



Brasília, DF | Julho de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Exclusão do crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ou metastático ALK+

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde – NATS CDTs / Fiocruz

Carmen Phang Romero Casas

Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque

Rodolfo de Almeida Lima Castro

Leandro Pontes Silva dos Santos

Mylene Francisca de Jesus Nogueira

Centro de Estudos em Avaliação de Tecnologia em Saúde. IMS / UERJ

Cid Manso de Mello Vianna

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes

Patentes

MunIQUE Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Linha do tempo contendo as propostas e marcos importantes do processo de avaliação de tecnologias com terapia alvo inibidores de Tirosina Quinase para CPNPC ALK+.	21
Figura 2. Fluxograma para identificação dos registros incluídos no estudo.	25
Figura 3. Gráfico de dispersão do brigatinibe vs o crizotinibe em primeira linha após os preços propostos da consulta pública.	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	16
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante e custo estimado do tratamento por paciente.	18
Quadro 3. Pergunta PICOS (acrônimo para P:população/pacientes; I:intervenção; C:controle/comparador; O:desfecho/outcome, S:desenhos de estudo/study design).	22
Quadro 4. Inibidores da tirosina quinase (ITQ).	23
Quadro 5. Resultados das revisões sistemáticas, por comparação, dos estudos incluídos (26).	28
Quadro 6. Resultados das atualizações os ensaios clínicos randomizados, por comparação e por desfechos.	30
Quadro 7. Qualidade da evidência por desfechos e intervenções comparadas para primeira linha de tratamento.	31
Quadro 8 - Recomendações de Agências internacionais de ATS.	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Preços propostos após a consulta pública.	33
Tabela 2. Resultado da análise de custo-efetividade com os preços propostos após a consulta pública.	34
Tabela 3. Resultados da análise probabilística com o custo mensal de manutenção do brigatinibe a R\$ 6.000.	36
Tabela 4. Resultados da análise determinística com o custo mensal de manutenção do brigatinibe a R\$ 6.000.	36

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	7
2 CONFLITO DE INTERESSES.....	7
3 RESUMO EXECUTIVO	8
4 INTRODUÇÃO.....	11
4.1 Aspectos clínico e epidemiológicos da doença	11
4.2 Diagnóstico do câncer de pulmão não pequenas células	11
4.3 Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK.....	12
4.4 Inibidores de Tirosina Quinase com alvo em ALK como terapia de primeira linha.....	13
5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	16
5.1 Preço proposto à época da incorporação e preço praticado em compras governamentais	17
6 JUSTIFICATIVA DA DEMANDA.....	19
6.1 Recomendações anteriores da Conitec	19
6.1.1 Incorporação do crizotinibe	19
6.1.2 Pedido de avaliação do alectinibe.....	19
6.1.3 Solicitação de avaliação da classe dos inibidores de tirosina quinase	20
7 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	22
7.1 Busca na literatura e seleção dos estudos	22
7.2 Busca na literatura e seleção dos estudos atualizada.....	23
7.3 Resultados da busca.....	24
7.4 Descrição dos novos estudos selecionados na atualização	24
7.5 Síntese dos resultados	26
7.6 Avaliação da qualidade metodológica e da certeza da evidência.....	31
7.7 Diretrizes Clínicas internacionais	32
8 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	33
8.1 Avaliação econômica	33
9 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	37
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	39
12. DISCUSSÃO DA CONITEC NA RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR.....	39
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	40
14. REFERÊNCIAS	41
APÊNDICES.....	45
Apêndice 1. Estratégias de busca.....	45
Apêndice 2. Motivos de exclusão dos estudos selecionados.....	47
Apêndice 3	49
Apêndice 4 - Patentes vigentes.....	75

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da exclusão, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), do medicamento crizotinibe para câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK, em estágio localmente avançado ou metastático, como tratamento de primeira linha, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde (NATS) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) da Fiocruz e pelo Centro de Estudos em Avaliação de Tecnologia em Saúde (CEATS) do Instituto de Medicina Social (IMS) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2 CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Inibidores da tirosina quinase (crizotinibe, alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe).

Indicação: Indivíduos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com translocação em ALK (ALK+), com a doença em estágio localmente avançado ou metastático, sem tratamento prévio.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS). Secretaria-Executiva da Conitec.

Introdução: O tratamento para o CPNPC deve ser baseado em características fisiológicas e capacidade funcional, tipo histológico, toxicidade clínica, preferências do paciente e protocolos terapêuticos. Antes de iniciar qualquer tratamento a existência de mutações genéticas, como a dos genes KRAS, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET ou NTRK, deverão ser confirmadas. O sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza o teste para diagnóstico de pacientes com CPNPC com translocação em ALK, que consiste em um procedimento que utiliza a técnica de imunohistoquímica de neoplasias malignas por marcador. Terapias alvo, como inibidores de tirosina quinase (ITQ), têm demonstrado eficácia no tratamento de pacientes com CPNPC que apresentam mutações genéticas.

Pergunta: Inibidores da tirosina quinase (alectinibe, brigatinibe, lorlatinibe) como terapia de primeira linha são mais eficazes, seguros e custo-efetivos comparados ao crizotinibe, para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com translocação em ALK (ALK+), sem tratamento prévio para a doença em estágio localmente avançado ou metastático?

Evidências clínicas: Na análise das evidências são apresentados os resultados de sete revisões sistemáticas avaliadas no *overview* de revisões (Relatório de Recomendação N° 993) e adicionalmente, três estudos com dados finais de ensaios clínicos randomizados (ALTA-1L, ALESIA e CROWN), identificados na busca atualizada (até 05/05/2025). Considerando estritamente os resultados com significância estatística, para o desfecho de sobrevida global (SG), observou-se uma resposta favorável dos ITQ de 2ª geração (alectinibe, brigatinibe) e 3ª geração (lorlatinibe) comparados com o crizotinibe, nos resultados metanalisados nas revisões sistemáticas. Dados atualizados do ECR ALESIA, apesar de ainda imaturos por não ter alcançado o número de eventos suficiente, confirmam o desempenho favorável do alectinibe; enquanto análises ajustadas do ECR ALTA-1L sugeriram que o brigatinibe estaria associado a uma melhor SG. Os resultados de sobrevida livre de progressão (SLP) são acentuadamente favoráveis aos ITQ de 2ª e 3ª gerações comparados com o crizotinibe, e dados atualizados confirmam essa vantagem comparativa. No estudo ALESIA a SLP mediana foi alcançada em ambos os braços, apresentando uma redução de 67% (HR:0,33; IC95% 0,23–0,49) no risco de progressão ou morte com alectinibe em comparação com crizotinibe. Resultados atualizados dos ECR ALTA-1L e CROWN também mostram redução no risco de progressão da doença de 52% (HR:0,48; IC95% 0,35-0,66) com brigatinibe e de 81% (HR:0,19; IC95% 0,13-0,27) com lorlatinibe quando comparados ao crizotinibe. Com relação à SLP de metástases cerebrais, alectinibe e brigatinibe comparados a crizotinibe mostram maior eficácia no aumento da sobrevida. Quanto à taxa de resposta global (TRG), de modo geral, os ALK-ITQ (alectinibe, brigatinibe, lorlatinibe) comparados tiveram melhor desempenho do que o crizotinibe, conforme observado nos dados mais recentes dos ECRs pivotais. Para a qualidade de vida avaliada por um único estudo, nenhum dos resultados foi estatisticamente significativo. Com relação aos eventos adversos (EA), um estudo apresentou risco aumentado de EA graves nos pacientes submetidos ao tratamento com crizotinibe comparados com alectinibe. Para o mesmo desfecho, segundo a RS de Cameron, 2022, avaliou-se que os inibidores de ALK de 2ª e 3ª gerações comparados não apresentam diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de EAs graves em relação ao crizotinibe. Dados atualizados sugerem menor percentual de EAs graves com alectinibe, enquanto há uma diferença percentual maior com brigatinibe e lorlatinibe. Quanto aos EA moderados, o alectinibe apresentou perfil de segurança mais favorável comparado ao crizotinibe, a diferença dos outros inibidores de ALK mostrando menores chances de ocorrerem EA de grau ≥ 3 .

Avaliação econômica: A avaliação foi realizada na perspectiva do SUS, com um horizonte temporal *life-time* (30 anos), com uma taxa de desconto de 5% ao ano utilizando como desfecho principal de análise os anos de vida ajustados por qualidade (QALY), além de considerar na simulação a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão dos pacientes em tratamento com os diversos comparadores. No modelo foram comparados o crizotinibe, alectinibe, brigatinibe e o lorlatinibe em arranjos de primeira e segunda linha. Como

pressuposto desse modelo, temos que o medicamento elegível a segunda linha de tratamento deve ser necessariamente de uma geração mais recente que o utilizado na primeira linha de tratamento. Como resultado do modelo temos duas alternativas em primeira linha não dominadas: a estratégia brigatinibe + quimioterapia foi a alternativa que apresentou menor razão de custo-efetividade incremental (R\$117.073,70 /QALY). A alternativa foi o alectinibe + quimioterapia com ICER de R\$446.063,77 /QALY. Em 44,9% o brigatinibe + quimioterapia fica abaixo do limiar de R\$120.000/QALY e em 54,5% ele fica acima desse limiar.

Recomendações de agências internacionais de ATS: O crizotinibe foi avaliado e recomendado como primeira linha de tratamento para CPNPC ALK+ entre 2015 e 2016 pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), pelo *Canada's Drugs Agency* (CDA) e pelo *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC); no caso da agência canadense, condicionado à melhoria de desempenho da relação custo-efetividade para nível aceitável. A *Scottish Medicines Consortium* (SMC) também recomendou seu uso por entender que o critério de melhora substancial na qualidade de vida foi atendido, entretanto, a agência francesa *Haute Autorité de Santé* (HAS), avaliou que as evidências no momento, traziam um pequeno valor clínico agregado comparado com o tratamento quimioterápico à base de platina. O alectinibe é recomendado para o tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático ALK positivo pelas agências *Therapeutic Goods Administration* (TGA) da Austrália; NICE; CDA e HAS. O brigatinibe tem recomendação favorável condicionada ao acordo comercial pelo NICE e pelo CAD. O Lorlatinibe possui registro provisório na Austrália e não é recomendado como primeira linha de tratamento para CPNPC ALK+ na Inglaterra.

Considerações finais: As evidências apresentadas sugerem resposta favorável dos inibidores de ALK 2ª e 3ª gerações comparados com o crizotinibe para os desfechos de SG, SLP e TRG e não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas em relação aos EAs graves, enquanto para os EAs moderados, o alectinibe mostrou um melhor perfil de segurança. A qualidade do conjunto de evidências para a 1ª linha de tratamento avaliada pelo GRADE foi considerada alta ou moderada para os principais desfechos de eficácia (SG, SLP). Entretanto, evidência baixa ou muito baixa para os desfechos TRG e SLP de metástases cerebrais, sendo este último de grande relevância clínica. Para os desfechos de segurança (EAs moderados e graves) e qualidade de vida o grau de confiança na evidência foi baixa nos pares comparados, com exceção do alectinibe vs crizotinibe onde foi moderada para EA moderados. Na avaliação econômica, a estratégia brigatinibe + quimioterapia foi a alternativa que apresentou menor razão de custo-efetividade incremental (R\$117.073,70 /QALY). Em 44,9% o brigatinibe + quimioterapia fica abaixo do limiar de R\$120.000/QALY e em 54,5% ele fica acima desse limiar.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 47/2025 esteve aberta durante o período de 6 a 15 de maio de 2025 e não houve inscrições. A participante, convidada após busca ativa, é filha de paciente de 75 anos com câncer de pulmão não pequenas células, que fez uso do crizotinibe durante seis meses, aos 68 anos. Segundo seu relato, a doença progrediu significativamente nesse período, além de apresentar eventos adversos intensos, como vômitos, enjoo e indisposição. Por orientação médica, foi indicada a troca do tratamento com crizotinibe pelo alectinibe. Concluiu que o crizotinibe não apresentou eficácia no quadro clínico de sua mãe, conforme esperado.

Discussão da Conitec na recomendação preliminar: A recomendação preliminar favorável à exclusão do tratamento de primeira linha com crizotinibe ocorreu como a última etapa em processo mais amplo de avaliação conjunta da classe terapêutica dos inibidores de tirosina quinase com registro válido no Brasil para tratamento de câncer de pulmão com translocação ALK. Em um contexto dinâmico de inovação tecnológica ficou clara a obsolescência do representante de primeira geração entre as moléculas analisadas, o crizotinibe, cujo tratamento foi associado a menor eficácia que os três representantes de segunda e terceira geração avaliados para tratamento de primeira linha. O Comitê ponderou que, do ponto de vista de racionalização da cobertura terapêutica para a doença, não se poderia manter um tratamento sabidamente menos eficaz, em primeira linha de tratamento, como uma opção viável, na vigência de tratamento mais eficaz. Ainda em reforço à exclusão do crizotinibe, o Comitê considerou a melhor custo-efetividade da estratégia composta por brigatinibe em primeira linha e quimioterapia em segunda linha em detrimento ao esquema terapêutico com crizotinibe em primeira linha e quimioterapia em segunda linha, que estava vigente até então. Dessa forma a ineficiência da estratégia com crizotinibe também foi aspecto preponderante para compor a

recomendação preliminar. Por fim, o Comitê considerou que a exclusão do crizotinibe não causaria prejuízo aos pacientes em tratamento corrente com esse medicamento, propondo que se desenhe uma estratégia cuidadosa de transição para evitar problemas na assistência e abastecimento.

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 141ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 04 de junho de 2025, recomendaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com parecer favorável à exclusão do crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ou metastático ALK+. A recomendação foi justificada pela melhor evidência de eficácia dos inibidores da tirosina quinase de segunda e terceira geração em relação ao crizotinibe, bem como, uma melhor relação de custo-efetividade com o brigatinibe, recentemente incorporado para a mesma indicação.

Relatório preliminar

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínico e epidemiológicos da doença

O câncer do pulmão (CP) é a principal causa de mortalidade entre as doenças neoplásicas no mundo, sendo responsável por cerca de 2 milhões de diagnósticos e 1,8 milhões de mortes (1). Segundo a *Global Cancer Observatory* (Globocan), cujas análises são conduzidas pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), o crescente número de casos novos é resultado, em grande parte, das transições demográfica e epidemiológica ocorridas globalmente (2).

No Brasil segundo publicação do Instituto Nacional do Câncer (INCA) o número estimado de casos novos incluindo traqueia, brônquios e pulmão, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 32.560 casos, correspondendo a um risco estimado de 15,06 casos por 100 mil habitantes, sendo 18.020 casos entre os homens e 14.540 casos entre as mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 17,06 casos novos a cada 100 mil homens e de 13,15 a cada 100 mil mulheres (3).

Nas últimas décadas tem se observado no cenário mundial um declínio na tendência de incidência de CP em homens, ao contrário do que vem acontecendo com a incidência em mulheres, reflexo provavelmente dos padrões de iniciação e cessação do tabagismo (4,5). Embora o tabagismo seja o principal fator de risco para câncer de pulmão, apenas cerca de 15% dos fumantes eventualmente desenvolvem câncer de pulmão. Um componente genético da etiologia do câncer de pulmão é reconhecido com base em estudos familiares, e as análises consideraram o tabagismo ou se concentraram em nunca fumantes. O risco familiar relativo de câncer de pulmão é consistentemente estimado em cerca de 2 vezes em vários grandes registros de câncer, e a herdabilidade do câncer de pulmão foi estimada em 18%. Ter um parente de primeiro grau com câncer de pulmão aumenta o risco de câncer de pulmão em 1,25–1,5 vezes em nunca fumantes (6).

4.2 Diagnóstico do câncer de pulmão não pequenas células

Os casos de CP são classificados em dois grupos principais, de acordo com o tipo histopatológico, sendo eles o câncer de pulmão pequenas células (CPPC) e o câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC). O primeiro grupo corresponde a doença de evolução clínica mais agressiva, enquanto o segundo grupo agrega outros tipos histopatológicos, como carcinoma epidermóide, adenocarcinoma, carcinoma de grandes células e carcinoma indiferenciado (7, 8). Ainda dentro do grupo do CPNPC há uma diferenciação em subtipos escamoso e não escamoso, além da presença de mutações, como mutações no gene do receptor do EGFR ou rearranjo genômico do gene ALK (8).

Frequentemente, o CPNPC é diagnosticado quando a doença já está em estágio avançado. A tosse, observada em 50% a 75% dos pacientes, é o sintoma respiratório mais comum, seguida por hemoptise, dor no peito e dispneia (9). Os métodos mais comuns de diagnóstico incluem: exames físico e de imagem (como radiografias de tórax, tomografia computadorizada e ressonância magnética), broncoscopia, coleta de uma amostra de tecido (biópsia) para exame histopatológico e testes moleculares para identificar mutações genéticas específicas ou biomarcadores para orientar a melhor opção de tratamento (10).

4.3 Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK

A escolha do tratamento para CPNPC deve ser baseada em características fisiológicas e capacidade funcional, tipo histológico, toxicidade clínica, preferências do paciente e protocolos terapêuticos. Antes de iniciar qualquer tratamento, são confirmados por exames a existência de mutações genéticas, como os genes KRAS, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET ou NTRK (8).

O Colégio Americano de Patologia indica a pesquisa de translocação em ALK para todos os pacientes com carcinoma na biópsia. A proteína ALK está relacionada com as vias de sinalização de crescimento celular e sua alteração promove um aumento de sua atividade (11,12). Entre os pacientes com CPNPC com translocação em ALK, mais de 90% nunca fumou ou são tabagistas leves (≤ 10 maços-ano). O sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza o teste para diagnóstico de pacientes com CPNPC com translocação em ALK, que consiste em um procedimento que utiliza a técnica de imunohistoquímica de neoplasias malignas por marcador (13).

Aproximadamente, 10% dos pacientes com CPNPC apresentam metástases cerebrais no momento do diagnóstico, e até 40% dos pacientes desenvolvem este tipo de metástase durante o curso da doença, com alta morbidade. As metástases cerebrais são especialmente comuns no CPNPC com translocação em ALK, com uma incidência cumulativa de mais de 50%, o que é associada a um mau prognóstico, alta carga de sintomas e diminuição da qualidade de vida. A sobrevivência de pacientes após o diagnóstico de metástase no sistema nervoso central (SNC) normalmente não ultrapassa seis meses (14).

As atuais Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do câncer de pulmão (8) no Brasil recomendam para o tratamento do CPNPC, a radioterapia como uma estratégia terapêutica que pode ser empregada com finalidade curativa ou paliativa, sendo indicada em todos os estágios da doença, podendo ser associada ou não à quimioterapia e cirurgia. Para a doença em estágios avançados ou recidivada, a diretriz recomenda radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia; quimioterapia paliativa, ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada, podendo ser seguida ou não por radioterapia craniana; radioterapia externa, com associação ou não à radioterapia intersticial, para lesões endobrônquicas sintomáticas e radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática (15). Terapias alvo, como inibidores de tirosina quinase

(ITQ), têm demonstrado eficácia no tratamento de pacientes com CPNPC que apresentam mutações genéticas (8).

Dados globais indicam que a frequência de CPNPC com translocação em ALK varia entre 1,6 e 11,6% (16) e, no Brasil, sua prevalência é de 3,2%, sendo que apenas 16% dos pacientes são testados (17). Em casos mais avançados de CPNPC, estima-se que a taxa de sobrevivência em cinco anos é extremamente baixa, sendo de 53,6% para doença localizada, 28,9% para doença regional e 5,4% no estágio de metástase a distância (18).

Os medicamentos que possuem registro vigente e disponibilidade de comercialização para tratar pacientes com CPNPC avançado com translocação em ALK, além do crizotinibe são: alectinibe (registrado na Anvisa em 2018), brigatinibe (registrado na Anvisa em 2018) e lorlatinibe (registrado na Anvisa em 2020). O crizotinibe; o alectinibe e a classe de inibidores de tirosina quinase foram avaliados para sua incorporação pela CONITEC, até momento o crizotinibe e o brigatinibe foram aprovados para incorporação no SUS, no tratamento de primeira linha para CPNPC ALK+.

Diante dos desafios dos países de baixa e média rendas em utilizar melhor os recursos esforços precisam ser empreendidos para tornar mais efetivo o controle do câncer. Nesse sentido o objetivo deste parecer é analisar as evidências científicas sobre a eficácia e segurança dos inibidores da tirosina quinase, em primeira e segunda linhas de tratamento, para pacientes adultos com CPNPC avançado com translocação em ALK, na perspectiva do SUS. Espera-se que o conjunto de evidências produzidas possam subsidiar recomendações da Conitec quanto as melhores opções terapêuticas a serem adotadas no Brasil.

4.4 Inibidores de Tirosina Quinase com alvo em ALK como terapia de primeira linha

Vários fatores devem ser considerados ao selecionar um inibidor de ITQ com alvo na ALK (ALK-ITQ) como terapia de primeira linha, incluindo fatores específicos do paciente, como ascendência e comorbidades. Embora os ITQ tenham feito progressos revolucionários, o nível de evidência e a base para a rápida aprovação de medicamentos são inferiores aos dos medicamentos convencionais, aumentando assim potencialmente os riscos associados. Além disso, os ITQs são caros e a duração do tratamento é longa, criando um custo adicional com encargos econômicos importantes para o governo e os pacientes (14).

Uma avaliação clínica abrangente de medicamentos é a base para a seleção e ajuste dinâmico dos considerados mais custo-efetivos nas opções de fármacos. Embora não haja avaliação clínica abrangente de ITQs em pacientes com CPNPC avançado com translocação em ALK, estudos tem mostrado evidências de segurança, eficácia, adequação, acessibilidade e inovação fornecendo uma base consistente para uma melhor e mais abrangente avaliação clínica de medicamentos. Dentre os ALK-ITQs de primeira linha

preferencial estão alectinibe 600 mg, brigatinibe 90 mg, lorlatinibe 100 mg e como opção crizotinibe 250 mg, todos administrados continuamente (18).

O alectinibe é um potente inibidor oral ALK-ITQ que demonstrou altos níveis de eficácia em ensaios de fase 3 envolvendo pacientes com CPNPC avançado com translocação em ALK. Observou-se que o paciente que recebeu alectinibe teve sobrevida livre de progressão significativamente mais longa do que aqueles que receberam crizotinibe, melhora na sobrevida global em 5 anos, além de um perfil de segurança que reflete principalmente eventos adversos de baixo grau.

Brigatinibe, também importante inibidor ALK-ITQ de segunda geração, é altamente ativo no CPNPC portador de translocação ALK. Estudos mostraram que o brigatinibe é muito ativo contra diferentes mutações de resistência à ALK que perpassam processos biológicos de resistência adquirida (19, 20). Atualmente, o brigatinibe está sendo avaliado em diferentes ensaios clínicos explorando pacientes virgens de ITQ no cenário de primeira linha. Com base nos resultados significativos de sua atividade, o brigatinibe recebeu aprovação para o tratamento de pacientes com CPNPC metastático com translocação em ALK que progrediram ou são intolerantes ao crizotinibe (21, 16).

O lorlatinibe é um inibidor ALK-ITQ de terceira geração, penetrante no cérebro, que tem uma alta potência contra alterações de resistência observadas ITQs de geração anterior. Obteve aprovação acelerada no tratamento de segunda e terceira linha para uso em pacientes com CPNPC metastático com translocação em ALK que foi ampliada para o tratamento de primeira linha da mesma população, mostrando maior sobrevida livre de progressão e maior tempo para progressão intracraniana em comparação com o crizotinibe. As reações adversas mais comuns (incidência $\geq 20\%$) em pacientes recebendo lorlatinibe foram edema, neuropatia periférica, ganho de peso, alterações cognitivas, fadiga, dispneia, artralgia, diarreia, alterações do humor, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e tosse (19, 20).

Como segunda opção o crizotinibe, inibidor oral ITQ de moléculas pequenas das quinases ALK, MET e ROS, demonstrou respostas tumorais objetivas em aproximadamente 60% dos pacientes com CPNPC com translocação em ALK e em pacientes livres de progressão onde observou-se sobrevida de 7 a 10 meses. No entanto, a eficácia do crizotinibe como tratamento inicial para pacientes com CPNPC avançado com translocação em ALK, recém-diagnosticado, em comparação com a quimioterapia padrão existente com agente duplo à base de platina, é desconhecida (22).

