transfecção (RET), bem como KIT, AXL e FLT3. Todas essas vias foram consideradas importantes para o crescimento do tumor, angiogênese, sobrevida e metástase em múltiplos tipos de tumores.

### Justificativa

Visto que o CCR avançado ou metastático apresenta alto impacto para pacientes, sendo que a sobrevivência livre de progressão é ainda menor em pacientes de risco alto ou intermediário. Por esse motivo existe uma necessidade não atendida de novos medicamentos que visem benefícios clínicos para esses pacientes.

### População-alvo

Pacientes com carcinoma de células renais avançado ou metastático que apresentam risco intermediário a alto.

### Descrição da evidência científica clínica

O uso de cabozantinibe para o tratamento de pacientes com câncer renal avançado ou metastático resulta em aumento significativo de sobrevida livre de progressão em comparação aos outros tratamentos disponíveis.

O cabozantinibe apresenta perfil adequado de segurança, não apresentando diferenças na incidência de eventos adversos em relação ao sunitinibe.

### Qualidade da evidência

Sobrevida livre de progressão – ALTA

Sobrevida global – MODERADA

### Avaliação econômica

A utilização de cabozantinibe está relacionada a benefícios clínicos relativos a anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade e aumento no custo total de tratamento. A razão de custo-efetividade incremental varia de R\$ 222 mil a 149 mil por QALY em comparação com sunitinibe sem e com o modelo de compartilhamento de risco.

Existe um incremento no custo de tratamento com a incorporação de cabozantinibe que resulta em impacto orçamentário variando de R\$ 24 milhões a R\$11 milhões no último ano de análise, sem e com o modelo de compartilhamento de risco.

### Recomendação

Recomenda-se a incorporação de cabozantinibe para pacientes com carcinoma de células renais avançado ou metastático de risco intermediário a alto, tendo em vista seus benefícios clínicos e os resultados provenientes do modelo de compartilhamento de risco.



# 1. DESCRIÇÃO CLÍNICA

---

## 1.1 Condição da doença e classificação

Existem diversos tipos de câncer de rim, e eles são determinados pelo tipo celular no qual eles têm início<sup>1</sup>. O carcinoma de células renais (CCR), um adenocarcinoma, é o câncer renal mais comum: corresponde a cerca de 90% dos tumores renais primários malignos. Nele, as células cancerosas começam no revestimento dos túbulos renais, que ajudam a filtrar o sangue e a fazer urina<sup>2,3</sup>.

O CCR forma grupo heterogêneo de neoplasias que derivam de células epiteliais tubulares renais. Os diferentes subtipos apresentam características histopatológicas e genéticas específicas. Os principais subtipos são<sup>4-7</sup>:

- Carcinoma de Células Renais Claras. Este é o tipo mais comum, presente em cerca de 70% dos pacientes com CCR. Este é caracterizado por células excepcionalmente claras com um citoplasma rico em lipídios e glicogênio, e é mais provável que mostre deleção 3p<sup>8</sup>;
- Carcinoma Papilar de Células Renais. Representa cerca de 10% dos casos;
- Carcinoma Cromóforo de Células Renais. Responsável por cerca de 5% dos casos de CCR;
- Outros subtipos são mais raros, cada um constituindo menos do que 1% dos casos de câncer de células renais: CCR do ducto coletor, CCR cístico multilocular, Carcinoma medular, Carcinoma tubular mucinoso e de células fusiformes e CCR associado ao neuroblastoma.

Tumores renais malignos menos comuns incluem carcinoma de células transicionais da pelve renal (área central do rim, na qual a urina se acumula antes de descer pelo ureter até a bexiga), o tumor de Wilms (mais frequente em crianças, se desenvolvem a partir de nefroblastos, e por isso também são chamados nefroblastomas) e sarcomas<sup>2,9,10</sup>.

Além da classificação baseada em características histopatológicas, o estadiamento descreve aspectos do câncer, como localização, disseminação e se está afetando as funções de outros órgãos<sup>5,11,12</sup>. O câncer renal é denominado “avançado” se se espalhou para alguma outra parte do corpo. Neste caso, é chamado de câncer secundário ou metástase. Ele pode atingir tecidos

ou órgãos próximos ao rim, como o intestino, os pulmões, os ossos, o cérebro, o fígado, os linfonodos, as glândulas adrenais ou o outro rim<sup>2,6</sup>.

Para o câncer de rim é utilizado o sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer*. O sistema TNM (tumor = T, linfonodo = N e metástase = M) utiliza três critérios para avaliar o estágio do câncer: o próprio tumor, os linfonodos regionais ao redor do tumor e se o tumor se disseminou para outras partes do corpo<sup>5,11,12</sup>:

Em 2009, Heng e colaboradores desenvolveram um grupo de critérios relacionado ao prognóstico do CCR metastático (CCRm) denominado modelo *International Metastatic Renal Cell Cancer Database Consortium* (IMDC)<sup>13</sup>. Tal modelo foi desenvolvido a partir do modelo *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC)<sup>14</sup>, com a adição de alguns novos critérios. Os critérios são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Modelos utilizados para definição de prognóstico de CCR metastático.

Modelo	Critérios
<b>Critérios do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)</b>	- intervalo de tempo entre o diagnóstico e o tratamento menor que 1 ano; - índice de desempenho (Karnofsky) menor que 80%; - desidrogenase lática maior que 1,5 vez o limite superior; - cálcio sérico elevado (corrigido pela albumina); - presença de anemia
<b>Critérios do International Metastatic Renal Cell Cancer Database Consortium (IMDC)</b>	- intervalo de tempo entre o diagnóstico e o tratamento menor que 1 ano; - índice de desempenho (Karnofsky) menor que 80%; - cálcio sérico elevado (cálcio corrigido pela albumina acima do limite superior); - presença de anemia (hemoglobina abaixo do limite inferior); - neutrofilia (neutrófilos acima do limite superior); - trombocitose (plaquetas acima do limite superior).

Com base nos modelos de critérios prognósticos, os casos são CCRm são divididos em<sup>15</sup>:

- Risco baixo: nenhum fator prognóstico adverso presente.
- Risco intermediário: um ou dois fatores prognósticos adversos presentes.
- Risco alto: três ou mais fatores prognósticos adversos presentes.

## 1.2 Sinais e sintomas

Em muitos casos, o carcinoma renal pode se manter clinicamente oculto durante boa parte do curso da doença, sem sintomas óbvios, sendo apenas detectado em exames de rotina ou realizados com outro objetivo<sup>16,17</sup>. Caso ocorram, os sintomas são frequentemente similares a

outros, associados a condições menos sérias, tais como infecções no trato urinário ou cálculos renais<sup>16</sup>. A tríade clássica de dor no flanco, hematúria (micro- ou macroscópica) e massa do flanco, além de febre de origem indeterminada, é incomum (10%) e é indicativa de doença avançada<sup>2,16,17</sup>. Os sintomas em geral não surgem até uma fase tardia, quando o tumor pode já ser grande e metastático<sup>2</sup>.

Algumas vezes, ocorre hipertensão persistente por isquemia segmentar e compressão do pedículo<sup>2</sup>. Além disso, ainda podem ser relatado fadiga, dor nos ossos, perda de apetite e de peso, hemoptise, sudorese noturna<sup>16</sup>.

O carcinoma de células renais é um tumor único e desafiador, devido à ocorrência frequente de síndromes paraneoplásicas (20% dos pacientes), incluindo hipercalemia, eritrocitose e disfunção hepática não metastática (isto é, síndrome de Stauffer). Polineuromiopia, amiloidose, anemia, febre, caquexia, perda de peso, dermatomiosite, aumento da taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) e hipertensão também estão associados ao carcinoma de células renais<sup>2,17</sup>. A liberação de citocinas pelo tumor (por exemplo, interleucina 6 (IL-6), eritropoetina, óxido nítrico) causa essas condições paraneoplásicas. Resolução de sintomas ou anormalidades bioquímicas podem seguir o tratamento bem sucedido do tumor primário ou focos metastáticos<sup>2</sup>.

### 1.3 Fatores de risco

Múltiplos fatores de risco têm sido associados ao CCR, eles podem ser genéticos ou adquiridos<sup>18-20</sup>. Os dois genes mais comuns envolvidos na patogênese do CCR são o gene Von Hippel-Lindau (VHL) e o gene da proteína polibromo-1 (PBRM-1). Os fatores de risco adquiridos mais comuns para o CCR são tabagismo, hipertensão, obesidade, uso crônico de analgésicos e diabetes<sup>21,22</sup>.

Múltiplas síndromes hereditárias associadas ao carcinoma de células renais são reconhecidas da seguinte forma<sup>18,20</sup>:

- Síndrome de von Hippel-Lindau
- Carcinoma renal papilar hereditário
- Oncocitoma renal familiar associado à síndrome de Birt-Hogg-Dube
- CCR deficiente em succinato desidrogenase
- Carcinoma renal hereditário

Quanto aos fatores adquiridos, o cigarro dobra o risco de CCR, e tem sido associado com a sua apresentação avançada. A obesidade é um fator de risco importante, especialmente em

mulheres. A hipertensão é considerada um possível fator de risco. A doença cística renal adquirida em pacientes submetidos a diálise a longo prazo e em pacientes receptores de transplante renal predispõe ao câncer de células renais<sup>20,22,23</sup>.

A exposição ocupacional a determinados produtos químicos, como o tricloroetileno, tem sido associada ao aumento do risco de carcinoma de células renais<sup>20,24</sup>. Além disso, o risco de carcinoma de células renais aumenta com a duração da exposição ao benzeno, benzidina, cádmio, herbicidas e cloreto de vinila<sup>20,25</sup>. Uma avaliação prospectiva concluiu que o maior tempo de uso de anti-inflamatórios não-esteroidais não-aspirina (AINEs) pode aumentar o risco de câncer de células renais<sup>20,26</sup>.

Além dos fatores já citados, o sistema imunológico também tem um papel no CCR. O componente citotóxico do sistema imune desempenha um papel vital no reconhecimento e subsequente rejeição de vários tipos diferentes de câncer, incluindo o CCR. Infelizmente, esse sistema inato nem sempre é adequado para atacar e eliminar o câncer. A fim de sobreviver à resposta imune, as células cancerígenas desenvolvem certas proteínas em sua superfície celular, que as ajudam a combater as células T citotóxicas por certas vias. Uma dessas vias é a via da morte programada 1 (PD-1). A PD-1 funciona como uma proteína “anti-imune”, cuja estimulação suprime o sistema imunológico e diminui o número de células T citotóxicas que atacam antígenos estranhos e células cancerosas<sup>19</sup>.

## 1.4 Epidemiologia

O câncer renal representa 2-3% de todos os cânceres<sup>27</sup>, com maior incidência nos países ocidentais<sup>28</sup>. Segundo o Instituto Nacional do Câncer, houve 6.270 novos casos de câncer renal em 2018, sendo que 3.760 casos foram em indivíduos do sexo masculino, enquanto 2.510 foram em mulheres<sup>29</sup>. As estimativas do GLOBOCAN apontam que a taxa de incidência de câncer renal é de 4,3/100.000 habitantes<sup>30</sup>.

Na América Latina, as maiores incidências de câncer renal são observadas em Montevideo e Porto Alegre, com incidências de 10,6/100.000 homens e 10,2/100.000 homens, respectivamente<sup>31</sup>. Na cidade de São Paulo a taxa observada é de 6,9/100.000 homens<sup>31</sup>.

O câncer renal é cerca de duas vezes mais frequente em homens, apresentando maior prevalência em indivíduos de 50-70 anos. Observa-se uma aumento na incidência de câncer renal que foi associado ao aperfeiçoamento de métodos de imagem, assim, a maior parte dos tumores renais é encontrada de maneira acidentalmente durante exames de imagem<sup>32</sup>.

## 1.5 Diagnóstico

Atualmente, a maioria dos CCRs é descoberta incidentalmente em exames de imagem realizados por razões urológicas ou não<sup>1,33</sup>. Além disso, devido ao aumento da detecção de tumores por ultrassonografia (USG) e tomografia computadorizada (TC), o número de CCRs incidentalmente diagnosticados aumentou. Esses tumores costumam ser menores e de menor estágio<sup>28,34-37</sup>.

Os parâmetros laboratoriais mais comumente avaliados são creatinina sérica, taxa de filtração glomerular (TFG), hemograma, parâmetros da função hepática, fosfatase alcalina, lactato desidrogenase (LDH), eletrólitos, cálcio sérico, parâmetros da avaliação da coagulação e urinálise<sup>28,38,39</sup>.

Um estudo de perfusão renal deve ser realizado utilizando cintilografia nas seguintes situações: (1) quando a função renal estiver comprometida, indicada por aumento na creatinina sérica ou redução significativa da TFG; ou (2) quando a função renal é clinicamente importante, como em pacientes com um único rim ou com tumores múltiplos ou bilaterais<sup>28,40,41</sup>.

Massas renais são classificadas como sólidas ou císticas com base em achados de imagem<sup>28,33</sup>. Para as massas sólidas, o critério mais importante para diferenciar lesões malignas é a presença de realce<sup>42</sup>. Tradicionalmente, a USG, a TC e a ressonância magnética (RM) são utilizadas para detectar e caracterizar as massas renais. A maioria destas são diagnosticadas apenas por exames de imagem. O USG com contraste pode ser útil em casos específicos<sup>28,43,44</sup>.

TC e RM devem ser realizadas antes e depois da administração de contraste intravenoso para demonstrar o realce<sup>33,45</sup>. Elas permitem o diagnóstico acurado do CCR, mas não distinguem de maneira acurada o oncocitoma e o angiomiolipoma livre de gordura de neoplasmas renais malignos<sup>28,46-49</sup>.

A biópsia percutânea do tumor renal pode revelar a histologia de massas renais radiologicamente indeterminadas e pode ser considerada em pacientes candidatos à vigilância ativa de pequenas massas, para obter histologia antes de tratamentos ablativos e para selecionar a estratégia de tratamento médico e cirúrgico mais adequada no contexto da doença metastática<sup>28,50-55</sup>.

Uma massa renal de etiologia indeterminada deve ser monitorada periodicamente por exames de imagem, tais como pielografia intravenosa (PIV), USG ou TC. Uma massa cística pode ser apenas observada; no entanto, os pacientes com massa sólida devem realizar uma investigação completa, incluindo avaliação para doença metastática e extensão vascular do tumor primário<sup>56</sup>.

Outras considerações diagnósticas em pacientes com massa renal incluem: abscesso; angiomiolipoma (neoplasia benigna); metástase de uma lesão primária distante; melanoma metastático; oncocitoma (neoplasia benigna); adenoma renal (neoplasia benigna); cisto renal; infarto renal; e sarcoma<sup>56</sup>. Além disso, o diagnóstico diferencial deve incluir as seguintes condições: pielonefrite aguda, câncer de bexiga, pielonefrite crônica, linfoma não-Hodgkin, e tumor de Wilms<sup>56</sup>.

## 1.6 Tratamentos

A abordagem terapêutica do CCR é orientada pela probabilidade de cura, que está diretamente relacionada ao estágio ou grau de disseminação do tumor. Mais de 50% dos pacientes com CCR em estágio inicial são curados, mas o resultado para a doença em estágio IV é ruim<sup>57</sup>.

As principais opções de tratamento para o CCR são as seguintes<sup>57</sup>:

- Cirurgia;
- Ablação térmica;
- Vigilância ativa;
- Terapia de radiação;
- Imunoterapia;
- Terapia molecular dirigida.

As considerações que devem ser feitas acerca do tratamento são as seguintes<sup>57</sup>:

- A ressecção cirúrgica continua sendo o único tratamento curativo conhecido para o CCR localizado, e também é usado para como paliativo na doença metastática;
- A ablação por radiofrequência pode ser considerada como uma alternativa para pequenas lesões em pacientes que não são candidatos à cirurgia;
- Terapia direcionada e agentes imunomoduladores são considerados padrão de tratamento em pacientes com doença metastática.

Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de Células Renais do Ministério da Saúde, o CCR localizado deve ser tratado com nefrectomia total ou parcial, ablação ou vigilância ativa<sup>58</sup>. Visto que procedimentos de termoablação não produzem resultados equivalentes à ressecção cirúrgica, podem ser reservados para pacientes com comorbidades ou idade avançada<sup>59</sup>.

Opções para quimioterapia e abordagens endócrinas são limitadas, e nenhum regime quimioterápico ou hormonal é aceito como um padrão de atendimento. As taxas de resposta

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

objetiva com quimioterapia, seja de agente único ou combinação, são geralmente menores que 15%, portanto, várias terapias biológicas têm sido avaliadas<sup>57</sup>.

O CCR é um tumor imunogênico, e regressões espontâneas foram documentadas. Muitos imunomoduladores foram usados com sucesso, incluindo os seguintes<sup>57</sup>:

- Interferon (IFN) e interleucina-2 (IL-2);
- Bloqueador do receptor da proteína PD-1 nivolumabe e inibidores de pontos de verificação imunológicos similares;
- Vacinação Bacilo Calmette-Guérin (BCG);
- Vacinas autólogas;
- Células assassinas ativadas por linfocina (LAK) mais IL-2;
- Linfócitos infiltrantes de tumor;
- Transplante de células-tronco de sangue periférico não mieloablativo alogênico.

Cerca de 30% dos casos de CCR localizado desenvolvem metástase, sendo tratados com terapias sistêmicas<sup>57,58</sup>. As DDT do Carcinoma de Células Renais preconizam que casos de CCR metastáticos (CCRm) devem ser submetidos à nefrectomia total<sup>59</sup>. Este procedimento pode não ser curativo em todos os pacientes, mas pode levar à sobrevida a longo prazo em alguns casos. A possibilidade de sobrevida livre de doença aumenta após ressecção de tumor primário e excisão de metástase isolada<sup>57</sup>.

Casos irresssecáveis, por outro lado, são candidatos à quimioterapia paliativa<sup>59</sup>, que pode ser realizada com citocinas (interferona alfa e interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e temsirolimo)<sup>59</sup>. Importante notar que não existe na DDT a determinação das linhas de tratamento para CCRm.

A introdução da terapia molecular tem essencialmente alterado o manejo do CCR avançado. Agentes de alvo molecular aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para o tratamento do câncer renal metastático incluem: sunitinibe, pazopanibe, temsirolimo, everolimo, e cabozantinibe. Estes agentes direcionados ganharam amplo uso como terapia de primeira linha, segunda linha e subsequentes. A sequência ótima de seu uso como agentes direcionados ainda não está definida<sup>60</sup>.

## 1.7 Carga da doença

O CCR apresenta alta carga, tanto para pacientes como para o sistema de saúde. Nesse sentido, os recursos em saúde utilizados para o tratamento de pacientes com câncer de células

renais avançado resultam em um alto custo para o sistema de saúde. Em estudo conduzido na França, custo médio da doença foi de € 71.185 ± 52.683, para investigar o tempo de seguimento médio após o início do tratamento estimado em 25,6 ± 23,6 meses (variação de 0,3-111,1; isto é, aproximadamente € 2.780 por paciente por mês)<sup>61</sup>.

A duração da sobrevivência livre de progressão é menor em pacientes de risco alto ou intermediário; por exemplo, em uma população mista de pacientes de risco intermediário ou de alto risco tratados com terapia direcionada, a mediana da sobrevivência livre de progressão pode ser menor que 6 meses, com base nos dados do IMDC<sup>62</sup>.

## 1.8 Cabozantinibe

O cabozantinibe é uma pequena molécula inibidora da tirosina quinase (TKI), que tem como alvos o receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR2), o receptor para o fator de crescimento de hepatócitos (MET), o rearranjado durante a transfecção (RET), bem como KIT, AXL e FLT3. Todas essas vias foram consideradas importantes para o crescimento do tumor, angiogênese, sobrevida e metástase em múltiplos tipos de tumores<sup>28,60,63</sup>.

A descoberta de que as vias VEGFR e MET funcionam sinergicamente nas células tumorais deu base ao desenvolvimento do cabozantinibe<sup>63-65</sup>. Semelhante a outros TKI da VEGF, o cabozantinibe inibe a formação de túbulos endoteliais de células vasculares *in vitro*, a migração celular, a invasão e a proliferação de células tumorais em vários tipos de tumores. De maneira singular, o cabozantinibe inibe a fosforilação de MET e VEGFR2 *in vivo*, prevenindo a metástase compensatória após a inoculação de células tumorais por via intravenosa. Ao atacar ambas as vias simultaneamente, o cabozantinibe bloqueia as vias de escape metastáticas e inibe a expressão de outros fatores potenciais de resistência, como fosfatidilinositol-3-quinase, fosfolipase C, pp60<sup>src</sup> e Grb2/Sos1<sup>66</sup>.

O cabozantinibe foi investigado num estudo de fase I em doentes resistentes aos inibidores do VEGFR e da proteína alvo da rapamicina (mTOR) demonstrando respostas objetivas e controle da doença<sup>64</sup>. Com base nestes resultados, um ensaio randomizado de fase III investigou o cabozantinibe vs everolimo em doentes com CCR de células claras que falharam com uma ou mais terapias alvo do VEGF (METEOR)<sup>67</sup>. O cabozantinibe melhorou a sobrevida livre de doença em comparação com everolimo na doença refratária ao tratamento com VEGF em 42% (HR: 0,58 IC 95%: 0,45-0,75)<sup>67</sup>. A mediana da sobrevida livre de progressão para cabozantinibe foi de 7,4 meses (IC 95%: 5,6-9,1) vs. 3,8 meses (IC 95%: 3,7-5,4) para everolimo ( $p < 0,0001$ ). O estudo recrutou 658 pacientes, embora a sobrevida livre de progressão tenha sido avaliada nos primeiros 375 pacientes. A mediana da sobrevida global foi de 21,4 meses (IC95%: 18,7 para não ser estimável) com cabozantinibe e 16,5 meses (IC95%: 14,7-18,8) com everolimo em CCR

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA



resistente ao VEGF ( $p = 0,0003$ ). A HR para óbito foi de 0,66 (IC 95%: 0,53-0,83;  $p = 0,0003$ )<sup>65</sup>. Eventos adversos de grau 3 ou 4 foram relatados em 74% com cabozantinibe e 65% com everolimo. Os eventos adversos foram gerenciados com reduções de dose; doses foram reduzidas em 60% dos pacientes que receberam cabozantinibe. A descontinuação devido à toxicidade não foi significativamente diferente para as duas drogas. O estudo incluiu 16% dos pacientes com risco de MSKCC de alto risco<sup>28</sup>.

O estudo da fase II da Alliance A031203 CABOSUN, comparou o cabozantinibe e o sunitinibe em primeira linha em 157 pacientes com CCR de risco intermediário e alto previamente não tratados. Os doentes receberam cabozantinibe ou sunitinibe diariamente (4 semanas de tratamento seguidas de 2 semanas sem tratamento) até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Houve melhor desempenho do cabozantinibe para taxa de resposta e sobrevida livre de progressão, mas não para a sobrevivência global<sup>68</sup>. Comparado com o sunitinibe, o tratamento com cabozantinibe aumentou significativamente a mediana da sobrevida livre de progressão (8,2 versus 5,6 meses) e foi associado com uma redução de 34% na taxa de progressão ou morte (HR ajustada: 0,66; IC 95%: 0,46 a 0,95;  $p = 0,012$ ). A taxa de resposta objetiva foi de 46% (95% CI: 34-57) para o cabozantinibe versus 18% (IC95%: 10-28) para o sunitinibe. Todos os eventos adversos de grau 3 ou 4 de causalidade foram semelhantes entre o cabozantinibe e o sunitinibe. Devido às limitações das análises estatísticas dentro deste estudo, as evidências são inferiores às escolhas existentes<sup>28</sup>.

Em abril de 2016, o cabozantinibe foi aprovado para CCR avançado em pacientes que receberam terapia antiangiogênica prévia. A aprovação foi baseada no estudo METEOR, já descrito acima<sup>60,67</sup>. Em dezembro de 2017, o FDA aprovou o cabozantinibe para tratamento de primeira linha do CCR avançado. A aprovação foi baseada nos resultados do estudo CABOSUN, também descrito acima<sup>60,68</sup>. Em 2018, o cabozantinibe teve registro aprovado pela ANVISA (169770004) em três apresentações para tratamento de do carcinoma de células renais (CCR) avançado em adultos não tratados previamente com risco intermediário ou alto ou adultos após tratamento prévio com inibidor do fator de crescimento endotelial vascular<sup>69</sup>.

## 2. DOMÍNIO CLÍNICO

O uso de cabozantinibe para o tratamento de pacientes com câncer renal avançado ou metastático resulta em aumento significativo de sobrevida livre de progressão em comparação aos outros tratamentos disponíveis.

O cabozantinibe apresenta perfil adequado de segurança, não apresentando diferenças na incidência de eventos adversos em relação ao sunitinibe.

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde<sup>70-73</sup>, os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

### 2.1 Pergunta

Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que a revisão sistemática foi norteada pelo seguinte acrônimo PICOS (Quadro 1):

Quadro 1. Picos

	PICOS	
<b>P</b>	<b>Paciente</b>	Pacientes com carcinoma renal avançado (1ª linha) - subgrupo de risco intermediário/alto
<b>I</b>	<b>Intervenção</b>	Cabozantinibe
<b>C</b>	<b>Comprador</b>	Demais quimioterapias paliativas – Sunitinibe, pazopanibe e IFN
<b>O</b>	<b>Desfecho</b>	Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Eventos adversos
<b>S</b>	<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas, ECRs, estudos observacionais

Dessa forma, as perguntas que essa revisão visou responder foram as seguintes:

- O tratamento com cabozantinibe resulta em maior tempo de sobrevida global em pacientes com câncer renal avançado em comparação a outras quimioterapias paliativas?
- O tratamento com cabozantinibe resulta em maior tempo de sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer renal avançado em comparação a outras quimioterapias paliativas?
- O tratamento com cabozantinibe resulta em menor incidência de eventos adversos em pacientes com câncer renal avançado em comparação a outras quimioterapias paliativas?

## 2.2 Critérios de elegibilidade

Esse documento considerou ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais comparativos revisões sistemáticas seguidas ou não por metanálise que avaliaram a utilização de cabozantinibe em pacientes com câncer renal avançado ou metastático, em comparação a outros tratamentos sistêmicos, em especial sunitinibe, pazopanibe e citocinas. Foram excluídos resumos de congresso e estudos *single arm* (único braço).

## 2.3 Busca de evidências

As bases de dados PubMed e Scopus foram utilizadas para a busca de estudos científicos. Salienta-se que Scopus e Embase compreendem o mesmo universo de publicações <sup>74</sup>, com o diferencial de que Scopus inclui literatura cinza, de forma que por estes motivos Embase não foi buscada. Busca manual de lista de referências incluídas também foi feita, sendo complementada por busca de recomendações clínicas de agências de ATS e sociedades (Apêndice I), a saber: *NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicine Consortium; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment.*

As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população e intervenção, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados (Apêndice II).

## 2.4 Extração de dados e avaliação das evidências

Dados foram extraídos por um único revisor. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram extraídos. Como parte de um processo de validação, os extratos coletados dos estudos foram destacados e registrados em cópias PDF das publicações. As mesmas foram verificadas independentemente por um segundo revisor. Os documentos PDF estão disponíveis mediante solicitação.

A avaliação do risco de viés de ensaios clínicos foi feita utilizando os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*<sup>75</sup>, de diretrizes pela ferramenta AGREE II adaptado<sup>76</sup> e revisões sistemáticas seguidas de metanálise pela ferramenta *Risk of bias in systematic reviews (ROBIS)*<sup>77</sup>.

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde<sup>72</sup>, qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

## 2.5 Resultado da revisão sistemática

A revisão sistemática identificou 616 registros depois de remoção de duplicidades; 585 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 6 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra (Apêndice III). Nenhum estudo foi identificado por busca manual. A justificativa para exclusão dos estudos na fase de elegibilidade encontra-se no Apêndice IV. Foi adicionado por busca manual duas revisões sistemáticas seguidas por metanálise.

Dos nove artigos incluídos, um é o ensaio clínico randomizado de fase 2 que comparou cabozantinibe ao sunitinibe (CABOSUN), dois estudos trazem análise complementar do estudo CABOSUN, quatro estudos são revisões sistemáticas seguidas de metanálise e dois são revisões sistemáticas que trouxeram como resultado a síntese do estudo primário e metanálise. As principais características dos estudos estão sumarizadas na Tabela 2.

Tabela 2. Principais características dos estudos incluídos.

Estudo	Desenho	N	Comparação	Pacientes	Desfechos
<b>Manz, 2020<sup>78</sup></b>	RS + Metanálise	12	Cabozantinibe Sunitinibe Tivozanibe Sorafenibe Interferon Placebo	mCCR	Sobrevida livre de progressão segurança
<b>Hahn, 2019<sup>79</sup></b>	RS + Metanálise	12	Cabozantinibe Sunitinibe Pazopanibe Nivolumabe + Ipilimumabe Atezolizumabe + Bevacizumabe Axitinibe Sorafenibe Tivozanibe Sunitinibe	MCCR	Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Segurança Taxa de resposta objetiva
<b>Lalani, 2019<sup>80</sup></b>	Revisão sistemática	26 (1)	Cabozantinibe Sunitinibe IFN Becavizumabe IFN + Temozolomida Temozolomida Becavizumabe + IFN Pazopanibe Tivozanibe Sorafenibe Everolimo Nivolumabe Axitinibe Nivolumabe + Ipilimumabe Atezolizumabe + Bevacizumabe Lenvatinibe + everolimo Lenvatinibe	mCCR (células claras)	Taxa de resposta objetiva Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Eventos adversos Qualidade de vida
<b>Bersanelli, 2018<sup>81</sup></b>	Revisão sistemática	7	Cabozantinibe Sunitinibe Sorafenibe IFN Becavizumabe + IFN Temozolomida Nivolumabe + Ipilimumabe Axitinibe Atezolizumabe + bevacizumabe	mCCR	Eficácia Segurança
<b>Wallis, 2018<sup>82</sup></b>	RS + Metanálise	13 (1) estudos	Cabozantinibe Atezolizumabe Atezolizumabe + Bevacizumabe Axitinibe Nivolumabe + ipilimumabe Pazopanibe + everolimo Pazopanibe Sunitinibe Tivozanibe Sorafenibe	mCCR	Sobrevida livre de progressão Sobrevida global Eventos adversos (grau 3 e 4)
<b>Schmidt, 2018<sup>83</sup></b>	RS + Metanálise	13 (1) estudos	Cabozantinibe Sunitinibe Pazopanibe Interferon alfa Interleucina-2 Sorafenibe Becavizumabe + IFN-alfa Temozolomida Tivozanibe	CCR	Sobrevida livre de progressão Sobrevida global
<b>Choueiri, 2017<sup>84</sup></b>	ECR	157	Sunitinibe Cabozantinibe	CCR avançado ou metastático ECOG: 0 - 45,9%; 1 - 41,4%; 2 - 12,7%	Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Resposta ao tratamento Eventos adversos
<b>Choueiri, 2018<sup>85</sup></b>	Atualização do CABOSUN	157	Sunitinibe Cabozantinibe	CCR avançado ou metastático	Sobrevida global Sobrevida livre de progressão

BEAUFOR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

**Escritório**

 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

<b>George, 2019<sup>86</sup></b>	Análise de subgrupo CABOSUN	157	CCR avançado ou metastático	ECOG: 0 - 45,9%; 1 - 41,4%; 2 - 12,7%	ECOG: 0 - 45,9%; 1 - 41,4%; 2 - 12,7%	Resposta ao tratamento
					Sobrevida livre de progressão	Sobrevida livre de progressão
				Resposta objetiva		Resposta objetiva

A busca de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde resultou em um documento do NICE de 2018, no qual o uso de cabozantinibe é recomendado para a primeira linha de tratamento de adultos com CCR avançado que apresentam risco intermediário a alto segundo o IMDC<sup>87</sup>. Tal recomendação é feita com base nas evidências que mostram que pacientes tratados com cabozantinibe apresentam maior tempo para progressão da doença em comparação com tratamento com sunitinibe e pazopanibe, apresentando sobrevida global ao menos superior aos comparadores. Por outro lado, o cabozantinibe não é recomendado pelo SMC<sup>88</sup>.

Foram buscadas diretrizes internacionais para o manejo de câncer de células renais avançado. Nesse sentido, foi identificado documento do NCCN (National Comprehensive Cancer Network) em que cabozantinibe é o único inibidor de tirosina quinase que se enquadra como principal opção de tratamento de primeira linha para pacientes com CCR avançado com risco alto a intermediário. Além disso, cabozantinibe também é apontado como uma opção de tratamento para pacientes que apresentam baixo risco<sup>21</sup>.

Em relação ao tratamento de primeira linha de CCR avançado, tanto as diretrizes da Associação Europeia de Urologia, como da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) recomendam cabozantinibe como uma opção para pacientes com risco intermediário a alto que não podem receber tratamento com inibidores de checkpoint imunológico<sup>89</sup>.

## 2.6 Eficácia e segurança de cabozantinibe como tratamento de primeira linha para câncer renal avançado ou metastático

### 2.1.1. Avaliação crítica dos registros selecionados para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado ou metastático

O ensaio clínico randomizado incluídos nessa revisão apresentou algumas preocupações apenas para o item de viés de performance desvio das intervenções pretendidas pela falta de informação sobre o processo de cegamento dos participantes e de investigadores (Tabela 3).

Tabela 3. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado (ROB v 2.0).

Estudo	Rando- mização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção resultado reportado	Viés global
Choueiri, 2017 <sup>84</sup>	😊	😞	😊	😊	😊	😊

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; 😐 = algumas preocupações

A revisão de Manz (2020) apresentou baixo risco de viés com relação aos critérios de elegibilidade, embora tenha sido aplicada restrição de idioma. Embora tenham sido utilizadas as principais bases de dados, além de métodos adicionais para a identificação de artigos relevantes, não foi especificada a estratégia de busca utilizada. Além disso foi aplicada a restrição por idioma. No entanto, a seleção de estudos foi feita por dois revisores. O relatório a avaliação de risco de viés dos estudos incluídos e a extração de dados foi realizada por dois pesquisadores de maneira independente.

A revisão sistemática de Lalani (2019) apresentou baixo risco de viés com relação aos critérios de elegibilidade, embora tenha sido aplicada restrição de idioma. Houve alto risco de viés na identificação e seleção dos estudos porque não foram utilizados métodos adicionais para a identificação de artigos relevantes e foi aplicada restrição de idiomas. No entanto, a seleção de estudos foi feita por dois revisores e a busca foi feita em variedade suficiente de bases de dados. O estudo não relatou a avaliação de risco de viés dos estudos incluídos. Não foi realizada metanálise dos resultados.

A revisão de Bersanelli (2018) apresentou alto risco de viés no domínio de identificação e seleção dos estudos por ter utilizado apenas a base do Pubmed e por aplicar restrição de idioma. Também houve alto risco de viés no domínio de coleta de dados e avaliação dos estudos porque não houve avaliação da qualidade dos estudos incluídos.

A revisão de Wallis (2018), bem como sua atualização<sup>79</sup> apresentou risco de viés apenas para o domínio de identificação e seleção dos estudos por aplicar restrição de idioma e não apresentar a estratégia de busca realizada. Por fim, a revisão de Schmidt (2018) apresentou baixo risco de viés em todos os domínios (Tabela 4).

Tabela 4. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS).

Revisão	Fase 2				Fase 3 Risco de viés na revisão
	Critérios de elegibilidade do estudo	Identificação e seleção dos estudos	Coleta de dados e avaliação dos estudos	Síntese e achados	
Manz, 2020 <sup>78</sup>	😊	😞	😊	😊	😊

BEAUFOR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
Fone: (+55) 11 3543-9000

Hahn, 2019 <sup>79</sup>	😊	😞	😊	😊	😊
Lalani, 2019 <sup>80</sup>	😊	😞	😞	-	😞
Bersanelli, 2018 <sup>81</sup>	😊	😞	😞	-	😞
Wallis, 2018 <sup>82</sup>	😊	😞	😊	😊	😊
Schmidt, 2018 <sup>83</sup>	😊	😊	😊	😊	😊

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; ? = risco incerto.

### 2.1.2. Avaliação da qualidade geral da evidência

A avaliação da qualidade geral da evidência revela que os resultados obtidos para desfechos de eficácia (sobrevida livre de progressão e sobrevida global) variam de moderada a alta. Houve rebaixamento da qualidade da evidência para sobrevida global devido à presença de imprecisão. Os resultados apresentados na Tabela 5 são apresentados em comparação ao sunitinibe.

Tabela 5. Avaliação da qualidade da evidência – GRADE.

Desfecho	Média (ICr 95%)	Confiança na evidência
Sobrevida livre de doença	HR: 0,31 [0,06-0,087]	ALTA
Sobrevida global	HR: 0,51 [0,20-1,31]	MODERADA

### 2.1.3. Síntese das evidências científicas para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado ou metastático

As evidências científicas são discutidas no âmbito de cada questão proposta inicialmente. Visto que as revisões sistemáticas de Lalani (2019)<sup>80</sup> e Bersanelli (2018)<sup>81</sup> apenas descreveram os resultados dos estudos primários e metanálise aqui incluídas, as mesmas não foram consideradas para responder às perguntas propostas.

#### QUESTÃO 1. O TRATAMENTO COM CABOZANTINIBE RESULTA EM MAIOR TEMPO DE SOBREVIDA GLOBAL EM PACIENTES COM CÂNCER RENAL AVANÇADO EM COMPARAÇÃO A OUTRAS QUIMIOTERAPIAS PALIATIVAS?

Hahn e colaboradores (2019) realizaram revisão sistemática seguida por metanálise em rede. A revisão sistemática analisou estudos clínicos randomizados que avaliam em grupos paralelos o tratamento de pacientes com câncer renal metastático que não haviam recebido terapia sistêmica anteriormente. A comparação foi realizada com base no sunitinibe e, embora não tenha sido observada diferença significativa, cabozantinibe apresentou melhor resultado médio, com HR de 0,80 (0,53 – 1,2). Esse resultado foi, em média, superior também em relação ao pazopanibe (HR 0,91; 0,80 – 1) (Figura 1).

BEAUFOR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000



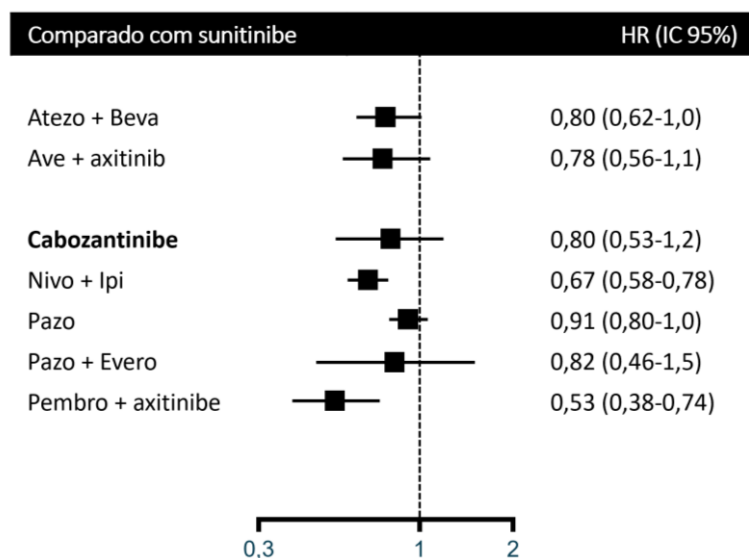


Figura 1. Gráfico de floresta da análise de sobrevida global em comparação ao sunitinibe.

A revisão sistemática conduzida por Wallis e colaboradores (2018)<sup>82</sup> considerou estudos clínicos randomizados paralelos comparando tratamentos de primeira linha para carcinoma renal metastático. Uma metanálise em rede foi realizada para avaliação de sobrevida global dentre os diversos tratamentos avaliados, sendo que cinco estudos com 3379 pacientes foram considerados. Para o desfecho de sobrevida global, o cabozantinibe foi comparado apenas com sunitinibe e com nivolumabe + ipilimumabe, não apresentando diferença estatisticamente significativa em nenhum dos dois casos [HR: 0,80 (0,53 - 1,2) e 1,2 (0,73 - 1,9), respectivamente].

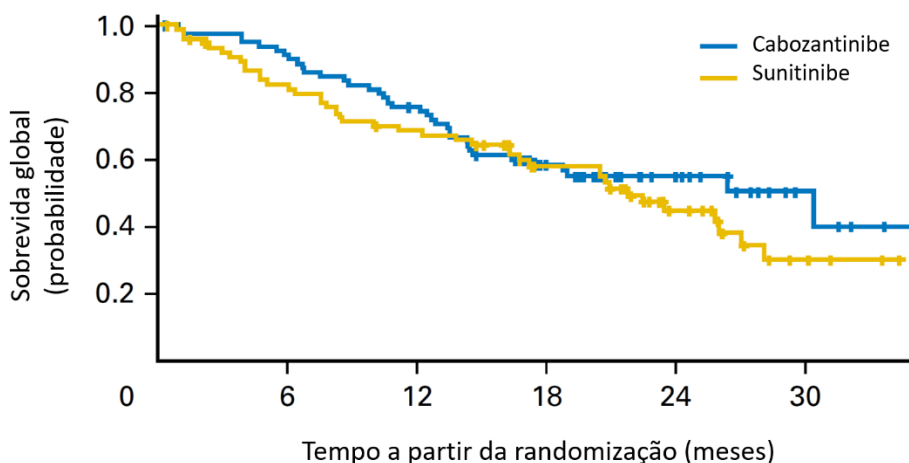
Schmidt e colaboradores (2018)<sup>83</sup> conduziram revisão sistemática (atualização) abordando o período de 1980 a 2017. Os tratamentos avaliados foram cabozantinibe, sunitinibe, pazopanibe, interferon alfa, interleucina-2, sorafenibe, bevacizumabe + interferon alfa, temsirolimo e tivozanibe. Foram reportados resultados da população geral de pacientes com câncer renal avançado, bem como resultados estratificados de acordo os critérios de IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database) e MSKCC (Consortium (IMDC) [5] and the Memorial Sloan–Kettering Cancer Center).

Tanto na população geral, como na população com risco intermediário e alto, os resultados de *Hazard Ratio* para sobrevida global favoreceram cabozantinibe, embora os resultados não tenham sido estatisticamente significativos. A comparação foi realizada com base no cabozantinibe, sendo que para pacientes com risco intermediário, sunitinibe apresentou HR de 0,80 (0,49 – 1,31), pazopanibe apresentou HR de 0,89 (0,52 – 1,51) e interferon apresentou

HR de 0,63 (0,37 – 1,09). Para pacientes com risco alto, sunitinibe apresentou HR de 0,51 (0,20 – 1,31), pazopanibe apresentou HR de 0,60 (0,21 – 1,68) e interferon apresentou HR de 0,34 (0,11 – 1,03). Por fim, para pacientes em geral, sunitinibe apresentou HR de 0,74 (0,48 – 1,15), pazopanibe apresentou HR de 0,80 (0,50 – 1,28) e interferon apresentou HR de 0,61 (0,37 – 0,98).

O estudo CABOSUN (2017)<sup>84</sup> é um estudo clínico randomizado de fase 2 que avaliou pacientes com câncer renal avançado ou metastático classificados como risco alto ou intermediário pelo critério IMDC, que ainda não havia recebido tratamento sistêmico e que apresentavam ECOG entre 0 e 2. Os pacientes foram randomizados e 79 foram tratados com cabozantinibe (60 mg/dia) ou 78 com sunitinibe (50 mg/dia por 4 semanas e 2 semanas de pausa).

O período de acompanhamento médio dos pacientes foi de 21,4 meses. No geral ocorreram 37 mortes no grupo que recebeu cabozantinibe e 41 no grupo que recebeu sunitinibe. A mediana de sobrevida global foi de 30,3 meses com cabozantinibe vs 21,8 meses com sunitinibe (HR: 0,80; 0,50 – 1,26)<sup>84</sup> (Figura 2).



No em risco						
Cabozantinibe	79	71	58	35	16	5
Sunitinibe	78	60	49	34	17	4

Figura 2. Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão.

A análise do CABOSUN por comitê independente<sup>85</sup> teve como resultados de sobrevida global em um período de acompanhamento de 35,4 meses uma mediana de 26,6 meses com cabozantinibe em comparação a 21,2 meses com sunitinibe, o *hazard ratio* para esse desfecho foi de 0,80 (0,53—1,21).

A metanálise de Malz e colaboradores (2020)<sup>78</sup> considerou 12 estudos (4.306 pacientes) para o desfecho de sobrevida livre de progressão. A comparação dos tratamentos com placebo mostrou que todos os medicamentos avaliados eram significativamente superiores ao placebo. Sendo que cabozantinibe apresentou a maior probabilidade de ser a melhor opção para o

**QUESTÃO 2. • O TRATAMENTO COM CABOZANTINIBE RESULTA EM MAIOR TEMPO DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO EM PACIENTES COM CÂNCER RENAL AVANÇADO EM COMPARAÇÃO A OUTRAS QUIMIOTERAPIAS PALIATIVAS?**

desfecho em questão (*P score* 0,9481), seguido pelo sunitinibe (0,7411) e pazopanibe (0,6914). No entanto, quando os tratamentos foram indiretamente comparados ao cabozantinibe, não houve diferença entre eles (HR sunitinibe: 1,52, IC 0,84 – 2,74; HR Pazopanibe: 1,58, IC 0,78 – 3,19), sendo superior apenas em comparação ao interferon (HR: 2,70; IC 1,30 – 5,59).

A metanálise de Wallis e colaboradores (2018)<sup>82</sup> considerou dez estudos (4819 indivíduos) para o desfecho de sobrevida livre de progressão. A comparação dos tratamentos avaliados com cabozantinibe mostrou que todas as opções apresentam piores resultados em comparação ao cabozantinibe, com exceção de axitinibe, pazopanibe em combinação com everolimo e tivozanibe, comparadores que não são o alvo desse dossiê (Figura 3). Observa-se que, em relação ao pazopanibe e sunitinibe, cabozantinibe tem um risco de cerca de duas vezes maior de apresentar progressão livre de recidiva.

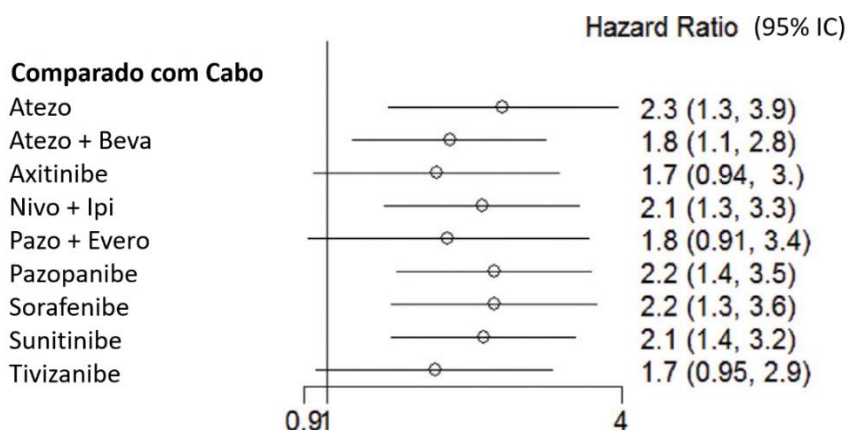


Figura 3. Gráfico de floresta da análise sobrevida livre de progressão.

A análise da superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA) mostrou que cabozantinibe tem 91% de probabilidade de ser o tratamento que apresenta maior sobrevida livre de progressão<sup>82</sup>.

BEAUFOR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

A metanálise de Hahn (2019), atualização do estudo de Wallis, avaliou doze artigos que reportaram o desfecho de sobrevida livre de progressão e observou que cabozantinibe resultou em melhoras significativas na nesse desfecho em comparação ao sunitinibe tanto para a população geral (Figura 4A), como para pacientes que apresentavam risco intermediário a alto (Figura 4B) <sup>79</sup>. A análise SUCRA mostrou que o cabozantinibe apresenta maior probabilidade de ser a melhor escolha de terapia em relação a esse desfecho.