Embora faltem comparações diretas de ALK-ITQs de segunda e terceira geração, uma meta-análise demonstrou que o lorlatinibe tem uma sobrevida livre de progressão significativamente mais longa do que o alectinibe em pacientes virgens de tratamento com ALK-ITQ (19). Além disso, uma revisão sistemática de ensaios com alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe descobriu que a sobrevida livre de progressão foi significativamente maior com lorlatinibe em pacientes não tratados previamente e em pacientes virgens de



tratamento com ALK-ITQ, sugerindo que lorlatinibe pode ser a melhor opção de tratamento neste cenário (21, 16).

Relatório preliminar

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Crizotinibe é um medicamento da classe dos inibidores de tirosina quinase de uso oral, que inibe o crescimento de tumor que apresenta alterações moleculares no receptor de tirosina quinase ALK.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Crizotinibe
Nome comercial	Xalkori®
Apresentação	200mg ou 250mg em embalagens contendo 60 cápsulas
Detentor do registro e vigência	Pfizer Brasil Ltda (CNPJ 61.072.393/0001-33) Nº Registro 121100454 – Vigência 02/2026
Formas farmacêuticas	Cápsula gelatinosa dura cartucho frasco plástico opaco x 60 cápsulas: 200mg (Nº Registro 1211004540038); 250mg (Nº Registro 1211004540062)
Fabricante	Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Betriebsstätte Freiburg, Freiburg - Alemanha
Indicação aprovada na Anvisa	Crizotinibe é indicado para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK).
Indicação proposta	Tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK).
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 250 mg por via oral duas vezes ao dia. O medicamento pode ser ingerido com ou sem alimento. As cápsulas devem ser engolidas inteiras. Se uma dose for esquecida, deverá ser tomada tão logo o paciente se lembre, a não ser que falte menos de 6 horas até a próxima dose. Sendo que neste caso, o paciente não deve tomar a dose esquecida. O paciente não deve tomar 2 doses (cápsulas) ao mesmo tempo para compensar uma dose esquecida. Interrupção e/ou redução da dose pode ser necessária com base na segurança e tolerabilidade individual. Caso a redução seja necessária, para pacientes tratados com crizotinibe 250 mg duas vezes ao dia, deverá ser realizada conforme segue: • Primeira redução de dose: crizotinibe 200 mg por via oral duas vezes ao dia. • Segunda redução de dose: crizotinibe 250 mg por via oral uma vez ao dia. • Descontinuação permanente se não for possível tolerar crizotinibe 250 mg tomado por via oral uma vez ao dia.
Patentes vigentes	PI0514537 (produto; vigência prevista até 15/08/2025).*

Fonte: Bula Xalkori - Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/g/?numeroRegistro=121100454>
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1327948?nomeProduto=xalkori>

*Para mais informações, consultar o apêndice.

Contraindicações:

Pacientes com hipersensibilidade ao crizotinibe ou a qualquer um dos excipientes e em pacientes com insuficiência hepática grave.

Cuidados e Precauções:

Elevações de transaminase geralmente ocorreram dentro dos primeiros 2 meses de tratamento. Testes de função hepática, incluindo ALT, AST e bilirrubina total, devem ser monitorados a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses de tratamento e, a partir de então, uma vez por mês e conforme clinicamente indicado, com testes de repetição mais frequentes para elevações de Graus 2, 3 ou 4.

Casos de doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite grave geralmente ocorreram dentro de 3 meses após o início do tratamento. Os pacientes devem ser monitorados para sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite.

O crizotinibe deve ser administrado com precaução em pacientes que tenham histórico ou pré-disposição para prolongamento QT ou em pacientes que estejam tomando medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT. Deve ser evitado seu uso de crizotinibe em combinação com outros agentes bradicárdicos (por exemplo, betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio não di-hidropiridinas, como verapamil e diltiazem, clonidina, digoxina) na medida do possível, devido ao risco aumentado de bradicardia sintomática (síncope, tonturas, hipotensão).

Recomenda-se o monitoramento da função renal dos pacientes na avaliação inicial e durante a terapia com crizotinibe, mantendo especial atenção àqueles que apresentam fatores de risco ou histórico prévio de insuficiência renal.

Distúrbio visual ocorreu em pacientes em estudos clínicos com crizotinibe. Avaliação oftalmológica (exames de acuidade visual, fundo de olho e lâmpada de fenda) deve ser considerada se o distúrbio visual persistir ou piorar.

Hemograma completo incluindo contagem diferencial de glóbulos brancos devem ser monitorados como clinicamente indicado, com repetição do teste mais frequentemente se anormalidades de Grau 3 ou 4 forem observadas, ou se ocorrer febre ou infecção.

O crizotinibe deve ser usado com cautela em pacientes com risco de perfuração gastrointestinal e descontinuado em pacientes que desenvolvam perfuração gastrointestinal.

Com base em descobertas de segurança não-clínicas, a fertilidade masculina e feminina pode ser comprometida pelo tratamento com crizotinibe. Mulheres em potencial idade fértil, devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o uso de crizotinibe. Pacientes homens ou mulheres que estejam tomando crizotinibe durante a gravidez ou que engravidaram durante o uso de crizotinibe, devem ser informados do perigo potencial para um feto.

Eventos adversos:

As reações adversas mais graves foram hepatotoxicidade, DPI/pneumonite e prolongamento de intervalo QT. As reações adversas mais comuns ($\geq 25\%$) foram distúrbio visual, náusea, diarreia, vômito, edema, constipação, transaminases elevadas, fadiga, diminuição do apetite, tontura e neuropatia. As reações adversas de todas as causalidades associadas às interrupções ou reduções de dose ocorreram em 763 (44%) pacientes com CPNPC avançado positivo para ALK. Reações adversas de todas as causalidades associadas à descontinuação permanente do tratamento ocorreram em 302 (18%) pacientes.

5.1 Preço proposto à época da incorporação e preço praticado em compras governamentais

Apesar de não se tratar de incorporação, entendeu-se que a pesquisa dos preços praticados nas aquisições do crizotinibe seria relevante para a composição do estudo econômico apresentado na seção 8 desse relatório.

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante e custo estimado do tratamento por paciente.

CRIZOTINIBE. Apresentação farmacêutica: cápsulas de 250mg. Posologia: 2 vezes ao dia.

	Preço unitário (embalagem)	Preço unitário (cápsula)	Tratamento mensal	Tratamento anual
CUSTOS SEGUNDO A PROPOSTA DO DEMANDANTE NO MOMENTO DA INCORPORAÇÃO ¹	R\$ 6.492,00 incluindo impostos	R\$ 108,20	R\$ 6.492,00	R\$ 77.904,00
CUSTOS REAIS PRATICADOS NAS COMPRAS FEDERAIS ³	R\$ 32.118,60 incluindo impostos	R\$ 535,31	R\$ 32.118,60	R\$ 385.423,20
Diferenças	R\$ 25.626,60	R\$ 427,11	R\$ 25.626,60	R\$ 307.519,20

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) – consulta em 30 de junho de 2022;

³ Valor médio ponderado das compras federais nos últimos 18 meses (14/05/2025) retirado da Base de dados SIASG.

6 JUSTIFICATIVA DA DEMANDA

6.1 Recomendações anteriores da Conitec

Apresentamos a seguir um histórico das demandas que culminaram com o pedido de exclusão do crizotinibe. Iniciou-se com a incorporação do crizonitibe, pedido de avaliação do alectinibe, solicitação de avaliação da classe de inibidores da tirosina quinase e solicitação de avaliação da exclusão do crizotinibe pela Conitec (Figura 1).

6.1.1 Incorporação do crizotinibe

Em resposta a uma demanda apresentada em fevereiro de 2022 pela Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, empresa do grupo Pfizer, foi iniciada a avaliação da tecnologia crizotinibe (Xalkori®) para o tratamento, em primeira linha, de adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+). O comparador do crizotinibe nesta demanda foi a quimioterapia disponível no SUS compatível ao tratamento do CPNPC.

A recomendação preliminar da Conitec, após a 111ª Reunião Ordinária em agosto de 2022, foi desfavorável à incorporação do crizotinibe pela reduzida qualidade da evidência apresentada, pequeno benefício para o desfecho de sobrevida livre de progressão (SLP) e ausência de diferença para a sobrevida global em relação ao tratamento com quimioterapia.

Após o período de consulta pública, novas evidências apresentadas contribuíram para diminuir as incertezas inicialmente discutidas quanto ao desfecho de sobrevida livre de progressão e a Conitec publicou em novembro de 2022 o Relatório de Recomendação N°786 com a recomendação final favorável à incorporação do crizotinibe (23).

Posteriormente, com a recomendação de incorporação pela Conitec, foi publicada no Diário Oficial da União de 8 de dezembro de 2022, a portaria número 168 da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (24), que no seu artigo primeiro efetiva a decisão de “incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+”.

6.1.2 Pedido de avaliação do alectinibe

Em 2023, a SECTICS demandou a avaliação do medicamento alectinibe, durante o processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão.

No dia 1º de junho de 2023 a recomendação preliminar, após a 119ª Reunião Ordinária da Conitec, foi desfavorável à incorporação do alectinibe. Foi considerada a efetividade do medicamento, mas o custo elevado foi preponderante para o posicionamento preliminar desfavorável.

Após o período da consulta pública, a recomendação preliminar desfavorável foi mantida na recomendação final durante a 123ª Reunião Ordinária da Conitec, em 4 de outubro de 2023, porque as relações de custo-efetividade apresentadas resultariam em aumento da ineficiência do sistema de saúde.

Em outubro de 2023, foi publicado o Relatório de Recomendação N° 856 com a recomendação final desfavorável à incorporação do Alectinibe (25) e com a ponderação de que há outros medicamentos da classe dos inibidores de tirosina quinase disponíveis para o tratamento da doença, e que, portanto, seria mais apropriado fazer uma análise da classe desses medicamentos.

6.1.3 Solicitação de avaliação da classe dos inibidores de tirosina quinase

Subsequentemente à avaliação com recomendação desfavorável de incorporação do alectinibe, a recomendação da avaliação da classe dos medicamentos foi seguida e demandada pela SECTICS. A demanda abrangeu a classe dos medicamentos inibidores da tirosina quinase para câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK, em estágio localmente avançado ou metastático, como tratamento paliativo de primeira linha e segunda linha.

Após a avaliação dessa demanda, a recomendação preliminar após a 134ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 3 de outubro de 2024, foi desfavorável à incorporação ao SUS dos inibidores de tirosina quinase de 2ª e 3ª gerações (alectinibe, brigatinibe, lorlatinibe) para o tratamento de pacientes com CPNPC com translocação de ALK, localmente avançado ou metastático, em primeira ou segunda linha de tratamento paliativo.

Durante o período da consulta pública foram apresentadas novas propostas de preços dos medicamentos pelos fabricantes. Com a reanálise após a consulta pública, novas relações de custo-efetividade incrementais foram obtidas e a estratégia com brigatinibe foi considerada custo-efetiva com resultado de 117.073,70 reais por QALY (abaixo do limiar de disposição a pagar de 120.000,00 reais por QALY). Logo, a recomendação final emitida na 138ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 12 de março de 2025, mudou em relação à preliminar, recomendando-se a incorporação do medicamento brigatinibe em primeira linha, mas se mantendo a recomendação de não incorporação do lorlatinibe e do alectinibe como primeira linha de tratamento.

O Relatório de Recomendação N° 993 (26) foi publicado e em seguida se publicou a Portaria SECTICS/MS nº 28/2025 no diário oficial da União de 7 de maio de 2025, contendo no seu primeiro artigo o texto a seguir: “Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o brigatinibe para o tratamento de

pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como primeira linha de tratamento.”

6.1.4 Solicitação de avaliação da exclusão do crizotinibe pela Conitec

No Relatório de Recomendação N° 993 (26), que resultou na incorporação do brigatinibe, determinou-se também que fosse realizado um estudo de exclusão do tratamento com crizotinibe para posterior avaliação pelo Comitê de Medicamentos. A exclusão do tratamento com crizotinibe é o objeto do presente relatório. Solicitou-se essa avaliação porque se observou que o tratamento com crizotinibe foi sistematicamente considerado menos efetivo do que os tratamentos com inibidores de segunda e terceira gerações. Uma vez que, com a incorporação do brigatinibe, ambos estariam em primeira linha, entendeu-se que um aprofundamento da análise de efetividade do crizotinibe, com foco em uma possível exclusão, contribuiria para melhorar a racionalidade do tratamento em primeira linha para câncer de pulmão com translocação ALK.

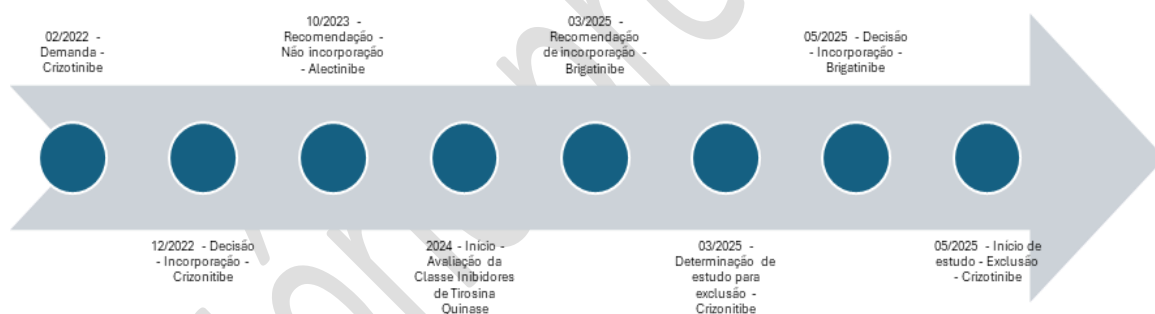


Figura 1. Linha do tempo contendo as propostas e marcos importantes do processo de avaliação de tecnologias com terapia alvo inibidores de Tirosina Quinase para CPNPC ALK+.

7 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

7.1 Busca na literatura e seleção dos estudos

Ainda que o foco desse relatório seja a exclusão do crizotinibe optou-se por manter e atualizar a revisão da literatura apresentada no relatório n° 993 uma vez que abrangeu todos os estudos relevantes com o crizotinibe.

Pergunta norteadora: Inibidores da tirosina quinase (alectinibe, brigatinibe, lorlatinibe) como terapia de primeira linha são mais eficazes e seguros comparados ao crizotinibe, para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com translocação em ALK (ALK+), sem tratamento prévio para a doença em estágio localmente avançado ou metastático?

Quadro 3. Pergunta PICOS (acrônimo para P:população/pacientes; I:intervenção; C:controle/comparador; O:desfecho/outcome, S:desenhos de estudo/study design).

População	Adultos com câncer de pulmão não pequenas células, localmente avançado ou metastático com translocação em ALK não tratados anteriormente.
Intervenção	Inibidores da tirosina quinase (ITQ) em primeira linha de tratamento.
Comparador	Inibidores da tirosina quinase de primeira geração (crizotinibe) em primeira linha de tratamento.
Desfechos	Eficácia: Sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta global. Segurança: Eventos adversos (EA) moderados (grau ≥ 3), EA graves
Desenhos de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

População

A população alvo foi constituída por adultos com câncer de pulmão não pequenas células, localmente avançado ou metastático com translocação em ALK sem tratamento prévio para a neoplasia metastática. A doença avançada refere-se àquela que não é passível de tratamento radical com intenção curativa, sendo assim indicadas apenas terapias paliativas. A doença avançada corresponde à indicação aprovada pela Anvisa para os medicamentos inibidores de tirosina quinase avaliados em ensaios clínicos randomizados.

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC são os inibidores da tirosina quinase em primeira linha de tratamento, de segunda ou terceira geração com registro vigente na Anvisa ou já submetidos para análise.

Quadro 4. Inibidores da tirosina quinase (ITQ).

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE		
Geração ITQ	Medicamento	Posologia
Primeira geração	Crizotinibe	250 mg duas vezes ao dia
Segunda geração	Alectinibe	300 mg duas vezes ao dia
	Brigatinibe	600 mg duas vezes ao dia 180 mg uma vez ao dia
Terceira geração	Lorlatinibe	100 mg uma vez ao dia

Comparador

Como comparador foi considerado o ITQ de primeira geração, crizotinibe.

Desfechos

Desfechos para avaliação de eficácia:

Sobrevida global (SG), mensurado como tempo desde a randomização até a ocorrência de morte por qualquer causa.

Sobrevida livre de progressão (SLP), mensurado como tempo desde a randomização até a progressão da doença ou óbito por qualquer causa.

Taxa de resposta global (TRG), mensurada pela combinação de respostas completas e parciais pelos critérios de RECIST 1.1, pela avaliação de comitê independente (ou pelos investigadores, na ausência deste).

Desfechos para avaliação de segurança:

Eventos adversos (EA) moderados (grau ≥ 3), Eventos adversos (EA) graves.

Tipos de estudo

Foram elegíveis revisões sistemáticas com ou sem meta-análise de ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos randomizados.

Os autores do presente relatório consideraram o mesmo processo de busca e seleção apresentado no recente Relatório de Recomendação N° 993 (26), que avalia a classe de inibidores da tirosina quinase.

7.2 Busca na literatura e seleção dos estudos atualizada

Em 05 de maio de 2025 foram conduzidas buscas nas bases de dados The Cochrane Library, MEDLINE (via PubMed), Embase (Elsevier) e Web of Science. Adicionalmente foram conduzidas buscas manuais em referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

Descritores, palavras-chave e termos Decs e MeSH foram utilizados na construção das estratégias de buscas e são apresentadas no Apêndice 1. Foi utilizado filtro de data (15/12/2023 a 05/05/2025) para recuperar estudos publicados após a busca realizada no Relatório de Recomendação N° 993 da Conitec (26).

Critérios de elegibilidade: Estudos que atendessem à estratégia PICOS (Quadro 3).

A seleção dos estudos foi conduzida por dois revisores, com discordâncias resolvidas por um terceiro revisor. Títulos e resumos foram analisados com o auxílio dos softwares EndNote e Rayyan (27-28). Estudos que não se enquadrassem em qualquer um dos componentes do acrônimo PICOS foram considerados inelegíveis. Artigos duplicados ou que relatavam dados duplicados e outros tipos de publicações (editorial, artigo de opinião, protocolo, informes regulatórios) também foram excluídos. O fluxograma PRISMA (29) do processo de seleção é apresentado na Figura 2.

7.3 Resultados da busca

Ao final foram incluídos três estudos, Camidge *et al.*, 2021 (30); Zhou *et al.*, 2024 (31) e Solomon *et al.*, 2024 (32); que apresentaram resultados da extensão dos ensaios clínicos randomizados ALTA-1L, ALESIA e CROWN. A lista dos estudos excluídos e os motivos de exclusão são apresentados no Apêndice 2.

7.4 Descrição dos novos estudos selecionados na atualização

Camidge *et al.*, 2021 (30) apresentaram os dados finais de eficácia e segurança do ALTA-1L após 40 meses de acompanhamento. Nesse ECR de fase 3, pacientes adultos com CPNPC ALK-positivo localmente avançado ou metastático, que não receberam terapia direcionada a ALK, foram randomizados para receber brigatinibe ou crizotinibe.

Zhou *et al.*, 2024 (31) apresentaram dados atualizados do acompanhamento de cinco anos do estudo ALESIA, onde pacientes asiáticos adultos com CPNPC avançado ALK-positivo, não tratados previamente, foram randomizados para receber alectinibe ou crizotinibe.

Solomon *et al.*, 2024 (32) apresentaram a análise *post hoc* conduzida após 5 anos de acompanhamento do estudo CROWN, um ECR de fase 3, aberto, que compara lorlatinibe versus crizotinibe em pacientes com CPNPC avançado, ALK-positivo, não tratado previamente.

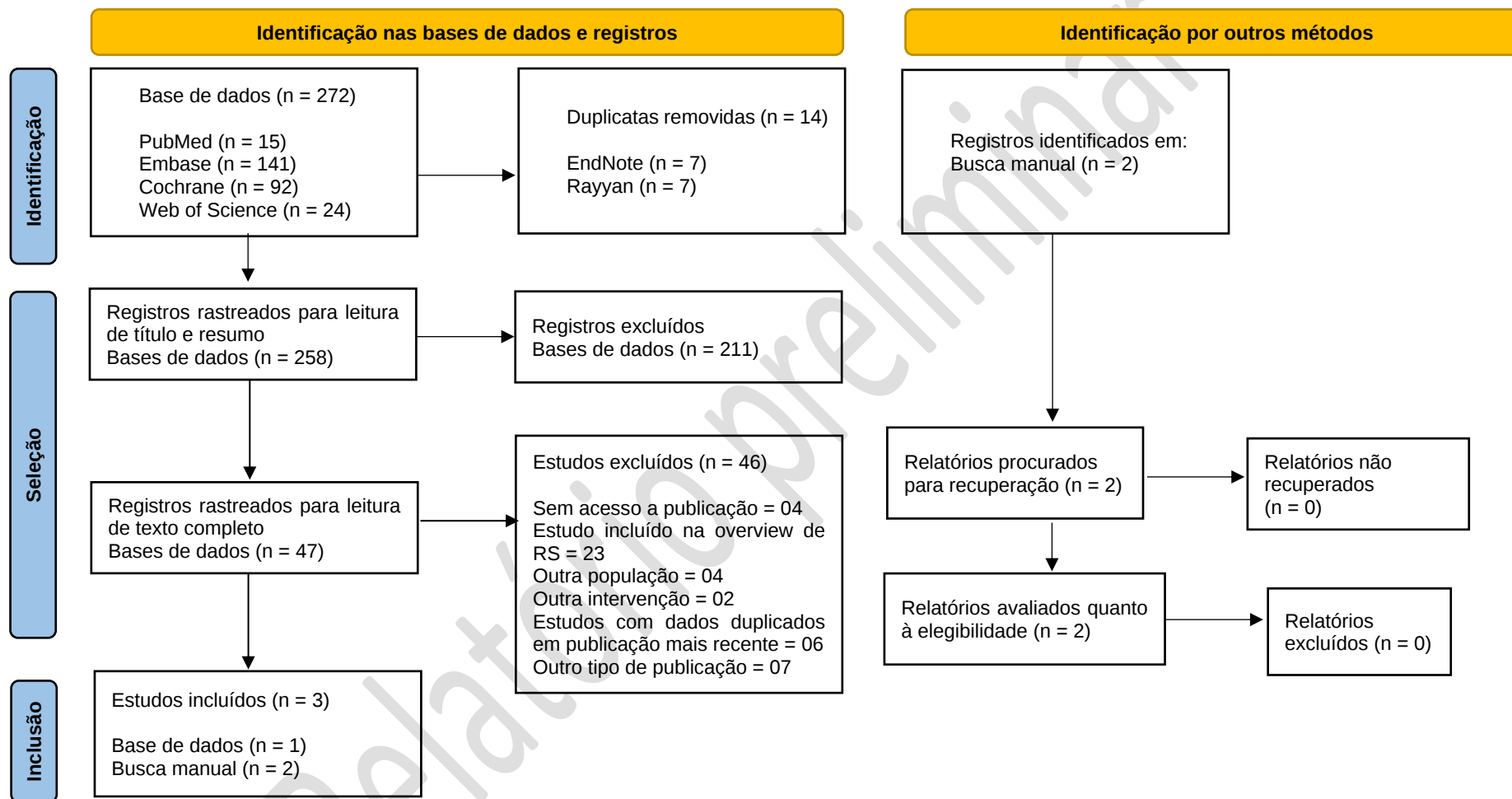


Figura 2. Fluxograma para identificação dos registros incluídos no estudo.

7.5 Síntese dos resultados

São apresentados a seguir os resultados publicados no recente Relatório de Recomendação N° 993 (26), que avaliou a classe de inibidores da tirosina quinase, e incluiu sete revisões sistemáticas avaliadas no overview de revisões. Adicionalmente, os resultados por desfecho dos três estudos incluídos na busca atualizada, Camigde *et al.*, 2021(30); Zhou *et al.*, 2024 (31) e Solomon *et al.*, 2024 (32). Os quadros 5 e 6 sintetizam os desfechos de eficácia e segurança das revisões sistemáticas e dos ECRs atualizados, respectivamente.

Sobrevida global

Para a primeira linha de tratamento, foram consideradas as revisões sistemáticas de melhor qualidade metodológica, Cameron *et al.*, 2022 (33) e Zhao *et al.*, 2024 (34). Os resultados mais robustos e com significância estatística foram relativos à comparação alectinibe versus crizotinibe apresentando aumento na SG. Além disso, a revisão de Jiang *et al.*, 2022 (35) revelou melhor desempenho dos inibidores de ALK de 2ª e 3ª geração sobre o crizotinibe.

Zhou *et al.*, 2024 (31) mostraram que apesar dos dados de SG permanecem imaturos no ECR ALESIA, por não ter alcançado o número suficiente de eventos (óbitos) ocorridos até maio/2022, um aumento na duração da sobrevida foi observado no braço alectinibe versus o braço crizotinibe na população ITT (HR estratificado = 0,60, IC 95%: 0,37-0,99); a SG mediana não foi alcançada no braço alectinibe (IC 95%: NE–NE) e no braço crizotinibe (IC 95%: 45,5–NE). A taxa de SG em 5 anos foi de 66,4% (IC 95%: 57,9-74,9) com alectinibe versus 56,1% (IC 95%: 43,0-69,1) com crizotinibe.

Camidge *et al.*, 2021 (30) apresentaram os dados finais de eficácia do ECR ALTA-1L, mostrando que a SG foi semelhante nos dois braços (HR = 0,81; IC 95% 0,53-1,22; p= 0,331), embora o *crossover* para brigatinibe possa ter influenciado esses resultados. Análises ajustadas sugeriram que o tratamento com brigatinibe teria sido associado a uma melhor SG (HR = 0,54; IC 95% 0,31-0,92; p= 0,023) se o *crossover* não tivesse sido permitido.

Solomon *et al.*, 2024 (32) declaram que o número necessário de eventos de SG para a segunda análise interina não foi atingido. O acompanhamento está em andamento e os resultados serão relatados futuramente.

Sobrevida livre de progressão

Nos estudos de primeira linha de tratamento foi observado desempenho favorável do brigatinibe comparado ao crizotinibe, de forma estatisticamente significativa, em todas as revisões avaliadas. Contudo, além desta comparação, ao considerar os resultados apresentados pelas revisões de maior qualidade metodológica, foi revelado maior benefício do alectinibe comparado ao crizotinibe com redução no risco de

progressão da doença nas revisões de Cameron *et al.*, 2022 (33) e Zhao *et al.*, 2024 (34). Tais revisões também revelaram significativa vantagem do lorlatinibe comparado ao crizotinibe. Ademais, a revisão de Jiang *et al.*, 2022 (35) revelou melhor desempenho dos inibidores de ALK de 2ª e 3ª geração sobre o crizotinibe.

Após pelo menos 5 anos de acompanhamento do estudo ALESIA (Zhou 2024), a SLP mediana foi prolongada com alectinibe (41,6 meses) versus crizotinibe (11,1 meses). Esses dados corroboram o benefício clínico do alectinibe em pacientes com CPNPC avançado ALK-positivo.

Os resultados do estudo ALTA-1L (Camidge 2021) mostraram que pacientes tratados com brigatinibe apresentaram SLP superior aos tratados com crizotinibe, com redução de 52% no risco de progressão ou morte (HR = 0,48; IC 95% 0,35-0,66; $p < 0,0001$). As respostas foram mais duradouras com brigatinibe (mediana = 33,2 meses) em comparação ao crizotinibe (mediana = 13,8 meses).

Com um acompanhamento mediano de 60,2 meses para lorlatinibe e 55,1 meses para crizotinibe, foi verificado no estudo CROWN (Solomon 2024) que a mediana para SLP não foi atingida com o lorlatinibe e foi de 9,1 meses com o crizotinibe (HR= 0,19; IC 95% 0,13-0,27). A SLP de 5 anos foi de 60% com lorlatinibe e 8% com crizotinibe. O tempo médio para progressão intracraniana com lorlatinibe não foi atingido, enquanto para o crizotinibe foi de 16,4 meses (HR = 0,06; IC 95% 0,03-0,12). O número necessário de eventos de SG para a segunda análise interina não foi atingido. O acompanhamento está em andamento e os resultados serão relatados futuramente.

Taxa de resposta global

Para este desfecho na primeira linha de tratamento, os dados das revisões (33-39) e da metanálise em rede demonstram que os ALK-ITQs têm uma taxa de resposta global superior à quimioterapia, com variações na eficácia entre os diferentes medicamentos, destacando o alectinibe e o lorlatinibe como os mais eficazes quando comparados com o crizotinibe. A revisão sistemática de Zhao *et al.*, 2024 (34) avaliou a TRG por meio de uma *network* meta-análise (NMA) bayesiana. Para TRG sistêmica de tratamentos de primeira linha em comparação com o crizotinibe, o tratamento que mostrou o melhor desempenho foi alectinibe em dose baixa [OR: 3,03; IC 95%: 1,21-8,17], seguido do lorlatinibe [OR: 2,41; IC 95%: 1,46-4,01].

Dados atualizados de Camidge *et al.*, 2021 (30) e Solomon *et al.*, 2024 (32) apontam melhor desempenho do brigatinibe e lorlatinibe comparados ao crizotinibe para TRG (Quadro 6). As respostas foram mais duradouras com brigatinibe, mediana de 33,2 meses (22,1 meses – não atingida) comparadas a 13,8 meses (10,4-22,1 meses) com crizotinibe.

Eventos adversos graves

Os resultados referentes a primeira linha de tratamento indicam que os ALK de 2ª e 3ª geração não apresentaram diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de EA graves quando comparados com

o crizotinibe. A evidência não foi consistente dada a imprecisão dos dados em função da grande amplitude dos intervalos de confiança.

Os dados atualizados do estudo ALESIA (Zhou 2024) sugerem que o alectinibe apresentou um perfil de segurança favorável, com menos EAs graves (48,0% vs. 54,8%) e menos eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento (4,8% vs. 11,3%). Os EAs mais comuns foram aumento da bilirrubina sanguínea, aumento da creatina fosfoquinase sanguínea e anemia. Três EAs fatais ocorreram no braço alectinibe, considerados não relacionados ao tratamento.

Na análise final do estudo ALTA-1L (Camidge 2021) os EA graus 3 a 5 ocorreram em 78% dos pacientes tratados com brigatinibe e 64% dos tratados com crizotinibe. A redução da dose por EAs foi de 44% e 25% em pacientes nos braços brigatinibe e crizotinibe, respectivamente. O tratamento foi interrompido em 72% versus 47% e descontinuado em 13% versus 9% dos pacientes com brigatinibe e crizotinibe, respectivamente. Doença pulmonar intersticial ou pneumonite ocorreu em 6% dos pacientes com brigatinibe e 2% com crizotinibe.

No acompanhamento de cinco anos do estudo CROWN (Solomon 2024), 33% dos pacientes tratados com lorlatinibe e 25% com crizotinibe tiveram redução de dose. EAs de grau 3-4 ocorreram em 77% dos pacientes tratados com lorlatinibe e 57% dos tratados com crizotinibe, principalmente devido à hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, ganho de peso e hipertensão. Com lorlatinibe, 62% dos pacientes tiveram descontinuação temporária e 11% descontinuação permanente. Com crizotinibe, esses números foram 48% e 11%, respectivamente. Aos 5 anos, EAs cardiovasculares ocorreram em 28% dos pacientes em ambos os grupos. EAs do sistema nervoso central ocorreram em 42% dos pacientes com lorlatinibe, sendo a maioria de gravidade grau 1-2.

Eventos adversos moderados

Embora as revisões referentes a primeira linha de tratamento variem nos resultados sobre EA moderados, a evidência sugere que alectinibe apresenta um perfil de segurança mais favorável comparado ao crizotinibe, com menor risco de eventos adversos moderados, destacando-se como uma opção preferível entre os ALK-ITQs avaliados.

Quadro 5. Resultados das revisões sistemáticas, por comparação, dos estudos incluídos (26).

DESFECHO: SOBREVIDA GLOBAL					
Intervenção	Comparador	Resultado HR (IC 95%)	MA	RS incluída	Estudo individual
Alectinibe	Crizotinibe	0,62 (0,45-0,85)	Sim	Cameron <i>et al.</i> , 2022	
		0,28 (0,12-0,68)	Não	Jiang <i>et al.</i> , 2022	Zhou 2019 (ALESIA 2019)
		0,80 (0,35-1,82)	Não	Jiang <i>et al.</i> , 2022	Hida 2017 (J ALEX 2017)
		0,58 (0,41-0,83)	Sim	Tan <i>et al.</i> , 2023	
		0,66 (0,47- 0,92)	Sim	Zeng <i>et al.</i> , 2022	

		0,67 (0,46-0,98)	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	
Brigatinibe	Crizotinibe	0,92 (0,59-1,43)	Sim	Cameron <i>et al.</i> , 2022	
		0,80 (0,53-1,22)	Não	Jiang <i>et al.</i> , 2022	Camidge 2021
		0,50 (0,28-0,87)	Sim	Yu <i>et al.</i> , 2022	
		0,81 (0,53-1,22)	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	
Lorlatinibe	Crizotinibe	0,72 (0,41-1,26)	Sim	Cameron <i>et al.</i> , 2022	
		0,81 (0,56-1,19)	Não	Jiang <i>et al.</i> , 2022	
		0,72 (0,41-1,26)	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	
		0,72 (0,41-1,26)	Sim	Tan <i>et al.</i> , 2023	
Inibidores ALK (2ª/3ª geração)	Inibidores ALK (1ª geração)	0,53 (0,39 – 0,72)	Sim	Jiang <i>et al.</i> , 2022	
DESFECHO: SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE PROGRESSÃO					
Intervenção	Comparador	Resultado HR (IC 95%)	MA	RS incluída	Estudo individual
Alectinibe	Crizotinibe	0,40 (0,32-0,49)	Sim	Cameron <i>et al.</i> , 2022	
		0,22 (0,13-0,37)	Não	Jiang <i>et al.</i> , 2022	Zhou 2019 (ALESIA 2019)
		0,34 (0,17-0,68)	Não	Jiang <i>et al.</i> , 2022	Hida 2017 (J ALEX 2017)
		0,43 (0,33-0,55)	Sim	Tan <i>et al.</i> , 2023	
		ALE-H 0,40 (0,28-0,57)	Sim	Wu <i>et al.</i> , 2021	
		ALE-L 0,37 (0,26-0,53)	Sim	Wu <i>et al.</i> , 2021	
		0,39 (0,30-0,49)	Sim	Wu <i>et al.</i> , 2021	(Resultado da NMA)
		0,35 (0,25, 0,49)	Sim	Zeng <i>et al.</i> , 2022	
		0,43 (0,32-0,58)	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	
Brigatinibe	Crizotinibe	0,49 (0,33-0,73)	Sim	Cameron <i>et al.</i> , 2022	
		0,48 (0,35-0,66)	Não	Jiang <i>et al.</i> , 2022	Camidge 2021
		0,50 (0,35-0,72)	Sim	Tan <i>et al.</i> , 2023	
		0,38 (0,22-0,66)	Sim	Wu <i>et al.</i> , 2021	
		0,48 (0,35-0,66)	Sim	Yu <i>et al.</i> , 2022	
		0,48 (0,35-0,66)	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	
Lorlatinibe	Crizotinibe	0,28 (0,19-0,41)	Sim	Cameron <i>et al.</i> , 2022	
		0,28 (0,19-0,41)	Não	Jiang <i>et al.</i> , 2022	Shaw 2020
		0,27 (0,19-0,39)	Sim	Tan <i>et al.</i> , 2023	
		0,27 (0,19-0,39)	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	
Inibidores ALK (2ª/3ª geração)	Inibidores ALK (1ª geração)	0,37(0,29-0,47)	Sim	Jiang <i>et al.</i> , 2022	
DESFECHO: SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE PROGRESSÃO DE METÁSTASES CEREBRAIS					
Intervenção	Comparador	Resultado HR (IC 95%)	MA	RS incluída	Estudo individual
Alectinibe	Crizotinibe	0,12 (0,05-0,28)	Não	Jiang <i>et al.</i> , 2022	Zhou 2019 (ALESIA 2019)
		0,38 (0,23-0,58)	Não	Jiang <i>et al.</i> , 2022	Hida 2017 (J ALEX 2017)
		0,37 (0,23-0,59)	Sim	Tan <i>et al.</i> , 2023	
		0,17 (0,11, 0,24)	Sim	Zeng <i>et al.</i> , 2022	
		0,14 (0,06-0,33)*	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	
		0,18 (0,09-0,36)**	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	
Brigatinibe	Crizotinibe	0,25 (0,14-0,46)	Sim	Jiang <i>et al.</i> , 2022	
		0,25 (0,14-0,46)	Sim	Yu <i>et al.</i> , 2022	
		0,78 (0,41-1,48)*	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	
		0,31 (0,17-0,56)**	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	
Lorlatinibe	Crizotinibe	0,21 (0,10-0,44)	Sim	Tan <i>et al.</i> , 2023	
		0,02 (0,00-0,16)*	Sim	Yu <i>et al.</i> , 2022	
		0,10 (0,04-0,27)**	Sim	Yu <i>et al.</i> , 2022	
DESFECHO: TAXA DE RESPOSTA GLOBAL					
Intervenção	Comparador	Resultado OR (IC 95%)	MA	RS incluída	Estudo individual
Alectinibe	Crizotinibe	1,93 (1,20-3,12)	Sim	Tan <i>et al.</i> , 2023	

		0,87 (0,80-0,94)	Sim	Zeng <i>et al.</i> , 2022	
		1,13 (1,01-1,26) ALE-H	Sim	Wu <i>et al.</i> , 2021	
		1,17 (1,04-1,31) ALE- L	Sim	Wu <i>et al.</i> , 2021	
		1,92 (1,20-3,13) ALE-H	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	
		3,03 (1,21-8,17) ALE-L	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	
Brigatinibe	Crizotinibe	1,04 (0,83-1,32)	Sim	Wu <i>et al.</i> , 2021	
		1,73 (1,04-2,88)	Sim	Yu <i>et al.</i> , 2022	
		1,28 (0,76-2,18)	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	
Lorlatinibe	Crizotinibe	2,42 (1,46-4,04)	Sim	Tan <i>et al.</i> , 2023	
		2,41 (1,46-4,01)	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	
DESFECHO: EVENTOS ADVERSOS GRAVES					
Intervenção	Comparador	Resultado OR (IC 95%)	MA	RS incluída	Estudo individual
Alectinibe	Crizotinibe	0,66 (0,27- 1,62)	Sim	Cameron <i>et al.</i> , 2022	
Brigatinibe	Crizotinibe	0,82 (0,35- 1,93)	Sim	Cameron <i>et al.</i> , 2022	
Lorlatinibe	Crizotinibe	1,43 (0,41-4,96)	Sim	Cameron <i>et al.</i> , 2022	
DESFECHO: EVENTOS ADVERSOS MODERADOS					
Intervenção	Comparador	Resultado OR (IC 95%)	MA	RS incluída	Estudo individual
Alectinibe	Crizotinibe	0,73 (0,62-0,86)	Sim	Cameron <i>et al.</i> , 2022	
		0,60 (0,41-0,87)	Não	Jiang <i>et al.</i> , 2022	Zhou 2019 (ALESIA 2019)
		0,50 (0,35-0,73)	Não	Jiang <i>et al.</i> , 2022	Hida 2017 (J ALEX 2017)
		0,50 (0,36-0,68)	Sim	Tan <i>et al.</i> , 2023	
		1,43 (1,09-1,87)	Sim	Zeng <i>et al.</i> , 2022	
		1,10 (0,72-1,68)	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	
Brigatinibe	Crizotinibe	1,20 (1,01-1,42)	Sim	Cameron <i>et al.</i> , 2022	
		1,19 (0,98-1,43)	Não	Jiang <i>et al.</i> , 2022	Camidge 2021
		1,98 (1,16-3,41)	Sim	Tan <i>et al.</i> , 2023	
		1,99 (1,17-3,41)	Sim	Yu <i>et al.</i> , 2022	
Lorlatinibe	Crizotinibe	1,30 (1,09-1,56)	Sim	Cameron <i>et al.</i> , 2022	
		1,30 (1,07-1,59)	Não	Jiang <i>et al.</i> , 2022	Shaw 2020
		2,93 (1,71-5,11)	Sim	Tan <i>et al.</i> , 2023	
DESFECHO: QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE					
Intervenção	Comparador	Resultado OR (IC 95%)	MA	RS incluída	Estudo individual
Alectinibe	Crizotinibe	1,10 (0,72-1,68)	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	
Brigatinibe	Crizotinibe	0,81 (0,55-1,20)	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	
Lorlatinibe	Crizotinibe	1,09 (0,82-1,44)	Sim	Zhao <i>et al.</i> , 2024	

LEGENDA: SG: sobrevida global, SLP: sobrevida livre de progressão; SLP-MC: sobrevida livre de metástases cerebrais; ALE-L: alectinibe em baixa dose; ALE-H: alectinibe em alta dose. Resultados em negrito apresentam significância estatística; TRG: taxa de resposta global; * sem metástase cerebral na linha de base; ** com metástase na linha de base; EA: eventos adversos.

Quadro 6. Resultados das atualizações os ensaios clínicos randomizados, por comparação e por desfechos.

DESFECHO: SOBREVIDA GLOBAL			
Intervenção	Comparador	Resultado HR (IC 95%)	Estudo
Alectinibe	Crizotinibe	0,60 (0,37-0,99)	Zhou <i>et al.</i> , 2024
Brigatinibe	Crizotinibe	0,81 (0,53-1,22)	Camidge <i>et al.</i> , 2021
DESFECHO: SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO			
Intervenção	Comparador	Resultado HR (IC 95%)	Estudo

Alectinibe	Crizotinibe	0,33 (0,23-0,49)	Zhou <i>et al.</i> , 2024
Brigatinibe	Crizotinibe	0,48 (0,35-0,66)	Camidge <i>et al.</i> , 2021
Lorlatinibe	Crizotinibe	0,19 (0,13-0,27)	Solomon <i>et al.</i> , 2024
DESFECHO: SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO DE METÁSTASES CEREBRAIS			
Intervenção	Comparador	Resultado HR (IC 95%)	Estudo
Alectinibe	Crizotinibe	0,16 (0,08-0,32)	Zhou <i>et al.</i> , 2024
Brigatinibe	Crizotinibe	0,44 (0,30-0,65)	Camidge <i>et al.</i> , 2021
Lorlatinibe	Crizotinibe	0,06 (0,03-0,12)	Solomon <i>et al.</i> , 2024
DESFECHO: TAXA DE RESPOSTA GLOBAL			
Intervenção	Comparador	Resultado HR (IC 95%)	Estudo
Alectinibe	Crizotinibe	0,33 (0,22-0,50)	Zhou <i>et al.</i> , 2024
Brigatinibe	Crizotinibe	1,74 (1,04-2,91)	Camidge <i>et al.</i> , 2021
Lorlatinibe	Crizotinibe	2,43 (1,43-4,43)	Solomon <i>et al.</i> , 2024

7.6 Avaliação da qualidade metodológica e da certeza da evidência

A avaliação do risco de viés dos ECR baseada na aplicação do instrumento RoB-2 foi apresentada pelos autores no relatório de avaliação da classe (26). Considerando que os estudos incluídos durante a atualização das buscas nas bases bibliográficas, trazem os mesmos ECR pivotais; os resultados da avaliação de risco de viés mantêm sua validade e completude. Os ECR foram classificados com baixo risco de viés ou alguma incerteza para os desfechos de eficácia na maioria dos ECR (com exceção do desfecho SLP para metástases cerebrais avaliada por investigador não cego e TRG, onde o risco foi alto) e alto risco de viés para os desfechos de segurança.

A descrição detalhada da avaliação do risco de viés dos ECR está disponibilizada no Relatório de Recomendação N° 993 da Conitec (26).

O grau de confiança nas evidências para os ITQs de primeira linha de tratamento também foi avaliado no relatório de avaliação da classe, elaborado pelos autores (26). De forma resumida o Quadro 7 apresenta a qualidade da evidência por desfechos e intervenções comparadas para a primeira linha de tratamento.

A descrição detalhada da avaliação da qualidade da evidência está disponibilizada no Relatório de Recomendação N° 993 da Conitec (26).

Quadro 7. Qualidade da evidência por desfechos e intervenções comparadas para primeira linha de tratamento.

EFICÁCIA				
SG				
Alectinibe vs Crizotinibe	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Lorlatinibe vs Crizotinibe	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa

SLP				
Alectinibe vs Crizotinibe	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Lorlatinibe vs Crizotinibe	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
TRG				
Alectinibe (alta dose) vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Alectinibe (baixa dose) vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Lorlatinibe vs Crizotinibe	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
SEGURANÇA				
EA graves				
Alectinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Lorlatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
EA moderados				
Alectinibe vs Crizotinibe	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Brigatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Lorlatinibe vs Crizotinibe	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa

Fonte: Relatório de Recomendação N° 993 da Conitec (26).

7.7 Diretrizes Clínicas internacionais

Segundo as diretrizes da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), o tratamento de primeira linha para CPNPC com rearranjo ALK evoluiu do uso de crizotinibe, que inicialmente demonstrou melhores desfechos para sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e qualidade de vida em relação à quimioterapia baseada em platina, para o uso preferencial de inibidores de tirosina quinase (ITQ) de segunda e terceira geração, como alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe, devido à sua superioridade em eficácia sistêmica e intracraniana comprovada em ensaios clínicos de fase III. Esses ITQs de nova geração são agora considerados padrão-ouro para o tratamento inicial desses pacientes, proporcionando melhores resultados e perfis de toxicidade manejáveis em comparação ao crizotinibe (40).

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) indicam que o tratamento de pacientes em primeira linha do CPNPC ALK-positivo deve considerar fatores como presença de metástases cerebrais, perfil de toxicidade, preferências do paciente e disponibilidade local. As atuais recomendações são voltadas para o uso de inibidores de segunda e terceira geração, como alectinibe, brigatinibe, ensartinibe e lorlatinibe, por sua eficácia superior em relação ao crizotinibe e à quimioterapia. Alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe são considerados opções preferenciais de primeira linha, com lorlatinibe apresentando melhores resultados em sobrevida livre de progressão e controle de metástases cerebrais (41).

8 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Avaliação econômica

No Relatório de Recomendação N° 993 da Conitec (26), durante apreciação da consulta pública, todos os fabricantes que possuíam produtos avaliados, propuseram novos preços incorporação dos medicamentos. Tais valores calculados produziram custos mensais que foram utilizados para reavaliar a relação de custo-efetividade das tecnologias entre os comparadores. As reduções de preços produziram uma nova relação entre as alternativas em relação a custo e efetividade incremental, bem como da relação de dominância absoluta e estendida entre as tecnologias. A tabela a seguir resume os custos mensais de tratamento para cada um dos comparadores. No Apêndice 3 do relatório constam duas tabelas (Tabelas 2A e 3A) com as compras federais mensais realizadas do Crizotinibe (200mg e 250mg) de novembro de 2023 a maio de 2025.

Tabela 1. Preços propostos após a consulta pública.

Parâmetro	Custo	Referência
Custo do Crizotinibe mensal	R\$6.492	Relatório 786 CONITEC (23)
Custo do Brigatinibe inicial	R\$ 6.435,71	Proposta da empresa; Bula do medicamento
Custo do Brigatinibe mensal (manutenção)	R\$7.285,71	Proposta da empresa; Bula do medicamento
Custo do Alectinibe mensal	R\$12.640,25	Proposta da empresa; Bula do medicamento
Custo do Lorlatinibe mensal	R\$16.048,80	Proposta da empresa; Bula do medicamento

A tabela a seguir resume a relação de custo-efetividade entre as tecnologias comparadas. Pode-se observar que usar o crizotinibe em primeira linha com outro inibidor ALK1 em segunda linha, é uma alternativa dominada assim como usar o brigatinibe em primeira linha com o lorlatinibe em segunda linha e usar o lorlatinibe em primeira linha com a quimioterapia em segunda linha. Ser uma alternativa dominada significa que ela é mais cara e menos efetiva que uma alternativa da comparação. O que significa que ao investir nessas alternativas pagar-se-ia mais por menos anos de vida com qualidade do que as alternativas disponíveis.