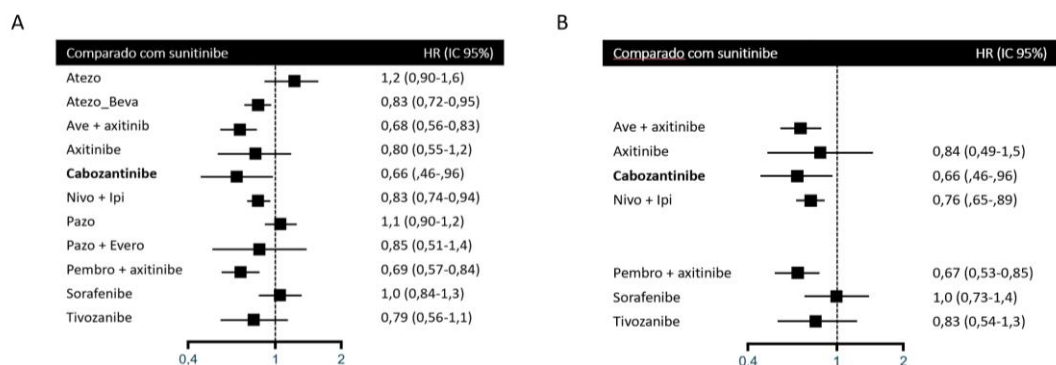


Figura 4. Gráfico de floresta da análise sobrevida livre de progressão. (A) Todos os pacientes analisados (B) Pacientes com risco intermediário a alto.

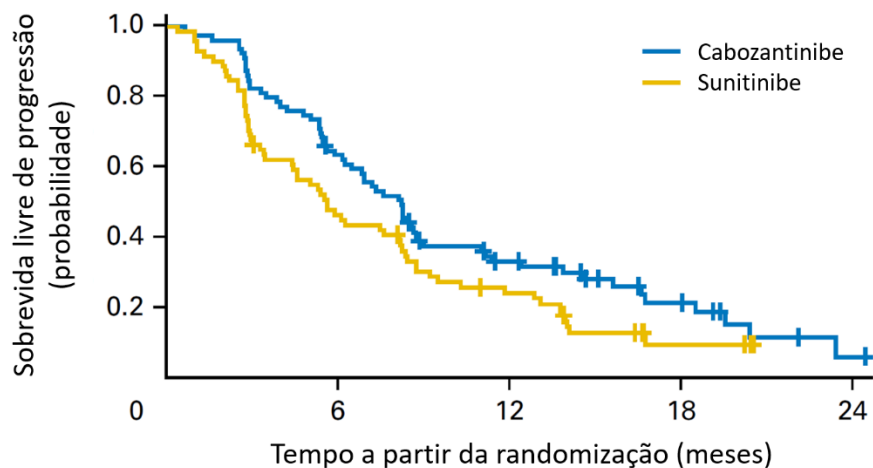
Além da sobrevida livre de progressão, o estudo de Hahn (2019)<sup>79</sup> também avaliou a taxa de resposta objetiva com os diferentes tratamentos analisados em comparação ao sunitinibe. Nesse sentido, cabozantinibe apresentou melhores resultados em comparação ao sunitinibe, como observado na Tabela 6. A análise SUCRA mostra que o cabozantinibe apresenta a maior probabilidade de ser a melhor opção de terapia em relação ao desfecho em questão. Ao se avaliar pacientes com risco intermediário a alto, observa-se que cabozantinibe apresentar a maior probabilidade de ser a escolha preferencial (53%)

Tabela 6. Taxa de resposta objetiva em relação ao sunitinibe.

Terapia*	Taxa de resposta objetiva	
	OR vs sunitinibe	Probabilidade posterior que a terapia é melhor (Sucra),% (%) *
<b>Nivolumabe + ipilimumabe</b>	1,35 (0,97-1,87)	<1 (41)
<b>Cabozantinibe</b>	3,2 (1,08-8,89)	42 (83)
<b>Atezolizumabe + bevacizumabe</b>	1,11 (0,76-1,64)	<1 (25)
<b>Pazopanibe</b>	1,42 (0,99-2,04)	<1 (45)
<b>Avelumabe + axitinibe</b>	2,94 (2,03-4,26)	21 (86)
<b>Pembroizumabe + axitinibe</b>	2,54 (1,73-3,64)	7 (78)
<b>Atezolizumabe</b>	0,86 (0,40-1,91)	<1 (13)
<b>Axitinibe</b>	2,79 (1,14-7,35)	28 (80)
<b>Tivozanibe</b>	1,82 (0,84-3,88)	2 (59)

Schmidt e colaboradores (2018)<sup>83</sup> mostraram que o uso de cabozantinibe resultou em aumento significativo de sobrevida livre de progressão em comparação a todos os outros tratamentos em pacientes com risco intermediário (HR sunitinibe: 0,52; 0,33 – 0,82, HR interferon: 0,20; 0,12 – 0,36) e alto (HR sunitinibe: 0,31; 0,11 – 0,90; HR interferon: 0,16; 0,04 – 0,64). O mesmo foi observado quando se foi considerada a população geral de pacientes com câncer renal avançado (HR sunitinibe: 0,48; 0,31 – 0,74, HR pazopanibe: 0,48; 0,30 – 0,75, HR interferon: 0,24; 0,14 – 0,38).

O estudo CABOSUN (2017)<sup>84</sup> apresentou que a mediana da sobrevida livre de progressão foi maior em pacientes tratados com cabozantinibe em comparação ao sunitinibe (8,2 meses vs 5,6 meses), sendo que o cabozantinibe foi responsável por um redução de 34% na taxa de progressão da doença ou morte (HR para progressão ou morte: 0,66; IC 95% 0,46 – 0,95; p=0,012) (Figura 5). Quando foram realizadas análises de subgrupo com relação ao risco, os resultados continuaram sendo favoráveis para cabozantinibe [HR SLP intermediário: 0,64 (0,43 - 0,96) e HR SLP alto: 0,75 (0,35 - 1,65)].



No em risco	0	6	12	18	24
Cabozantinibe	79	49	22	9	1
Sunitinibe	78	32	15	3	0

Figura 5. Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão.

O estudo CABOSUN ainda mostrou que cabozantinibe apresentou um resultado significativamente superior em relação à taxa de resposta objetiva. Nesse sentido, resposta parcial ou completa foi confirmada em 33% dos pacientes tratados com cabozantinibe em comparação a 12% com sunitinibe. Reduções na lesão foram observadas em 87% dos pacientes tratados com cabozantinibe e 44% dos pacientes tratados com sunitinibe<sup>84</sup>.

Os resultados observados no CABOSUN<sup>84</sup> foram avaliados adicionalmente por um comitê de revisores radiologistas independente<sup>85</sup>. Também segundo a análise, cabozantinibe aumentou significativamente a sobrevida livre de progressão (8,6 vs 5,3 meses com sunitinibe; HR: 0,48; 0,31 – 0,74, p = 0,0008).

Diminuição nas lesões foi observada em 80% dos pacientes tratados com cabozantinibe

### QUESTÃO 3. O TRATAMENTO COM CABOZANTINIBE RESULTA EM MENOR INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES COM CÂNCER RENAL AVANÇADO EM COMPARAÇÃO A OUTRAS QUIMIOTERAPIAS PALIATIVAS?

e 50% dos pacientes tratados com sunitinibe. Resposta objetiva foi observada em 20% e 9% com cabozantinibe e sunitinibe, respectivamente. A taxa de controle da doença, medida pelas respostas completas, respostas parciais e casos de doença estável, foi de 75% e 47% com cabozantinibe e sunitinibe, respectivamente.

A metanálise de Malz e colaboradores (2020)<sup>78</sup> realizou a comparação dos tratamentos com cabozantinibe, mostrando que apenas placebo e interferon apresentaram menor risco de eventos adversos de graus 3 e 4 (HR placebo: 0,34, IC 0,15 – 0,80; IC interferon: 0,49, IC 0,26 – 0,92). Não foi observada diferença entre cabozantinibe e sunitinibe (HR: 1,01, IC 0,62 – 1,66) ou pazopanibe (HR: 0,82, IC 0,45 – 1,51).

A metanálise de Wallis e colaboradores (2018)<sup>82</sup> não observou diferença na ocorrência de eventos adversos do cabozantinibe em comparação aos outros tratamentos. Na comparação entre cabozantinibe e sunitinibe a incidência de eventos adversos de grau 3 e 4 foi de 67% e 68%, respectivamente. A incidência de eventos adversos de grau 5 foi de 5% com cabozantinibe e 7% com sunitinibe, sendo aqueles relacionados ao tratamento foram insuficiência renal aguda, sepse e perfuração do jejuno no grupo que recebeu cabozantinibe, e sepse, insuficiência respiratória e distúrbio vascular no grupo que recebeu sunitinibe<sup>84</sup>.

A metanálise de Hahn (2019)<sup>79</sup>, atualização do estudo de Wallis, também não observou diferença na incidência de eventos adversos graves entre cabozantinibe e sunitinibe (Figura 6).

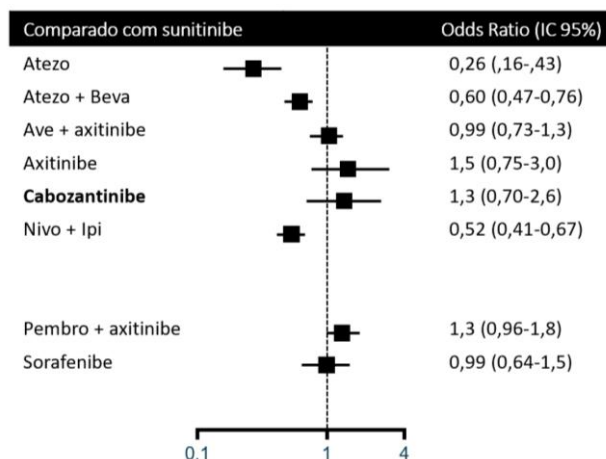


Figura 6. Incidência de eventos adversos graves.

A análise do CABOSUN por comitê independente<sup>85</sup> mostrou que a eventos adversos de grau 3 e 4 aconteceram em 68% dos pacientes que receberam cabozantinibe e 65% dos pacientes que receberam sunitinibe. Eventos adversos de grau 5 ocorreram em 4% vs 10% com cabozantinibe e sunitinibe, respectivamente.

## 2.7 Análises de dados de vida real

O presente capítulo do dossier pretende trazer análises realizadas a partir de coorte retrospectiva com base em dados administrativos do Sistema Único de Saúde, envolvendo o DATASUS e base do registro hospitalar do câncer.

A motivação para esta análise parte do pressuposto de que o carcinoma renal é uma doença de relevância ao SUS e com prevalência e incidência inferiores a outros tipos de neoplasias. No Brasil, 2017 foi o ano em que a CONITEC incorporou sunitinibe e pazopanibe (SUNI / PAZO) como opções para o tratamento para o mCCR. Apesar da importância de fornecer acesso aos pacientes, nenhum dado orientado por realidade local (real world data/real world evidence) foi usado para tal decisão. De fato, até o momento, estudos de vida real são pouco utilizados, porém quando disponíveis, possuem grande potencial de beneficiar o sistema de saúde, a exemplo do que foi feito outrora com a desincorporação de interferon intramuscular para esclerose múltipla no Brasil<sup>90</sup>.

Dessa forma, de forma a auxiliar no processo de avaliação da tecnologia em proposição, buscou-se responder a seguinte pergunta: qual o perfil de mortalidade de pacientes com carcinoma de células renais metastático (mCCR) no Brasil tratados com SUNI / PAZO.

Realizou-se um estudo de coorte retrospectivo considerando como fonte de dados as bases administrativas do SUS. A janela de observação da coorte foi de 1º de janeiro de 2011 e 31 de dezembro de 2015. O critério de inclusão dos pacientes foi: presença de diagnóstico de mCCR estadiado 4, em uso de SUNI ou PAZO (G1) ou terapia convencional baseada em platina e sem o uso de anticorpos monoclonais (G2). O desfecho primário do estudo foi mortalidade em 5 anos entre G1 versus G2, reportada por meio de curva de sobrevida (Método de Kaplan-Meier) e comparado com o teste log-rank.

Dos 3.675 pacientes com mCCR, 67% eram do sexo masculino com 65 anos (mediana). Um total de 2682 (73%) pacientes estavam em quimioterapia intravenosa sistêmica (G2), enquanto 992 indivíduos com mCCR usaram SUNI ou PAZO (Tabela 7).

Tabela 7. Dados da população avaliada

	<b>Base de dados final</b>
<b>População em estudo</b>	3.675
<b>Sexo, homens, n (%)</b>	2.388 (65%)
<b>Razão homem/mulher</b>	2,2
<b>Idade, mediana, anos</b>	63,41
<b>Estadiamento</b>	
IV	3.675 (100%)
<b>Tratamento</b>	
Platina / outros	2.682 (73%)
Sunitinibe	440 (12%)
Pazopanibe	552 (15%)

A sobrevida em cinco anos no G1 foi consistentemente menor que no G2. SUNI e PAZO tiveram respectivamente 9 e 11 meses de sobrevida mediana, enquanto a quimioterapia convencional esteve associada a uma sobrevida mediana de 27 meses ( $p=0,003$ ) (Figura 7).



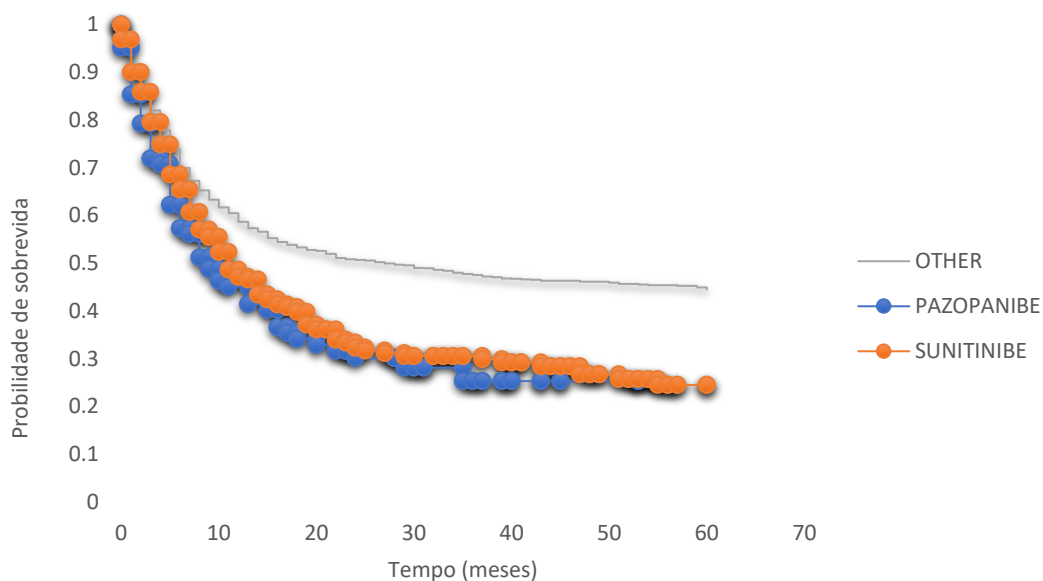


Figura 7. Curva de sobrevida de sunitinibe, pazopanibe e quimioterapia sistêmica.

Esse estudo preliminar e não publicado tem como motivação ilustrar a importância de monitorar a incorporação de SUNI e PAZO, os quais foram associados a menores taxas de sobrevida do que quimioterapia sistêmica intravenosa. As atuais descobertas do mundo real devem ser confirmadas com estudos prospectivos, com o objetivo de avaliar se as recentes incorporações do SUNI / PAZO pela CONITEC são, de fato, efetivas para o mCCR.

## 3. DOMÍNIO ECONÔMICO

A utilização de cabozantinibe está relacionada a benefícios clínicos relativos a anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade e aumento no custo total de tratamento. A razão de custo-efetividade incremental varia de R\$ 222 mil a 149 mil por QALY em comparação com sunitinibe sem e com o modelo de compartilhamento de risco.

Existe um incremento no custo de tratamento com a incorporação de cabozantinibe que resulta em impacto orçamentário variando de R\$ 24 milhões a R\$11 milhões no último ano de análise, sem e com o modelo de compartilhamento de risco.

### 3.1 Análise de custo-efetividade

Essa análise tem por objetivo avaliar a relação de custo-efetividade incremental do uso do cabozantinibe, comparado aos outros medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento de câncer renal avançado ou metastático. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist* CHEERS *Task Force Report*<sup>91</sup> (Quadro 2).

Quadro 2. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

<b>Título</b>	Análise de custo-efetividade do uso cabozantinibe em comparação a sunitinibe, pazopanibe e interferon para tratamento de câncer renal avançado ou metastático de risco intermediário a alto.
<b>População-alvo</b>	Pacientes com câncer renal avançado ou metastático de risco intermediário a alto.
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Única de Saúde (SUS)
<b>Comparadores</b>	Sunitinibe Pazopanibe Interferon
<b>Horizonte temporal</b>	<i>Lifetime</i> (20 anos)
<b>Taxa de desconto</b>	5% sobre custos e desfechos clínicos
<b>Medidas de efetividade</b>	QALY e anos de vida
<b>Estimativa de custos</b>	Custos médicos diretos
<b>Moeda</b>	Real (R\$)
<b>Modelo escolhido</b>	Modelo de estados transicionais do tipo Markov
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise probabilística multivariada
<b>Premissas</b>	1. Assume-se que pacientes que apresentam falha ao tratamento passem para o melhor cuidado de suporte

### 3.1.1 População

A população-alvo da análise de custo-efetividade consistiu em pacientes adultos com câncer renal avançado ou metastático de risco intermediário a alto, sem tratamento prévio.

### 3.1.2 Intervenção e comparadores

A intervenção analisada foi o cabozantinibe em comparação aos outros tratamentos disponíveis no SUS, a saber: cabozantinibe, pazopanibe e interferon.

### 3.1.3 Desfechos - Medidas de efetividade

Os desfechos avaliados para medir a efetividade das tecnologias foram anos de vida ajustados pela qualidade e anos de vida.

### 3.1.4 Modelo escolhido

Um modelo baseado em sobrevida com três estados de saúde foi desenvolvido para capturar os benefícios, consequências e custos desde o início do tratamento até a morte do paciente. Os estados de saúde incluídos no modelo foram: Pré-Progressão, Pós-Progressão e Morte (Figura 8).

A transição dos pacientes de um estado de saúde em cada ciclo foi informada pelos dados de sobrevida global e dados de sobrevida livre de progressão. Um horizonte temporal de vinte anos foi usado.

Todos os pacientes entraram no modelo no estado de saúde Pré-Progressão e podiam passar para os estados Pós-Progressão ou Morte. Os pacientes não puderam voltar ao estado de saúde Pré-Progressão a partir do estado Pós-Progressão; eles permanecem no estado pós-progressão até a morte.

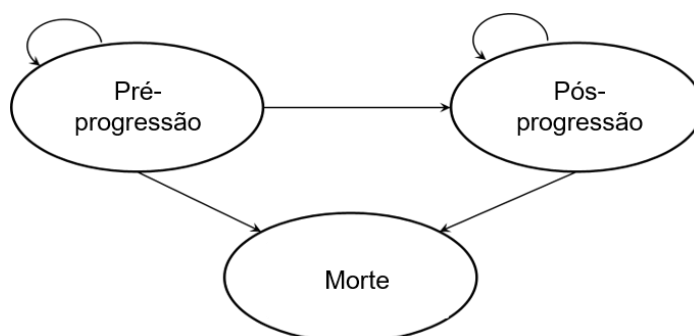


Figura 8. Modelo de estados transicionais.

### 3.1.5 Efeitos

A eficácia no modelo foi baseada em meta-análise em rede conduzida internamente. As probabilidades utilizadas encontram-se no **Apêndice V**.

### 3.1.6 Perspectiva

A análise foi realizada sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

### 3.1.7 Custos

#### **Custo de medicamentos**

Os custos unitários dos comparadores são provenientes do Relatório da Conitec de 2018<sup>92</sup>. Foi realizada análise de cenários com os preços de sunitinibe e pazopanibe oriundos do Painel de Preços em Saúde. Para o custo de interferon foi utilizado o custo da APAC Quimioterapia do carcinoma de rim avançado (03.04.02.016-8) de R\$ 571,50. O custo do cabozantinibe foi assumido como **R\$ 12.000**, de acordo com o preço sugerido pelo fabricante para comercialização com o Ministério da Saúde (Tabela 8).

Tabela 8. Custo de aquisição dos medicamentos e do tratamento.

Medicamento	Custo do caso base (por dia)	Custo análise de cenários (por comprimido)
<b>Cabozantinibe (60 mg)</b>	R\$ 400,00	R\$ 400,00
<b>Sunitinibe (50 mg) *</b>	R\$ 298,44	R\$ 333,47
<b>Pazopanibe (800 mg)</b>	R\$ 207,52	R\$ 214,14

\*Custo médio do comprimido, que leva em conta os ciclos de 6 semanas formado por 4 semanas de administração do medicamento e 2 semanas de descanso.

#### **Custo de monitoramento**

Os procedimentos para monitoramento dos pacientes em tratamento, frequência e custos estão apresentados na Tabela 9. Os custos foram extraídos do Sigtap e as frequências foram baseadas na opinião de especialistas.

Tabela 9. Custo de monitoramento

Estado	Recurso	Frequência	Semanas	Custo unitário (R\$)
Pré-progressão	Consulta (1ª)	1	0	10,00
	Consulta (acompanhamento)	1	4	10,00
	Tomografia computadorizada	1	12	138,63
	Hemograma	1	4	4,11
Progressão	Consulta (acompanhamento)	1	4	10,00
	Tomografia computadorizada	1	12	138,63
	Hemograma	1	4	4,11

### Custo do melhor cuidado de suporte

Os procedimentos que compõem o melhor cuidado de suporte foram baseados no estudo de Reeve et al (2017)<sup>93</sup>, cuja frequência corresponde aos seis últimos meses de vida de pacientes com câncer. O custo de internação de pacientes oncológicos teve como fonte Tabnet Datasus<sup>94</sup> (Tabela 10). Assume-se que o custo do melhor cuidado de suporte em três meses corresponda à metade do custo calculado para seis meses.

Tabela 10. Componentes de custo do melhor cuidado de suporte (6 meses).

Procedimento	Frequência	Custo unitário	Custo total (6 meses)
<b>Clínico geral</b>	14,2	R\$ 10	R\$ 142
<b>Especialista - oncologista</b>	9,8	R\$ 10	R\$ 98
<b>Outros médicos</b>	0,8	R\$ 10	R\$ 8
<b>Médico - cuidados paliativos</b>	0,4	R\$ 10	R\$ 4
<b>Outros profissionais em saúde</b>	6,9	R\$ 6,30	R\$ 43,47
<b>Hospitalizações</b>	2,9	R\$ 6.060,79	R\$ 17.576,291

### Tratamento de eventos adversos

Os custos dos tratamentos adversos tiveram como fonte o Sigtap e tabela CMED (Tabela 11).

Tabela 11. Custo de tratamento de eventos adversos.

Evento adverso	Custo (R\$)	Desutilidade	Descrição
Anemia	413	-0,12	03.03.02.003-2 - Tratamento de anemia aplastica e outras anemias
Insuficiência cardíaca	699	-0,33	03.03.06.021-2 - Tratamento de insuficiência cardíaca
Dispneia	10	-0,33	Visita ao pneumologista
Embolia	513	-0,33	03.03.06.014-0 - tratamento de embolia pulmonar
Hiperglicemia	685	-0,33	1 consulta + metformina
Hiperlipidemia	503	-0,33	1 consulta + sinvastatina 40mg/dia
Hipertensão	140,4	-0,15	3 Consultas + atenolol (100 mg por dia)
Neutropenia	4396	-0,33	Filgrastim por 14 dias
Dor	29	-0,33	Tramadol
Síndrome mão-pé	10	-0,33	Consulta adicional
Proteinúria	10	-0,33	Visita ao nefrologista
Estomatite	12	-0,33	Decadron - 0,1 mg/ml elx ct fr vd amb x 120 ml + cop
Trombocitopenia	22	-0,33	03.06.02.007-6 - Transfusão de concentrado de plaquetas

### 3.1.8 Utilidade

Os valores de utilidade utilizadas para cálculo de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) são do estudo de Swinburn et al (2010)<sup>95</sup> e encontram-se na Tabela 12.