Restam assim as alternativas não dominadas, ou seja, que são mais caras, porém mais efetivas do que alguma outra disponível para investimento na comparação. Nesse cenário é importante observar o parâmetro

da eficiência do investimento. Para tal, o Sistema Único de Saúde formulou um parâmetro do que considera um investimento eficiente em termos quantidade de recurso por ano de vida ajustada por qualidade. Foi estipulado um preço máximo que o SUS está disposto a pagar para que considere que o investimento naquela alternativa seja considerado eficiente. Ou seja, para que o aumento de um ano com qualidade na expectativa de vida da população, seja produzido com um montante de recursos de acordo com o que o Brasil investiu para produzir os seus avanços em saúde no passado. Essa abordagem considera o custo oportunidade dos investimentos a fim de garantir uma equidade no Sistema de Saúde, já que o benefício medido para todas as doenças é homogêneo (anos de vida ajustados por qualidade) e a disposição a pagar por cada unidade dele também (40.000 a 120.000 reais a depender das exceções pactuadas em relação ao limiar). No caso de doenças graves foi aberta uma exceção, onde a disposição a pagar seria até 3 vezes o valor pactuado como padrão, constituindo um valor de R\$120.000/QALY. Observando as alternativas abaixo, apenas uma alternativa se mostrou um investimento incremental eficiente em relação ao crizotinibe em primeira linha e a quimioterapia em segunda linha, que é o uso do Brigatinibe em primeira linha e de quimioterapia em segunda linha.

Tabela 2. Resultado da análise de custo-efetividade com os preços propostos após a consulta pública.

Estratégia	Custo	Custo Incr	Efetividade	Efet. Incr.	ICER (R\$/QALY)
Crizotinibe + Quimioterapia	349.943,52		2,63		
Brigatinibe + Quimioterapia	393.354,97	43.411,45	3,00	0,37	117.073,70
Crizotinibe + Inibidor de ALK	480.796,14	87.441,17	2,96	-0,04	DOMINADO
Alectinibe + Quimioterapia	637.156,31	243.801,34	3,55	0,55	446.063,77
Brigatinibe + Lorlatinibe	684.310,96	47.154,65	3,23	-0,32	DOMINADO
Lorlatinibe + Quimioterapia	801.429,67	164.273,36	3,42	-0,13	DOMINADO
Alectinibe + Lorlatinibe	937.602,07	300.445,76	3,77	0,22	1.383.742,31

De ambos os tratamentos de primeira linha, o brigatinibe possui uma efetividade maior de 3 QALYs em relação a 2,63 QALYs do crizotinibe. Somado a isso, o investimento necessário para conseguir cada unidade de QALY a mais com o brigatinibe está dentro do que o SUS considera aceitável. Por esse motivo, uma efetividade maior e um custo incremental aceitável, a recomendação do relatório anterior da Conitec foi pelo uso do brigatinibe em primeira linha. Pacientes portadores da doença, tendem a ter melhor prognóstico de sobrevida, e qualidade de vida usando o brigatinibe como tratamento ao invés do crizotinibe.

Como todo estudo de simulação é dotado de incertezas, uma análise de sensibilidade também foi realizada com os parâmetros do modelo. A análise de sensibilidade probabilística avalia a incerteza paramétrica do cálculo e através de múltiplas simulações variando os parâmetros segundo distribuições de valores para cada um deles, é possível construir um espectro de resultado de 1.000 simulações de Monte Carlo e observar como essas se comportam em relação ao limiar de custo-efetividade. O gráfico abaixo revela que o resultado

de todas essas simulações é cortado pelo limiar de custo-efetividade onde uma parcela delas se situa acima, e outra abaixo do limiar de custo-efetividade.

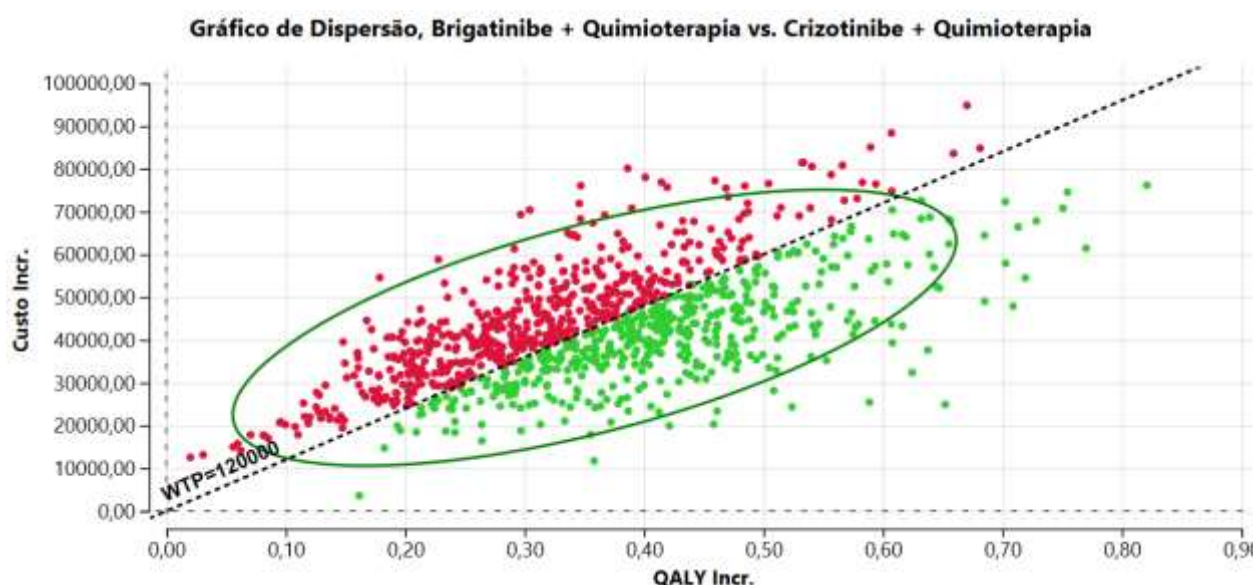


Figura 3. Gráfico de dispersão do brigatinibe vs o crizotinibe em primeira linha após os preços propostos da consulta pública.

Em 99,4% das simulações, o brigatinibe é mais caro e mais efetivo do que o crizotinibe. Onde em 44,9% ele fica abaixo do limiar de R\$120.000/QALY e em 54,5% ele fica acima desse limiar. Em 0,4% das simulações o brigatinibe tem um custo menor e uma efetividade maior e em 0,2% seu custo é maior com uma efetividade menor. Para que o brigatinibe tenha 0% das suas simulações acima do limiar de 120.000/QALY o seu custo mensal de manutenção deve ser reduzido para em torno de R\$6.000 ou menos. Com esse valor observamos 7,2% das simulações com um custo menor e uma efetividade maior (dominante), 92,5% com um custo e uma efetividade superior ao crizotinibe, mas todas abaixo do limiar de R\$120.000/QALY e 0,3% (apenas 3 simulações) com um custo menor e uma efetividade menor. Essa distribuição de resultados pode ser observada na tabela a seguir:

Tabela 3. Resultados da análise probabilística com o custo mensal de manutenção do brigatinibe a R\$ 6.000.

Custo Incr.	QALY Incr.	Frequência	ICER	Proporção
CI<0	EI>0	Superior	72	0,072
CI>0	EI>0	ICER<120000	925	0,925
CI<0	EI<0	ICER>120000	3	0,003
CI>0	EI>0	ICER>120000	0	0
CI<0	EI<0	ICER<120000	0	0
CI>0	EI<0	Inferior	0	0
CI=0	EI=0	0/0	0	0

Os resultados dessas 1.000 simulações de Monte Carlo com o custo mensal de manutenção do Brigatinibe a R\$6.000,00 estão colocados no Apêndice 3 – Tabela 1.

Nesse cenário, o ICER da análise determinística fica em torno de R\$33.549,31/QALY como mostra a tabela a seguir:

Tabela 4. Resultados da análise determinística com o custo mensal de manutenção do brigatinibe a R\$ 6.000.

Estratégia	Custo	Custo Incr.	Efetividade	Efet. Incr.	ICER
Crizotinibe + Quimioterapia	349.943,52		2,63		
Brigatinibe + Quimioterapia	362.383,75	12.440,23	3,00	0,37	33.549,31

9 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Quadro 8 - Recomendações de Agências internacionais de ATS.

Agência de ATS	Recomendação
CDA, Canadá https://www.cda-amc.ca/ (42)	Recomendado Avaliado em 2015 A Agência recomenda financiamento do crizotinibe como medicamento de primeira linha para tratamento de pacientes com câncer de pulmão avançado não pequenas células ALK positivo com escala de status de desempenho de ECOG ≤ 2 condicionado a melhoria de desempenho da relação custo-efetividade para nível aceitável. [acesso em 13/05/2025]
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk (43)	Recomendado Avaliado em 2016 O crizotinibe é recomendado como uma opção de tratamento para pacientes adultos não-tratados com câncer de pulmão não pequenas células ALK positivos não-tratados. [acesso em 06/05/2025]
PBS, Austrália http://www.pbs.gov.au/pbs/home (44-45)	Recomendado O crizotinibe é recomendado no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células metastático/avançado (estágio IIIB ou IV) ALK+. [acesso em 14/05/2025]
SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home (46)	Recomendado Avaliado em 2016 O comitê aprovou uso do crizotinibe como primeira linha de tratamento em adultos com adultos com câncer de pulmão não pequenas células ALK+ avançado após entender que o critério para melhora substancial na qualidade de vida foi atendido. [acesso em 14/05/2025]
HAS, França https://www.has-sante.fr/ (47)	Avaliado em 2017 O crizotinibe apresenta um ganho na sobrevivência livre de progressão, todavia oferece um pequeno valor clínico agregado para o tratamento de primeira linha do CPNPC ALK+ em estágio avançado comparado com a quimioterapia à base de platina. A agência avaliou ser difícil de avaliar se os benefícios do estudo são transponíveis para as condições cotidianas devido a diferença dos esquemas de tratamento entre os dois grupos. [acesso em 13/05/2025]

CDA – Canadian Drugs Agency; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: The French National Authority for Health (Haute Autorité de Santé)

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências apresentadas para primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de pulmão avançado não pequenas células ALK+ sugerem melhor desempenho dos inibidores de ALK de 2ª e 3ª gerações (alectinibe, brigatinibe, lorlatinibe) comparados com o crizotinibe para os desfechos de sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta global (TRG), enquanto não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas em relação aos EAs graves, sendo que para os EAs moderados, o alectinibe mostrou um melhor perfil de segurança. A qualidade do conjunto de evidências para a primeira linha de tratamento avaliada pelo GRADE foi considerada alta ou moderada para os principais desfechos de eficácia (SG, SLP). Entretanto, evidência baixa ou muito baixa para os desfechos TRG e SLP de metástases cerebrais, sendo este último de grande relevância clínica. Para os desfechos de segurança (EAs moderados e graves) e qualidade de vida o grau de confiança na evidência foi baixa nos pares comparados, com exceção do alectinibe vs crizotinibe onde foi moderada para EAs moderados.

As principais agências internacionais de ATS (NICE, CDA, PBS, SMC) avaliaram e recomendaram entre 2015 e 2016 o uso do crizotinibe como medicamento de primeira linha para tratamento de pacientes com CPNPC ALK+, em alguns casos condicionado à melhoria de desempenho da relação custo-efetividade para nível aceitável. Em anos seguintes, conforme a chegada de novos medicamentos da classe de inibidores de tirosina quinase ao mercado, alectinibe e brigatinibe (segunda geração) receberam recomendação favorável para a mesma indicação pelo NICE, CDA e PBS; e posteriormente o lorlatinibe (terceira geração) teve recomendação favorável pelo CDA.

A *European Society for Medical Oncology* (ESMO), tem se posicionado em relação ao tratamento de primeira linha para CPNPC ALK+, sinalizando uma evolução desde o uso de crizotinibe - que inicialmente demonstrou melhores resultados de SLP, TRP e qualidade de vida em relação à quimioterapia baseada em platina-, para o uso preferencial de ITQs de 2ª e 3ª geração, como alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe, devido à sua superioridade em eficácia sistêmica e intracraniana. Por outro lado, as atuais recomendações da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) são voltadas para o uso de inibidores de 2ª e 3ª geração, como alectinibe, brigatinibe, ensartinibe e lorlatinibe, por sua eficácia superior em relação ao crizotinibe e à quimioterapia. Alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe são considerados opções preferenciais de primeira linha de tratamento.

Na avaliação econômica, a estratégia Brigatinibe + Quimioterapia foi a alternativa que apresentou menor razão de custo-efetividade incremental (R\$117.073,70 /QALY). Em 44,9% o Brigatinibe + Quimioterapia fica abaixo do limiar de R\$120.000/QALY e em 54,5% ele fica acima desse limiar.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 47/2025 esteve aberta durante o período de 6 a 15 de maio de 2025 e não houve inscrições. Assim, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento.

A participante é filha de paciente de 75 anos com câncer de pulmão não pequenas células, que fez uso do crizotinibe durante seis meses, aos 68 anos. Segundo seu relato, a doença progrediu significativamente nesse período, além de apresentar eventos adversos intensos, como vômitos, enjoo e indisposição. Para acessar o medicamento, foi necessário acionar judicialmente o plano de saúde.

Por orientação médica, foi indicada a troca do tratamento com crizotinibe pelo alectinibe. Em aproximadamente 48h após o início do uso do alectinibe, já foi possível perceber sinais de regressão da doença. Sua mãe recorre ao alectinibe de forma contínua há oito anos. Avaliou a experiência como um sucesso, destacando o controle da doença, o ganho de qualidade de vida e a ausência de eventos adversos. Por fim, concluiu que o crizotinibe não apresentou eficácia no quadro clínico de sua mãe, conforme esperado.

12. DISCUSSÃO DA CONITEC NA RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

A recomendação preliminar favorável à exclusão do tratamento de primeira linha com crizotinibe ocorreu como a última etapa em processo mais amplo de avaliação conjunta da classe terapêutica dos inibidores de tirosina quinase com registro válido no Brasil para tratamento de câncer de pulmão com translocação ALK. Em um contexto dinâmico de inovação tecnológica ficou clara a obsolescência do representante de primeira geração entre as moléculas analisadas, o crizotinibe, cujo tratamento foi associado a menor eficácia que os três representantes de segunda e terceira geração avaliados para tratamento de primeira linha. O Comitê ponderou que, do ponto de vista de racionalização da cobertura terapêutica para a doença, não se poderia manter um tratamento sabidamente menos eficaz, em primeira linha de tratamento, como uma opção viável, na vigência de tratamento mais eficaz. Ainda em reforço à exclusão do crizotinibe, o Comitê considerou a melhor custo-efetividade da estratégia composta por brigatinibe em primeira linha e quimioterapia em segunda linha em detrimento ao esquema terapêutico com crizotinibe em primeira linha e quimioterapia em segunda linha, que estava vigente até então. Dessa forma a ineficiência da estratégia com crizotinibe também foi aspecto preponderante para compor a recomendação preliminar. Por fim, o Comitê considerou que a exclusão do crizotinibe não causaria prejuízo aos pacientes em tratamento corrente com esse medicamento, propondo que se desenhe uma estratégia cuidadosa de transição para evitar problemas na assistência e abastecimento.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário, presentes na 141ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 04 de junho de 2025, recomendaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com parecer favorável à exclusão do crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ou metastático ALK+. A recomendação foi justificada pela melhor evidência de eficácia dos inibidores da tirosina quinase de segunda e terceira geração em relação ao crizotinibe, bem como, uma melhor relação de custo-efetividade com o brigatinibe, recentemente incorporado para a mesma indicação.

Relatório preliminar

14. REFERÊNCIAS

1. Campos MR, Rodrigues JM, Marques AP, Faria LV, Valerio TS, Silva MJS da, *et al.*. Tabagismo, mortalidade, acesso ao diagnóstico e tratamento de câncer de pulmão no Brasil. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2024 Apr 25;58:–. Available from: <https://rsp.fsp.usp.br/artigo/tabagismo-mortalidade-acesso-ao-diagnostico-e-tratamento-de-cancer-de-pulmao-no-brasil/>
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>.
3. INCA. Estimativa 2020| Incidência do Câncer no Brasil. 2019.
4. Maconachie R, Mercer T, Navani N, McVeigh G. Lung cancer: diagnosis and management: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019 Mar 28;l1049.
5. Centers for Disease Control and Prevention. What are the risk factors for lung cancer? Accessed October 2021. https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm
6. Wild C, Weiderpass E, Stewart B, editors. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. World Cancer Reports; 2020.
7. Larsson M, Ljung L, Johansson BBK. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012;21(5):642-9.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS no 957, de 26 de setembro de 2014: aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do câncer de pulmão. Brasil: Secretaria de Atenção à Saúde; 2014. p. 1–28.
9. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019 Aug;94(8):1623–40.
10. Thomas A, Liu SV, Subramaniam DS, Giaccone G. Refining the treatment of NSCLC according to histological and molecular subtypes. *Nature Reviews Clinical Oncology* [Internet]. 2015 Sep 1;12(9):511–26. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2015.90>
11. Shields MD, Marin-Acevedo JA, Pellini B. Immunotherapy for Advanced Non–Small Cell Lung Cancer: A Decade of Progress. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2021;41:e105-e127.
12. Chia PL, John T, Dobrovic A, Mitchell P. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clinical Epidemiology*. 2014 Nov;423.
13. Wainstein AJ, Calabrich A, Melo AC de, Buzaid AC, Katz A, Anjos CA dos, *et al.*. Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. *Brazilian Journal of Oncology*. 2017;13(43):1–15
14. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, *et al.*. Executive summary: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 suppl):7S-37S.
15. Ferreira CGM, Mascarenhas S, Mathias CM de C, Takahashi TK, Baldotto CS da R, Martins Júnior ML, *et al.*. Pulmão não-pequenas células: doença avançada. *ninhoincagovbr* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 16]; Available from: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/11185>

16. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, *et al.*. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 Nov 19;383(21):2018–29.
17. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, *et al.*. Non-small-cell lung cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015 May 21;1:15009.
18. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, *et al.*. NCCN Guidelines Insights: Non–Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016 Mar;14(3):255–64.
19. Singh A, Chen H. Optimal Care for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)–Positive Non–Small Cell Lung Cancer: A Review on the Role and Utility of ALK inhibitors. *Cancer management and research*. 2020;12:6615.
20. Ou S-HI, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC-H, Hughes B, *et al.*. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 1;34(7):661–8.
21. Solomon B, *et al.*. Lorlatinib vs Crizotinib in the First-line Treatment of Patients (pts) with Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Results of the Phase 3 CROWN Study. Presentation ID LBA2. ESMO 2020.
22. Corrales L, Nogueira A, Passiglia F, Listi A, Caglevic C, Giallombardo M, Raez L, Santos E, Rolfo C. Second-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical, Pathological, and Molecular Aspects of Nintedanib. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Feb 28;4:13.
23. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único De Saúde (CONITEC). Relatório de Recomendação Nº 786. Crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221208_relatorio_crizotinibe_cpnpc_786.pdf
24. Página 295 do Diário Oficial da União - Seção 1, número 230, de 08/12/2022 - Imprensa Nacional [Internet]. In.gov.br. 2022 [cited 2025 May 20]. Available from: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=515&pagina=295&data=08/12/2022>
25. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único De Saúde (CONITEC). Relatório de Recomendação Nº 856. Alectinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático cujos tumores expressam rearranjo no gene ALK em pacientes não tratados previamente ou após falha com crizotinibe. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/alectinibe-para-o-tratamento-do-cancer-de-pulmao-de-celulas-nao-pequenas-localmente-avancado-ou-metastatico-cujos-tumores-expressam-rearranjo-no-gene-alk-em-pacientes-nao-tratados-previamente-ou-apos-falha-com-crizotinibe>
26. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único De Saúde (CONITEC). Relatório de Recomendação Nº 993. Inibidores da tirosina quinase para câncer de pulmão não pequenas células com translocação em ALK em estágio localmente avançado ou metastático como 1ª linha de tratamento. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-993-tirosina-quinase-1a-linha>
27. EndNote. Clarivate Analytics. [Internet]. c2025 [citado 08 mai 2025]. Disponível em: <https://endnote.com>
28. Rayyan - AI Powered Tool for Systematic Literature Reviews [Internet]. c2025 [citado 08 mai 2025]. Disponível em: <https://www.rayyan.ai/>

29. PRISMA [Internet]. c2025 [citado 05 mai 2025]. Disponível em: <http://prismastatement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>.
30. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, *et al.*. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor–Naïve Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021 Dec;16(12):2091–108.
31. Zhou C, Lu Y, Kim SW, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, *et al.*. Alectinib Versus Crizotinib in Asian Patients With Treatment-Naïve Advanced ALK-Positive NSCLC: Five-Year Update From the Phase 3 ALESIA Study. *JTO Clinical and Research Reports*. 2024 Sep;5(9):100700.
32. Solomon BJ, Liu G, Felip E, Mok TSK, Soo RA, Mazieres J, *et al.*. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2024 May 31 [cited 2024 Jun 4];JCO2400581. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38819031/>
33. Cameron LB, Hitchen N, Chandran E, Morris T, Manser R, Solomon BJ, *et al.*. Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022 Jan 7;2022(1).
34. Zhao M, Shao T, Shao H, Zhou C, Tang W. Identifying optimal ALK inhibitors in first- and second-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC cancer* [Internet]. 2024 Feb 8 [cited 2024 Jun 16];24(1):186.
35. Jiang J, Zhao C, Zhang F, Liu Z, Zhou K, Ren X, *et al.*. ALK inhibitors in ALK-rearranged non-small cell lung cancer with and without brain metastases: systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2022 Sep 1;12(9):e060782–2.
36. Tan AC, Tan SH, Ang MK, Tan DSW. First-line ALK inhibitors in treatment-naïve advanced ALK rearranged non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Precision Cancer Medicine* [Internet]. 2023 Mar 30 [cited 2024 Jun 16];6(0).
37. Wu KY, Chen H, Tsai YC, Lee TH, Chang HM, Tsai YC, *et al.*. First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for ALK-Positive Lung Cancer in Asian Populations: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Sep 25;10(19):4376–6.
38. Yu Y, Zhu F, Zhang W, Shun Lü. Comparison of Efficacy and Safety of Brigatinib in First-Line Treatments for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Indirect Treatment Comparison. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 May 24;11(11):2963–3.
39. Zeng Q, Zhang X, He S, Zhou Z, Xia L, Zhang W, *et al.*. Crizotinib versus Alectinib for the Treatment of ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chemotherapy*. 2022 Dez 14;67:67–80.
40. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, *et al.*. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2023 Jan;34(4).
41. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Version 3.2025, 01/14/25. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
42. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pan-Canadian Oncology Drug

- Review (pCODR). Xalkori Resubmission for First Line Advanced NSCLC - Details. 2015.
43. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA406]. 2016.
 44. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Crizotinib. 2018. Available in: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-crizotinib-181018.pdf>
 45. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – March 2017 PBAC Meeting - CRIZOTINIB, Capsule 200 mg, Capsule 250 mg, Xalkori®, Pfizer Australia Pty Ltd. 2017. p. 18.
 46. Scottish Medicines Consortium. 2025 [cited 2025 May 20]. crizotinib (Xalkori. crizotinib (Xalkori) [Internet]. Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/crizotinib-xalkori-resubmission-86513/>
 47. Haute Autorité de Santé (HAS). Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. XALKORI (crizotinib), inhibiteur de tyrosine kinase - CPNPC ALK+. Cancerologie - Nouvelle indication. Avis sur les médicaments. 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/xalkori_cbnpc_alk_summary_ct16041.pdf

APÊNDICES

Apêndice 1. Estratégias de busca.

Data da busca: 05/05/2025

PubMed	Estratégia	Resultados
#1	((("carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "carcinoma non small cell lung"[All Fields] OR "carcinomas non small cell lung"[All Fields] OR "lung carcinoma non small cell"[All Fields] OR "lung carcinomas non small cell"[All Fields] OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas"[All Fields] OR "carcinoma non small cell lung"[All Fields] OR "Non-Small Cell Lung Cancer"[All Fields] OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR "Nonsmall Cell Lung Cancer"[All Fields] OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields]) AND "Anaplastic Lymphoma Kinase"[MeSH Terms]) OR "NPM-ALK"[All Fields] OR "ALK Kinase"[All Fields] OR "nucleophosmin anaplastic lymphoma kinase"[All Fields] OR "nucleophosmin anaplastic lymphoma kinase"[All Fields] OR "ALK Tyrosine Kinase Receptor"[All Fields] OR "Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase"[All Fields] OR "alk protein human"[Supplementary Concept] OR "anaplastic lymphoma kinase human"[All Fields])	4.605
#2	"Systematic Review"[Publication Type] OR "review systematic"[All Fields] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "Intervention Study"[All Fields] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]	1.407.774
#3	"Crizotinib"[MeSH Terms] OR "pf 02341066"[All Fields] OR "pf 02341066"[All Fields] OR "PF02341066"[All Fields] OR "pf 2341066"[All Fields] OR "PF2341066"[All Fields] OR "pf 2341066"[All Fields] OR "Xalkori"[All Fields] OR "alectinib"[Supplementary Concept] OR "CH5424802"[All Fields] OR "RO5424802"[All Fields] OR "Alecensa"[All Fields] OR "brigatinib"[Supplementary Concept] OR "AP26113"[All Fields] OR "Alunbrig"[All Fields] OR "lorlatinib"[Supplementary Concept] OR "lorlatinib"[All Fields] OR "PF-06463922"[All Fields] OR "PF06463922"[All Fields] OR "Lorbrena"[All Fields]	2.611
#4	#1 AND #2 AND #3	163
#5	#1 AND #2 AND #3 Filters: from 2023/12/15 - 2025/5/5	15

Embase		Estratégia	Resultados
#5		#4 AND (2023:py OR 2024:py OR 2025:py)	141
#4		#3 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	772
#3		#1 AND #2	10.236
#2		'anaplastic lymphoma kinase inhibitor'/exp	17.491
#1		'non small cell lung cancer'/exp	245.548

The Cochrane Library	Estratégia	Resultados
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	6758
#2	MeSH descriptor: [Anaplastic Lymphoma Kinase] explode all trees	112
#3	#1 AND #2	92

Web of Science	Estratégia	Resultados
#1	((ALL=(carcinoma, non small cell lung)) AND ALL=(Anaplastic Lymphoma Kinase)) AND ALL=(crizotinib OR alectinib OR brigatinib OR lorlatinib OR tyrosine kinase inhibitors) and 2023-12-15 to 2025-05-05 (Publication Date)	24

Apêndice 2. Motivos de exclusão dos estudos selecionados.

Autor, ano	Motivo da exclusão
Sem autores, 2017	Sem acesso
Ando, 2023	NMA incluída em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Bauer, 2023	Tipo de publicação: resumo de congresso
Cai, 2025	Sem acesso
Cameron, 2022	RS incluída em overview de revisões do relatório prévio
Camidge, 2019	Diferente população
Camidge, 2018.1	ECR Fase I/II e Fase II (fora da elegibilidade)
Camidge, 2020	Resultados anteriores, atualizados em publicação mais recente
Camidge, 2018	Resultados anteriores, atualizados em publicação mais recente
Camidge, 2023	Tipo de publicação: resumo de congresso
Camidge, 2025	Análises de desfechos integrados (ECR Fase III / II)
Gadgeel, 2018	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Garcia Campelo, 2021	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Hida, 2017	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Ito, 2017	Resultados anteriores, atualizados em publicação mais recente
Jeon, 2024	Não atende os critérios de elegibilidade
Kharat, 2025	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Lenderking, 2019	Não atende os critérios de elegibilidade
Li, 2024	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Luo, 2023	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Mazieres, 2022	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Mok, 2020	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Nakagawa, 2020	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Ou, 2023	Tipo de publicação: resumo de congresso
Ou, 2024.1	Tipo de publicação: resumo de congresso
Ou, 2024	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Peng, 2023	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Peng, 2023	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Pérol, 2019	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Peters, 2017	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Reckamp, 2022	Comparação indireta entre ITQs
Shaw, 2020	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Shi, 2024	Não atende os critérios de elegibilidade
Sito, 2024	Tipo de publicação: resumo de congresso
Solomon, 2018	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)

Solomon, 2023	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Solomon, 2022	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Tagliamento, 2023	Tipo de publicação: resumo de congresso
Xiong, 2024	Sem acesso
Xiong, 2023	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Yang, 2023	Diferente população: 1ª e 2ª linha de tratamento
Zhao, 2024	RS incluída em overview de revisões do relatório prévio
Zheng, 2023	Diferente população: 1ª e 2ª linha de tratamento
Zhou, 2019	Incluído em overview de revisões (RS de Zhao, 2024)
Zhou, 2023	Sem acesso
Zhou, 2024	Tipo de publicação: resumo de congresso

Apêndice 3

Tabela 1A. Resultado das 1.000 simulações com o custo mensal de manutenção do Brigatinibe a R\$6.000.

Iteração	Custo Brigatinibe	Custo Crizotinibe	QALY Brigatinibe	QALY Crizotinibe	Incr. Custo	Incr. QALY	ICER
1	368.773,93	306.201,70	3,30	2,47	62.572,23	0,83	75.719,45
2	283.186,69	255.940,80	2,38	1,87	27.245,90	0,52	52.903,48
3	342.586,25	314.736,72	3,09	2,70	27.849,54	0,39	71.580,62
4	416.524,27	390.083,36	3,18	2,66	26.440,91	0,52	50.691,06
5	390.707,77	360.382,09	3,00	2,40	30.325,68	0,59	51.274,78
6	385.824,62	341.841,06	3,42	2,76	43.983,56	0,66	66.658,94
7	355.879,07	315.875,62	3,05	2,40	40.003,45	0,65	61.574,85
8	341.753,32	307.364,13	3,16	2,60	34.389,20	0,56	61.131,29
9	440.598,63	420.395,33	3,30	2,68	20.203,30	0,62	32.550,28
10	367.418,10	333.775,80	2,67	2,19	33.642,31	0,48	70.825,04
11	404.200,10	345.311,19	3,90	3,17	58.888,91	0,73	80.441,41
12	406.035,12	373.146,07	3,11	2,53	32.889,05	0,58	56.388,56
13	401.881,30	379.100,20	2,92	2,29	22.781,10	0,63	36.136,33
14	451.173,92	391.643,74	3,38	2,50	59.530,18	0,88	67.336,74
15	475.907,68	421.029,83	3,59	2,74	54.877,84	0,85	64.725,65
16	387.844,97	347.036,29	3,54	2,98	40.808,68	0,56	72.964,11
17	366.475,17	319.931,63	3,27	2,62	46.543,55	0,65	71.881,65
18	420.429,94	350.493,19	3,71	2,74	69.936,75	0,96	72.553,88
19	391.709,14	360.851,09	3,72	3,32	30.858,05	0,40	76.757,98
20	352.734,97	309.918,75	3,31	2,74	42.816,22	0,58	74.209,99
21	265.175,39	250.591,13	2,24	1,99	14.584,26	0,25	57.311,85
22	330.465,85	295.514,43	3,09	2,63	34.951,42	0,46	76.062,18
23	395.368,42	379.771,79	3,19	2,92	15.596,63	0,26	59.249,21
24	456.600,02	431.846,17	3,11	2,50	24.753,84	0,61	40.611,24
25	299.249,12	242.459,00	2,88	2,13	56.790,12	0,75	75.709,75
26	354.051,27	300.652,75	3,11	2,49	53.398,52	0,62	86.535,16
27	409.498,51	345.084,17	3,27	2,40	64.414,34	0,86	74.813,02
28	441.150,55	417.052,90	3,52	3,09	24.097,65	0,43	55.805,34
29	409.380,25	382.959,91	3,25	2,66	26.420,34	0,59	44.646,07
30	457.768,72	414.268,05	3,54	2,82	43.500,67	0,73	59.619,78
31	377.680,26	344.464,56	3,14	2,61	33.215,69	0,53	62.844,47
32	473.392,39	432.338,38	3,90	3,36	41.054,01	0,55	75.262,47
33	385.432,21	359.953,34	3,06	2,59	25.478,86	0,48	53.457,16
34	341.980,61	326.645,37	2,77	2,39	15.335,23	0,38	40.307,93
35	404.264,48	327.846,08	3,54	2,70	76.418,40	0,84	90.880,03
36	308.755,75	324.238,83	2,96	2,96	-15.483,09	0,00	- 23.588.275,55
37	282.436,64	242.146,08	2,61	2,13	40.290,56	0,47	85.081,13
38	360.274,87	313.708,70	3,04	2,34	46.566,17	0,70	66.961,99
39	265.012,19	228.869,09	2,49	2,10	36.143,10	0,39	93.213,10
40	369.143,03	319.861,21	3,22	2,58	49.281,82	0,64	77.113,70

41	330.954,04	289.480,12	2,80	2,28	41.473,92	0,51	80.596,45
42	321.083,28	259.895,91	3,11	2,40	61.187,36	0,71	86.481,89
43	387.883,45	341.424,28	2,91	2,31	46.459,17	0,61	76.702,65
44	370.725,36	340.498,96	2,90	2,30	30.226,40	0,59	50.935,91
45	412.365,20	360.474,51	3,38	2,72	51.890,69	0,66	78.378,27
46	298.250,33	309.572,14	2,31	2,25	-11.321,81	0,06	-186.856,72
47	373.915,76	354.065,64	3,34	2,94	19.850,12	0,39	50.587,99
48	335.848,27	298.002,62	2,93	2,25	37.845,65	0,67	56.082,68
49	352.444,48	325.609,18	3,31	2,96	26.835,31	0,34	78.560,55
50	429.239,05	390.094,93	3,17	2,56	39.144,12	0,62	63.640,60
51	375.207,41	348.608,01	3,36	2,97	26.599,40	0,39	68.973,43
52	424.723,99	376.942,53	3,81	3,17	47.781,46	0,64	74.234,67
53	381.444,95	339.946,79	3,18	2,54	41.498,16	0,63	65.724,70
54	311.083,59	294.732,00	3,18	2,87	16.351,60	0,30	54.138,78
55	337.761,95	303.617,33	3,16	2,68	34.144,62	0,49	70.090,02
56	324.856,73	345.807,41	2,61	2,54	-20.950,68	0,07	-316.347,94
57	392.679,73	387.500,32	3,26	2,89	5.179,42	0,37	14.086,72
58	353.626,35	300.023,78	3,45	2,79	53.602,58	0,66	80.937,08
59	334.697,82	296.271,06	2,96	2,43	38.426,76	0,53	73.119,96
60	396.640,69	362.528,12	3,23	2,65	34.112,57	0,58	58.787,21
61	383.088,47	335.326,49	3,65	3,12	47.761,98	0,52	91.261,08
62	363.861,30	347.672,15	2,79	2,36	16.189,15	0,43	38.015,89
63	355.644,15	324.831,75	2,54	2,03	30.812,40	0,52	59.695,20
64	391.431,15	320.333,67	3,58	2,62	71.097,48	0,97	73.491,78
65	393.432,84	397.135,52	2,66	2,27	- 3.702,68	0,40	- 9.328,62
66	379.383,72	337.797,91	3,40	2,80	41.585,82	0,61	68.546,89
67	322.901,44	288.464,70	2,67	2,00	34.436,74	0,67	51.313,38
68	415.791,43	380.845,45	3,52	2,84	34.945,98	0,68	51.575,67
69	374.075,90	370.500,27	3,21	3,02	3.575,63	0,19	19.124,85
70	419.094,42	368.166,95	3,10	2,38	50.927,47	0,72	70.431,32
71	337.396,38	331.827,07	2,71	2,47	5.569,31	0,23	23.821,43
72	427.028,91	366.344,49	4,02	3,23	60.684,43	0,80	76.263,11
73	329.433,10	280.470,62	2,90	2,27	48.962,48	0,63	77.663,76
74	434.548,27	412.534,11	3,37	2,66	22.014,17	0,71	30.903,33
75	343.316,94	315.827,17	2,67	2,21	27.489,78	0,46	59.504,31
76	513.071,23	477.009,81	4,19	3,40	36.061,42	0,79	45.692,41
77	427.502,16	375.103,26	3,71	3,04	52.398,91	0,67	78.398,65
78	360.162,50	326.880,35	2,51	1,95	33.282,15	0,55	60.416,21
79	349.612,15	298.359,30	3,31	2,68	51.252,85	0,63	81.572,88
80	324.381,47	286.974,83	3,15	2,66	37.406,64	0,49	75.953,31
81	366.681,18	359.947,16	3,00	2,69	6.734,02	0,31	21.847,35
82	331.865,08	312.044,75	2,64	2,23	19.820,32	0,41	48.352,93
83	410.870,83	373.994,26	3,45	2,95	36.876,58	0,51	73.019,91
84	316.163,34	289.235,22	2,73	2,31	26.928,11	0,42	64.542,24
85	301.807,98	306.756,81	2,71	2,52	- 4.948,84	0,19	- 26.353,24
86	383.767,64	385.934,50	2,73	2,39	- 2.166,86	0,34	- 6.331,31

87	369.255,63	358.128,05	2,97	2,69	11.127,58	0,28	39.396,80
88	410.295,87	354.731,91	3,45	2,79	55.563,96	0,66	84.209,25
89	423.476,69	381.388,72	3,75	3,07	42.087,97	0,68	61.772,30
90	445.800,16	400.680,67	3,41	2,68	45.119,48	0,72	62.264,92
91	361.289,33	363.420,97	2,87	2,54	- 2.131,64	0,33	- 6.528,17
92	473.766,90	386.708,22	3,54	2,44	87.058,68	1,10	78.899,37
93	476.043,74	375.544,28	4,13	2,74	100.499,46	1,40	71.949,44
94	426.103,46	379.265,15	3,54	2,86	46.838,31	0,68	68.479,36
95	333.795,24	320.979,12	3,28	3,03	12.816,12	0,25	51.898,51
96	261.617,91	250.595,70	2,17	1,90	11.022,21	0,27	40.402,43
97	351.253,92	319.425,09	2,96	2,35	31.828,82	0,61	52.094,84
98	383.916,96	352.397,06	3,44	2,92	31.519,90	0,52	60.545,38
99	410.580,39	378.848,24	3,51	3,00	31.732,14	0,52	61.102,25
100	332.164,82	318.079,86	2,56	2,08	14.084,97	0,48	29.307,78
101	298.021,67	307.195,65	2,74	2,68	- 9.173,99	0,06	-162.094,68
102	422.780,42	360.607,46	3,47	2,55	62.172,96	0,92	67.867,71
103	394.554,43	397.139,85	2,99	2,64	- 2.585,42	0,35	- 7.309,96
104	323.919,51	284.892,24	2,85	2,33	39.027,27	0,52	75.141,60
105	365.978,95	358.638,30	3,02	2,70	7.340,65	0,32	22.587,06
106	361.752,29	341.980,84	3,12	2,70	19.771,45	0,42	47.312,76
107	326.064,71	284.936,16	2,81	2,15	41.128,56	0,66	62.654,76
108	356.708,22	355.280,82	2,69	2,39	1.427,40	0,29	4.847,96
109	408.788,33	382.047,19	3,04	2,54	26.741,13	0,51	52.951,34
110	394.393,22	352.840,35	3,49	2,80	41.552,86	0,68	60.800,13
111	349.348,58	292.379,12	3,18	2,50	56.969,46	0,68	83.407,24
112	381.913,68	343.975,75	3,34	2,85	37.937,93	0,49	77.562,76
113	358.351,10	325.432,82	3,18	2,73	32.918,28	0,45	73.198,42
114	291.710,32	264.462,20	2,65	2,18	27.248,12	0,47	57.920,72
115	431.472,27	372.649,73	3,65	2,88	58.822,54	0,77	76.059,11
116	386.021,78	332.933,68	3,73	3,06	53.088,10	0,67	78.824,30
117	315.763,23	293.715,79	2,95	2,55	22.047,44	0,41	54.147,01
118	361.835,15	355.927,08	2,85	2,52	5.908,07	0,33	17.784,61
119	403.069,10	353.810,54	3,07	2,31	49.258,56	0,76	64.970,15
120	392.539,85	375.348,29	3,21	2,80	17.191,56	0,40	42.516,29
121	333.753,56	281.387,56	2,90	2,20	52.366,00	0,70	74.686,88
122	495.821,62	460.379,07	3,53	2,96	35.442,55	0,57	62.063,41
123	337.903,30	289.254,26	2,97	2,30	48.649,04	0,67	73.100,85
124	376.996,42	317.157,09	3,25	2,40	59.839,33	0,85	70.563,12
125	270.691,35	255.567,26	2,34	2,04	15.124,08	0,29	51.617,82
126	400.815,97	360.495,98	3,47	2,89	40.319,99	0,58	69.752,65
127	373.442,85	347.915,29	3,18	2,71	25.527,56	0,47	54.271,17
128	445.425,85	433.516,36	3,37	2,83	11.909,50	0,54	21.875,72
129	267.637,83	265.687,25	2,60	2,48	1.950,59	0,12	16.925,80
130	344.987,93	313.065,44	3,38	3,01	31.922,50	0,36	87.544,65
131	412.065,55	389.608,82	3,47	3,16	22.456,73	0,30	73.906,68
132	444.945,96	390.676,61	3,49	2,51	54.269,35	0,98	55.270,56

133	302.772,69	310.059,11	2,16	2,00	- 7.286,42	0,16	- 44.836,68
134	387.410,96	338.094,23	2,87	2,20	49.316,73	0,67	73.942,28
135	304.172,28	251.943,38	3,00	2,43	52.228,89	0,57	91.621,91
136	340.311,43	291.559,47	3,22	2,65	48.751,95	0,57	85.802,48
137	414.337,83	359.342,51	3,25	2,54	54.995,32	0,71	77.895,11
138	413.561,77	363.086,62	3,55	2,86	50.475,15	0,68	73.761,22
139	270.239,81	237.477,26	2,52	2,13	32.762,55	0,39	83.712,53
140	384.911,55	321.208,23	3,65	2,92	63.703,33	0,74	86.640,51
141	384.305,57	361.786,93	3,16	2,82	22.518,64	0,33	67.327,07
142	338.035,83	290.942,39	2,90	2,26	47.093,44	0,64	73.740,97
143	361.198,46	371.384,97	2,73	2,47	-10.186,51	0,26	- 38.681,53
144	405.845,52	380.766,16	2,91	2,41	25.079,37	0,49	50.904,83
145	472.580,83	444.611,87	3,96	3,36	27.968,96	0,60	46.461,70
146	414.238,30	373.654,94	3,14	2,42	40.583,36	0,72	56.054,58
147	378.512,61	354.210,31	3,19	2,69	24.302,30	0,50	48.432,44
148	433.499,06	393.148,93	3,37	2,69	40.350,13	0,68	59.688,86
149	321.855,70	279.968,09	2,70	2,01	41.887,61	0,69	60.834,83
150	377.768,98	340.893,99	3,18	2,66	36.875,00	0,52	71.294,25
151	330.115,78	318.652,24	2,87	2,56	11.463,53	0,31	36.665,80
152	388.186,72	318.139,12	3,91	3,13	70.047,60	0,78	90.325,16
153	298.894,41	272.327,77	2,85	2,44	26.566,64	0,42	63.882,79
154	515.436,28	466.517,45	3,77	3,11	48.918,83	0,65	75.057,12
155	369.374,80	329.049,49	3,43	2,94	40.325,31	0,48	83.489,99
156	398.165,91	342.281,60	3,24	2,49	55.884,31	0,75	74.352,99
157	362.837,92	335.950,06	2,72	2,09	26.887,86	0,63	42.718,50
158	428.469,03	372.741,53	3,87	3,17	55.727,50	0,69	80.281,76
159	377.311,07	331.397,57	3,67	3,07	45.913,51	0,60	76.318,41
160	411.017,75	385.774,84	2,99	2,31	25.242,92	0,68	37.099,26
161	404.515,04	364.344,80	3,75	3,23	40.170,24	0,52	76.885,93
162	359.083,72	332.842,78	3,00	2,43	26.240,94	0,57	46.063,61
163	386.237,04	363.636,36	3,02	2,68	22.600,67	0,34	65.830,52
164	474.746,21	411.967,65	3,90	3,07	62.778,56	0,84	75.139,50
165	369.777,04	345.332,53	2,86	2,34	24.444,51	0,52	46.988,98
166	474.255,33	446.897,84	3,42	2,65	27.357,49	0,77	35.501,89
167	461.955,99	386.823,90	3,71	2,73	75.132,10	0,98	77.026,75
168	361.044,92	332.084,93	2,96	2,49	28.959,99	0,47	61.296,70
169	389.457,63	355.813,19	3,21	2,65	33.644,44	0,56	59.678,48
170	401.095,11	358.933,37	3,66	3,02	42.161,74	0,64	65.811,61
171	384.117,81	333.079,05	2,94	2,22	51.038,76	0,72	70.609,35
172	363.295,71	304.934,14	3,46	2,77	58.361,57	0,69	85.043,91
173	420.171,75	416.113,46	2,99	2,54	4.058,29	0,45	8.998,38
174	366.093,03	329.958,91	2,70	2,14	36.134,12	0,57	63.732,27
175	395.050,74	354.783,96	4,04	3,57	40.266,77	0,47	85.655,00
176	341.963,34	316.739,61	3,29	2,90	25.223,73	0,39	64.743,53
177	339.416,62	295.899,04	3,22	2,64	43.517,59	0,58	74.745,75
178	390.131,95	353.408,16	3,25	2,67	36.723,79	0,58	63.780,45

179	413.262,05	408.839,73	3,65	3,42	4.422,32	0,23	19.573,93
180	409.324,65	416.710,28	3,02	2,58	- 7.385,63	0,44	- 16.933,61
181	330.043,11	331.769,40	2,31	2,02	- 1.726,29	0,28	- 6.105,80
182	320.091,87	267.533,72	3,27	2,71	52.558,15	0,56	93.887,79
183	253.319,01	234.291,54	2,55	2,26	19.027,47	0,29	65.607,20
184	342.844,99	283.254,69	3,37	2,71	59.590,30	0,66	90.372,67
185	399.490,12	379.566,80	2,68	2,16	19.923,32	0,51	38.717,78
186	336.914,30	336.506,16	2,92	2,72	408,14	0,19	2.128,83
187	443.936,22	432.700,37	3,07	2,52	11.235,85	0,55	20.280,54
188	308.589,03	271.433,85	2,76	2,24	37.155,18	0,53	70.716,40
189	379.239,68	365.527,93	3,15	2,77	13.711,75	0,38	36.320,50
190	338.158,26	295.112,02	2,92	2,26	43.046,25	0,66	65.301,10
191	361.436,24	369.235,26	3,41	3,34	-7.799,03	0,08	-103.831,98
192	327.648,44	308.512,40	2,54	2,11	19.136,04	0,42	45.109,79
193	318.223,65	303.194,76	2,66	2,05	15.028,89	0,61	24.831,75
194	354.069,78	337.280,48	2,83	2,28	16.789,30	0,55	30.644,94
195	364.188,93	314.277,92	3,12	2,36	49.911,01	0,77	65.241,99
196	331.075,89	285.017,60	2,85	2,26	46.058,30	0,59	77.973,47
197	374.420,96	404.571,05	3,01	2,88	-30.150,09	0,13	-239.180,11
198	389.695,56	371.856,07	3,18	2,70	17.839,49	0,48	36.819,57
199	354.507,94	320.469,80	2,81	2,16	34.038,14	0,65	52.152,89
200	391.846,18	378.645,06	3,00	2,48	13.201,12	0,53	24.987,07
201	360.359,53	285.505,35	3,14	2,23	74.854,18	0,92	81.658,41
202	392.936,26	365.523,62	2,80	2,34	27.412,64	0,46	59.227,86
203	391.031,93	341.960,99	3,82	3,22	49.070,94	0,60	81.532,99
204	380.842,66	356.248,86	3,25	2,82	24.593,80	0,43	56.995,87
205	312.088,90	282.781,35	2,72	2,14	29.307,55	0,57	50.995,06
206	340.062,34	320.084,55	3,07	2,70	19.977,79	0,37	54.533,87
207	390.096,17	386.577,57	3,19	2,92	3.518,61	0,27	12.899,66
208	476.239,46	410.581,08	3,57	2,70	65.658,38	0,87	75.159,38
209	413.186,21	393.303,99	2,99	2,46	19.882,22	0,53	37.418,54
210	360.590,49	320.628,57	3,13	2,61	39.961,92	0,52	77.284,62
211	380.743,58	329.822,49	3,05	2,22	50.921,09	0,83	61.317,96
212	420.050,44	385.288,66	2,94	2,32	34.761,77	0,62	56.187,53
213	355.562,17	326.437,85	3,00	2,55	29.124,32	0,45	64.929,00
214	392.512,55	392.153,18	3,52	3,38	359,38	0,15	2.429,71
215	416.528,66	381.080,46	3,08	2,65	35.448,21	0,43	83.046,19
216	369.582,33	326.525,80	3,21	2,57	43.056,54	0,64	67.215,70
217	404.872,89	351.869,06	4,03	3,40	53.003,83	0,63	83.519,09
218	447.301,36	424.638,08	3,31	2,66	22.663,28	0,66	34.528,41
219	358.773,19	315.134,66	3,12	2,36	43.638,53	0,76	57.193,31
220	365.084,90	404.198,10	2,44	2,17	-39.113,20	0,27	-144.367,90
221	396.947,16	344.748,81	3,75	3,13	52.198,36	0,63	83.496,26
222	383.272,90	333.288,81	3,56	2,92	49.984,09	0,65	77.053,69
223	392.818,43	377.747,52	3,20	2,74	15.070,91	0,46	32.737,85
224	318.015,99	287.219,30	3,07	2,74	30.796,68	0,33	93.713,38