Tabela 12. Utilidades

Estado	Utilidade
Sem progressão	0,795
Progressão	0,355
Morte	1

### 3.1.9 Análise de sensibilidade probabilística multivariada

Uma análise de sensibilidade probabilística foi conduzida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros utilizando simulação de Monte Carlo de segunda ordem. As variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas. Para cada análise, 1.000 simulações foram realizadas.

### 3.1.10 Resultados

#### Resultados determinísticos

Utilizando os parâmetros discutidos e o horizonte temporal de 20 anos, o resultado do caso base mostra que cabozantinibe apresenta maior benefício clínico, e maior custo total de tratamento em relação a todas as outras tecnologias comparadas. Esse aumento no custo total se dá principalmente pelo fato de que o uso de cabozantinibe promove uma maior sobrevida livre de progressão, o que acarreta o uso de tecnologia de primeira linha, o componente mais custoso de tratamento, durante mais tempo (Tabela 13).

Os resultados referentes à proposição de contrato de compartilhamento de risco são apresentados no **Apêndice VI**.

Tabela 13. Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade

Tecnologias	Custo total (R\$)	AV	QALY	Custo incremental	AV incremental	QALY incremental	RCEI
<b>Cabozantinibe</b>	241.910	3,057	1,775	-	-	-	-
<b>Sunitinibe</b>	105.364	2,347	1,161	136.546	0,710	0,614	222.419
<b>Pazopanibe</b>	122.196	2,440	1,154	119.714	0,617	0,621	192.853
<b>Interferon</b>	81.101	1,961	0,808	160.809	1,096	0,967	166.353

#### Resultados probabilísticos

A análise probabilística corrobora os resultados probabilísticos, mostrando que cabozantinibe apresenta maior custo total de tratamento e maior benefício clínico com relação a anos de vida ajustados pela qualidade (Figura 9).

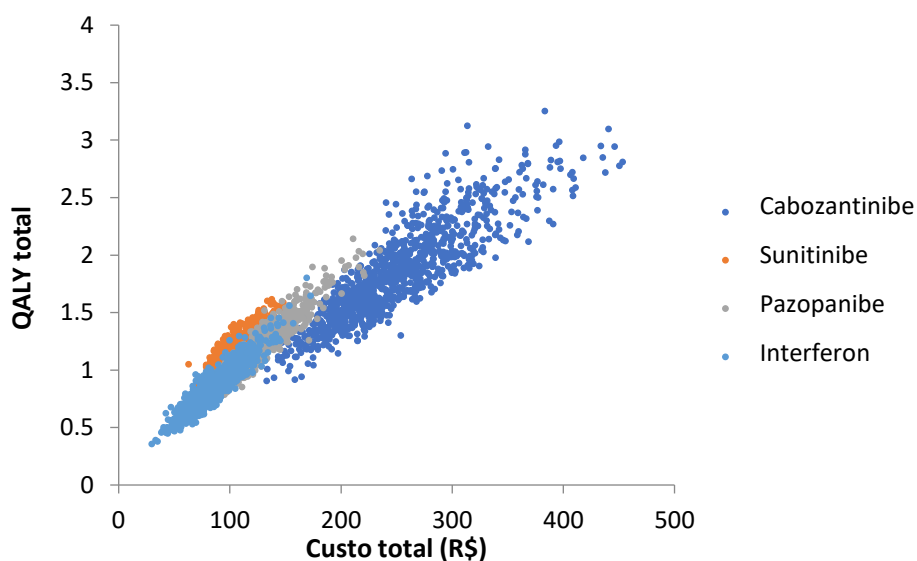


Figura 9. Análise probabilística

### 3.2 Análise de impacto orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário referente à incorporação cabozantinibe no Sistema Único de Saúde (SUS). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR<sup>96</sup>. Além disso, a estrutura do modelo é representada esquematicamente na Figura 10.

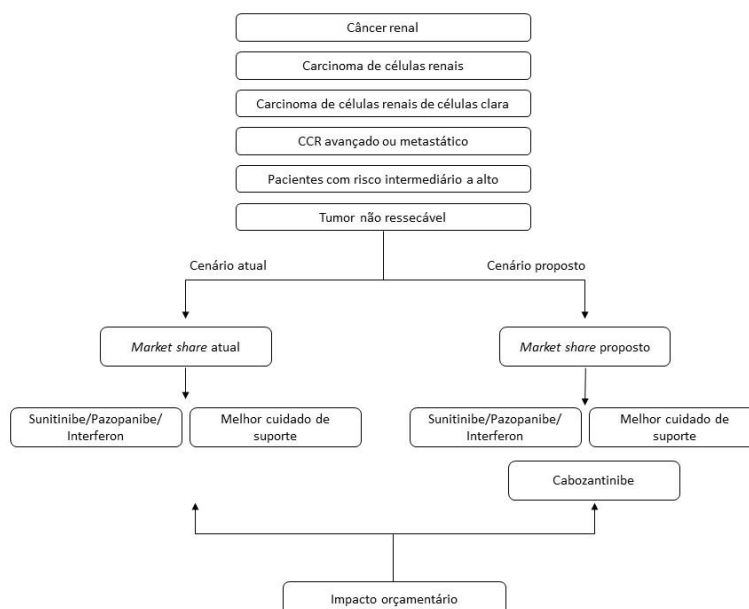


Figura 10. Esquema da análise de impacto orçamentário.

#### 3.2.1 População

A população da análise foi formada por pacientes com carcinoma de células renais de células claras, avançado ou metastático, com risco intermediário a alto. A estimativa do número de pacientes elegíveis ao tratamento com cabozantinibe partiu da projeção da população brasileira do IBGE, ao qual foi aplicada a taxa de 77%, correspondente ao número de pessoal atendidas pelo SUS<sup>97</sup>.

Foi aplicada a taxa de 0,003%, correspondente à incidência de câncer renal na população brasileira, a taxa de 90% relativo à proporção de pacientes que apresenta carcinoma de células



renais (CCR)<sup>9</sup> e 70% de CCR de células claras<sup>9</sup>. A proporção de CCR avançado ou metastático utilizada foi de 45%<sup>98</sup> e a proporção de pacientes que apresentam risco intermediário a alto foi de 41,9%<sup>99</sup>. Assume-se que todos os pacientes que apresentam essas características tenham tumores não ressecáveis (Tabela 14).

Tabela 14. Estimativa da população elegível ao tratamento com cabozantinibe

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Número de pacientes</b>	583	587	591	594	597

### 3.2.2 Dinâmica de mercado

O *market share* entre foi estimado a partir da expectativa de difusão do cabozantinibe. As proporções utilizadas no caso base são apresentadas a seguir (Tabela 15).

Tabela 15. Market share utilizado no caso base

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Cenário atual</b>					
Cabozantinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Sunitinibe	55%	55%	55%	55%	55%
Pazopanibe	35%	35%	35%	35%	35%
Interferon	10%	10%	10%	10%	10%
<b>Cenário proposto</b>					
Cabozantinibe	10%	20%	30%	40%	50%
Sunitinibe	50%	45%	40%	35%	30%
Pazopanibe	30%	25%	20%	15%	10%
Interferon	10%	10%	10%	10%	10%

### 3.2.3 Horizonte temporal

O horizonte temporal do case base foi de 5 anos, como preconizado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.

### 3.2.4 Perspectiva

A perspectiva da análise de impacto orçamentário é do Sistema Único de Saúde.

### 3.2.5 Custos

Nessa análise de impacto orçamentário os custos considerados foram os mesmos da análise de custo-efetividade.

### 3.2.6 Suposições

1. Assume-se que todos os pacientes apresentem tumor irresssecável

### 3.2.7 Resultados

#### Resultados caso-base

Utilizando os dados do caso-base, observa-se que a incorporação de cabozantinibe no Sistema Único de Saúde para a população em questão tem como resultado um incremento de custo, ou seja, um impacto econômico positivo, como observado na Figura 11. O impacto orçamentário chega a 24 milhões de reais no quinto ano de análise.

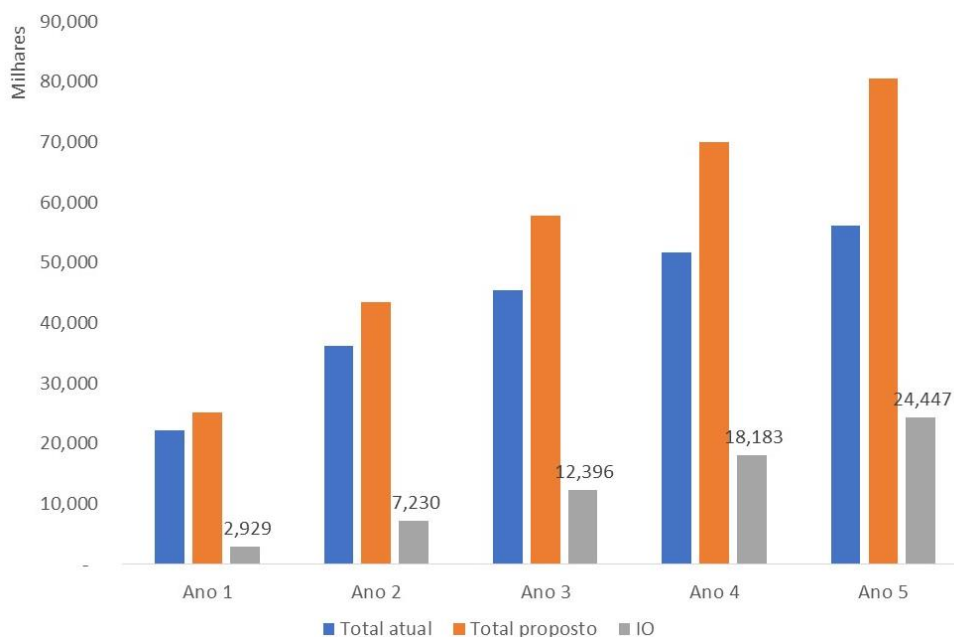


Figura 11. Impacto orçamentário do caso-base.

## 4. RECOMENDAÇÕES FINAIS

---

O carcinoma de células renais avançado ou metastático apresenta grande impacto tanto para o sistema de saúde, com altos custos relacionados os tratamentos de seus pacientes, como para os pacientes, que apresentam baixa taxa de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, em especial quando se encontram no grupo de pacientes com risco intermediário a alto.

No Sistema Único de Saúde, sunitinibe e pazopanibe foram incorporados em 2018, no entanto, os pacientes com essa condição de saúde continuam a ter necessidades médicas não atendidas. Dados de vida real oriundos das bases do DATASUS mostram que existem ainda dúvidas sobre os benefícios clínicos dessas tecnologias em comparação a quimioterapias sistêmicas tradicionais.

O ensaio clínico de cabozantinibe, bem como metanálises que comparam os diferentes tratamentos disponíveis para câncer renal avançado ou metastático mostram que o uso de cabozantinibe, embora não resulte em diferença estatística na sobrevida global, resulta em aumento significativo de sobrevida livre de progressão, com alta qualidade de evidência. Além disso, o cabozantinibe apresenta perfil adequado de segurança, não apresentando diferenças na incidência de eventos adversos em relação ao sunitinibe.

Embora o uso de cabozantinibe resulte em um maior custo total de tratamento, esse aumento de custo está relacionado a um maior período livre de progressão, o que resulta em maior tempo de tratamento com o medicamento de primeira linha, componente de maior impacto no custo de tratamento.

No entanto, quando são avaliados os resultados de modelos de compartilhamento de risco baseados no tempo de sobrevida global de pacientes que utilizam sunitinibe, observa-se uma diminuição nesse custo total e, conseqüentemente, na razão de custo-efetividade incremental e impacto orçamentário.

Dessa forma, recomenda-se a incorporação de cabozantinibe para pacientes com carcinoma de células renais avançado ou metastático de risco intermediário a alto, tendo em vista seus benefícios clínicos e os resultados provenientes do modelo de compartilhamento de risco.

## REFERÊNCIAS

---

1. Muglia VF, Prando A. Carcinoma de células renais: Classificação histológica e correlação com métodos de imagem. *Radiol Bras.* 2015;48(3):166–74.
2. Mark JR. Carcinoma de células renais (Adenocarcinoma renal). Manual MSD. Versão para Profissionais de Saúde.
3. Cancer.Net. Kidney Cancer: Introduction [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/kidney-cancer/introduction>
4. Instituto Oncoguia. Causas do Câncer de Rim. 2014.
5. B. Ljungberg (Chair) K. Bensalah AB (Vice-chair) SCSG (Guidelines ARHG (Patient AFH (Guidelines AMHMAKTLLM (Guidelines AASMPMSAV. Guidelines on renal cell carcinoma. *Eur Assoc Urol.* 2015;1–70.
6. Kidney Cancer Association. About Kidney Cancer - Kidney Cancer Association. 2019. p. 1–11.
7. Lopez-Beltran A, Carrasco JC, Cheng L, Scarpelli M, Kirkali Z, Montironi R. 2009 Update on the Classification of Renal Epithelial Tumors in Adults. Vol. 16, *International Journal of Urology.* 2009. p. 432–43.
8. Sachdeva K, Jana BR, Curti B, Abel EJ. Renal Cell Carcinoma Workup. *Histology.* Medscape. 2019.
9. Cancer Research UK. Types and Grades of Cervical Cancer. 2018.
10. Cancer Research UK. Children's cancers. About Wilms' tumour. 2017.
11. Instituto Oncoguia. Estadiamento do Câncer de Rim. 2014.
12. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2019;30(5):706–20.
13. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;
14. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-Alpha as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol [Internet].* 2002 Jan;20(1):289–96. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2002.20.1.289>
15. SCHUTZ FAB, SOUZA VC, VIDIGAL F, FAY A. Câncer renal - Carcinoma de células renais (CCR). Diretrizes SBOC [Internet]. Available from: [https://www.sbo.org.br/images/diretrizes/diretrizes\\_pdfs/Cancer\\_de\\_rim.pdf](https://www.sbo.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/Cancer_de_rim.pdf)
16. National Health Service. Kidney cancer. Symptoms. 2016.
17. Sachdeva K, Jana BR, Curti B, Abel EJ. Renal Cell Carcinoma. Clinical Presentation. Medscape. 2019.
18. Sachdeva K, Jana BR, Curti B, Abel EJ. Renal Cell Carcinoma. Pathophysiology. Medscape. 2019.
19. Nabi S, Kessler ER, Bernard B, Flaig TW, Lam ET. Renal cell carcinoma: a review of

- biology and pathophysiology. *F1000Research*. 2018;7:307.
20. Sachdeva K, Jana BR, Curti B, Abel EJ. Renal Cell Carcinoma. Etiology. *Medscape*. 2019.
  21. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al. Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2017;15(6):804–34.
  22. National Health Service. Kidney Cancer. Overview. 2016.
  23. Instituto Oncoguia. Fatores de Risco para Câncer de Rim [Internet]. 2018. Available from: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/fatores-de-risco-para-cancer-de-rim/5509/1132/>
  24. American Cancer Society. Facts & Figures 2019. American Cancer Society. 2019.
  25. Hu J, Mao Y, White K, Paulse B, Dewar R, Dryer D, et al. Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup Med (Chic Ill)*. 2002;52(3):157–64.
  26. Cho E, Curhan G, Hankinson SE, Kantoff P, Atkins MB, Stampfer M, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med*. 2011;171(16):1487–93.
  27. European Network of Cancer Registries. EUROCIM version 4.0. Lyon, France; 2011.
  28. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Advocate) RHG (Patient, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2018 update. *Eur Assoc Urol*. 2018;
  29. Instituto Oncoguia. INCA envia ao Oncoguia dados inéditos sobre incidência de câncer de rim [Internet]. 2018. Available from: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/inca-envia-ao-oncoguia-dados-ineditos-sobre-incidencia-de-cancer-de-rim/11958/999/>
  30. Organização Mundial da Saúde. Cancer Today [Internet]. 2018 [cited 2020 Jan 17]. Available from: [http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=cancer&mode\\_population=countries&population=900&populations=904\\_76&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=5&group\\_](http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=904_76&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_)
  31. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med*. 2002;120(6):163–4.
  32. Sociedade Brasileira de Urologia. Câncer Renal: Diagnóstico e Estadiamento. Proj Diretrizes. 2006;
  33. Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. Vol. 160, *Biomedical Papers*. 2016. p. 183–94.
  34. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int*. 2002;90(4):358–63.
  35. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, Terasawa Y, Sasano H, Arai Y. Natural history of small renal cell carcinoma: Evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol*. 2004;172(3):863–6.
  36. Tsui KEH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, Dekernion JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: Prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol*. 2000;163(2):426–30.
  37. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of

- Incidence and Mortality Risks. Vol. 70, *European Urology*. 2016. p. 458–66.
38. Magera JS, Leibovich BC, Lohse CM, Sengupta S, Cheville JC, Kwon ED, et al. Association of Abnormal Preoperative Laboratory Values with Survival After Radical Nephrectomy for Clinically Confined Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Urology*. 2008;71(2):278–82.
  39. Sachdeva K, Jana BR, Curti B, Abel EJ. Renal Cell Carcinoma Workup. Initial Laboratory Studies. *Medscape*. 2019.
  40. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: Indications, techniques and outcomes. Vol. 166, *Journal of Urology*. 2001. p. 6–18.
  41. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj G V., et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):735–40.
  42. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: Evaluating renal masses. Vol. 236, *Radiology*. 2005. p. 441–50.
  43. Fan L, Lianfang D, Jinfang X, Yijin S, Ying W. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med*. 2008;27(6):875–85.
  44. Mitterberger M, Pelzer A, Colleselli D, Bartsch G, Strasser H, Pallwein L, et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. *Eur J Radiol*. 2007;64(2):231–8.
  45. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*. 2008;28(5):1325–38.
  46. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, Mulcahy KA, Haroon A. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol*. 2009;64(5):517–22.
  47. Rosenkrantz AB, Hindman N, Fitzgerald EF, Niver BE, Melamed J, Babb JS. MRI Features of Renal Oncocytoma and Chromophobe Renal Cell Carcinoma. *Am J Roentgenol*. 2010;195(6):W421–7.
  48. Hindman N, Ngo L, Genega EM, Melamed J, Wei J, Braza JM, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: Can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology*. 2012;265(2):468–77.
  49. Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, Genega EM, Olumi AF, Dewolf WC, et al. MR imaging of renal masses: Correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics*. 2008;28(4):985–1003.
  50. Richard PO, Jewett MAS, Bhatt JR, Kachura JR, Evans AJ, Zlotta AR, et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur Urol*. 2015;68(6):1007–13.
  51. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The Value of Preoperative Needle Core Biopsy for Diagnosing Benign Lesions Among Small, Incidentally Detected Renal Masses. *J Urol*. 2008;180(4):1257–61.
  52. Maturen KE, Nghiem H V., Caoili EM, Higgins EG, Wolf JS, Wood DP. Renal mass core biopsy: Accuracy and impact on clinical management. Vol. 188, *American Journal of Roentgenology*. 2007. p. 563–70.
  53. Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR, et al. Contemporary Results of Percutaneous Biopsy of 100 Small Renal Masses: A Single Center Experience. *J Urol*. 2008;180(6):2333–7.

BEAUFOR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
Fone: (+55) 11 3543-9000

54. Veltri A, Garetto I, Tosetti I, Busso M, Volpe A, Pacchioni D, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol.* 2011;21(2):393–401.
55. Abel EJ, Culp SH, Matin SF, Tamboli P, Wallace MJ, Jonasch E, et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: Comparison with nephrectomy assessment. *J Urol.* 2010;184(5):1877–81.
56. Sachdeva K, Jana BR, Curti B, Abel EJ. Renal Cell Carcinoma. Differential Diagnoses. Medscape. 2019.
57. Sachdeva K, Jana BR, Curti B, Abel EJ. Renal Cell Carcinoma Treatment & Management. Approach Considerations. Medscape. 2019.
58. European Association of Urology. Renal Cell Carcinoma [Internet]. 2019. Available from: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>
59. Ministério da Saúde. Portaria Nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014 - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. 2014.
60. Sachdeva K, Jana BR, Curti B, Abel EJ. Renal Cell Carcinoma Treatment & Management. Molecular-Targeted Agents. Medscape. 2019.
61. Cholley T, Thiery-Vuillemin A, Limat S, Hugues M, Calcagno F, Mouillet G, et al. Economic Burden of Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma for French Patients Treated With Targeted Therapies. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(1):e227–34.
62. Ko JJ, Choueiri TK, Rini BI, Lee JL, Kroeger N, Srinivas S, et al. First-, second-, third-line therapy for mRCC: benchmarks for trial design from the IMDC. *Br J Cancer.* 2014;110(8):1917–22.
63. Yakes FM, Chen J, Tan J, Yamaguchi K, Shi Y, Yu P, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(12):2298–308.
64. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1603–8.
65. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):917–27.
66. Trusolino L, Pugliese L, Comoglio PM. Interactions between scatter factors and their receptors: Hints for therapeutic applications. *FASEB Journal.* 1998.
67. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1814–23.
68. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(6):591–7.
69. Consultas Medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2020 Jan 17]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351245711201890/?substancia=26362>

70. Brasil/ Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
71. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1–118 p.
72. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
73. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
74. Hane PJ. Newsbreaks: Elsevier announces Scopus service. Inf Today 2004. 2017.
75. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. p. 52.
76. Khan GSC, Stein AT. Adaptação transcultural do instrumento Appraisal of Guidelines for Research - Evaluation II (AGREE II) para avaliação de diretrizes clínicas. Cad Saude Publica. 2014 May;30(5):1111–4.
77. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol. 2016 Jan;69:225–34.
78. Manz KM, Fenchel K, Eilers A, Morgan J, Wittling K, Dempke WCM. Efficacy and Safety of Approved First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatments in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Network Meta-Analysis. Adv Ther [Internet]. 2020 Feb 14 [cited 2020 Feb 20];37(2):730–44. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-019-01167-2>
79. Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, Haaland B, Esther J, Ye XY, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol Oncol [Internet]. 2019 Nov;2(6):708–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2588931119301439>
80. Lalani A-KA, McGregor BA, Albiges L, Choueiri TK, Motzer R, Powles T, et al. Systemic Treatment of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma in 2018: Current Paradigms, Use of Immunotherapy, and Future Directions. Eur Urol. 2019 Jan;75(1):100–10.
81. Bersanelli M, Leonardi F, Buti S. Spotlight on cabozantinib for previously untreated advanced renal cell carcinoma: evidence to date. Cancer Manag Res. 2018;10:3773–80.
82. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Farrell AM, et al. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis [Figure presented]. Eur Urol [Internet]. 2018;74(3):309–21. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85045314361&doi=10.1016%2Fj.eururo.2018.03.036&partnerID=40&md5=52bab4145f636274631f1fa88aa01d3f>
83. Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire A-L, et al. Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. Target Oncol. 2018 Apr;13(2):205–16.
84. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic



Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb;35(6):591–7.

85. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*. 2018 May;94:115–25.
86. George DJ, Hessel C, Halabi S, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib for Untreated Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma of Intermediate or Poor Risk: Subgroup Analysis of the Alliance A031203 CABOSUN trial. *Oncologist* [Internet]. 2019 Aug 9;theoncologist.2019-0316. Available from: <http://theoncologist.alphamedpress.org/lookup/doi/10.1634/theoncologist.2019-0316>
87. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Cabozantinib for untreated advanced renal cell carcinoma [Internet]. 2018. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ta542%0D](http://www.nice.org.uk/guidance/ta542%0D)
88. SMC - Scottish Medicines Consortium. cabozantinib 20mg, 40mg, and 60mg film-coated tablets (Cabometyx®). 2019 [Internet]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4123/cabozantinib-cabometyx-resubmission-final-jan-2019-for-website.pdf>
89. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27:v58–68.
90. Lemos LLP de, Guerra Júnior AA, Santos M, Magliano C, Diniz I, Souza K, et al. The Assessment for Disinvestment of Intramuscular Interferon Beta for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Brazil. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2018 Feb 14;36(2):161–73. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-017-0579-0>
91. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
92. Conitec. Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático [Internet]. 2018. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_SunitinibeePazopanibe\\_CarcinomaRenal.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibeePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf)
93. Reeve R, Srasuebku P, Langton JM, Haas M, Viney R, Pearson S-A. Health care use and costs at the end of life: a comparison of elderly Australian decedents with and without a cancer history. *BMC Palliat Care* [Internet]. 2018 Dec 21;17(1):1. Available from: <https://bmcpalliatcare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12904-017-0233-9>
94. Ministério da Saúde. TabNet Win32 3.0: Internações Hospitalares do SUS [Internet]. [cited 2019 Nov 3]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/sxuf.def>
95. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2010 May 15;26(5):1091–6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007991003712258>
96. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Heal*. 2014 Jan;17(1):5–14.