225	396.071,02	361.799,42	3,44	2,92	34.271,60	0,52	65.909,12
226	290.765,52	272.067,72	2,71	2,38	18.697,80	0,32	58.098,69
227	368.888,64	357.147,11	2,58	2,06	11.741,53	0,51	22.800,72
228	462.568,95	414.999,04	3,51	2,88	47.569,91	0,63	75.600,42
229	367.625,44	355.465,29	2,82	2,53	12.160,15	0,29	41.637,23
230	406.536,25	359.584,17	3,05	2,21	46.952,09	0,84	55.787,21
231	418.271,10	372.566,03	3,40	2,42	45.705,08	0,98	46.483,22
232	361.754,89	344.260,44	3,03	2,64	17.494,45	0,38	45.578,36
233	318.776,06	336.303,41	2,43	2,26	-17.527,35	0,17	-103.126,23
234	399.521,67	334.464,52	3,58	2,79	65.057,16	0,79	82.243,56
235	306.364,66	328.273,27	2,25	2,05	-21.908,61	0,20	-106.942,67
236	273.738,52	212.779,84	2,65	2,04	60.958,67	0,60	100.904,41
237	367.073,27	351.097,19	2,84	2,59	15.976,08	0,25	63.668,48
238	397.393,17	320.763,41	3,49	2,61	76.629,76	0,88	86.745,23
239	388.889,78	309.576,60	3,36	2,18	79.313,18	1,19	66.823,59
240	437.591,01	420.893,90	3,42	2,90	16.697,11	0,52	32.108,14
241	428.930,04	400.217,53	3,30	2,80	28.712,51	0,50	57.265,16
242	514.178,51	428.572,34	3,76	2,63	85.606,16	1,13	75.825,23
243	351.610,75	367.604,00	2,78	2,59	-15.993,24	0,19	- 84.486,83
244	332.946,66	310.625,94	3,27	2,88	22.320,73	0,39	57.444,36
245	458.139,23	452.142,99	3,39	2,82	5.996,24	0,57	10.484,83
246	297.879,60	268.699,31	2,77	2,27	29.180,29	0,50	58.742,43
247	367.641,80	318.952,36	3,15	2,42	48.689,44	0,74	66.033,18
248	393.466,23	343.793,53	3,54	2,82	49.672,70	0,72	68.800,45
249	392.282,07	358.922,33	3,45	2,85	33.359,75	0,60	55.718,67
250	431.373,15	422.111,53	2,93	2,49	9.261,61	0,44	21.101,78
251	412.751,07	379.001,81	3,32	2,80	33.749,27	0,52	64.550,99
252	334.067,73	298.787,22	2,80	2,14	35.280,52	0,66	53.678,72
253	288.294,75	256.457,07	2,43	1,73	31.837,68	0,70	45.231,37
254	349.726,18	332.904,73	3,14	2,81	16.821,45	0,33	50.680,29
255	302.741,73	273.227,05	2,66	2,19	29.514,69	0,47	62.992,48
256	392.150,83	379.326,37	3,11	2,74	12.824,47	0,36	35.250,45
257	332.820,67	273.480,85	2,68	1,86	59.339,82	0,82	72.525,47
258	410.059,35	349.351,93	3,55	2,80	60.707,42	0,76	80.404,93
259	378.983,09	349.097,16	3,14	2,61	29.885,93	0,53	56.339,71
260	466.395,77	411.960,27	3,46	2,67	54.435,50	0,79	68.706,25
261	346.484,49	307.818,14	3,12	2,61	38.666,34	0,52	75.067,35
262	315.624,47	271.092,45	2,88	2,28	44.532,02	0,60	74.273,03
263	371.470,35	354.597,67	3,36	2,99	16.872,68	0,37	45.492,68
264	381.709,79	381.634,85	2,96	2,60	74,94	0,36	209,77
265	450.528,87	430.710,52	3,17	2,66	19.818,35	0,50	39.278,57
266	411.366,04	396.640,66	3,29	2,92	14.725,38	0,37	39.805,26
267	373.382,23	300.336,11	3,60	2,68	73.046,11	0,91	79.906,20
268	369.369,04	320.062,93	2,91	2,11	49.306,11	0,80	61.279,12
269	420.452,52	386.495,01	3,30	2,70	33.957,51	0,60	56.622,74
270	358.935,41	323.366,49	2,86	2,32	35.568,92	0,54	65.733,74

271	403.555,77	398.008,23	3,26	3,05	5.547,54	0,21	26.362,03
272	416.555,90	364.173,10	3,52	2,82	52.382,80	0,71	74.280,75
273	418.358,37	387.692,53	3,20	2,65	30.665,84	0,55	55.554,85
274	378.222,00	346.512,62	3,59	3,14	31.709,38	0,45	70.901,60
275	299.967,50	244.874,10	3,04	2,39	55.093,40	0,65	84.687,69
276	374.784,32	310.229,29	3,48	2,65	64.555,03	0,83	77.744,70
277	337.977,81	294.186,10	3,37	2,83	43.791,71	0,54	80.852,46
278	370.541,86	341.796,29	3,11	2,58	28.745,57	0,54	53.686,12
279	339.500,69	303.208,13	2,69	2,15	36.292,56	0,54	67.024,46
280	378.649,37	350.791,15	3,55	3,18	27.858,22	0,37	75.885,80
281	375.643,28	349.706,63	2,95	2,55	25.936,65	0,40	64.267,83
282	316.422,99	292.879,15	2,81	2,44	23.543,83	0,38	62.473,59
283	420.519,72	393.559,31	3,31	2,85	26.960,41	0,46	58.818,90
284	401.232,34	404.482,48	3,03	2,79	- 3.250,15	0,24	- 13.713,88
285	347.891,73	325.912,23	3,17	2,67	21.979,50	0,50	43.905,72
286	368.931,30	315.921,12	3,16	2,38	53.010,18	0,78	68.368,29
287	368.150,00	323.910,23	3,48	2,93	44.239,77	0,55	80.416,83
288	326.591,09	310.476,54	3,08	2,72	16.114,55	0,36	44.766,11
289	405.207,04	357.301,13	3,54	2,78	47.905,91	0,76	63.166,02
290	297.729,61	244.358,97	2,77	2,07	53.370,64	0,70	75.716,39
291	499.029,32	474.464,19	3,28	2,65	24.565,13	0,63	39.033,75
292	424.616,92	369.381,37	3,51	2,71	55.235,55	0,80	69.211,84
293	419.106,92	406.812,14	2,99	2,63	12.294,78	0,36	33.700,29
294	320.650,22	270.859,86	3,00	2,38	49.790,36	0,62	80.056,45
295	315.642,73	280.346,24	2,58	2,03	35.296,49	0,55	64.213,60
296	322.785,55	315.925,95	2,79	2,56	6.859,60	0,22	30.892,40
297	377.384,80	317.299,12	3,10	2,28	60.085,68	0,82	73.495,96
298	392.318,38	357.633,30	2,41	1,87	34.685,07	0,54	64.311,70
299	308.197,34	277.871,45	2,82	2,43	30.325,89	0,39	77.153,56
300	369.509,39	319.719,01	3,44	2,68	49.790,38	0,76	65.509,98
301	388.511,85	351.710,79	2,98	2,24	36.801,06	0,74	49.532,47
302	424.199,64	413.180,94	3,37	2,75	11.018,70	0,61	18.038,09
303	369.634,92	356.710,99	2,88	2,60	12.923,93	0,28	46.194,70
304	376.589,85	390.650,99	2,80	2,64	-14.061,14	0,16	- 90.610,00
305	374.937,47	327.617,43	3,07	2,47	47.320,04	0,61	78.143,86
306	380.808,46	318.600,74	3,49	2,74	62.207,72	0,75	83.457,20
307	403.454,58	424.000,06	3,27	3,10	-20.545,48	0,18	-117.392,12
308	432.548,13	368.567,50	3,84	3,03	63.980,63	0,81	78.648,04
309	478.962,07	470.122,56	3,68	3,16	8.839,51	0,53	16.800,24
310	329.273,39	312.930,19	2,72	2,21	16.343,19	0,51	32.124,07
311	353.448,06	298.552,06	3,02	2,25	54.896,00	0,77	71.199,79
312	372.870,85	339.625,40	3,18	2,67	33.245,46	0,51	65.607,03
313	373.691,05	334.755,52	3,49	2,93	38.935,52	0,57	68.879,19
314	431.060,34	362.844,81	3,74	2,81	68.215,53	0,94	72.790,71
315	270.065,83	257.600,47	2,41	2,17	12.465,36	0,23	54.056,19
316	340.270,85	343.743,01	2,65	2,49	- 3.472,17	0,17	- 20.543,95

317	356.434,31	279.164,64	3,71	2,94	77.269,67	0,77	99.990,44
318	397.113,50	337.520,55	3,32	2,42	59.592,94	0,89	66.744,17
319	375.403,58	320.877,95	3,81	3,20	54.525,64	0,61	89.865,30
320	328.184,85	273.519,91	3,08	2,48	54.664,94	0,59	92.152,23
321	350.630,33	322.837,99	2,63	1,91	27.792,34	0,72	38.497,42
322	464.029,61	403.285,40	3,68	2,83	60.744,21	0,85	71.156,90
323	496.473,74	464.273,45	3,44	2,71	32.200,29	0,73	44.038,60
324	420.909,93	349.930,19	3,62	2,80	70.979,74	0,82	86.328,64
325	342.084,26	305.829,28	3,77	3,36	36.254,98	0,41	88.232,07
326	309.506,56	313.875,65	2,65	2,46	- 4.369,09	0,20	- 22.096,83
327	315.002,41	274.479,11	2,93	2,40	40.523,30	0,53	76.000,80
328	291.024,50	273.385,45	2,53	2,22	17.639,05	0,31	56.600,98
329	307.970,12	262.942,11	2,96	2,39	45.028,01	0,57	79.033,69
330	365.675,11	303.078,01	3,50	2,67	62.597,10	0,83	75.798,71
331	376.164,02	362.178,58	2,85	2,41	13.985,44	0,43	32.387,53
332	339.895,21	292.881,93	3,05	2,41	47.013,28	0,64	73.365,48
333	365.294,92	342.319,60	3,17	2,71	22.975,33	0,46	50.271,05
334	327.926,88	300.940,54	2,75	2,41	26.986,34	0,34	78.539,88
335	338.923,94	298.744,08	3,22	2,61	40.179,86	0,60	66.526,07
336	425.592,64	389.340,48	3,28	2,65	36.252,16	0,63	57.903,74
337	500.174,63	376.857,01	4,10	2,64	123.317,62	1,46	84.733,30
338	304.049,73	286.002,50	2,54	2,26	18.047,23	0,28	63.990,53
339	417.626,89	377.703,53	3,19	2,29	39.923,36	0,90	44.389,08
340	420.450,53	358.231,39	3,20	2,31	62.219,14	0,89	69.528,86
341	357.018,11	328.343,04	3,11	2,60	28.675,08	0,50	56.851,65
342	289.257,18	287.303,83	2,50	2,12	1.953,35	0,38	5.149,39
343	421.843,22	379.647,19	3,31	2,53	42.196,03	0,78	54.371,41
344	430.725,91	377.847,39	3,30	2,49	52.878,52	0,80	65.940,51
345	341.082,22	278.775,40	3,03	2,31	62.306,82	0,72	86.650,75
346	457.355,86	439.095,50	3,67	3,29	18.260,36	0,37	49.058,04
347	359.788,86	326.285,45	2,71	2,25	33.503,41	0,46	72.882,52
348	370.007,79	329.840,88	3,38	2,80	40.166,91	0,58	69.419,35
349	352.536,02	325.983,54	3,64	3,28	26.552,48	0,36	74.259,89
350	403.783,59	330.474,51	3,49	2,57	73.309,08	0,92	79.294,23
351	364.783,48	354.329,47	2,53	2,20	10.454,01	0,34	30.890,53
352	399.714,46	351.145,64	3,51	2,82	48.568,82	0,69	70.536,60
353	310.018,37	289.205,04	2,86	2,53	20.813,33	0,33	62.475,89
354	299.915,04	279.091,11	2,93	2,63	20.823,93	0,30	68.675,65
355	362.545,88	297.925,76	3,07	2,25	64.620,13	0,82	78.927,28
356	394.065,33	378.467,96	2,85	2,41	15.597,37	0,44	35.837,46
357	314.376,06	305.793,77	2,68	2,31	8.582,29	0,38	22.655,23
358	322.204,10	325.617,14	3,25	3,21	- 3.413,04	0,04	- 85.454,21
359	333.769,41	324.832,90	2,44	2,06	8.936,51	0,37	23.947,75
360	381.375,06	338.251,62	2,95	2,21	43.123,44	0,75	57.843,30
361	414.326,75	382.321,48	3,10	2,55	32.005,26	0,56	57.326,21
362	369.571,05	338.483,98	3,04	2,52	31.087,07	0,52	59.759,93

363	344.106,87	309.670,83	3,34	2,93	34.436,03	0,40	85.037,05
364	359.343,37	325.354,77	2,53	1,93	33.988,61	0,61	55.896,76
365	403.360,79	408.829,92	2,94	2,56	- 5.469,13	0,38	- 14.420,91
366	289.667,53	283.500,01	2,87	2,70	6.167,52	0,17	37.271,98
367	342.402,93	311.315,63	3,19	2,80	31.087,29	0,39	80.352,91
368	410.703,78	386.921,32	3,31	2,94	23.782,47	0,36	65.439,88
369	403.212,30	387.601,20	3,34	2,95	15.611,10	0,39	39.886,36
370	360.819,42	342.867,78	3,60	3,28	17.951,65	0,31	57.367,66
371	341.044,50	308.533,00	2,93	2,50	32.511,49	0,43	75.967,64
372	384.606,71	338.966,74	2,74	2,13	45.639,97	0,61	74.921,97
373	305.847,79	256.617,57	2,50	1,75	49.230,22	0,76	65.159,75
374	318.212,30	256.494,13	2,91	2,12	61.718,16	0,79	77.998,64
375	314.492,50	266.607,82	2,91	2,31	47.884,68	0,60	79.218,35
376	426.346,50	404.239,44	3,38	2,88	22.107,06	0,50	44.437,06
377	384.647,96	349.163,01	3,36	2,74	35.484,95	0,62	57.205,04
378	332.675,43	300.151,88	2,77	2,18	32.523,55	0,58	55.758,16
379	443.135,16	398.524,52	3,31	2,73	44.610,63	0,57	78.057,69
380	350.136,86	335.085,90	2,83	2,42	15.050,96	0,41	36.584,55
381	325.368,13	330.708,04	2,46	2,16	- 5.339,90	0,31	- 17.500,42
382	502.358,14	466.405,39	2,70	2,11	35.952,75	0,60	60.260,18
383	462.625,23	428.617,97	3,71	3,03	34.007,26	0,67	50.432,89
384	322.876,64	298.340,34	2,95	2,46	24.536,30	0,49	49.667,27
385	272.586,49	207.085,74	2,55	1,70	65.500,75	0,85	77.238,66
386	372.541,20	378.200,02	2,66	2,42	- 5.658,82	0,24	- 23.323,40
387	399.751,51	357.147,84	3,30	2,72	42.603,67	0,58	73.232,16
388	428.375,49	404.271,45	3,52	3,08	24.104,04	0,44	55.261,88
389	376.767,70	356.467,20	3,02	2,55	20.300,50	0,47	43.119,65
390	329.476,81	283.479,39	2,96	2,43	45.997,42	0,52	87.666,25
391	428.110,05	389.274,60	4,08	3,51	38.835,45	0,57	68.447,93
392	399.414,88	318.177,97	3,56	2,59	81.236,91	0,97	83.765,96
393	493.262,07	489.531,59	3,57	2,97	3.730,48	0,60	6.191,65
394	418.635,48	384.120,59	2,85	2,15	34.514,89	0,69	49.880,12
395	521.243,61	476.473,44	3,41	2,56	44.770,17	0,86	52.248,66
396	344.925,33	320.278,57	2,95	2,44	24.646,76	0,50	48.849,76
397	370.556,30	366.818,26	3,04	2,78	3.738,04	0,27	13.997,68
398	361.255,66	342.657,01	2,84	2,25	18.598,65	0,59	31.443,42
399	389.416,61	348.924,27	3,68	3,11	40.492,34	0,57	70.475,71
400	307.150,51	269.217,65	3,16	2,70	37.932,86	0,46	82.434,34
401	337.024,04	301.467,96	3,26	2,68	35.556,08	0,58	61.001,93
402	297.716,15	253.857,54	2,74	2,08	43.858,61	0,66	66.278,34
403	290.502,76	298.166,57	2,70	2,69	- 7.663,81	0,01	-723.936,28
404	495.034,25	431.686,63	3,90	2,90	63.347,62	1,01	62.982,25
405	324.874,08	299.298,12	2,59	1,93	25.575,96	0,67	38.418,34
406	384.844,38	347.303,68	3,52	3,00	37.540,70	0,52	72.788,01
407	290.992,72	277.625,81	2,32	2,06	13.366,91	0,27	50.416,84
408	340.294,76	328.216,88	2,77	2,50	12.077,88	0,27	44.078,63

409	388.893,17	398.009,28	2,94	2,78	- 9.116,12	0,16	- 56.599,18
410	354.445,30	282.993,74	3,42	2,56	71.451,55	0,86	82.713,31
411	357.125,23	327.906,99	2,96	2,50	29.218,24	0,46	64.069,45
412	319.667,60	286.606,72	3,47	3,07	33.060,88	0,40	83.501,62
413	392.848,50	353.898,32	3,11	2,37	38.950,17	0,74	52.779,56
414	391.088,91	329.382,75	3,26	2,51	61.706,16	0,75	82.215,75
415	377.294,28	378.395,03	2,43	1,98	- 1.100,75	0,46	- 2.412,53
416	374.680,17	322.099,08	2,98	2,03	52.581,09	0,95	55.297,83
417	325.990,06	324.034,57	2,52	2,30	1.955,49	0,22	9.025,34
418	350.899,17	315.248,64	3,21	2,68	35.650,53	0,53	66.903,98
419	322.661,41	309.239,95	2,84	2,41	13.421,46	0,44	30.706,71
420	376.852,06	313.801,12	3,20	2,42	63.050,93	0,78	80.459,36
421	432.706,44	389.310,77	3,56	2,94	43.395,67	0,62	70.056,29
422	374.527,17	353.639,61	3,15	2,67	20.887,55	0,49	43.015,29
423	382.531,25	349.138,72	3,15	2,69	33.392,53	0,46	72.156,97
424	308.679,77	227.158,91	2,97	2,04	81.520,86	0,93	87.192,20
425	351.939,26	356.427,42	2,91	2,62	- 4.488,17	0,29	- 15.547,66
426	299.334,06	266.566,54	2,84	2,44	32.767,53	0,41	80.739,06
427	399.624,22	341.936,18	3,41	2,56	57.688,04	0,86	67.262,01
428	389.931,75	325.233,62	3,62	2,74	64.698,13	0,89	73.029,55
429	295.199,53	290.926,30	2,84	2,68	4.273,23	0,15	28.001,73
430	342.018,92	313.097,11	3,48	3,10	28.921,81	0,38	75.596,12
431	391.650,18	356.403,15	3,29	2,80	35.247,03	0,49	71.822,34
432	365.418,49	310.344,06	2,34	1,62	55.074,43	0,71	77.137,57
433	409.706,36	354.359,65	3,49	2,75	55.346,71	0,74	74.978,48
434	509.905,69	462.621,33	3,50	2,41	47.284,36	1,09	43.480,72
435	454.654,64	437.289,89	3,37	2,85	17.364,75	0,52	33.481,66
436	317.147,99	305.354,39	2,59	2,36	11.793,60	0,23	51.506,41
437	384.263,38	355.319,98	3,06	2,50	28.943,40	0,56	51.487,38
438	399.262,09	385.981,69	3,37	2,89	13.280,40	0,48	27.603,88
439	336.074,87	309.794,70	2,63	2,11	26.280,17	0,52	50.633,06
440	416.584,87	415.443,13	3,08	2,75	1.141,75	0,33	3.488,18
441	335.737,75	288.730,02	2,92	2,27	47.007,73	0,65	72.624,16
442	396.877,00	340.030,85	3,53	2,87	56.846,15	0,65	87.119,62
443	317.737,64	293.541,84	2,70	2,23	24.195,79	0,47	51.040,68
444	432.169,52	373.410,36	3,71	2,83	58.759,16	0,88	66.913,09
445	476.132,32	441.086,62	3,57	2,88	35.045,71	0,70	50.417,68
446	309.163,23	282.551,75	2,75	2,31	26.611,48	0,45	59.230,80
447	345.132,30	318.515,89	3,19	2,79	26.616,41	0,40	66.066,11
448	337.851,55	311.020,11	2,47	1,94	26.831,44	0,53	50.590,54
449	360.486,49	305.058,10	3,75	3,17	55.428,39	0,58	95.892,27
450	410.839,58	364.384,17	3,23	2,56	46.455,41	0,68	68.548,93
451	323.428,93	317.833,31	2,70	2,33	5.595,62	0,37	15.112,88
452	339.053,57	293.029,24	2,70	2,02	46.024,33	0,68	67.809,87
453	392.199,14	349.867,11	3,39	2,79	42.332,03	0,60	70.399,92
454	314.052,28	311.773,94	2,44	2,28	2.278,34	0,16	14.241,36