97. ANS. TabNet Linux 2.7: Beneficiários por UFs, Regiões Metropolitanas (RM) e Capitais.
98. Hospital Sírio-Libanês. Câncer de Rim [Internet]. [cited 2019 Nov 3]. Available from: <https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/hospital/especialidades/nucleo-avancado-urologia/Paginas/cancer-rim.aspx>
99. Meirelles IO, Couto DHN, Costa RS da, Meirelles IO, Couto DHN, Costa RS da. Custo-efetividade do pazopanibe comparado ao sunitinibe para câncer renal metastático na perspectiva de um hospital do Sistema Único de Saúde. Cad Saude Publica [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 3];35(8). Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2019001005006&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2019001005006&tlng=pt)

## **ANEXO: ANÁLISE DE RISCO COMPARTILHADO**

---

A proposta de risco compartilhado foi desenvolvida com base no fato de que o tratamento com cabozantinibe é responsável por um maior período de sobrevida livre de progressão para pacientes com carcinoma de células renais avançado ou metastático de risco intermediário a alto. Dessa forma, propõe-se que o valor reembolsado pelo cabozantinibe seja igual o custo do seu principal comparador, o sunitinibe, durante o período correspondente à sobrevida livre de progressão alcançada pelo tratamento com sunitinibe. Nos meses subsequentes sem progressão, correspondentes ao benefício do uso de cabozantinibe, o valor de reembolso seria correspondente ao valor de cabozantinibe de R\$ 12mil.

O modelo foi baseado no tempo médio de sobrevida livre de progressão observada no estudo CABOSUN pelo grupo que recebeu sunitinibe, de cerca de 5 meses. Análises de cenário foram realizadas para os limites do intervalo de confiança, que variou de 3 a 8 meses.

Para essa proposta de compartilhamento de risco, sugere-se que sejam coletados dados do paciente, tanto para o acompanhamento dos resultados de vida real do cabozantinibe nesse cenário, como para monitorar o estágio em que o paciente se encontra e qual seria o reembolso ou a necessidade de mudança/interrupção de tratamento. Sugere-se que os dados coletados sobre os pacientes sejam:

- Início de tratamento → tempo de tratamento
- Status do tumor no acompanhamento → Sem progressão/progressão
- Morte (pacientes que estão sendo acompanhados)

Tais desfechos coletados, somados a outros como qualidade de vida e eventos adversos, facilitariam ainda o estabelecimento de um modelo de compartilhamento de risco baseado em desfechos clínicos. No entanto, o presente documento se baseia no estabelecimento baseado em acordo econômico. Os resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário são apresentados de acordo com os cenários avaliados.

## A1. Cenário 1

No cenário 1 foi utilizado o valor médio de sobrevida livre de progressão de 5 meses, durante os quais o custo de reembolso de cabozantinibe seria igual ao do sunitinibe e após os quais o custo de cabozantinibe seria de R\$ 12 mil.

Utilizando esses parâmetros, os resultados de custo-efetividade são apresentados na Tabela 16. Assim como no caso-base, observa-se que o cabozantinibe apresenta maior custo de tratamento total, no entanto, esse custo é menor do que aquele apresentado. A razão de custo-efetividade incremental em relação ao sunitinibe, por exemplo, é de R\$169 mil por anos de vida ajustado pela qualidade incremental.

Tabela 16. Resultados da análise de custo-efetividade do cenário 1

Tecnologias	Custo total (R\$)	AV	QALY	Custo incremental	AV incremental	QALY incremental	RCEI
<b>Cabozantinibe</b>	209.408	3,057	1,775	-	-	-	-
<b>Sunitinibe</b>	105.364	2,347	1,161	104.044	0,710	0,614	169.476
<b>Pazopanibe</b>	122.196	2,440	1,154	87.211	0,617	0,621	140.493
<b>Interferon</b>	81.101	1,961	0,808	128.306	1,096	0,967	132.730

Os resultados de impacto-orçamentário estão apresentados na Figura 12. O impacto orçamentário no último ano chega a aproximadamente R\$ 15 milhões. **O custo médio do cabozantinibe nesse cenário no primeiro ano de tratamento seria de R\$ 316 por comprimido.**

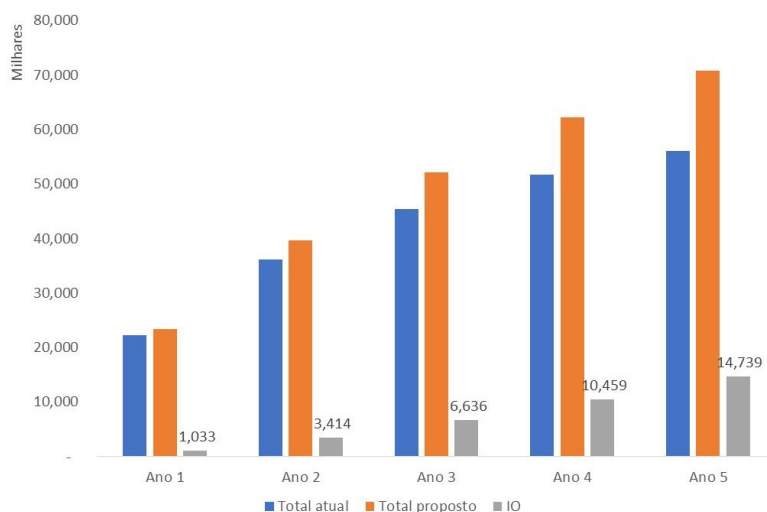


Figura 12. Impacto orçamentário do cenário 1 de compartilhamento de risco.

BEAUFOR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
Fone: (+55) 11 3543-9000

## A2. Cenário 2

No cenário 2 foi utilizado o valor do limite inferior do intervalo de confiança de sobrevida livre de progressão de 3 meses, durante os quais o custo de reembolso de cabozantinibe seria igual ao do sunitinibe e após os quais o custo de cabozantinibe seria de R\$ 12 mil.

Utilizando esses parâmetros, os resultados de custo-efetividade são apresentados na Tabela 17. A razão de custo-efetividade incremental em relação ao sunitinibe, por exemplo, é de R\$188 mil por anos de vida ajustado pela qualidade incremental.

Tabela 17. Resultados da análise de custo-efetividade do cenário 2

Tecnologias	Custo total (R\$)	AV	QALY	Custo incremental	AV incremental	QALY incremental	RCEI
<b>Cabozantinibe</b>	220.655	3,057	1,775	-	-	-	-
<b>Sunitinibe</b>	105.364	2,347	1,161	115.291	0,710	0,614	187.797
<b>Pazopanibe</b>	122.196	2,440	1,154	98.459	0,617	0,621	158.612
<b>Interferon</b>	81.101	1,961	0,808	139.554	1,096	0,967	144.366

Os resultados de impacto-orçamentário estão apresentados na Figura 13. O impacto orçamentário no último ano chega a aproximadamente R\$ 15 milhões. **O custo médio do cabozantinibe nesse cenário no primeiro ano de tratamento seria de R\$ 350 por comprimido.**

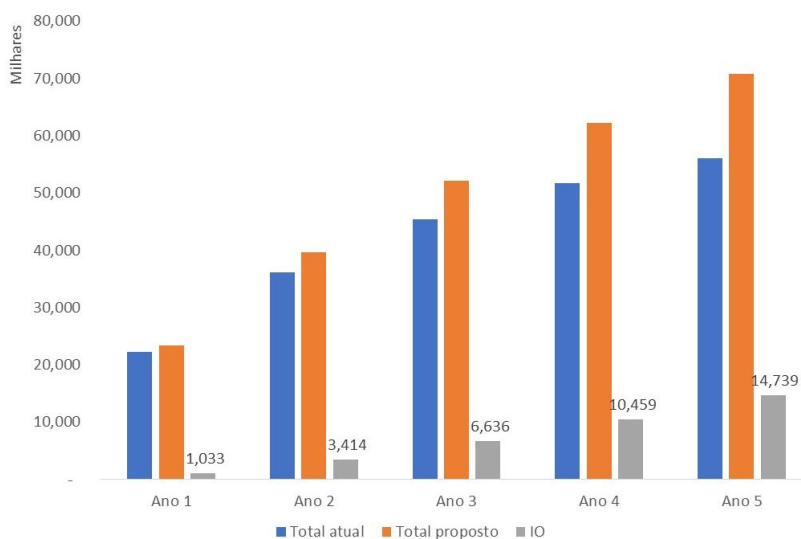


Figura 13. Impacto orçamentário do cenário 2 de compartilhamento de risco.

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
Fone: (+55) 11 3543-9000

### A3. Cenário 3

No cenário 3 foi utilizado o valor do limite inferior do intervalo de confiança de sobrevida livre de progressão de 8 meses, durante os quais o custo de reembolso de cabozantinibe seria igual ao do sunitinibe e após os quais o custo de cabozantinibe seria de R\$ 12 mil.

Utilizando esses parâmetros, os resultados de custo-efetividade são apresentados na Tabela 18. A razão de custo-efetividade incremental em relação ao sunitinibe, por exemplo, é de R\$169 mil por anos de vida ajustado pela qualidade incremental.

Tabela 18. Resultados da análise de custo-efetividade do cenário 3

Tecnologias	Custo total (R\$)	AV	QALY	Custo incremental	AV incremental	QALY incremental	RCEI
<b>Cabozantinibe</b>	196.869	3,057	1,775	-	-	-	-
<b>Sunitinibe</b>	105.364	2,347	1,161	91.505	0,710	0,614	149.052
<b>Pazopanibe</b>	122.196	2,440	1,154	74.673	0,617	0,621	120.294
<b>Interferon</b>	81.101	1,961	0,808	115.767	1,096	0,967	119.759

Os resultados de impacto-orçamentário estão apresentados na Figura 14. O impacto orçamentário no último ano chega a aproximadamente R\$ 15 milhões. **O custo médio do cabozantinibe nesse cenário no primeiro ano de tratamento seria de R\$ 266 por comprimido.**

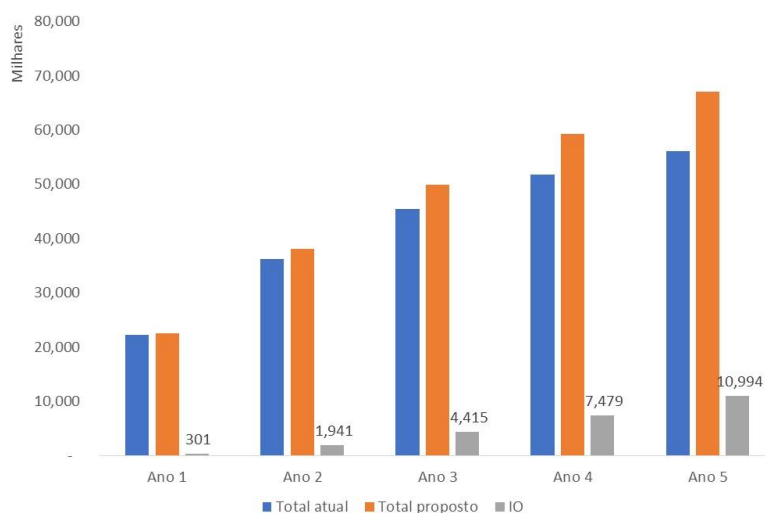


Figura 14. Impacto orçamentário do cenário 3 de compartilhamento de risco.

A diferença entre o custo por comprimido nos diferentes cenários avaliados é sumarizada na Tabela 19.

*Tabela 19. Sumário de custos por comprimidos nos diferentes cenários apresentados.*

	<b>Custo/comprimido</b>	<b>Relação com PMVG</b>
<b>PMVG</b>	R\$ 717	100,0%
<b>Caso base</b>	R\$ 400	55,8%
<b>Cenário I</b>	R\$ 316	44,1%
<b>Cenário II</b>	R\$ 350	48,8%
<b>Cenário III</b>	R\$ 266	37,1%

## APÊNDICES

### Apêndice I – Busca de recomendações de agências de ATS

Agência de ATS	Registros encontrados	Registros selecionados
<b>CADTH</b>	9	0
<b>IQWIG</b>	18	0
<b>NICE</b>	15	1
<b>SBU</b>	0	0
<b>SIGN</b>	0	0
<b>SMC</b>	8	1

**CADTH** – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **IQWiG** – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; **NICE** – The National Institute for Health and Care Excellence; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SBU** – Swedish Council on Health Technology Assessment; **SIGN** – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; **SMC** – Scottish Medicine Consortium.



## Apêndice II – Estratégias de busca

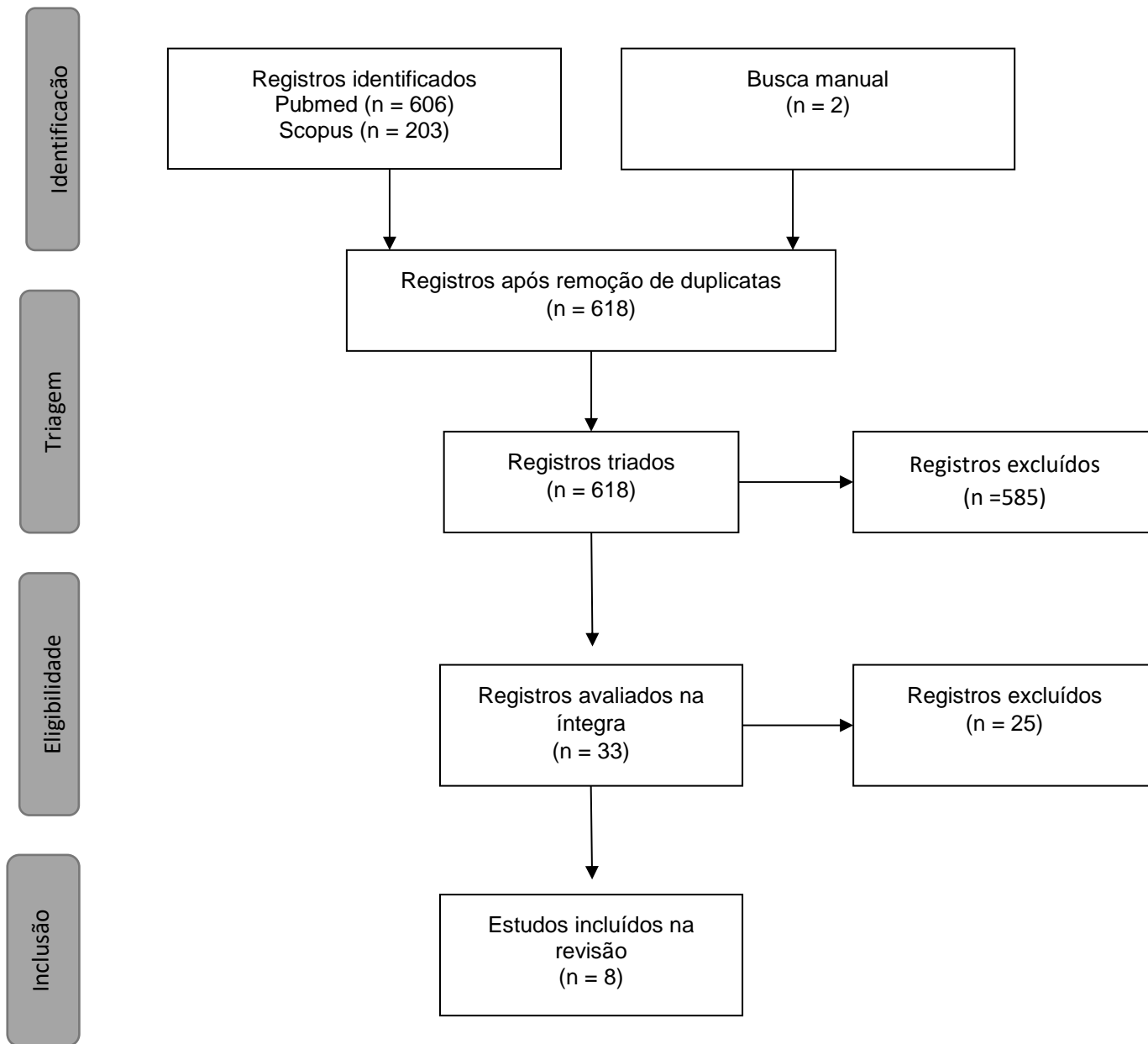
### Pubmed

Search (("kidney neoplasms"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "kidney neoplasms"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "renal cancer"[All Fields] OR "CCR"[All Fields] OR "mCCR"[All Fields] OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR "Renal Cell Carcinoma" [All Fields] OR ("Renal"[All Fields] AND "Cell"[All Fields] AND "Carcinoma"[All Fields])))	134.292
Search ("Cabozantinib" [Supplementary Concept] OR "Cabozantinib" [All Fields] OR "Cabometyx"[All Fields])	686
Search (((("kidney neoplasms"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "kidney neoplasms"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "renal cancer"[All Fields] OR "CCR"[All Fields] OR "mCCR"[All Fields] OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR "Renal Cell Carcinoma" [All Fields] OR ("Renal"[All Fields] AND "Cell"[All Fields] AND "Carcinoma"[All Fields]))) AND ("Cabozantinib" [Supplementary Concept] OR "Cabozantinib" [All Fields] OR "Cabometyx"[All Fields]))	203

### Scopus

TITLE-ABS-KEY ( "kidney neoplasms" OR ( "kidney" AND "neoplasms" ) OR "kidney neoplasms" OR ( "renal" AND "cancer" ) OR "renal cancer" OR "CCR" OR "mCCR" OR "Carcinoma, Renal Cell" OR "Renal Cell Carcinoma" OR ( "Renal" AND "Cell" AND "Carcinoma" ) )	176.410
TITLE-ABS-KEY ( "Cabozantinib" OR "Cabometyx" )	2.178
( TITLE-ABS-KEY ( "kidney neoplasms" OR ( "kidney" AND "neoplasms" ) OR "kidney neoplasms" OR ( "renal" AND "cancer" ) OR "renal cancer" OR "CCR" OR "mCCR" OR "Carcinoma, Renal Cell" OR "Renal Cell Carcinoma" OR ( "Renal" AND "Cell" AND "Carcinoma" ) ) ) AND ( TITLE-ABS-KEY ( "Cabozantinib" OR "Cabometyx" ) )	606

## Apêndice III – Fluxograma de seleção de estudos



## Apêndice IV – Artigos excluídos na fase de elegibilidade

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Motivo de exclusão</b>
Iacovelli, 2019	Cabozantinib-related cardiotoxicity: a prospective analysis in a real-world cohort of metastatic renal cell carcinoma patients	Desfecho
Martínez Chanzá, 2019	Cabozantinib in advanced non-clear-cell renal cell carcinoma: a multicentre, retrospective, cohort study	Pacientes previamente tratados
Massari, 2019	Adjuvant Tyrosine Kinase Inhibitors in Treatment of Renal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of Available Clinical Trials	Não inclui cabozantinibe
Peverelli, 2019	Cabozantinib in Renal Cell Carcinoma With Brain Metastases: Safety and Efficacy in a Real-World Population	Pacientes previamente tratados
Shah, 2019	Outcomes of patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with second-line VEGFR-TKI after first-line immune checkpoint inhibitors.	Pacientes previamente tratados
Stukalin, 2019	Real-world outcomes of nivolumab and cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.	Pacientes previamente tratados
Kucharz, 2019	The correlation between the incidence of adverse events and progression-free survival in patients treated with cabozantinib for metastatic renal cell carcinoma (mCCR).	Pacientes previamente tratados
Hale, 2019	Treatment of metastatic renal cell carcinoma in older patients: A network meta-analysis.	Pacientes previamente tratados
Bensalah, 2018	French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Management of kidney cancer	Artigo em francês
Sun, 2018	Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor–targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis	Não inclui cabozantinibe
Escudier, 2018	Cabozantinib, a New Standard of Care for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma and Bone Metastases? Subgroup Analysis of the METEOR Trial.	Pacientes previamente tratados
Li, 2018	Efficacy of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors for the treatment of advanced solid cancers: A literature-based meta-analysis of 46 randomised control trials	Pacientes previamente tratados
Crist, 2017	Examining the bleeding incidences associated with targeted therapies used in metastatic renal cell carcinoma	Pacientes previamente tratados
He, 2017	A network meta-analysis of short-term efficacy of different single-drug targeted therapies in the treatment of renal cell carcinoma.	Pacientes previamente tratados
Fernández-Pello, 2017	A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma.	Não inclui cabozantinibe
Li, 2017	Risk of gastrointestinal events with newly approved (after 2011) vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials	População errada
Bamias, 2017	Current clinical practice guidelines for the treatment of renal cell carcinoma: A systematic review and critical evaluation	Desfecho
Liu, 2016	Incidence and risk of hypertension associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: A comprehensive network meta-analysis of 72 randomized controlled trials involving 30013 patients	População errada
Yuan, 2015	Oral adverse events in cancer patients treated with VEGFR-directed multitargeted tyrosine kinase inhibitors	População errada

Ma, 2015	Increased risk of severe infections in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis	Não inclui cabozantinibe
Ghatalia, 2015	Fatigue with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and mammalian target of rapamycin inhibitors in patients with renal cell carcinoma (CCR) and other malignancies: A meta-analysis of randomized clinical trials	Não inclui cabozantinibe
Ghatalia, 2015	Pancreatitis with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors	Não inclui cabozantinibe
Albiges, 2015	A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer	Pacientes previamente tratados
Ghatalia, 2015	Hepatotoxicity with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials	População errada
Choueiri, 2014	A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer.	Não comparativo

## Apêndice V – Probabilidades utilizadas no modelo econômico

As probabilidades utilizadas no modelo são derivadas de metanálise conduzida e são apresentadas na Tabela 20.