455	388.560,87	387.078,05	2,83	2,45	1.482,82	0,39	3.846,51
456	308.493,27	281.109,34	2,53	2,00	27.383,92	0,53	51.727,49
457	495.051,74	464.987,27	3,04	2,51	30.064,47	0,53	56.688,13
458	338.019,57	269.692,58	3,20	2,32	68.326,99	0,88	78.024,34
459	376.085,62	327.855,93	2,73	2,04	48.229,69	0,69	69.403,36
460	310.578,84	287.500,05	2,94	2,63	23.078,79	0,30	76.441,03
461	326.995,72	294.049,73	2,80	2,31	32.945,99	0,49	67.330,68
462	281.842,30	200.476,12	2,88	2,01	81.366,19	0,87	93.134,73
463	386.839,54	332.074,04	4,02	3,39	54.765,50	0,62	87.681,96
464	430.696,44	411.280,75	3,58	3,06	19.415,69	0,51	37.767,81
465	406.438,96	383.603,64	3,06	2,46	22.835,32	0,60	38.065,52
466	392.677,77	394.039,46	3,51	3,21	- 1.361,69	0,30	- 4.472,87
467	431.452,36	346.626,19	3,23	2,01	84.826,17	1,23	69.223,59
468	343.061,83	353.831,53	2,64	2,46	-10.769,70	0,18	- 60.935,79
469	328.717,27	263.589,26	2,95	2,11	65.128,01	0,84	77.093,37
470	381.373,72	411.495,85	2,92	2,84	-30.122,13	0,08	-359.006,53
471	386.407,66	354.932,16	2,95	2,42	31.475,50	0,53	59.331,98
472	309.731,78	275.442,72	2,59	2,04	34.289,06	0,55	62.654,00
473	387.507,67	358.345,17	3,47	3,05	29.162,50	0,42	69.713,78
474	406.457,81	347.668,21	3,15	2,41	58.789,61	0,74	78.987,13
475	366.645,83	333.844,77	3,17	2,70	32.801,06	0,47	70.284,92
476	367.451,27	352.874,26	2,94	2,52	14.577,02	0,42	34.947,56
477	413.024,22	427.540,50	2,63	2,27	-14.516,27	0,35	- 40.947,03
478	387.379,89	328.753,79	3,50	2,65	58.626,10	0,85	68.794,25
479	447.023,89	428.899,99	3,43	2,83	18.123,89	0,61	29.744,85
480	412.314,27	401.484,92	2,98	2,28	10.829,35	0,70	15.562,54
481	302.582,00	280.631,83	2,81	2,46	21.950,16	0,36	61.634,96
482	340.689,13	290.467,87	2,93	2,20	50.221,25	0,74	68.160,45
483	303.870,05	292.480,48	2,75	2,41	11.389,57	0,34	33.448,94
484	409.733,54	357.173,79	2,72	1,78	52.559,75	0,94	56.037,93
485	286.323,27	234.088,08	2,86	2,31	52.235,19	0,54	96.247,32
486	429.082,88	351.862,58	3,63	2,78	77.220,30	0,86	90.015,69
487	273.788,83	247.977,45	2,53	2,05	25.811,39	0,48	53.394,55
488	350.252,17	327.748,41	3,05	2,70	22.503,76	0,35	65.053,06
489	389.194,77	353.188,06	3,25	2,63	36.006,71	0,62	58.100,40
490	373.262,02	380.763,91	2,76	2,48	- 7.501,89	0,27	- 27.408,87
491	339.940,04	321.317,74	3,07	2,75	18.622,30	0,32	58.073,22
492	387.821,28	331.738,73	3,38	2,77	56.082,54	0,61	91.571,77
493	365.976,35	295.354,02	3,61	2,86	70.622,33	0,75	93.726,67
494	422.745,02	377.426,25	3,32	2,64	45.318,77	0,69	65.898,44
495	290.899,16	257.780,20	2,60	2,13	33.118,96	0,47	70.362,62
496	308.065,52	333.092,59	2,87	2,89	-25.027,06	- 0,02	1.027.998,86
497	342.529,66	329.405,81	3,56	3,37	13.123,85	0,19	67.701,88
498	375.430,25	348.443,10	2,87	2,39	26.987,15	0,48	56.503,04
499	360.739,67	307.860,07	3,56	2,90	52.879,60	0,65	80.972,72
500	453.648,82	418.610,49	3,16	2,54	35.038,33	0,62	56.484,83

501	366.603,01	383.987,95	2,41	2,37	-17.384,95	0,04	-447.329,33
502	348.247,63	328.838,22	2,68	2,19	19.409,41	0,48	40.159,93
503	440.239,47	413.338,74	3,38	2,90	26.900,73	0,48	55.733,74
504	329.982,43	318.177,73	2,81	2,47	11.804,70	0,34	34.634,10
505	308.300,13	262.851,03	3,11	2,62	45.449,10	0,48	93.853,45
506	350.055,13	330.618,92	3,04	2,52	19.436,20	0,52	37.641,18
507	321.114,35	272.075,19	3,59	3,14	49.039,17	0,45	108.984,29
508	423.645,03	382.585,97	3,24	2,66	41.059,05	0,58	70.960,39
509	333.913,72	304.300,69	3,31	2,89	29.613,03	0,42	70.141,40
510	387.350,38	315.551,38	3,28	2,39	71.799,00	0,89	80.806,26
511	319.363,83	299.897,45	2,93	2,45	19.466,37	0,48	40.500,95
512	397.224,35	306.683,90	4,03	3,07	90.540,46	0,96	94.103,93
513	383.353,47	386.308,91	2,93	2,54	- 2.955,44	0,39	- 7.656,62
514	423.159,56	391.394,16	2,76	2,07	31.765,40	0,69	45.822,17
515	364.682,03	331.901,85	3,07	2,43	32.780,18	0,64	51.320,18
516	335.164,28	333.282,79	2,38	2,08	1.881,49	0,31	6.142,86
517	348.393,48	344.125,94	2,79	2,48	4.267,54	0,32	13.534,91
518	356.279,41	286.030,41	2,86	1,92	70.249,00	0,94	74.615,32
519	405.643,16	406.709,61	2,59	2,25	- 1.066,45	0,34	- 3.093,29
520	390.317,05	331.791,93	3,12	2,33	58.525,11	0,79	74.193,47
521	238.166,84	227.785,86	2,33	2,13	10.380,98	0,20	51.894,79
522	302.066,94	269.000,01	2,75	2,28	33.066,93	0,47	70.235,63
523	346.071,29	300.766,03	3,51	2,98	45.305,26	0,53	85.721,06
524	339.938,62	307.488,51	3,12	2,70	32.450,11	0,42	77.349,61
525	428.047,10	403.062,96	3,07	2,58	24.984,14	0,49	50.972,80
526	343.953,10	311.436,50	2,81	2,13	32.516,60	0,68	47.478,54
527	336.280,06	285.808,58	3,16	2,57	50.471,48	0,59	85.329,02
528	363.087,72	396.950,88	2,86	2,75	-33.863,16	0,12	-291.246,30
529	316.256,89	276.760,71	2,51	1,71	39.496,19	0,79	49.742,83
530	354.540,91	311.170,42	3,62	3,20	43.370,49	0,42	103.720,39
531	361.719,76	357.780,43	2,99	2,61	3.939,34	0,38	10.373,65
532	403.847,28	374.856,57	3,32	2,68	28.990,71	0,63	45.742,12
533	382.344,56	322.492,08	3,08	2,23	59.852,48	0,85	70.411,01
534	351.477,63	309.963,13	3,29	2,73	41.514,50	0,55	74.835,04
535	328.044,36	278.638,03	3,09	2,51	49.406,33	0,58	85.034,55
536	375.495,72	370.970,99	3,24	2,90	4.524,73	0,35	13.007,84
537	426.740,53	394.445,70	3,95	3,47	32.294,83	0,48	67.426,42
538	390.524,98	333.903,03	3,26	2,27	56.621,96	0,99	57.299,84
539	373.319,93	349.566,08	3,18	2,70	23.753,86	0,48	49.311,37
540	445.845,12	404.527,66	3,11	2,26	41.317,46	0,85	48.636,06
541	310.479,72	310.268,97	2,49	2,19	210,76	0,30	703,70
542	395.481,56	340.445,60	4,04	3,43	55.035,96	0,61	90.082,61
543	343.579,27	330.096,53	2,97	2,60	13.482,74	0,37	36.263,14
544	397.673,59	353.215,44	3,16	2,42	44.458,15	0,74	60.221,12
545	423.606,70	380.784,10	3,35	2,77	42.822,60	0,58	73.298,96
546	332.395,94	322.073,55	2,85	2,59	10.322,40	0,25	40.679,31

547	465.368,14	437.058,02	3,00	2,42	28.310,11	0,58	48.642,78
548	502.776,45	408.350,61	3,90	2,60	94.425,84	1,30	72.618,02
549	425.489,24	326.318,84	3,60	2,25	99.170,40	1,35	73.276,84
550	401.572,33	368.413,14	3,04	2,45	33.159,19	0,59	56.132,39
551	444.731,12	440.973,80	3,26	2,79	3.757,32	0,46	8.095,05
552	319.680,83	275.216,24	3,15	2,58	44.464,59	0,56	79.135,20
553	269.808,99	240.955,57	2,43	1,93	28.853,42	0,50	58.220,97
554	356.066,24	320.735,94	2,73	2,09	35.330,30	0,63	55.662,56
555	335.913,54	292.805,75	2,99	2,41	43.107,79	0,59	73.346,27
556	408.800,34	360.512,61	3,68	3,00	48.287,73	0,68	71.096,31
557	397.354,85	329.761,99	3,30	2,34	67.592,86	0,97	70.016,94
558	383.019,09	337.783,94	2,83	2,13	45.235,15	0,70	64.830,17
559	337.055,72	304.341,01	3,06	2,63	32.714,71	0,43	75.854,41
560	313.300,13	296.576,81	2,57	2,14	16.723,33	0,43	39.303,75
561	427.708,16	413.056,01	3,54	3,12	14.652,16	0,42	35.043,47
562	345.761,13	331.449,78	2,78	2,38	14.311,35	0,40	35.676,10
563	402.777,32	356.844,75	3,21	2,51	45.932,57	0,71	64.811,85
564	398.886,79	385.759,03	3,02	2,64	13.127,76	0,37	35.240,32
565	375.612,34	358.481,80	3,19	2,73	17.130,54	0,46	37.451,80
566	402.888,31	402.798,82	3,20	2,81	89,49	0,39	228,27
567	438.612,58	373.207,17	3,92	3,00	65.405,41	0,92	71.085,20
568	345.795,92	322.835,15	2,57	2,13	22.960,78	0,44	51.996,14
569	385.281,61	336.646,20	3,60	2,98	48.635,41	0,62	78.589,34
570	279.174,76	232.079,87	2,76	2,31	47.094,88	0,45	104.712,78
571	321.621,22	318.017,90	2,91	2,76	3.603,32	0,15	24.778,34
572	324.410,47	311.690,28	3,17	2,97	12.720,19	0,20	64.666,25
573	503.293,01	459.790,49	3,39	2,72	43.502,52	0,66	65.445,06
574	391.780,07	370.227,17	3,20	2,62	21.552,90	0,57	37.645,27
575	333.244,57	306.819,71	2,71	2,23	26.424,86	0,48	54.835,48
576	321.151,18	311.319,66	2,68	2,29	9.831,52	0,39	25.035,02
577	503.499,00	482.633,70	3,38	2,83	20.865,30	0,55	37.917,70
578	252.884,19	215.120,74	2,77	2,40	37.763,45	0,37	102.209,66
579	326.880,45	339.345,89	2,66	2,57	-12.465,44	0,09	-140.400,63
580	303.253,78	254.515,78	2,81	2,17	48.738,00	0,64	75.737,85
581	312.717,26	269.576,78	2,85	2,25	43.140,48	0,61	71.206,23
582	442.486,73	396.027,15	3,06	2,44	46.459,58	0,61	75.743,33
583	440.438,59	398.404,01	3,47	2,68	42.034,58	0,79	53.479,94
584	407.004,47	353.463,33	2,98	2,21	53.541,14	0,78	69.033,07
585	389.858,42	369.743,65	2,92	2,45	20.114,77	0,47	43.100,51
586	428.144,61	376.261,56	3,26	2,36	51.883,04	0,90	57.846,80
587	387.041,33	349.390,94	3,06	2,39	37.650,38	0,67	56.496,24
588	416.718,04	430.783,21	2,64	2,46	-14.065,17	0,18	- 76.834,53
589	350.333,21	320.044,46	3,41	3,01	30.288,75	0,40	76.206,92
590	436.847,49	417.271,62	3,48	2,97	19.575,87	0,51	38.202,74
591	362.138,14	345.064,16	3,40	3,01	17.073,97	0,38	44.371,22
592	303.749,50	290.673,02	3,03	2,83	13.076,48	0,20	65.228,21

593	427.822,69	370.029,39	3,84	3,12	57.793,31	0,72	80.713,49
594	280.871,14	258.960,74	2,43	2,04	21.910,40	0,39	55.791,94
595	265.520,94	252.199,28	2,34	2,01	13.321,66	0,33	40.536,88
596	447.653,36	405.805,02	3,77	2,85	41.848,34	0,92	45.551,01
597	407.824,35	356.218,31	3,47	2,76	51.606,04	0,71	72.947,37
598	392.373,98	330.156,59	3,69	3,01	62.217,40	0,68	91.580,85
599	348.501,45	309.260,17	3,11	2,55	39.241,28	0,56	70.551,89
600	319.965,32	309.201,10	2,59	2,29	10.764,21	0,30	35.377,65
601	342.670,55	286.343,75	3,44	2,75	56.326,80	0,69	81.149,55
602	358.419,97	349.703,91	3,39	3,15	8.716,06	0,24	36.528,94
603	386.743,81	369.155,54	3,23	2,74	17.588,27	0,49	35.599,91
604	289.897,63	254.195,06	2,67	2,27	35.702,57	0,41	87.168,54
605	349.246,46	330.030,74	2,85	2,36	19.215,72	0,49	39.108,57
606	347.381,45	336.718,19	3,27	3,08	10.663,26	0,19	55.556,81
607	371.941,00	351.931,80	3,41	3,05	20.009,20	0,36	55.381,24
608	311.547,25	262.882,15	3,08	2,56	48.665,10	0,52	93.967,64
609	381.599,90	361.708,99	3,00	2,53	19.890,91	0,47	42.358,49
610	410.164,22	414.987,48	3,04	2,74	- 4.823,26	0,30	- 15.876,78
611	441.196,29	381.781,57	3,42	2,64	59.414,73	0,78	75.923,72
612	410.764,12	376.534,44	3,57	2,95	34.229,68	0,61	55.689,31
613	337.978,72	323.973,27	2,48	2,06	14.005,46	0,43	32.723,58
614	454.604,01	432.385,56	3,36	2,79	22.218,44	0,57	38.881,29
615	392.757,90	362.101,83	3,67	3,23	30.656,07	0,44	69.747,40
616	443.127,62	381.163,81	3,60	2,90	61.963,81	0,70	88.350,66
617	388.529,19	391.235,59	2,86	2,56	- 2.706,40	0,30	- 8.939,67
618	391.431,54	300.844,50	4,08	3,18	90.587,03	0,89	101.485,12
619	391.253,58	362.690,72	3,34	2,94	28.562,86	0,40	70.894,89
620	334.932,68	302.616,40	3,16	2,69	32.316,28	0,47	69.345,99
621	341.807,39	315.617,27	3,08	2,61	26.190,12	0,47	55.607,86
622	305.580,93	257.911,48	3,63	3,14	47.669,44	0,49	96.607,14
623	324.744,10	327.804,34	2,60	2,43	- 3.060,24	0,16	- 18.770,46
624	433.255,52	356.717,64	4,44	3,56	76.537,88	0,88	86.632,22
625	384.953,26	369.636,45	3,37	2,97	15.316,81	0,40	38.065,88
626	281.751,51	273.006,41	2,79	2,61	8.745,10	0,17	49.984,57
627	417.596,25	441.718,72	2,57	2,24	-24.122,47	0,34	- 71.737,28
628	303.598,47	238.337,26	3,04	2,25	65.261,21	0,79	82.395,02
629	344.056,82	298.015,35	3,11	2,56	46.041,47	0,55	84.316,02
630	424.496,75	409.177,25	3,55	3,14	15.319,50	0,41	37.086,36
631	397.375,89	365.301,06	3,22	2,54	32.074,84	0,68	47.356,70
632	414.256,90	379.281,44	3,54	2,99	34.975,45	0,55	63.133,88
633	451.290,32	383.651,65	2,85	2,13	67.638,67	0,73	93.064,87
634	328.676,27	299.770,30	2,96	2,54	28.905,97	0,42	68.719,36
635	333.576,55	311.036,70	2,79	2,41	22.539,85	0,39	57.969,56
636	388.864,89	353.629,71	3,29	2,40	35.235,18	0,89	39.458,85
637	289.958,91	284.102,77	2,34	2,12	5.856,14	0,23	25.797,10
638	394.985,87	332.199,80	3,69	3,03	62.786,07	0,67	94.272,81

639	321.292,84	295.962,27	2,72	2,32	25.330,57	0,40	63.453,32
640	302.756,40	282.775,44	2,18	1,70	19.980,96	0,48	41.789,50
641	383.914,80	359.993,47	3,33	2,82	23.921,34	0,52	46.286,90
642	296.798,67	286.255,95	2,37	1,93	10.542,72	0,44	23.737,71
643	411.099,69	378.768,21	3,51	3,00	32.331,48	0,51	62.955,48
644	362.926,84	329.450,40	2,85	2,36	33.476,44	0,49	68.524,88
645	338.354,37	308.141,59	2,90	2,52	30.212,78	0,38	79.729,71
646	368.249,14	333.065,20	3,04	2,46	35.183,93	0,58	60.154,97
647	393.585,80	364.287,71	3,72	3,34	29.298,09	0,38	77.387,12
648	418.836,37	333.247,08	4,34	3,44	85.589,29	0,90	94.707,13
649	369.361,11	357.146,91	2,48	2,06	12.214,20	0,42	29.151,99
650	404.868,58	413.221,61	2,79	2,59	- 8.353,03	0,20	- 42.042,73
651	354.290,16	336.973,13	3,66	3,42	17.317,03	0,24	72.599,77
652	402.643,04	363.136,94	2,77	2,08	39.506,10	0,69	57.536,73
653	403.775,94	372.151,84	3,58	3,16	31.624,09	0,43	74.138,76
654	449.774,73	381.396,30	3,87	3,09	68.378,43	0,79	86.943,22
655	302.778,18	275.381,06	2,30	1,74	27.397,12	0,55	49.654,22
656	453.792,92	380.486,57	4,02	3,10	73.306,35	0,92	79.409,99
657	352.132,95	305.835,83	2,85	2,18	46.297,12	0,67	68.795,05
658	473.826,91	444.786,23	2,95	2,36	29.040,68	0,59	49.143,45
659	365.749,91	358.444,19	2,88	2,65	7.305,72	0,24	31.017,59
660	397.458,86	372.669,66	3,37	2,77	24.789,19	0,60	41.502,29
661	375.148,50	343.139,52	2,78	2,17	32.008,98	0,60	52.995,82
662	394.517,53	355.839,55	3,16	2,68	38.677,98	0,48	80.259,71
663	395.135,82	366.576,03	3,28	2,62	28.559,79	0,66	43.487,51
664	319.337,65	296.313,28	2,56	2,01	23.024,37	0,55	41.989,18
665	465.034,46	404.075,03	3,46	2,52	60.959,43	0,94	64.887,22
666	313.600,19	273.491,58	2,68	1,96	40.108,61	0,72	55.692,61
667	380.846,42	341.150,55	3,30	2,63	39.695,88	0,68	58.694,65
668	323.455,13	305.461,26	2,93	2,63	17.993,86	0,30	59.386,11
669	358.588,50	329.074,47	2,83	2,29	29.514,04	0,55	53.982,06
670	353.711,00	311.611,41	3,23	2,63	42.099,59	0,60	69.707,32
671	354.598,26	343.178,27	3,23	2,94	11.419,99	0,29	39.277,67
672	432.947,52	397.592,36	3,26	2,56	35.355,17	0,70	50.471,19
673	344.617,57	327.077,27	2,92	2,44	17.540,29	0,48	36.203,32
674	441.179,10	404.455,80	3,71	3,08	36.723,30	0,63	58.054,11
675	386.702,85	328.731,78	3,20	2,22	57.971,07	0,98	59.354,96
676	412.519,07	365.465,87	2,88	2,17	47.053,20	0,71	66.712,93
677	416.235,07	360.082,32	3,36	2,53	56.152,75	0,83	67.500,36
678	316.160,64	258.655,40	2,93	2,11	57.505,25	0,82	69.836,21
679	440.957,23	381.448,64	3,72	2,85	59.508,59	0,88	67.652,77
680	324.711,74	296.678,83	2,69	2,25	28.032,91	0,45	62.942,81
681	397.758,20	372.258,45	2,75	2,18	25.499,75	0,57	45.041,55
682	353.778,37	315.388,89	3,13	2,52	38.389,48	0,61	63.357,78
683	418.702,89	419.206,24	2,90	2,55	- 503,35	0,35	- 1.446,75
684	398.288,84	326.235,02	3,16	2,26	72.053,82	0,90	79.948,66

685	377.132,07	333.548,81	3,07	2,45	43.583,26	0,62	69.765,36
686	365.210,65	340.330,03	2,86	2,43	24.880,62	0,43	58.074,93
687	307.989,32	301.452,16	2,51	2,27	6.537,15	0,24	27.136,34
688	372.943,32	351.801,55	2,95	2,50	21.141,78	0,45	47.180,54
689	341.145,97	297.026,46	3,47	2,98	44.119,52	0,49	89.637,92
690	392.080,88	373.367,84	3,00	2,54	18.713,04	0,46	40.326,69
691	347.143,71	317.656,90	3,23	2,87	29.486,81	0,36	81.362,62
692	325.071,86	296.478,94	2,86	2,45	28.592,92	0,42	68.700,51
693	326.260,26	297.666,23	3,11	2,73	28.594,03	0,38	76.141,01
694	625.460,32	583.669,71	3,53	2,92	41.790,61	0,61	68.075,22
695	410.284,77	338.075,27	3,35	2,31	72.209,50	1,04	69.317,98
696	299.630,76	270.160,07	2,72	2,26	29.470,69	0,46	64.733,55
697	362.127,36	323.564,31	3,54	3,01	38.563,06	0,53	72.200,00
698	427.668,00	351.230,62	3,85	2,82	76.437,39	1,03	74.335,55
699	378.363,05	330.576,10	3,67	3,01	47.786,95	0,67	71.855,56
700	347.222,78	326.382,71	3,13	2,68	20.840,06	0,45	46.738,34
701	375.893,12	320.214,15	4,13	3,62	55.678,97	0,51	109.206,08
702	316.720,04	260.257,16	2,84	2,08	56.462,87	0,76	74.246,37
703	421.160,53	372.705,56	3,33	2,46	48.454,97	0,87	55.548,54
704	360.574,60	333.506,51	3,22	2,67	27.068,10	0,55	49.440,18
705	385.414,05	319.915,16	3,20	2,35	65.498,89	0,86	76.546,78
706	383.695,49	335.638,87	3,03	2,40	48.056,62	0,63	76.504,79
707	328.744,37	310.536,02	3,06	2,79	18.208,35	0,27	67.207,72
708	450.573,79	384.663,48	3,54	2,66	65.910,31	0,88	74.661,83
709	351.383,11	310.697,30	3,00	2,29	40.685,81	0,71	57.283,35
710	387.021,65	338.474,20	3,25	2,48	48.547,45	0,77	63.012,69
711	342.100,34	304.435,89	2,98	2,45	37.664,45	0,54	70.029,09
712	353.773,41	347.132,29	2,92	2,64	6.641,11	0,28	23.712,19
713	350.935,85	322.483,01	3,21	2,80	28.452,84	0,41	69.658,49
714	485.981,16	451.546,36	3,61	2,72	34.434,79	0,89	38.824,35
715	303.184,97	271.570,28	2,52	1,99	31.614,69	0,54	58.645,53
716	342.777,46	292.820,04	3,28	2,68	49.957,42	0,60	82.972,87
717	330.918,92	310.460,10	2,63	2,19	20.458,81	0,45	45.897,63
718	383.808,26	397.021,57	2,95	2,72	-13.213,32	0,23	- 57.408,90
719	406.870,38	373.153,35	3,18	2,28	33.717,03	0,91	37.204,84
720	343.446,40	306.114,84	3,05	2,52	37.331,57	0,53	70.257,86
721	433.219,02	378.214,45	3,53	2,62	55.004,57	0,91	60.574,12
722	369.224,38	360.895,31	3,05	2,71	8.329,07	0,34	24.505,46
723	379.557,10	337.251,40	3,89	3,48	42.305,70	0,40	104.650,50
724	432.488,27	384.488,47	3,22	2,48	47.999,80	0,74	65.115,42
725	345.082,60	299.355,54	3,12	2,52	45.727,06	0,60	76.112,20
726	345.150,15	324.076,36	2,73	2,20	21.073,80	0,53	39.950,03
727	329.631,81	309.600,80	2,76	2,37	20.031,01	0,38	52.045,15
728	399.732,86	340.931,07	3,28	2,30	58.801,79	0,98	59.846,58
729	297.408,07	288.553,97	2,61	2,30	8.854,11	0,31	28.691,32
730	362.328,37	323.204,15	3,38	2,91	39.124,22	0,47	83.820,78