Tabela 20. Probabilidades utilizadas no modelo

Ciclo	Meses	Cabozantinibe		Sunitinibe		Pazopanibe		Interferon	
		SLP	SG	SLP	SG	SLP	SG	SLP	SG
0	0,0	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
1	0,2	1,000	0,994	1,000	0,992	1,000	0,993	1,000	0,991
2	0,5	0,998	0,989	0,998	0,985	0,999	0,985	0,990	0,982
3	0,7	0,995	0,983	0,991	0,977	0,996	0,978	0,958	0,973
4	0,9	0,989	0,977	0,980	0,970	0,988	0,971	0,906	0,964
5	1,1	0,982	0,972	0,963	0,963	0,975	0,964	0,839	0,955
6	1,4	0,973	0,966	0,944	0,955	0,958	0,957	0,766	0,946
7	1,6	0,962	0,961	0,921	0,948	0,937	0,950	0,692	0,937
8	1,8	0,951	0,955	0,896	0,941	0,913	0,943	0,621	0,929
9	2,1	0,939	0,950	0,870	0,934	0,887	0,936	0,555	0,920
10	2,3	0,926	0,945	0,843	0,926	0,859	0,929	0,494	0,911
11	2,5	0,913	0,939	0,816	0,919	0,829	0,923	0,439	0,903
12	2,8	0,899	0,934	0,789	0,912	0,800	0,916	0,390	0,895
13	3,0	0,885	0,929	0,762	0,906	0,770	0,909	0,346	0,886
14	3,2	0,871	0,923	0,735	0,899	0,740	0,903	0,308	0,878
15	3,4	0,857	0,918	0,709	0,892	0,710	0,896	0,273	0,870
16	3,7	0,843	0,913	0,683	0,885	0,681	0,889	0,243	0,862
17	3,9	0,829	0,908	0,658	0,878	0,653	0,883	0,217	0,854
18	4,1	0,815	0,902	0,634	0,872	0,625	0,877	0,193	0,846
19	4,4	0,801	0,897	0,611	0,865	0,599	0,870	0,172	0,839
20	4,6	0,788	0,892	0,589	0,858	0,573	0,864	0,154	0,831
21	4,8	0,774	0,887	0,567	0,852	0,548	0,858	0,138	0,823
22	5,1	0,761	0,882	0,546	0,845	0,525	0,851	0,123	0,816
23	5,3	0,748	0,877	0,526	0,839	0,502	0,845	0,111	0,808
24	5,5	0,735	0,872	0,507	0,833	0,480	0,839	0,100	0,801
25	5,7	0,723	0,867	0,489	0,826	0,459	0,833	0,090	0,793
26	6,0	0,710	0,862	0,471	0,820	0,439	0,827	0,081	0,786
27	6,2	0,698	0,857	0,454	0,814	0,420	0,821	0,073	0,779
28	6,4	0,686	0,852	0,438	0,808	0,402	0,815	0,066	0,771
29	6,7	0,675	0,847	0,422	0,801	0,385	0,809	0,060	0,764
30	6,9	0,663	0,843	0,407	0,795	0,368	0,803	0,054	0,757
31	7,1	0,652	0,838	0,393	0,789	0,353	0,797	0,049	0,750
32	7,4	0,641	0,833	0,379	0,783	0,338	0,791	0,044	0,743

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
Fone: (+55) 11 3543-9000

33	7,6	0,630	0,828	0,366	0,777	0,323	0,785	0,040	0,736
34	7,8	0,619	0,824	0,353	0,771	0,310	0,780	0,037	0,730
35	8,0	0,609	0,819	0,341	0,765	0,297	0,774	0,034	0,723
36	8,3	0,599	0,814	0,330	0,760	0,284	0,768	0,031	0,716
37	8,5	0,589	0,810	0,318	0,754	0,272	0,763	0,028	0,710
38	8,7	0,579	0,805	0,308	0,748	0,261	0,757	0,026	0,703
39	9,0	0,570	0,800	0,297	0,742	0,250	0,752	0,023	0,697
40	9,2	0,561	0,796	0,288	0,737	0,240	0,746	0,021	0,690
41	9,4	0,551	0,791	0,278	0,731	0,230	0,741	0,020	0,684
42	9,7	0,543	0,787	0,269	0,726	0,221	0,735	0,018	0,678
43	9,9	0,534	0,782	0,260	0,720	0,212	0,730	0,017	0,671
44	10,1	0,525	0,778	0,252	0,715	0,204	0,725	0,015	0,665
45	10,3	0,517	0,774	0,244	0,709	0,196	0,719	0,014	0,659
46	10,6	0,509	0,769	0,236	0,704	0,188	0,714	0,013	0,653
47	10,8	0,501	0,765	0,229	0,698	0,181	0,709	0,012	0,647
48	11,0	0,493	0,760	0,222	0,693	0,174	0,704	0,011	0,641
49	11,3	0,485	0,756	0,215	0,688	0,167	0,699	0,010	0,635
50	11,5	0,478	0,752	0,208	0,683	0,161	0,693	0,009	0,629
51	11,7	0,470	0,747	0,202	0,677	0,154	0,688	0,009	0,623
52	12,0	0,463	0,743	0,196	0,672	0,149	0,683	0,008	0,618
53	12,2	0,456	0,739	0,190	0,667	0,143	0,678	0,007	0,612
54	12,4	0,449	0,735	0,184	0,662	0,138	0,673	0,007	0,606
55	12,6	0,442	0,731	0,179	0,657	0,132	0,669	0,006	0,601
56	12,9	0,436	0,726	0,173	0,652	0,128	0,664	0,006	0,595
57	13,1	0,429	0,722	0,168	0,647	0,123	0,659	0,006	0,590
58	13,3	0,423	0,718	0,163	0,642	0,118	0,654	0,005	0,584
59	13,6	0,417	0,714	0,159	0,637	0,114	0,649	0,005	0,579
60	13,8	0,411	0,710	0,154	0,632	0,110	0,645	0,004	0,573
61	14,0	0,405	0,706	0,150	0,628	0,106	0,640	0,004	0,568
62	14,3	0,399	0,702	0,145	0,623	0,102	0,635	0,004	0,563
63	14,5	0,393	0,698	0,141	0,618	0,099	0,631	0,004	0,558
64	14,7	0,387	0,694	0,137	0,613	0,095	0,626	0,003	0,553
65	14,9	0,382	0,690	0,134	0,609	0,092	0,621	0,003	0,547
66	15,2	0,376	0,686	0,130	0,604	0,089	0,617	0,003	0,542
67	15,4	0,371	0,682	0,126	0,600	0,086	0,612	0,003	0,537
68	15,6	0,366	0,678	0,123	0,595	0,083	0,608	0,003	0,532
69	15,9	0,361	0,675	0,120	0,590	0,080	0,603	0,002	0,528
70	16,1	0,356	0,671	0,116	0,586	0,077	0,599	0,002	0,523
71	16,3	0,351	0,667	0,113	0,582	0,075	0,595	0,002	0,518
72	16,6	0,346	0,663	0,110	0,577	0,072	0,590	0,002	0,513
73	16,8	0,341	0,659	0,107	0,573	0,070	0,586	0,002	0,508
74	17,0	0,337	0,656	0,104	0,568	0,067	0,582	0,002	0,504
75	17,2	0,332	0,652	0,102	0,564	0,065	0,578	0,002	0,499

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

76	17,5	0,328	0,648	0,099	0,560	0,063	0,573	0,002	0,494
77	17,7	0,323	0,644	0,097	0,555	0,061	0,569	0,001	0,490
78	17,9	0,319	0,641	0,094	0,551	0,059	0,565	0,001	0,485
79	18,2	0,315	0,637	0,092	0,547	0,057	0,561	0,001	0,481
80	18,4	0,311	0,633	0,089	0,543	0,055	0,557	0,001	0,476
81	18,6	0,307	0,630	0,087	0,539	0,054	0,553	0,001	0,472
82	18,9	0,303	0,626	0,085	0,535	0,052	0,549	0,001	0,468
83	19,1	0,299	0,623	0,083	0,531	0,050	0,545	0,001	0,463
84	19,3	0,295	0,619	0,081	0,527	0,049	0,541	0,001	0,459
85	19,5	0,291	0,616	0,079	0,523	0,047	0,537	0,001	0,455
86	19,8	0,287	0,612	0,077	0,519	0,046	0,533	0,001	0,451
87	20,0	0,284	0,609	0,075	0,515	0,044	0,529	0,001	0,446
88	20,2	0,280	0,605	0,073	0,511	0,043	0,525	0,001	0,442
89	20,5	0,276	0,602	0,071	0,507	0,042	0,521	0,001	0,438
90	20,7	0,273	0,598	0,070	0,503	0,040	0,517	0,001	0,434
91	20,9	0,269	0,595	0,068	0,499	0,039	0,514	0,001	0,430
92	21,2	0,266	0,592	0,066	0,495	0,038	0,510	0,001	0,426
93	21,4	0,263	0,588	0,065	0,492	0,037	0,506	0,001	0,422
94	21,6	0,260	0,585	0,063	0,488	0,036	0,503	0,001	0,418
95	21,8	0,256	0,582	0,062	0,484	0,035	0,499	0,001	0,415
96	22,1	0,253	0,578	0,060	0,480	0,034	0,495	0,000	0,411
97	22,3	0,250	0,575	0,059	0,477	0,033	0,492	0,000	0,407
98	22,5	0,247	0,572	0,058	0,473	0,032	0,488	0,000	0,403
99	22,8	0,244	0,568	0,056	0,470	0,031	0,484	0,000	0,399
100	23,0	0,241	0,565	0,055	0,466	0,030	0,481	0,000	0,396
101	23,2	0,238	0,562	0,054	0,462	0,029	0,477	0,000	0,392
102	23,5	0,236	0,559	0,053	0,459	0,028	0,474	0,000	0,389
103	23,7	0,233	0,556	0,051	0,455	0,027	0,470	0,000	0,385
104	23,9	0,230	0,552	0,050	0,452	0,027	0,467	0,000	0,381
105	24,1	0,227	0,549	0,049	0,449	0,026	0,464	0,000	0,378
106	24,4	0,225	0,546	0,048	0,445	0,025	0,460	0,000	0,374
107	24,6	0,222	0,543	0,047	0,442	0,024	0,457	0,000	0,371
108	24,8	0,219	0,540	0,046	0,438	0,024	0,454	0,000	0,367
109	25,1	0,217	0,537	0,045	0,435	0,023	0,450	0,000	0,364
110	25,3	0,214	0,534	0,044	0,432	0,022	0,447	0,000	0,361
111	25,5	0,212	0,531	0,043	0,428	0,022	0,444	0,000	0,357
112	25,8	0,210	0,528	0,042	0,425	0,021	0,440	0,000	0,354
113	26,0	0,207	0,525	0,041	0,422	0,021	0,437	0,000	0,351
114	26,2	0,205	0,522	0,040	0,419	0,020	0,434	0,000	0,348
115	26,4	0,203	0,519	0,040	0,416	0,020	0,431	0,000	0,344
116	26,7	0,200	0,516	0,039	0,412	0,019	0,428	0,000	0,341
117	26,9	0,198	0,513	0,038	0,409	0,019	0,425	0,000	0,338
118	27,1	0,196	0,510	0,037	0,406	0,018	0,422	0,000	0,335

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

119	27,4	0,194	0,507	0,036	0,403	0,018	0,418	0,000	0,332
120	27,6	0,191	0,504	0,036	0,400	0,017	0,415	0,000	0,329
121	27,8	0,189	0,501	0,035	0,397	0,017	0,412	0,000	0,326
122	28,1	0,187	0,498	0,034	0,394	0,016	0,409	0,000	0,323
123	28,3	0,185	0,496	0,034	0,391	0,016	0,406	0,000	0,320
124	28,5	0,183	0,493	0,033	0,388	0,015	0,403	0,000	0,317
125	28,7	0,181	0,490	0,032	0,385	0,015	0,400	0,000	0,314
126	29,0	0,179	0,487	0,032	0,382	0,015	0,398	0,000	0,311
127	29,2	0,177	0,484	0,031	0,379	0,014	0,395	0,000	0,308
128	29,4	0,176	0,482	0,030	0,376	0,014	0,392	0,000	0,305
129	29,7	0,174	0,479	0,030	0,373	0,014	0,389	0,000	0,302
130	29,9	0,172	0,476	0,029	0,371	0,013	0,386	0,000	0,300
131	30,1	0,170	0,474	0,029	0,368	0,013	0,383	0,000	0,297
132	30,4	0,168	0,471	0,028	0,365	0,013	0,380	0,000	0,294
133	30,6	0,166	0,468	0,027	0,362	0,012	0,378	0,000	0,291
134	30,8	0,165	0,465	0,027	0,359	0,012	0,375	0,000	0,289
135	31,0	0,163	0,463	0,026	0,357	0,012	0,372	0,000	0,286
136	31,3	0,161	0,460	0,026	0,354	0,011	0,370	0,000	0,283
137	31,5	0,160	0,458	0,025	0,351	0,011	0,367	0,000	0,281
138	31,7	0,158	0,455	0,025	0,349	0,011	0,364	0,000	0,278
139	32,0	0,156	0,452	0,024	0,346	0,011	0,361	0,000	0,276
140	32,2	0,155	0,450	0,024	0,343	0,010	0,359	0,000	0,273
141	32,4	0,153	0,447	0,024	0,341	0,010	0,356	0,000	0,271
142	32,7	0,152	0,445	0,023	0,338	0,010	0,354	0,000	0,268
143	32,9	0,150	0,442	0,023	0,336	0,010	0,351	0,000	0,266
144	33,1	0,149	0,440	0,022	0,333	0,009	0,348	0,000	0,263
145	33,3	0,147	0,437	0,022	0,331	0,009	0,346	0,000	0,261
146	33,6	0,146	0,435	0,021	0,328	0,009	0,343	0,000	0,258
147	33,8	0,144	0,432	0,021	0,326	0,009	0,341	0,000	0,256
148	34,0	0,143	0,430	0,021	0,323	0,009	0,338	0,000	0,254
149	34,3	0,141	0,427	0,020	0,321	0,008	0,336	0,000	0,251
150	34,5	0,140	0,425	0,020	0,318	0,008	0,334	0,000	0,249
151	34,7	0,139	0,422	0,020	0,316	0,008	0,331	0,000	0,247
152	35,0	0,137	0,420	0,019	0,313	0,008	0,329	0,000	0,244
153	35,2	0,136	0,418	0,019	0,311	0,008	0,326	0,000	0,242
154	35,4	0,135	0,415	0,018	0,309	0,007	0,324	0,000	0,240
155	35,6	0,133	0,413	0,018	0,306	0,007	0,322	0,000	0,238
156	35,9	0,132	0,411	0,018	0,304	0,007	0,319	0,000	0,236
157	36,1	0,131	0,408	0,018	0,302	0,007	0,317	0,000	0,233
158	36,3	0,129	0,406	0,017	0,299	0,007	0,315	0,000	0,231
159	36,6	0,128	0,404	0,017	0,297	0,007	0,312	0,000	0,229
160	36,8	0,127	0,401	0,017	0,295	0,006	0,310	0,000	0,227
161	37,0	0,126	0,399	0,016	0,293	0,006	0,308	0,000	0,225

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000



162	37,3	0,125	0,397	0,016	0,290	0,006	0,305	0,000	0,223
163	37,5	0,123	0,394	0,016	0,288	0,006	0,303	0,000	0,221
164	37,7	0,122	0,392	0,016	0,286	0,006	0,301	0,000	0,219
165	37,9	0,121	0,390	0,015	0,284	0,006	0,299	0,000	0,217
166	38,2	0,120	0,388	0,015	0,282	0,006	0,297	0,000	0,215
167	38,4	0,119	0,386	0,015	0,279	0,006	0,294	0,000	0,213
168	38,6	0,118	0,383	0,014	0,277	0,005	0,292	0,000	0,211
169	38,9	0,117	0,381	0,014	0,275	0,005	0,290	0,000	0,209
170	39,1	0,116	0,379	0,014	0,273	0,005	0,288	0,000	0,207
171	39,3	0,115	0,377	0,014	0,271	0,005	0,286	0,000	0,205
172	39,6	0,113	0,375	0,014	0,269	0,005	0,284	0,000	0,203
173	39,8	0,112	0,373	0,013	0,267	0,005	0,282	0,000	0,201
174	40,0	0,111	0,370	0,013	0,265	0,005	0,280	0,000	0,199
175	40,2	0,110	0,368	0,013	0,263	0,005	0,278	0,000	0,197
176	40,5	0,109	0,366	0,013	0,261	0,005	0,276	0,000	0,196
177	40,7	0,108	0,364	0,012	0,259	0,004	0,274	0,000	0,194
178	40,9	0,107	0,362	0,012	0,257	0,004	0,272	0,000	0,192
179	41,2	0,106	0,360	0,012	0,255	0,004	0,270	0,000	0,190
180	41,4	0,106	0,358	0,012	0,253	0,004	0,268	0,000	0,189
181	41,6	0,105	0,356	0,012	0,251	0,004	0,266	0,000	0,187
182	41,9	0,104	0,354	0,011	0,249	0,004	0,264	0,000	0,185
183	42,1	0,103	0,352	0,011	0,247	0,004	0,262	0,000	0,183
184	42,3	0,102	0,350	0,011	0,245	0,004	0,260	0,000	0,182
185	42,5	0,101	0,348	0,011	0,244	0,004	0,258	0,000	0,180
186	42,8	0,100	0,346	0,011	0,242	0,004	0,256	0,000	0,178
187	43,0	0,099	0,344	0,011	0,240	0,004	0,254	0,000	0,177
188	43,2	0,098	0,342	0,010	0,238	0,004	0,253	0,000	0,175
189	43,5	0,097	0,340	0,010	0,236	0,003	0,251	0,000	0,173
190	43,7	0,097	0,338	0,010	0,234	0,003	0,249	0,000	0,172
191	43,9	0,096	0,336	0,010	0,233	0,003	0,247	0,000	0,170
192	44,2	0,095	0,334	0,010	0,231	0,003	0,245	0,000	0,169
193	44,4	0,094	0,332	0,010	0,229	0,003	0,243	0,000	0,167
194	44,6	0,093	0,331	0,009	0,227	0,003	0,242	0,000	0,166
195	44,8	0,093	0,329	0,009	0,226	0,003	0,240	0,000	0,164
196	45,1	0,092	0,327	0,009	0,224	0,003	0,238	0,000	0,163
197	45,3	0,091	0,325	0,009	0,222	0,003	0,236	0,000	0,161
198	45,5	0,090	0,323	0,009	0,221	0,003	0,235	0,000	0,160
199	45,8	0,089	0,321	0,009	0,219	0,003	0,233	0,000	0,158
200	46,0	0,089	0,319	0,009	0,217	0,003	0,231	0,000	0,157
201	46,2	0,088	0,318	0,008	0,216	0,003	0,230	0,000	0,155
202	46,5	0,087	0,316	0,008	0,214	0,003	0,228	0,000	0,154
203	46,7	0,086	0,314	0,008	0,212	0,003	0,226	0,000	0,152
204	46,9	0,086	0,312	0,008	0,211	0,003	0,225	0,000	0,151

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

205	47,1	0,085	0,310	0,008	0,209	0,003	0,223	0,000	0,150
206	47,4	0,084	0,309	0,008	0,207	0,002	0,221	0,000	0,148
207	47,6	0,084	0,307	0,008	0,206	0,002	0,220	0,000	0,147
208	47,8	0,083	0,305	0,008	0,204	0,002	0,218	0,000	0,145
209	48,1	0,082	0,303	0,008	0,203	0,002	0,217	0,000	0,144
210	48,3	0,082	0,302	0,007	0,201	0,002	0,215	0,000	0,143
211	48,5	0,081	0,300	0,007	0,200	0,002	0,213	0,000	0,141
212	48,8	0,080	0,298	0,007	0,198	0,002	0,212	0,000	0,140
213	49,0	0,080	0,297	0,007	0,197	0,002	0,210	0,000	0,139
214	49,2	0,079	0,295	0,007	0,195	0,002	0,209	0,000	0,138
215	49,4	0,078	0,293	0,007	0,194	0,002	0,207	0,000	0,136
216	49,7	0,078	0,292	0,007	0,192	0,002	0,206	0,000	0,135
217	49,9	0,077	0,290	0,007	0,191	0,002	0,204	0,000	0,134
218	50,1	0,076	0,288	0,007	0,189	0,002	0,203	0,000	0,133
219	50,4	0,076	0,287	0,006	0,188	0,002	0,201	0,000	0,131
220	50,6	0,075	0,285	0,006	0,186	0,002	0,200	0,000	0,130
221	50,8	0,075	0,283	0,006	0,185	0,002	0,198	0,000	0,129
222	51,1	0,074	0,282	0,006	0,184	0,002	0,197	0,000	0,128
223	51,3	0,073	0,280	0,006	0,182	0,002	0,195	0,000	0,127
224	51,5	0,073	0,279	0,006	0,181	0,002	0,194	0,000	0,125
225	51,7	0,072	0,277	0,006	0,179	0,002	0,193	0,000	0,124
226	52,0	0,072	0,275	0,006	0,178	0,002	0,191	0,000	0,123
227	52,2	0,071	0,274	0,006	0,177	0,002	0,190	0,000	0,122
228	52,4	0,071	0,272	0,006	0,175	0,002	0,188	0,000	0,121
229	52,7	0,070	0,271	0,006	0,174	0,002	0,187	0,000	0,120
230	52,9	0,070	0,269	0,006	0,173	0,002	0,186	0,000	0,119
231	53,1	0,069	0,268	0,005	0,171	0,002	0,184	0,000	0,118
232	53,4	0,068	0,266	0,005	0,170	0,002	0,183	0,000	0,116
233	53,6	0,068	0,265	0,005	0,169	0,001	0,182	0,000	0,115
234	53,8	0,067	0,263	0,005	0,168	0,001	0,180	0,000	0,114
235	54,0	0,067	0,262	0,005	0,166	0,001	0,179	0,000	0,113
236	54,3	0,066	0,260	0,005	0,165	0,001	0,178	0,000	0,112
237	54,5	0,066	0,259	0,005	0,164	0,001	0,176	0,000	0,111
238	54,7	0,065	0,257	0,005	0,162	0,001	0,175	0,000	0,110
239	55,0	0,065	0,256	0,005	0,161	0,001	0,174	0,000	0,109
240	55,2	0,064	0,254	0,005	0,160	0,001	0,173	0,000	0,108
241	55,4	0,064	0,253	0,005	0,159	0,001	0,171	0,000	0,107
242	55,7	0,063	0,251	0,005	0,158	0,001	0,170	0,000	0,106
243	55,9	0,063	0,250	0,005	0,156	0,001	0,169	0,000	0,105
244	56,1	0,062	0,248	0,005	0,155	0,001	0,168	0,000	0,104
245	56,3	0,062	0,247	0,005	0,154	0,001	0,166	0,000	0,103
246	56,6	0,062	0,246	0,004	0,153	0,001	0,165	0,000	0,102
247	56,8	0,061	0,244	0,004	0,152	0,001	0,164	0,000	0,101

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

248	57,0	0,061	0,243	0,004	0,151	0,001	0,163	0,000	0,100
249	57,3	0,060	0,241	0,004	0,149	0,001	0,162	0,000	0,099
250	57,5	0,060	0,240	0,004	0,148	0,001	0,160	0,000	0,099
251	57,7	0,059	0,239	0,004	0,147	0,001	0,159	0,000	0,098
252	58,0	0,059	0,237	0,004	0,146	0,001	0,158	0,000	0,097
253	58,2	0,058	0,236	0,004	0,145	0,001	0,157	0,000	0,096
254	58,4	0,058	0,235	0,004	0,144	0,001	0,156	0,000	0,095
255	58,6	0,058	0,233	0,004	0,143	0,001	0,155	0,000	0,094
256	58,9	0,057	0,232	0,004	0,142	0,001	0,153	0,000	0,093
257	59,1	0,057	0,231	0,004	0,141	0,001	0,152	0,000	0,092
258	59,3	0,056	0,229	0,004	0,139	0,001	0,151	0,000	0,092
259	59,6	0,056	0,228	0,004	0,138	0,001	0,150	0,000	0,091
260	59,8	0,056	0,227	0,004	0,137	0,001	0,149	0,000	0,090
261	60,0	0,055	0,226	0,004	0,136	0,001	0,148	0,000	0,089
262	60,3	0,055	0,224	0,004	0,135	0,001	0,147	0,000	0,088
263	60,5	0,054	0,223	0,004	0,134	0,001	0,146	0,000	0,087
264	60,7	0,054	0,222	0,004	0,133	0,001	0,145	0,000	0,087
265	60,9	0,054	0,220	0,003	0,132	0,001	0,144	0,000	0,086
266	61,2	0,053	0,219	0,003	0,131	0,001	0,143	0,000	0,085
267	61,4	0,053	0,218	0,003	0,130	0,001	0,142	0,000	0,084
268	61,6	0,052	0,217	0,003	0,129	0,001	0,141	0,000	0,083
269	61,9	0,052	0,215	0,003	0,128	0,001	0,140	0,000	0,083
270	62,1	0,052	0,214	0,003	0,127	0,001	0,139	0,000	0,082
271	62,3	0,051	0,213	0,003	0,126	0,001	0,138	0,000	0,081
272	62,6	0,051	0,212	0,003	0,125	0,001	0,137	0,000	0,080
273	62,8	0,051	0,211	0,003	0,124	0,001	0,136	0,000	0,080
274	63,0	0,050	0,209	0,003	0,123	0,001	0,135	0,000	0,079
275	63,2	0,050	0,208	0,003	0,122	0,001	0,134	0,000	0,078
276	63,5	0,050	0,207	0,003	0,122	0,001	0,133	0,000	0,077
277	63,7	0,049	0,206	0,003	0,121	0,001	0,132	0,000	0,077
278	63,9	0,049	0,205	0,003	0,120	0,001	0,131	0,000	0,076
279	64,2	0,049	0,204	0,003	0,119	0,001	0,130	0,000	0,075
280	64,4	0,048	0,202	0,003	0,118	0,001	0,129	0,000	0,075
281	64,6	0,048	0,201	0,003	0,117	0,001	0,128	0,000	0,074
282	64,9	0,048	0,200	0,003	0,116	0,001	0,127	0,000	0,073
283	65,1	0,047	0,199	0,003	0,115	0,001	0,126	0,000	0,073
284	65,3	0,047	0,198	0,003	0,114	0,001	0,125	0,000	0,072
285	65,5	0,047	0,197	0,003	0,113	0,001	0,124	0,000	0,071
286	65,8	0,046	0,196	0,003	0,113	0,001	0,123	0,000	0,071
287	66,0	0,046	0,194	0,003	0,112	0,001	0,122	0,000	0,070
288	66,2	0,046	0,193	0,003	0,111	0,001	0,121	0,000	0,069
289	66,5	0,045	0,192	0,003	0,110	0,001	0,121	0,000	0,069
290	66,7	0,045	0,191	0,003	0,109	0,001	0,120	0,000	0,068

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

291	66,9	0,045	0,190	0,003	0,108	0,001	0,119	0,000	0,067
292	67,2	0,044	0,189	0,002	0,108	0,001	0,118	0,000	0,067
293	67,4	0,044	0,188	0,002	0,107	0,001	0,117	0,000	0,066
294	67,6	0,044	0,187	0,002	0,106	0,001	0,116	0,000	0,066
295	67,8	0,043	0,186	0,002	0,105	0,001	0,115	0,000	0,065
296	68,1	0,043	0,185	0,002	0,104	0,001	0,115	0,000	0,064
297	68,3	0,043	0,184	0,002	0,104	0,001	0,114	0,000	0,064
298	68,5	0,043	0,183	0,002	0,103	0,001	0,113	0,000	0,063
299	68,8	0,042	0,182	0,002	0,102	0,001	0,112	0,000	0,063
300	69,0	0,042	0,181	0,002	0,101	0,000	0,111	0,000	0,062
301	69,2	0,042	0,179	0,002	0,100	0,000	0,110	0,000	0,061
302	69,5	0,042	0,178	0,002	0,100	0,000	0,110	0,000	0,061
303	69,7	0,041	0,177	0,002	0,099	0,000	0,109	0,000	0,060
304	69,9	0,041	0,176	0,002	0,098	0,000	0,108	0,000	0,060
305	70,1	0,041	0,175	0,002	0,097	0,000	0,107	0,000	0,059
306	70,4	0,040	0,174	0,002	0,097	0,000	0,106	0,000	0,059
307	70,6	0,040	0,173	0,002	0,096	0,000	0,106	0,000	0,058
308	70,8	0,040	0,172	0,002	0,095	0,000	0,105	0,000	0,058
309	71,1	0,040	0,171	0,002	0,094	0,000	0,104	0,000	0,057
310	71,3	0,039	0,171	0,002	0,094	0,000	0,103	0,000	0,057
311	71,5	0,039	0,170	0,002	0,093	0,000	0,103	0,000	0,056
312	71,8	0,039	0,169	0,002	0,092	0,000	0,102	0,000	0,055
313	72,0	0,039	0,168	0,002	0,092	0,000	0,101	0,000	0,055
314	72,2	0,038	0,167	0,002	0,091	0,000	0,100	0,000	0,054
315	72,4	0,038	0,166	0,002	0,090	0,000	0,100	0,000	0,054
316	72,7	0,038	0,165	0,002	0,090	0,000	0,099	0,000	0,053
317	72,9	0,038	0,164	0,002	0,089	0,000	0,098	0,000	0,053
318	73,1	0,037	0,163	0,002	0,088	0,000	0,097	0,000	0,052
319	73,4	0,037	0,162	0,002	0,088	0,000	0,097	0,000	0,052
320	73,6	0,037	0,161	0,002	0,087	0,000	0,096	0,000	0,052
321	73,8	0,037	0,160	0,002	0,086	0,000	0,095	0,000	0,051
322	74,1	0,036	0,159	0,002	0,086	0,000	0,095	0,000	0,051
323	74,3	0,036	0,158	0,002	0,085	0,000	0,094	0,000	0,050
324	74,5	0,036	0,157	0,002	0,084	0,000	0,093	0,000	0,050
325	74,7	0,036	0,157	0,002	0,084	0,000	0,093	0,000	0,049
326	75,0	0,036	0,156	0,002	0,083	0,000	0,092	0,000	0,049
327	75,2	0,035	0,155	0,002	0,082	0,000	0,091	0,000	0,048
328	75,4	0,035	0,154	0,002	0,082	0,000	0,091	0,000	0,048
329	75,7	0,035	0,153	0,002	0,081	0,000	0,090	0,000	0,047
330	75,9	0,035	0,152	0,002	0,080	0,000	0,089	0,000	0,047
331	76,1	0,034	0,151	0,002	0,080	0,000	0,089	0,000	0,047
332	76,4	0,034	0,150	0,002	0,079	0,000	0,088	0,000	0,046
333	76,6	0,034	0,150	0,002	0,079	0,000	0,087	0,000	0,046

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

334	76,8	0,034	0,149	0,002	0,078	0,000	0,087	0,000	0,045
335	77,0	0,034	0,148	0,002	0,077	0,000	0,086	0,000	0,045
336	77,3	0,033	0,147	0,001	0,077	0,000	0,085	0,000	0,044
337	77,5	0,033	0,146	0,001	0,076	0,000	0,085	0,000	0,044
338	77,7	0,033	0,145	0,001	0,076	0,000	0,084	0,000	0,044
339	78,0	0,033	0,145	0,001	0,075	0,000	0,084	0,000	0,043
340	78,2	0,033	0,144	0,001	0,075	0,000	0,083	0,000	0,043
341	78,4	0,032	0,143	0,001	0,074	0,000	0,082	0,000	0,042
342	78,7	0,032	0,142	0,001	0,073	0,000	0,082	0,000	0,042
343	78,9	0,032	0,141	0,001	0,073	0,000	0,081	0,000	0,042
344	79,1	0,032	0,140	0,001	0,072	0,000	0,081	0,000	0,041
345	79,3	0,032	0,140	0,001	0,072	0,000	0,080	0,000	0,041
346	79,6	0,031	0,139	0,001	0,071	0,000	0,079	0,000	0,040
347	79,8	0,031	0,138	0,001	0,071	0,000	0,079	0,000	0,040
348	80,0	0,031	0,137	0,001	0,070	0,000	0,078	0,000	0,040
349	80,3	0,031	0,136	0,001	0,070	0,000	0,078	0,000	0,039
350	80,5	0,031	0,136	0,001	0,069	0,000	0,077	0,000	0,039
351	80,7	0,030	0,135	0,001	0,069	0,000	0,077	0,000	0,039
352	81,0	0,030	0,134	0,001	0,068	0,000	0,076	0,000	0,038
353	81,2	0,030	0,133	0,001	0,068	0,000	0,075	0,000	0,038
354	81,4	0,030	0,133	0,001	0,067	0,000	0,075	0,000	0,038
355	81,6	0,030	0,132	0,001	0,067	0,000	0,074	0,000	0,037
356	81,9	0,030	0,131	0,001	0,066	0,000	0,074	0,000	0,037
357	82,1	0,029	0,130	0,001	0,065	0,000	0,073	0,000	0,037
358	82,3	0,029	0,130	0,001	0,065	0,000	0,073	0,000	0,036
359	82,6	0,029	0,129	0,001	0,065	0,000	0,072	0,000	0,036
360	82,8	0,029	0,128	0,001	0,064	0,000	0,072	0,000	0,036
361	83,0	0,029	0,127	0,001	0,064	0,000	0,071	0,000	0,035
362	83,3	0,029	0,127	0,001	0,063	0,000	0,071	0,000	0,035
363	83,5	0,028	0,126	0,001	0,063	0,000	0,070	0,000	0,035
364	83,7	0,028	0,125	0,001	0,062	0,000	0,070	0,000	0,034
365	83,9	0,028	0,125	0,001	0,062	0,000	0,069	0,000	0,034
366	84,2	0,028	0,124	0,001	0,061	0,000	0,069	0,000	0,034
367	84,4	0,028	0,123	0,001	0,061	0,000	0,068	0,000	0,033
368	84,6	0,028	0,122	0,001	0,060	0,000	0,068	0,000	0,033
369	84,9	0,027	0,122	0,001	0,060	0,000	0,067	0,000	0,033
370	85,1	0,027	0,121	0,001	0,059	0,000	0,067	0,000	0,032
371	85,3	0,027	0,120	0,001	0,059	0,000	0,066	0,000	0,032
372	85,6	0,027	0,120	0,001	0,058	0,000	0,066	0,000	0,032
373	85,8	0,027	0,119	0,001	0,058	0,000	0,065	0,000	0,032
374	86,0	0,027	0,118	0,001	0,058	0,000	0,065	0,000	0,031
375	86,2	0,026	0,118	0,001	0,057	0,000	0,064	0,000	0,031
376	86,5	0,026	0,117	0,001	0,057	0,000	0,064	0,000	0,031

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

377	86,7	0,026	0,116	0,001	0,056	0,000	0,063	0,000	0,030
378	86,9	0,026	0,116	0,001	0,056	0,000	0,063	0,000	0,030
379	87,2	0,026	0,115	0,001	0,055	0,000	0,062	0,000	0,030
380	87,4	0,026	0,114	0,001	0,055	0,000	0,062	0,000	0,030
381	87,6	0,026	0,114	0,001	0,055	0,000	0,061	0,000	0,029
382	87,9	0,025	0,113	0,001	0,054	0,000	0,061	0,000	0,029
383	88,1	0,025	0,112	0,001	0,054	0,000	0,061	0,000	0,029
384	88,3	0,025	0,112	0,001	0,053	0,000	0,060	0,000	0,028
385	88,5	0,025	0,111	0,001	0,053	0,000	0,060	0,000	0,028
386	88,8	0,025	0,111	0,001	0,052	0,000	0,059	0,000	0,028
387	89,0	0,025	0,110	0,001	0,052	0,000	0,059	0,000	0,028
388	89,2	0,025	0,109	0,001	0,052	0,000	0,058	0,000	0,027
389	89,5	0,024	0,109	0,001	0,051	0,000	0,058	0,000	0,027
390	89,7	0,024	0,108	0,001	0,051	0,000	0,058	0,000	0,027
391	89,9	0,024	0,107	0,001	0,051	0,000	0,057	0,000	0,027
392	90,2	0,024	0,107	0,001	0,050	0,000	0,057	0,000	0,026
393	90,4	0,024	0,106	0,001	0,050	0,000	0,056	0,000	0,026
394	90,6	0,024	0,106	0,001	0,049	0,000	0,056	0,000	0,026
395	90,8	0,024	0,105	0,001	0,049	0,000	0,055	0,000	0,026
396	91,1	0,024	0,104	0,001	0,049	0,000	0,055	0,000	0,025
397	91,3	0,023	0,104	0,001	0,048	0,000	0,055	0,000	0,025
398	91,5	0,023	0,103	0,001	0,048	0,000	0,054	0,000	0,025
399	91,8	0,023	0,103	0,001	0,048	0,000	0,054	0,000	0,025
400	92,0	0,023	0,102	0,001	0,047	0,000	0,053	0,000	0,025
401	92,2	0,023	0,101	0,001	0,047	0,000	0,053	0,000	0,024
402	92,5	0,023	0,101	0,001	0,046	0,000	0,053	0,000	0,024
403	92,7	0,023	0,100	0,001	0,046	0,000	0,052	0,000	0,024
404	92,9	0,022	0,100	0,001	0,046	0,000	0,052	0,000	0,024
405	93,1	0,022	0,099	0,001	0,045	0,000	0,052	0,000	0,023
406	93,4	0,022	0,099	0,001	0,045	0,000	0,051	0,000	0,023
407	93,6	0,022	0,098	0,001	0,045	0,000	0,051	0,000	0,023
408	93,8	0,022	0,097	0,001	0,044	0,000	0,050	0,000	0,023
409	94,1	0,022	0,097	0,001	0,044	0,000	0,050	0,000	0,023
410	94,3	0,022	0,096	0,001	0,044	0,000	0,050	0,000	0,022
411	94,5	0,022	0,096	0,001	0,043	0,000	0,049	0,000	0,022
412	94,8	0,022	0,095	0,001	0,043	0,000	0,049	0,000	0,022
413	95,0	0,021	0,095	0,001	0,043	0,000	0,049	0,000	0,022
414	95,2	0,021	0,094	0,001	0,042	0,000	0,048	0,000	0,022
415	95,4	0,021	0,094	0,001	0,042	0,000	0,048	0,000	0,021
416	95,7	0,021	0,093	0,001	0,042	0,000	0,048	0,000	0,021
417	95,9	0,021	0,093	0,001	0,041	0,000	0,047	0,000	0,021
418	96,1	0,021	0,092	0,001	0,041	0,000	0,047	0,000	0,021
419	96,4	0,021	0,092	0,001	0,041	0,000	0,047	0,000	0,021

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

420	96,6	0,021	0,091	0,001	0,040	0,000	0,046	0,000	0,020
421	96,8	0,021	0,091	0,001	0,040	0,000	0,046	0,000	0,020
422	97,1	0,020	0,090	0,001	0,040	0,000	0,046	0,000	0,020
423	97,3	0,020	0,089	0,001	0,040	0,000	0,045	0,000	0,020
424	97,5	0,020	0,089	0,001	0,039	0,000	0,045	0,000	0,020
425	97,7	0,020	0,088	0,001	0,039	0,000	0,045	0,000	0,019
426	98,0	0,020	0,088	0,001	0,039	0,000	0,044	0,000	0,019
427	98,2	0,020	0,087	0,001	0,038	0,000	0,044	0,000	0,019
428	98,4	0,020	0,087	0,001	0,038	0,000	0,044	0,000	0,019
429	98,7	0,020	0,086	0,001	0,038	0,000	0,043	0,000	0,019
430	98,9	0,020	0,086	0,001	0,038	0,000	0,043	0,000	0,019
431	99,1	0,019	0,085	0,001	0,037	0,000	0,043	0,000	0,018
432	99,4	0,019	0,085	0,001	0,037	0,000	0,042	0,000	0,018
433	99,6	0,019	0,085	0,001	0,037	0,000	0,042	0,000	0,018
434	99,8	0,019	0,084	0,001	0,036	0,000	0,042	0,000	0,018
435	100,0	0,019	0,084	0,001	0,036	0,000	0,041	0,000	0,018
436	100,3	0,019	0,083	0,001	0,036	0,000	0,041	0,000	0,018
437	100,5	0,019	0,083	0,001	0,036	0,000	0,041	0,000	0,017
438	100,7	0,019	0,082	0,001	0,035	0,000	0,041	0,000	0,017
439	101,0	0,019	0,082	0,001	0,035	0,000	0,040	0,000	0,017
440	101,2	0,019	0,081	0,001	0,035	0,000	0,040	0,000	0,017
441	101,4	0,018	0,081	0,001	0,034	0,000	0,040	0,000	0,017
442	101,7	0,018	0,080	0,001	0,034	0,000	0,039	0,000	0,017
443	101,9	0,018	0,080	0,001	0,034	0,000	0,039	0,000	0,016
444	102,1	0,018	0,079	0,001	0,034	0,000	0,039	0,000	0,016
445	102,3	0,018	0,079	0,001	0,033	0,000	0,038	0,000	0,016
446	102,6	0,018	0,078	0,001	0,033	0,000	0,038	0,000	0,016
447	102,8	0,018	0,078	0,000	0,033	0,000	0,038	0,000	0,016
448	103,0	0,018	0,078	0,000	0,033	0,000	0,038	0,000	0,016
449	103,3	0,018	0,077	0,000	0,032	0,000	0,037	0,000	0,016
450	103,5	0,018	0,077	0,000	0,032	0,000	0,037	0,000	0,015
451	103,7	0,018	0,076	0,000	0,032	0,000	0,037	0,000	0,015
452	104,0	0,017	0,076	0,000	0,032	0,000	0,037	0,000	0,015
453	104,2	0,017	0,075	0,000	0,031	0,000	0,036	0,000	0,015
454	104,4	0,017	0,075	0,000	0,031	0,000	0,036	0,000	0,015
455	104,6	0,017	0,075	0,000	0,031	0,000	0,036	0,000	0,015
456	104,9	0,017	0,074	0,000	0,031	0,000	0,036	0,000	0,015
457	105,1	0,017	0,074	0,000	0,031	0,000	0,035	0,000	0,014
458	105,3	0,017	0,073	0,000	0,030	0,000	0,035	0,000	0,014
459	105,6	0,017	0,073	0,000	0,030	0,000	0,035	0,000	0,014
460	105,8	0,017	0,072	0,000	0,030	0,000	0,034	0,000	0,014
461	106,0	0,017	0,072	0,000	0,030	0,000	0,034	0,000	0,014
462	106,3	0,017	0,072	0,000	0,029	0,000	0,034	0,000	0,014

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

463	106,5	0,017	0,071	0,000	0,029	0,000	0,034	0,000	0,014
464	106,7	0,016	0,071	0,000	0,029	0,000	0,033	0,000	0,014
465	106,9	0,016	0,070	0,000	0,029	0,000	0,033	0,000	0,013
466	107,2	0,016	0,070	0,000	0,028	0,000	0,033	0,000	0,013
467	107,4	0,016	0,070	0,000	0,028	0,000	0,033	0,000	0,013
468	107,6	0,016	0,069	0,000	0,028	0,000	0,033	0,000	0,013
469	107,9	0,016	0,069	0,000	0,028	0,000	0,032	0,000	0,013
470	108,1	0,016	0,068	0,000	0,028	0,000	0,032	0,000	0,013
471	108,3	0,016	0,068	0,000	0,027	0,000	0,032	0,000	0,013
472	108,6	0,016	0,068	0,000	0,027	0,000	0,032	0,000	0,013
473	108,8	0,016	0,067	0,000	0,027	0,000	0,031	0,000	0,012
474	109,0	0,016	0,067	0,000	0,027	0,000	0,031	0,000	0,012
475	109,2	0,016	0,067	0,000	0,027	0,000	0,031	0,000	0,012
476	109,5	0,015	0,066	0,000	0,026	0,000	0,031	0,000	0,012
477	109,7	0,015	0,066	0,000	0,026	0,000	0,030	0,000	0,012
478	109,9	0,015	0,065	0,000	0,026	0,000	0,030	0,000	0,012
479	110,2	0,015	0,065	0,000	0,026	0,000	0,030	0,000	0,012
480	110,4	0,015	0,065	0,000	0,026	0,000	0,030	0,000	0,012
481	110,6	0,015	0,064	0,000	0,025	0,000	0,030	0,000	0,012
482	110,9	0,015	0,064	0,000	0,025	0,000	0,029	0,000	0,011
483	111,1	0,015	0,064	0,000	0,025	0,000	0,029	0,000	0,011
484	111,3	0,015	0,063	0,000	0,025	0,000	0,029	0,000	0,011
485	111,5	0,015	0,063	0,000	0,025	0,000	0,029	0,000	0,011
486	111,8	0,015	0,062	0,000	0,024	0,000	0,029	0,000	0,011
487	112,0	0,015	0,062	0,000	0,024	0,000	0,028	0,000	0,011
488	112,2	0,015	0,062	0,000	0,024	0,000	0,028	0,000	0,011
489	112,5	0,015	0,061	0,000	0,024	0,000	0,028	0,000	0,011
490	112,7	0,014	0,061	0,000	0,024	0,000	0,028	0,000	0,011
491	112,9	0,014	0,061	0,000	0,024	0,000	0,027	0,000	0,011
492	113,2	0,014	0,060	0,000	0,023	0,000	0,027	0,000	0,010
493	113,4	0,014	0,060	0,000	0,023	0,000	0,027	0,000	0,010
494	113,6	0,014	0,060	0,000	0,023	0,000	0,027	0,000	0,010
495	113,8	0,014	0,059	0,000	0,023	0,000	0,027	0,000	0,010
496	114,1	0,014	0,059	0,000	0,023	0,000	0,026	0,000	0,010
497	114,3	0,014	0,059	0,000	0,022	0,000	0,026	0,000	0,010
498	114,5	0,014	0,058	0,000	0,022	0,000	0,026	0,000	0,010
499	114,8	0,014	0,058	0,000	0,022	0,000	0,026	0,000	0,010
500	115,0	0,014	0,058	0,000	0,022	0,000	0,026	0,000	0,010
501	115,2	0,014	0,057	0,000	0,022	0,000	0,026	0,000	0,010
502	115,5	0,014	0,057	0,000	0,022	0,000	0,025	0,000	0,010
503	115,7	0,014	0,057	0,000	0,021	0,000	0,025	0,000	0,009
504	115,9	0,014	0,056	0,000	0,021	0,000	0,025	0,000	0,009
505	116,1	0,013	0,056	0,000	0,021	0,000	0,025	0,000	0,009

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000



506	116,4	0,013	0,056	0,000	0,021	0,000	0,025	0,000	0,009
507	116,6	0,013	0,055	0,000	0,021	0,000	0,024	0,000	0,009
508	116,8	0,013	0,055	0,000	0,021	0,000	0,024	0,000	0,009
509	117,1	0,013	0,055	0,000	0,021	0,000	0,024	0,000	0,009
510	117,3	0,013	0,054	0,000	0,020	0,000	0,024	0,000	0,009
511	117,5	0,013	0,054	0,000	0,020	0,000	0,024	0,000	0,009
512	117,8	0,013	0,054	0,000	0,020	0,000	0,024	0,000	0,009
513	118,0	0,013	0,054	0,000	0,020	0,000	0,023	0,000	0,009
514	118,2	0,013	0,053	0,000	0,020	0,000	0,023	0,000	0,009
515	118,4	0,013	0,053	0,000	0,020	0,000	0,023	0,000	0,008
516	118,7	0,013	0,053	0,000	0,019	0,000	0,023	0,000	0,008
517	118,9	0,013	0,052	0,000	0,019	0,000	0,023	0,000	0,008
518	119,1	0,013	0,052	0,000	0,019	0,000	0,023	0,000	0,008
519	119,4	0,013	0,052	0,000	0,019	0,000	0,022	0,000	0,008
520	119,6	0,013	0,051	0,000	0,019	0,000	0,022	0,000	0,008
521	119,8	0,012	0,051	0,000	0,019	0,000	0,022	0,000	0,008
522	120,1	0,012	0,051	0,000	0,019	0,000	0,022	0,000	0,008
523	120,3	0,012	0,051	0,000	0,018	0,000	0,022	0,000	0,008
524	120,5	0,012	0,050	0,000	0,018	0,000	0,022	0,000	0,008
525	120,7	0,012	0,050	0,000	0,018	0,000	0,021	0,000	0,008
526	121,0	0,012	0,050	0,000	0,018	0,000	0,021	0,000	0,008
527	121,2	0,012	0,049	0,000	0,018	0,000	0,021	0,000	0,008
528	121,4	0,012	0,049	0,000	0,018	0,000	0,021	0,000	0,007
529	121,7	0,012	0,049	0,000	0,018	0,000	0,021	0,000	0,007
530	121,9	0,012	0,049	0,000	0,017	0,000	0,021	0,000	0,007
531	122,1	0,012	0,048	0,000	0,017	0,000	0,021	0,000	0,007
532	122,4	0,012	0,048	0,000	0,017	0,000	0,020	0,000	0,007
533	122,6	0,012	0,048	0,000	0,017	0,000	0,020	0,000	0,007
534	122,8	0,012	0,047	0,000	0,017	0,000	0,020	0,000	0,007
535	123,0	0,012	0,047	0,000	0,017	0,000	0,020	0,000	0,007
536	123,3	0,012	0,047	0,000	0,017	0,000	0,020	0,000	0,007
537	123,5	0,012	0,047	0,000	0,017	0,000	0,020	0,000	0,007
538	123,7	0,012	0,046	0,000	0,016	0,000	0,019	0,000	0,007
539	124,0	0,011	0,046	0,000	0,016	0,000	0,019	0,000	0,007
540	124,2	0,011	0,046	0,000	0,016	0,000	0,019	0,000	0,007
541	124,4	0,011	0,046	0,000	0,016	0,000	0,019	0,000	0,007
542	124,7	0,011	0,045	0,000	0,016	0,000	0,019	0,000	0,007
543	124,9	0,011	0,045	0,000	0,016	0,000	0,019	0,000	0,007
544	125,1	0,011	0,045	0,000	0,016	0,000	0,019	0,000	0,006
545	125,3	0,011	0,045	0,000	0,016	0,000	0,019	0,000	0,006
546	125,6	0,011	0,044	0,000	0,015	0,000	0,018	0,000	0,006
547	125,8	0,011	0,044	0,000	0,015	0,000	0,018	0,000	0,006
548	126,0	0,011	0,044	0,000	0,015	0,000	0,018	0,000	0,006

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

549	126,3	0,011	0,044	0,000	0,015	0,000	0,018	0,000	0,006
550	126,5	0,011	0,043	0,000	0,015	0,000	0,018	0,000	0,006
551	126,7	0,011	0,043	0,000	0,015	0,000	0,018	0,000	0,006
552	127,0	0,011	0,043	0,000	0,015	0,000	0,018	0,000	0,006
553	127,2	0,011	0,043	0,000	0,015	0,000	0,017	0,000	0,006
554	127,4	0,011	0,042	0,000	0,015	0,000	0,017	0,000	0,006
555	127,6	0,011	0,042	0,000	0,014	0,000	0,017	0,000	0,006
556	127,9	0,011	0,042	0,000	0,014	0,000	0,017	0,000	0,006
557	128,1	0,011	0,042	0,000	0,014	0,000	0,017	0,000	0,006
558	128,3	0,011	0,041	0,000	0,014	0,000	0,017	0,000	0,006
559	128,6	0,011	0,041	0,000	0,014	0,000	0,017	0,000	0,006
560	128,8	0,010	0,041	0,000	0,014	0,000	0,017	0,000	0,006
561	129,0	0,010	0,041	0,000	0,014	0,000	0,016	0,000	0,006
562	129,3	0,010	0,040	0,000	0,014	0,000	0,016	0,000	0,005
563	129,5	0,010	0,040	0,000	0,014	0,000	0,016	0,000	0,005
564	129,7	0,010	0,040	0,000	0,013	0,000	0,016	0,000	0,005
565	129,9	0,010	0,040	0,000	0,013	0,000	0,016	0,000	0,005
566	130,2	0,010	0,040	0,000	0,013	0,000	0,016	0,000	0,005
567	130,4	0,010	0,039	0,000	0,013	0,000	0,016	0,000	0,005
568	130,6	0,010	0,039	0,000	0,013	0,000	0,016	0,000	0,005
569	130,9	0,010	0,039	0,000	0,013	0,000	0,016	0,000	0,005
570	131,1	0,010	0,039	0,000	0,013	0,000	0,015	0,000	0,005
571	131,3	0,010	0,038	0,000	0,013	0,000	0,015	0,000	0,005
572	131,6	0,010	0,038	0,000	0,013	0,000	0,015	0,000	0,005
573	131,8	0,010	0,038	0,000	0,013	0,000	0,015	0,000	0,005
574	132,0	0,010	0,038	0,000	0,012	0,000	0,015	0,000	0,005
575	132,2	0,010	0,038	0,000	0,012	0,000	0,015	0,000	0,005
576	132,5	0,010	0,037	0,000	0,012	0,000	0,015	0,000	0,005
577	132,7	0,010	0,037	0,000	0,012	0,000	0,015	0,000	0,005
578	132,9	0,010	0,037	0,000	0,012	0,000	0,015	0,000	0,005
579	133,2	0,010	0,037	0,000	0,012	0,000	0,014	0,000	0,005
580	133,4	0,010	0,037	0,000	0,012	0,000	0,014	0,000	0,005
581	133,6	0,010	0,036	0,000	0,012	0,000	0,014	0,000	0,005
582	133,9	0,010	0,036	0,000	0,012	0,000	0,014	0,000	0,005
583	134,1	0,009	0,036	0,000	0,012	0,000	0,014	0,000	0,004
584	134,3	0,009	0,036	0,000	0,012	0,000	0,014	0,000	0,004
585	134,5	0,009	0,035	0,000	0,011	0,000	0,014	0,000	0,004
586	134,8	0,009	0,035	0,000	0,011	0,000	0,014	0,000	0,004
587	135,0	0,009	0,035	0,000	0,011	0,000	0,014	0,000	0,004
588	135,2	0,009	0,035	0,000	0,011	0,000	0,014	0,000	0,004
589	135,5	0,009	0,035	0,000	0,011	0,000	0,013	0,000	0,004
590	135,7	0,009	0,035	0,000	0,011	0,000	0,013	0,000	0,004
591	135,9	0,009	0,034	0,000	0,011	0,000	0,013	0,000	0,004

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

592	136,2	0,009	0,034	0,000	0,011	0,000	0,013	0,000	0,004
593	136,4	0,009	0,034	0,000	0,011	0,000	0,013	0,000	0,004
594	136,6	0,009	0,034	0,000	0,011	0,000	0,013	0,000	0,004
595	136,8	0,009	0,034	0,000	0,011	0,000	0,013	0,000	0,004
596	137,1	0,009	0,033	0,000	0,011	0,000	0,013	0,000	0,004
597	137,3	0,009	0,033	0,000	0,010	0,000	0,013	0,000	0,004
598	137,5	0,009	0,033	0,000	0,010	0,000	0,013	0,000	0,004
599	137,8	0,009	0,033	0,000	0,010	0,000	0,012	0,000	0,004
600	138,0	0,009	0,033	0,000	0,010	0,000	0,012	0,000	0,004
601	138,2	0,009	0,032	0,000	0,010	0,000	0,012	0,000	0,004
602	138,5	0,009	0,032	0,000	0,010	0,000	0,012	0,000	0,004
603	138,7	0,009	0,032	0,000	0,010	0,000	0,012	0,000	0,004
604	138,9	0,009	0,032	0,000	0,010	0,000	0,012	0,000	0,004
605	139,1	0,009	0,032	0,000	0,010	0,000	0,012	0,000	0,004
606	139,4	0,009	0,031	0,000	0,010	0,000	0,012	0,000	0,004
607	139,6	0,009	0,031	0,000	0,010	0,000	0,012	0,000	0,004
608	139,8	0,009	0,031	0,000	0,010	0,000	0,012	0,000	0,004
609	140,1	0,008	0,031	0,000	0,010	0,000	0,012	0,000	0,004
610	140,3	0,008	0,031	0,000	0,009	0,000	0,011	0,000	0,004
611	140,5	0,008	0,031	0,000	0,009	0,000	0,011	0,000	0,003
612	140,8	0,008	0,030	0,000	0,009	0,000	0,011	0,000	0,003
613	141,0	0,008	0,030	0,000	0,009	0,000	0,011	0,000	0,003
614	141,2	0,008	0,030	0,000	0,009	0,000	0,011	0,000	0,003
615	141,4	0,008	0,030	0,000	0,009	0,000	0,011	0,000	0,003
616	141,7	0,008	0,030	0,000	0,009	0,000	0,011	0,000	0,003
617	141,9	0,008	0,030	0,000	0,009	0,000	0,011	0,000	0,003
618	142,1	0,008	0,029	0,000	0,009	0,000	0,011	0,000	0,003
619	142,4	0,008	0,029	0,000	0,009	0,000	0,011	0,000	0,003
620	142,6	0,008	0,029	0,000	0,009	0,000	0,011	0,000	0,003
621	142,8	0,008	0,029	0,000	0,009	0,000	0,011	0,000	0,003
622	143,1	0,008	0,029	0,000	0,009	0,000	0,011	0,000	0,003
623	143,3	0,008	0,029	0,000	0,009	0,000	0,010	0,000	0,003
624	143,5	0,008	0,028	0,000	0,009	0,000	0,010	0,000	0,003
625	143,7	0,008	0,028	0,000	0,008	0,000	0,010	0,000	0,003
626	144,0	0,008	0,028	0,000	0,008	0,000	0,010	0,000	0,003
627	144,2	0,008	0,028	0,000	0,008	0,000	0,010	0,000	0,003
628	144,4	0,008	0,028	0,000	0,008	0,000	0,010	0,000	0,003
629	144,7	0,008	0,028	0,000	0,008	0,000	0,010	0,000	0,003
630	144,9	0,008	0,027	0,000	0,008	0,000	0,010	0,000	0,003
631	145,1	0,008	0,027	0,000	0,008	0,000	0,010	0,000	0,003
632	145,4	0,008	0,027	0,000	0,008	0,000	0,010	0,000	0,003
633	145,6	0,008	0,027	0,000	0,008	0,000	0,010	0,000	0,003
634	145,8	0,008	0,027	0,000	0,008	0,000	0,010	0,000	0,003

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

635	146,0	0,008	0,027	0,000	0,008	0,000	0,010	0,000	0,003
636	146,3	0,008	0,027	0,000	0,008	0,000	0,010	0,000	0,003
637	146,5	0,008	0,026	0,000	0,008	0,000	0,009	0,000	0,003
638	146,7	0,008	0,026	0,000	0,008	0,000	0,009	0,000	0,003
639	147,0	0,007	0,026	0,000	0,008	0,000	0,009	0,000	0,003
640	147,2	0,007	0,026	0,000	0,008	0,000	0,009	0,000	0,003
641	147,4	0,007	0,026	0,000	0,007	0,000	0,009	0,000	0,003
642	147,7	0,007	0,026	0,000	0,007	0,000	0,009	0,000	0,003
643	147,9	0,007	0,025	0,000	0,007	0,000	0,009	0,000	0,003
644	148,1	0,007	0,025	0,000	0,007	0,000	0,009	0,000	0,003
645	148,3	0,007	0,025	0,000	0,007	0,000	0,009	0,000	0,003
646	148,6	0,007	0,025	0,000	0,007	0,000	0,009	0,000	0,003
647	148,8	0,007	0,025	0,000	0,007	0,000	0,009	0,000	0,002
648	149,0	0,007	0,025	0,000	0,007	0,000	0,009	0,000	0,002
649	149,3	0,007	0,025	0,000	0,007	0,000	0,009	0,000	0,002
650	149,5	0,007	0,024	0,000	0,007	0,000	0,009	0,000	0,002
651	149,7	0,007	0,024	0,000	0,007	0,000	0,009	0,000	0,002
652	149,9	0,007	0,024	0,000	0,007	0,000	0,008	0,000	0,002
653	150,2	0,007	0,024	0,000	0,007	0,000	0,008	0,000	0,002
654	150,4	0,007	0,024	0,000	0,007	0,000	0,008	0,000	0,002
655	150,6	0,007	0,024	0,000	0,007	0,000	0,008	0,000	0,002
656	150,9	0,007	0,024	0,000	0,007	0,000	0,008	0,000	0,002
657	151,1	0,007	0,024	0,000	0,007	0,000	0,008	0,000	0,002
658	151,3	0,007	0,023	0,000	0,007	0,000	0,008	0,000	0,002
659	151,6	0,007	0,023	0,000	0,007	0,000	0,008	0,000	0,002
660	151,8	0,007	0,023	0,000	0,006	0,000	0,008	0,000	0,002
661	152,0	0,007	0,023	0,000	0,006	0,000	0,008	0,000	0,002
662	152,2	0,007	0,023	0,000	0,006	0,000	0,008	0,000	0,002
663	152,5	0,007	0,023	0,000	0,006	0,000	0,008	0,000	0,002
664	152,7	0,007	0,023	0,000	0,006	0,000	0,008	0,000	0,002
665	152,9	0,007	0,022	0,000	0,006	0,000	0,008	0,000	0,002
666	153,2	0,007	0,022	0,000	0,006	0,000	0,008	0,000	0,002
667	153,4	0,007	0,022	0,000	0,006	0,000	0,008	0,000	0,002
668	153,6	0,007	0,022	0,000	0,006	0,000	0,008	0,000	0,002
669	153,9	0,007	0,022	0,000	0,006	0,000	0,007	0,000	0,002
670	154,1	0,007	0,022	0,000	0,006	0,000	0,007	0,000	0,002
671	154,3	0,007	0,022	0,000	0,006	0,000	0,007	0,000	0,002
672	154,5	0,007	0,022	0,000	0,006	0,000	0,007	0,000	0,002
673	154,8	0,007	0,021	0,000	0,006	0,000	0,007	0,000	0,002
674	155,0	0,007	0,021	0,000	0,006	0,000	0,007	0,000	0,002
675	155,2	0,007	0,021	0,000	0,006	0,000	0,007	0,000	0,002
676	155,5	0,006	0,021	0,000	0,006	0,000	0,007	0,000	0,002
677	155,7	0,006	0,021	0,000	0,006	0,000	0,007	0,000	0,002

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

678	155,9	0,006	0,021	0,000	0,006	0,000	0,007	0,000	0,002
679	156,2	0,006	0,021	0,000	0,006	0,000	0,007	0,000	0,002
680	156,4	0,006	0,021	0,000	0,006	0,000	0,007	0,000	0,002
681	156,6	0,006	0,021	0,000	0,006	0,000	0,007	0,000	0,002
682	156,8	0,006	0,020	0,000	0,005	0,000	0,007	0,000	0,002
683	157,1	0,006	0,020	0,000	0,005	0,000	0,007	0,000	0,002
684	157,3	0,006	0,020	0,000	0,005	0,000	0,007	0,000	0,002
685	157,5	0,006	0,020	0,000	0,005	0,000	0,007	0,000	0,002
686	157,8	0,006	0,020	0,000	0,005	0,000	0,007	0,000	0,002
687	158,0	0,006	0,020	0,000	0,005	0,000	0,007	0,000	0,002
688	158,2	0,006	0,020	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,002
689	158,5	0,006	0,020	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,002
690	158,7	0,006	0,019	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,002
691	158,9	0,006	0,019	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,002
692	159,1	0,006	0,019	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,002
693	159,4	0,006	0,019	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,002
694	159,6	0,006	0,019	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,002
695	159,8	0,006	0,019	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,002
696	160,1	0,006	0,019	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,002
697	160,3	0,006	0,019	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,002
698	160,5	0,006	0,019	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,002
699	160,8	0,006	0,019	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,002
700	161,0	0,006	0,018	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,002
701	161,2	0,006	0,018	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,002
702	161,4	0,006	0,018	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,001
703	161,7	0,006	0,018	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,001
704	161,9	0,006	0,018	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,001
705	162,1	0,006	0,018	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,001
706	162,4	0,006	0,018	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,001
707	162,6	0,006	0,018	0,000	0,005	0,000	0,006	0,000	0,001
708	162,8	0,006	0,018	0,000	0,004	0,000	0,006	0,000	0,001
709	163,1	0,006	0,017	0,000	0,004	0,000	0,006	0,000	0,001
710	163,3	0,006	0,017	0,000	0,004	0,000	0,006	0,000	0,001
711	163,5	0,006	0,017	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
712	163,7	0,006	0,017	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
713	164,0	0,006	0,017	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
714	164,2	0,006	0,017	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
715	164,4	0,006	0,017	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
716	164,7	0,006	0,017	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
717	164,9	0,006	0,017	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
718	165,1	0,006	0,017	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
719	165,4	0,006	0,017	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
720	165,6	0,005	0,016	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

721	165,8	0,005	0,016	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
722	166,0	0,005	0,016	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
723	166,3	0,005	0,016	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
724	166,5	0,005	0,016	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
725	166,7	0,005	0,016	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
726	167,0	0,005	0,016	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
727	167,2	0,005	0,016	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
728	167,4	0,005	0,016	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
729	167,7	0,005	0,016	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
730	167,9	0,005	0,016	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
731	168,1	0,005	0,015	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
732	168,3	0,005	0,015	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
733	168,6	0,005	0,015	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
734	168,8	0,005	0,015	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
735	169,0	0,005	0,015	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
736	169,3	0,005	0,015	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
737	169,5	0,005	0,015	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
738	169,7	0,005	0,015	0,000	0,004	0,000	0,005	0,000	0,001
739	170,0	0,005	0,015	0,000	0,004	0,000	0,004	0,000	0,001
740	170,2	0,005	0,015	0,000	0,004	0,000	0,004	0,000	0,001
741	170,4	0,005	0,015	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
742	170,6	0,005	0,014	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
743	170,9	0,005	0,014	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
744	171,1	0,005	0,014	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
745	171,3	0,005	0,014	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
746	171,6	0,005	0,014	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
747	171,8	0,005	0,014	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
748	172,0	0,005	0,014	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
749	172,3	0,005	0,014	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
750	172,5	0,005	0,014	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
751	172,7	0,005	0,014	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
752	172,9	0,005	0,014	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
753	173,2	0,005	0,014	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
754	173,4	0,005	0,014	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
755	173,6	0,005	0,013	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
756	173,9	0,005	0,013	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
757	174,1	0,005	0,013	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
758	174,3	0,005	0,013	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
759	174,6	0,005	0,013	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
760	174,8	0,005	0,013	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
761	175,0	0,005	0,013	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
762	175,2	0,005	0,013	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
763	175,5	0,005	0,013	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

764	175,7	0,005	0,013	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
765	175,9	0,005	0,013	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
766	176,2	0,005	0,013	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
767	176,4	0,005	0,013	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
768	176,6	0,005	0,012	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
769	176,9	0,005	0,012	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
770	177,1	0,005	0,012	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
771	177,3	0,005	0,012	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
772	177,5	0,005	0,012	0,000	0,003	0,000	0,004	0,000	0,001
773	177,8	0,005	0,012	0,000	0,003	0,000	0,003	0,000	0,001
774	178,0	0,005	0,012	0,000	0,003	0,000	0,003	0,000	0,001
775	178,2	0,004	0,012	0,000	0,003	0,000	0,003	0,000	0,001
776	178,5	0,004	0,012	0,000	0,003	0,000	0,003	0,000	0,001
777	178,7	0,004	0,012	0,000	0,003	0,000	0,003	0,000	0,001
778	178,9	0,004	0,012	0,000	0,003	0,000	0,003	0,000	0,001
779	179,2	0,004	0,012	0,000	0,003	0,000	0,003	0,000	0,001
780	179,4	0,004	0,012	0,000	0,003	0,000	0,003	0,000	0,001
781	179,6	0,004	0,012	0,000	0,003	0,000	0,003	0,000	0,001
782	179,8	0,004	0,012	0,000	0,003	0,000	0,003	0,000	0,001
783	180,1	0,004	0,011	0,000	0,003	0,000	0,003	0,000	0,001
784	180,3	0,004	0,011	0,000	0,003	0,000	0,003	0,000	0,001
785	180,5	0,004	0,011	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
786	180,8	0,004	0,011	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
787	181,0	0,004	0,011	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
788	181,2	0,004	0,011	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
789	181,5	0,004	0,011	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
790	181,7	0,004	0,011	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
791	181,9	0,004	0,011	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
792	182,1	0,004	0,011	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
793	182,4	0,004	0,011	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
794	182,6	0,004	0,011	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
795	182,8	0,004	0,011	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
796	183,1	0,004	0,011	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
797	183,3	0,004	0,011	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
798	183,5	0,004	0,011	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
799	183,8	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
800	184,0	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
801	184,2	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
802	184,4	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
803	184,7	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
804	184,9	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
805	185,1	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
806	185,4	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

807	185,6	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
808	185,8	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
809	186,1	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
810	186,3	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
811	186,5	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
812	186,7	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
813	187,0	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
814	187,2	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
815	187,4	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
816	187,7	0,004	0,010	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
817	187,9	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
818	188,1	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,001
819	188,4	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,001
820	188,6	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,001
821	188,8	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
822	189,0	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
823	189,3	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
824	189,5	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
825	189,7	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
826	190,0	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
827	190,2	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
828	190,4	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
829	190,7	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
830	190,9	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
831	191,1	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
832	191,3	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
833	191,6	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
834	191,8	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
835	192,0	0,004	0,009	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
836	192,3	0,004	0,008	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
837	192,5	0,004	0,008	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
838	192,7	0,004	0,008	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
839	193,0	0,004	0,008	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
840	193,2	0,004	0,008	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
841	193,4	0,004	0,008	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
842	193,6	0,004	0,008	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
843	193,9	0,004	0,008	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
844	194,1	0,004	0,008	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
845	194,3	0,004	0,008	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
846	194,6	0,004	0,008	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
847	194,8	0,004	0,008	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
848	195,0	0,004	0,008	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
849	195,3	0,003	0,008	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000



850	195,5	0,003	0,008	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
851	195,7	0,003	0,008	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
852	195,9	0,003	0,008	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
853	196,2	0,003	0,008	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
854	196,4	0,003	0,008	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
855	196,6	0,003	0,008	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
856	196,9	0,003	0,008	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
857	197,1	0,003	0,008	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
858	197,3	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
859	197,6	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
860	197,8	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
861	198,0	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
862	198,2	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
863	198,5	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
864	198,7	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
865	198,9	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
866	199,2	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
867	199,4	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
868	199,6	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
869	199,9	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
870	200,1	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
871	200,3	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
872	200,5	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
873	200,8	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
874	201,0	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
875	201,2	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
876	201,5	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
877	201,7	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
878	201,9	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
879	202,2	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
880	202,4	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
881	202,6	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
882	202,8	0,003	0,007	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
883	203,1	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
884	203,3	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
885	203,5	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
886	203,8	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
887	204,0	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
888	204,2	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000
889	204,5	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
890	204,7	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
891	204,9	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
892	205,1	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

893	205,4	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
894	205,6	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
895	205,8	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
896	206,1	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
897	206,3	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
898	206,5	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
899	206,8	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
900	207,0	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
901	207,2	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
902	207,4	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
903	207,7	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
904	207,9	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
905	208,1	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
906	208,4	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
907	208,6	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
908	208,8	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
909	209,1	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
910	209,3	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
911	209,5	0,003	0,006	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
912	209,7	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
913	210,0	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
914	210,2	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
915	210,4	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
916	210,7	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
917	210,9	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
918	211,1	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
919	211,4	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
920	211,6	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
921	211,8	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
922	212,0	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
923	212,3	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
924	212,5	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
925	212,7	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
926	213,0	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
927	213,2	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
928	213,4	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
929	213,7	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
930	213,9	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
931	214,1	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
932	214,3	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
933	214,6	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
934	214,8	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
935	215,0	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

936	215,3	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
937	215,5	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
938	215,7	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
939	216,0	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
940	216,2	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
941	216,4	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
942	216,6	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
943	216,9	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
944	217,1	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
945	217,3	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
946	217,6	0,003	0,005	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
947	217,8	0,003	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
948	218,0	0,003	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
949	218,3	0,003	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
950	218,5	0,003	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
951	218,7	0,003	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
952	218,9	0,003	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
953	219,2	0,003	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
954	219,4	0,003	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
955	219,6	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
956	219,9	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
957	220,1	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
958	220,3	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
959	220,6	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
960	220,8	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
961	221,0	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
962	221,2	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
963	221,5	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
964	221,7	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
965	221,9	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
966	222,2	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
967	222,4	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
968	222,6	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
969	222,9	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
970	223,1	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
971	223,3	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
972	223,5	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
973	223,8	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
974	224,0	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
975	224,2	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
976	224,5	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
977	224,7	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
978	224,9	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

979	225,2	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
980	225,4	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
981	225,6	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
982	225,8	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
983	226,1	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
984	226,3	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
985	226,5	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
986	226,8	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
987	227,0	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
988	227,2	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
989	227,5	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
990	227,7	0,002	0,004	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
991	227,9	0,002	0,003	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
992	228,1	0,002	0,003	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
993	228,4	0,002	0,003	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
994	228,6	0,002	0,003	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
995	228,8	0,002	0,003	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
996	229,1	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
997	229,3	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
998	229,5	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
999	229,8	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1000	230,0	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1001	230,2	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1002	230,4	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1003	230,7	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1004	230,9	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1005	231,1	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1006	231,4	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1007	231,6	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1008	231,8	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1009	232,1	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1010	232,3	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1011	232,5	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1012	232,7	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1013	233,0	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1014	233,2	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1015	233,4	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1016	233,7	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1017	233,9	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1018	234,1	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1019	234,4	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1020	234,6	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
1021	234,8	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Escritório  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000

<b>1022</b>	235,0	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>1023</b>	235,3	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>1024</b>	235,5	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>1025</b>	235,7	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>1026</b>	236,0	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>1027</b>	236,2	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>1028</b>	236,4	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>1029</b>	236,7	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>1030</b>	236,9	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>1031</b>	237,1	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>1032</b>	237,3	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>1033</b>	237,6	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>1034</b>	237,8	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>1035</b>	238,0	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>1036</b>	238,3	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>1037</b>	238,5	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>1038</b>	238,7	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>1039</b>	239,0	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>1040</b>	239,2	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>1041</b>	239,4	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>1042</b>	239,6	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>1043</b>	239,9	0,002	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

**BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA**

**Escritório**  
 Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297, cj. 61  
 04571-010 São Paulo-SP - BRASIL  
 Fone: (+55) 11 3543-9000