731	357.774,50	327.829,55	3,57	3,22	29.944,95	0,35	85.002,58
732	328.172,49	297.612,84	3,29	2,85	30.559,65	0,44	69.554,37
733	282.500,12	271.840,06	2,36	2,08	10.660,05	0,28	38.292,94
734	365.332,38	310.430,30	3,45	2,70	54.902,08	0,75	73.404,61
735	363.602,88	337.377,56	3,00	2,46	26.225,32	0,54	48.313,54
736	342.591,22	272.439,94	3,12	2,19	70.151,29	0,93	75.705,15
737	338.002,74	315.045,24	3,26	2,93	22.957,49	0,33	70.337,91
738	377.689,04	327.663,95	3,50	2,96	50.025,09	0,54	92.455,56
739	389.303,26	365.258,93	2,88	2,50	24.044,33	0,38	63.694,39
740	324.245,48	279.402,89	2,71	2,19	44.842,58	0,52	85.725,56
741	428.384,18	411.757,54	3,16	2,80	16.626,63	0,36	45.856,59
742	365.906,96	359.199,42	2,98	2,62	6.707,54	0,36	18.585,01
743	375.497,01	344.353,81	3,20	2,74	31.143,20	0,46	67.836,39
744	436.618,75	398.999,29	3,17	2,59	37.619,47	0,58	64.813,98
745	376.087,44	336.610,60	3,05	2,48	39.476,84	0,57	69.276,94
746	367.743,01	341.675,84	3,17	2,73	26.067,16	0,44	59.272,59
747	328.383,37	299.442,30	2,70	2,25	28.941,07	0,45	63.641,46
748	444.228,25	398.098,38	3,21	2,33	46.129,87	0,88	52.320,07
749	342.121,44	295.645,32	3,05	2,40	46.476,12	0,65	71.864,73
750	421.928,30	388.979,07	3,21	2,65	32.949,23	0,57	58.152,05
751	384.211,76	363.779,83	3,20	2,72	20.431,93	0,48	42.766,94
752	387.213,85	370.724,03	3,16	2,66	16.489,82	0,49	33.326,03
753	444.792,66	389.236,01	3,45	2,57	55.556,65	0,88	63.152,57
754	283.185,24	245.267,54	2,54	2,02	37.917,70	0,52	73.381,32
755	401.960,50	380.646,96	3,50	3,05	21.313,54	0,45	47.150,62
756	434.753,57	452.790,58	3,15	2,91	-18.037,00	0,24	- 75.105,57
757	374.714,70	332.523,54	3,56	2,99	42.191,16	0,56	74.754,77
758	435.103,32	423.476,83	2,87	2,47	11.626,48	0,40	29.169,32
759	365.956,78	359.911,16	3,01	2,54	6.045,61	0,47	12.741,63
760	379.135,14	308.631,30	3,42	2,58	70.503,84	0,84	84.089,70
761	325.454,60	310.619,12	2,41	2,01	14.835,48	0,40	36.943,37
762	355.518,05	306.668,45	2,97	2,33	48.849,60	0,64	76.354,27
763	351.147,89	331.860,38	2,90	2,40	19.287,51	0,50	38.566,41
764	238.855,42	254.430,63	2,20	2,21	-15.575,21	- 0,02	943.276,36
765	376.777,88	385.451,20	2,95	2,80	- 8.673,33	0,15	- 56.287,63
766	430.343,43	384.804,83	3,65	2,91	45.538,60	0,74	61.513,26
767	348.872,12	322.199,99	3,44	3,06	26.672,13	0,38	70.820,58
768	278.438,63	261.869,73	2,37	1,95	16.568,89	0,42	39.245,03
769	331.007,27	314.521,13	2,77	2,40	16.486,13	0,37	44.573,30
770	312.380,11	286.747,25	2,90	2,46	25.632,86	0,43	59.344,92
771	359.072,00	332.088,98	3,00	2,41	26.983,02	0,60	45.318,53
772	482.504,40	441.379,67	3,77	3,13	41.124,73	0,64	63.988,34
773	391.237,58	347.632,89	3,24	2,60	43.604,69	0,64	68.290,41
774	353.680,27	316.473,41	3,25	2,80	37.206,86	0,46	81.720,79
775	425.862,83	367.853,65	3,14	2,28	58.009,18	0,87	66.975,98
776	392.530,78	348.930,59	3,21	2,49	43.600,19	0,72	60.402,32

777	335.965,05	350.209,75	3,04	2,99	-14.244,70	0,05	-304.241,01
778	368.035,02	359.115,19	2,88	2,58	8.919,83	0,30	29.596,78
779	430.686,22	390.076,90	3,32	2,72	40.609,32	0,60	67.515,99
780	392.975,03	371.697,86	3,17	2,68	21.277,17	0,49	43.466,58
781	336.457,14	317.479,44	3,40	3,11	18.977,70	0,29	65.469,09
782	417.154,21	414.653,05	3,04	2,75	2.501,16	0,29	8.676,68
783	434.794,60	428.172,39	3,25	2,87	6.622,21	0,38	17.472,58
784	351.457,98	318.831,16	3,03	2,58	32.626,82	0,45	72.754,56
785	428.434,14	381.574,82	3,20	2,44	46.859,32	0,76	62.054,19
786	439.159,19	379.053,06	3,88	3,11	60.106,13	0,76	78.786,40
787	410.855,09	389.872,40	3,43	3,09	20.982,69	0,34	61.795,04
788	353.974,23	346.137,38	2,58	2,07	7.836,85	0,51	15.360,59
789	498.775,08	421.854,82	3,93	2,86	76.920,26	1,07	71.587,57
790	471.138,31	439.352,43	3,64	3,09	31.785,88	0,55	58.166,18
791	325.538,11	270.604,86	2,92	2,25	54.933,25	0,67	82.061,45
792	384.938,88	362.639,96	3,14	2,67	22.298,93	0,47	47.287,93
793	357.583,90	357.808,42	2,69	2,38	- 224,52	0,31	-723,87
794	408.656,70	357.989,75	3,42	2,73	50.666,95	0,69	73.437,82
795	435.618,04	433.636,30	3,18	2,51	1.981,74	0,67	2.948,21
796	367.812,91	351.780,23	2,98	2,67	16.032,68	0,31	51.109,99
797	357.539,08	349.393,16	3,04	2,80	8.145,93	0,25	32.749,47
798	405.115,10	356.275,93	3,25	2,39	48.839,17	0,87	56.383,29
799	435.232,39	435.727,93	2,92	2,50	- 495,54	0,42	- 1.176,16
800	315.901,99	289.601,88	3,02	2,64	26.300,11	0,38	69.601,77
801	297.396,70	238.536,52	2,82	2,08	58.860,18	0,73	80.523,39
802	411.635,35	392.977,89	3,24	2,63	18.657,46	0,61	30.708,74
803	407.961,32	377.431,13	3,37	2,86	30.530,19	0,52	58.968,35
804	346.889,33	311.914,72	2,73	2,22	34.974,60	0,51	68.200,59
805	355.877,49	326.621,35	2,99	2,51	29.256,13	0,47	61.906,24
806	280.810,34	285.580,85	2,50	2,45	- 4.770,50	0,05	- 97.181,59
807	357.161,93	343.715,15	2,84	2,38	13.446,78	0,46	29.282,28
808	411.847,51	345.443,78	2,87	1,91	66.403,73	0,96	69.137,94
809	429.296,82	372.874,18	3,41	2,72	56.422,64	0,69	81.978,07
810	330.833,20	326.353,36	3,05	2,90	4.479,83	0,15	30.220,64
811	311.592,96	289.609,49	3,04	2,81	21.983,46	0,23	95.622,51
812	489.942,64	414.630,59	4,24	3,32	75.312,05	0,93	81.286,03
813	321.315,02	292.016,74	2,95	2,46	29.298,28	0,48	60.701,86
814	374.256,78	331.358,29	3,33	2,74	42.898,49	0,59	72.502,95
815	461.699,46	468.742,70	3,38	2,77	- 7.043,24	0,61	- 11.541,25
816	369.420,69	316.424,02	3,37	2,67	52.996,67	0,70	76.114,90
817	282.830,34	227.048,84	2,96	2,40	55.781,50	0,56	98.854,25
818	405.458,02	381.135,67	3,18	2,75	24.322,35	0,43	56.473,19
819	430.292,80	366.365,28	3,61	2,79	63.927,52	0,83	77.332,15
820	399.068,19	395.958,45	2,60	2,40	3.109,73	0,20	15.309,60
821	385.848,12	326.313,85	3,55	2,79	59.534,27	0,77	77.734,82
822	452.141,72	432.579,00	3,22	2,52	19.562,71	0,70	27.834,24

823	461.869,97	441.616,31	3,95	3,28	20.253,66	0,67	30.161,25
824	334.107,82	316.275,40	2,88	2,30	17.832,41	0,58	30.602,33
825	417.302,69	401.878,33	3,03	2,51	15.424,36	0,51	29.966,45
826	470.811,89	389.256,03	3,28	2,19	81.555,86	1,10	74.439,87
827	463.009,84	403.393,01	3,99	3,18	59.616,83	0,81	73.889,57
828	307.272,19	267.410,43	2,90	2,40	39.861,77	0,51	78.929,95
829	305.243,44	269.928,87	2,90	2,40	35.314,57	0,50	71.213,94
830	281.531,28	258.700,50	2,57	2,17	22.830,78	0,39	57.827,17
831	474.070,09	438.858,24	3,53	2,77	35.211,86	0,76	46.331,89
832	322.581,05	340.827,04	2,57	2,43	-18.245,99	0,14	-135.097,35
833	438.913,20	406.595,01	3,62	3,07	32.318,19	0,55	59.167,93
834	410.866,89	336.832,20	3,16	2,23	74.034,69	0,93	79.511,96
835	347.739,26	338.841,69	3,23	2,96	8.897,57	0,27	32.822,74
836	447.320,53	404.350,66	3,09	2,46	42.969,87	0,63	67.824,23
837	363.955,48	304.181,33	3,34	2,55	59.774,14	0,79	75.709,34
838	311.063,82	274.683,30	2,67	2,11	36.380,52	0,55	65.634,16
839	473.300,97	403.652,25	3,76	2,82	69.648,71	0,94	74.476,29
840	285.271,15	253.692,66	3,02	2,63	31.578,48	0,38	82.084,14
841	424.684,66	403.484,74	3,32	2,85	21.199,92	0,47	44.992,57
842	349.072,72	344.388,94	2,82	2,44	4.683,77	0,38	12.376,57
843	384.041,88	341.253,00	2,95	2,26	42.788,88	0,68	62.758,53
844	415.783,82	389.247,96	2,66	2,09	26.535,86	0,57	46.737,68
845	420.884,54	362.912,53	3,47	2,53	57.972,01	0,94	61.405,71
846	324.361,08	333.817,32	2,97	2,94	- 9.456,25	0,03	-327.809,16
847	406.243,77	385.840,45	4,17	3,82	20.403,32	0,35	57.981,83
848	406.501,92	385.641,17	3,43	2,96	20.860,75	0,47	44.012,85
849	387.387,31	334.197,83	3,44	2,82	53.189,48	0,62	86.307,17
850	425.185,44	373.592,49	3,44	2,62	51.592,95	0,83	62.446,54
851	394.842,82	341.865,61	3,09	2,10	52.977,21	0,98	53.868,66
852	336.403,18	327.188,16	2,65	2,23	9.215,01	0,41	22.347,82
853	378.449,86	379.364,95	2,99	2,71	- 915,08	0,28	- 3.224,98
854	452.907,37	408.332,64	2,79	2,02	44.574,73	0,77	57.830,38
855	371.178,25	329.638,47	2,90	2,18	41.539,78	0,73	57.011,14
856	328.914,06	302.600,36	2,56	2,08	26.313,70	0,48	55.142,36
857	364.494,45	338.747,53	3,39	2,95	25.746,92	0,44	58.436,04
858	437.903,91	412.544,54	3,24	2,59	25.359,37	0,65	39.191,76
859	287.176,30	247.443,30	2,67	2,18	39.733,00	0,49	81.122,14
860	348.307,71	328.264,83	3,54	3,30	20.042,88	0,24	82.472,54
861	400.464,99	390.598,63	3,13	2,78	9.866,36	0,35	28.393,14
862	346.600,89	376.429,35	2,80	2,82	-29.828,46	- 0,02	1.197.183,11
863	330.782,97	298.112,19	2,74	2,23	32.670,78	0,51	64.187,77
864	405.249,98	374.002,90	3,01	2,46	31.247,09	0,55	57.082,14
865	386.048,29	432.697,52	2,72	2,60	-46.649,23	0,12	-374.184,62
866	468.137,49	421.958,78	2,87	2,14	46.178,71	0,73	62.836,28
867	356.319,23	313.223,23	3,12	2,36	43.096,00	0,76	56.797,36
868	299.669,94	301.200,79	2,41	2,22	- 1.530,86	0,20	- 7.802,46

869	355.820,12	317.533,85	3,06	2,48	38.286,28	0,58	65.885,92
870	329.125,12	316.144,84	3,39	3,28	12.980,27	0,11	116.738,18
871	417.951,34	414.681,66	3,17	2,75	3.269,68	0,42	7.765,00
872	422.953,77	368.174,61	3,38	2,63	54.779,16	0,76	72.355,86
873	344.820,61	312.455,18	3,04	2,58	32.365,43	0,46	70.463,47
874	449.511,52	418.913,34	4,12	3,73	30.598,18	0,39	78.169,19
875	305.815,70	279.419,72	3,00	2,65	26.395,98	0,35	75.934,64
876	359.757,13	329.069,06	3,21	2,74	30.688,07	0,47	65.751,96
877	360.791,64	324.680,57	3,24	2,76	36.111,06	0,48	75.150,93
878	298.627,75	278.054,19	2,47	2,08	20.573,56	0,39	52.306,27
879	337.007,94	305.715,55	3,04	2,51	31.292,39	0,54	58.173,81
880	447.466,90	412.169,22	3,31	2,49	35.297,68	0,81	43.379,98
881	422.284,53	372.128,28	3,81	3,18	50.156,25	0,63	80.246,74
882	305.493,20	321.405,78	2,72	2,66	-15.912,59	0,06	-281.969,44
883	374.623,13	325.993,92	3,03	2,33	48.629,22	0,70	69.154,73
884	350.702,41	346.415,97	2,78	2,56	4.286,44	0,22	19.575,34
885	375.798,41	345.106,21	2,83	2,27	30.692,20	0,56	55.218,28
886	383.516,64	321.188,81	3,47	2,74	62.327,83	0,72	86.172,45
887	356.591,50	319.784,72	2,86	2,30	36.806,78	0,56	65.811,49
888	345.507,43	343.890,18	2,66	2,45	1.617,25	0,21	7.668,16
889	351.839,71	301.781,05	2,86	2,17	50.058,65	0,70	71.839,15
890	327.375,68	319.512,08	2,91	2,56	7.863,60	0,34	22.839,43
891	395.072,78	384.024,15	3,28	2,87	11.048,63	0,41	27.137,43
892	318.450,41	278.814,70	3,05	2,53	39.635,71	0,52	76.523,06
893	389.566,29	353.338,81	3,25	2,70	36.227,47	0,55	66.026,21
894	360.768,88	345.281,03	3,39	3,11	15.487,86	0,28	55.123,59
895	313.615,42	310.810,48	2,86	2,67	2.804,94	0,20	14.269,24
896	431.356,20	321.151,91	4,14	2,99	110.204,30	1,15	95.519,95
897	395.484,04	358.355,96	3,80	3,28	37.128,08	0,51	72.103,28
898	425.244,75	375.215,23	3,52	2,67	50.029,51	0,84	59.519,63
899	425.602,66	378.717,64	3,51	2,83	46.885,02	0,68	68.934,33
900	338.255,90	323.232,13	3,06	2,75	15.023,78	0,31	48.605,15
901	302.438,61	281.667,67	2,69	2,42	20.770,94	0,27	76.842,36
902	364.725,71	364.143,07	3,21	3,00	582,63	0,22	2.690,36
903	348.539,74	286.445,19	3,46	2,73	62.094,55	0,73	84.965,20
904	378.675,70	340.237,55	2,70	2,16	38.438,15	0,55	70.023,08
905	414.911,44	376.807,23	3,41	2,80	38.104,21	0,61	62.241,52
906	346.932,08	317.841,64	2,99	2,62	29.090,43	0,38	77.486,71
907	375.150,92	342.254,76	2,61	2,14	32.896,16	0,46	70.973,57
908	375.520,80	324.955,46	3,19	2,45	50.565,33	0,73	68.808,31
909	361.791,24	322.674,97	2,81	2,17	39.116,27	0,64	60.790,76
910	295.816,54	305.115,31	2,75	2,72	- 9.298,77	0,03	-310.970,74
911	432.584,03	400.576,28	3,36	2,74	32.007,75	0,62	51.252,52
912	453.740,08	419.208,81	3,21	2,59	34.531,27	0,62	55.903,56
913	284.329,99	295.283,84	2,49	2,21	-10.953,85	0,28	- 39.548,99
914	359.817,90	323.654,38	3,26	2,74	36.163,53	0,53	68.838,69

915	301.096,01	280.918,05	2,40	1,96	20.177,96	0,44	46.173,84
916	326.285,11	295.906,06	2,99	2,52	30.379,05	0,46	65.870,69
917	316.213,22	328.599,51	2,64	2,57	-12.386,29	0,07	-189.412,81
918	289.919,53	267.882,17	2,43	1,97	22.037,37	0,46	47.952,29
919	440.707,37	403.852,66	3,22	2,45	36.854,72	0,77	48.027,79
920	394.174,34	363.971,21	3,23	2,72	30.203,13	0,51	59.209,89
921	286.559,13	232.794,74	2,77	2,18	53.764,39	0,60	90.128,06
922	352.683,48	334.564,38	3,33	3,05	18.119,11	0,28	64.085,65
923	347.534,91	282.100,83	3,75	2,98	65.434,08	0,77	84.980,55
924	428.827,17	358.425,38	3,65	2,82	70.401,79	0,82	85.385,22
925	344.636,20	306.001,46	3,14	2,61	38.634,74	0,54	72.090,87
926	438.618,93	377.061,68	3,66	2,84	61.557,25	0,81	75.575,76
927	427.686,53	359.608,96	4,04	3,24	68.077,57	0,80	85.580,10
928	413.862,27	355.158,25	3,74	3,00	58.704,02	0,74	79.804,88
929	370.607,77	342.739,72	2,92	2,32	27.868,05	0,60	46.630,40
930	460.365,28	403.016,97	3,70	2,88	57.348,31	0,82	69.995,15
931	394.129,88	397.290,36	2,79	2,39	- 3.160,48	0,40	- 7.820,44
932	392.663,95	341.066,58	3,47	2,78	51.597,36	0,69	75.118,51
933	387.164,97	409.501,88	3,18	3,10	-22.336,91	0,09	-256.716,66
934	355.375,72	349.984,37	3,40	3,24	5.391,35	0,16	34.206,75
935	461.355,48	440.178,02	2,60	2,17	21.177,46	0,43	48.963,36
936	506.498,24	436.268,60	3,82	2,94	70.229,63	0,88	80.008,53
937	421.142,38	384.710,25	3,97	3,50	36.432,13	0,47	77.910,31
938	464.534,21	407.805,92	3,58	2,87	56.728,30	0,71	79.655,91
939	337.010,95	292.990,70	2,83	2,26	44.020,25	0,57	77.294,30
940	394.777,31	303.082,45	3,84	2,84	91.694,86	1,00	91.977,09
941	444.289,52	389.990,57	3,52	2,53	54.298,95	0,99	54.579,92
942	380.858,55	342.759,51	3,41	2,87	38.099,04	0,54	70.630,59
943	426.472,00	404.124,11	3,25	2,82	22.347,88	0,42	53.065,71
944	352.157,38	326.191,58	3,45	3,09	25.965,81	0,36	72.768,94
945	487.046,87	438.333,64	3,55	2,71	48.713,23	0,84	57.908,97
946	406.411,09	373.623,27	3,20	2,54	32.787,82	0,67	49.135,14
947	413.270,04	372.560,95	3,12	2,50	40.709,08	0,63	64.866,77
948	396.301,37	355.743,71	3,47	2,94	40.557,66	0,53	76.164,19
949	354.281,52	334.084,17	3,75	3,48	20.197,35	0,27	75.454,60
950	312.836,67	284.225,73	2,86	2,46	28.610,94	0,39	72.979,83
951	370.270,55	344.782,13	3,15	2,68	25.488,43	0,48	53.247,06
952	465.857,43	425.585,15	3,15	2,40	40.272,29	0,76	53.098,15
953	316.254,57	325.469,37	2,53	2,30	- 9.214,80	0,23	- 39.556,49
954	325.368,02	290.119,13	2,60	2,09	35.248,89	0,51	68.736,31
955	385.085,58	347.165,75	3,00	2,34	37.919,83	0,66	57.539,93
956	270.983,28	222.894,32	2,90	2,35	48.088,96	0,55	87.602,45
957	402.082,30	365.310,71	3,57	3,07	36.771,59	0,50	73.147,90
958	414.390,15	355.247,99	3,66	2,82	59.142,16	0,84	70.300,41
959	363.735,32	314.844,35	3,49	2,90	48.890,97	0,59	83.437,32
960	377.324,62	363.127,47	2,91	2,47	14.197,14	0,45	31.822,87

961	399.174,29	327.758,79	3,98	3,13	71.415,50	0,85	83.892,74
962	311.354,42	290.112,29	2,67	2,22	21.242,13	0,45	47.229,84
963	445.207,19	381.352,45	3,87	3,07	63.854,73	0,80	79.844,62
964	351.734,04	292.177,05	3,11	2,28	59.556,99	0,83	71.848,16
965	349.294,25	317.857,10	2,79	2,30	31.437,16	0,49	63.694,56
966	310.876,29	292.749,36	2,68	2,30	18.126,93	0,38	47.793,70
967	454.675,34	366.981,29	3,81	2,73	87.694,05	1,08	80.939,63
968	317.255,36	331.714,12	2,63	2,54	-14.458,76	0,08	-176.644,43
969	417.418,04	379.255,05	3,15	2,63	38.162,99	0,53	72.670,21
970	373.234,65	359.633,70	2,96	2,66	13.600,95	0,30	44.706,75
971	360.092,72	334.656,28	3,36	2,94	25.436,44	0,41	61.729,37
972	356.912,07	360.510,68	3,01	2,77	- 3.598,61	0,24	- 15.216,60
973	468.381,89	419.614,29	3,40	2,57	48.767,60	0,83	58.793,78
974	446.281,41	418.921,19	3,32	2,70	27.360,22	0,62	44.227,19
975	379.508,41	353.704,98	3,22	2,77	25.803,44	0,45	57.003,57
976	286.412,81	254.483,86	2,48	2,01	31.928,95	0,47	67.491,60
977	388.976,27	351.612,49	3,37	2,72	37.363,78	0,65	57.382,09
978	510.598,69	463.538,89	3,40	2,53	47.059,80	0,87	54.053,78
979	434.812,76	410.765,36	2,84	2,27	24.047,40	0,57	42.255,11
980	441.058,05	425.121,49	3,48	3,09	15.936,57	0,39	40.862,67
981	451.941,52	432.339,95	3,39	2,96	19.601,57	0,43	46.039,43
982	450.382,27	440.488,71	3,29	2,72	9.893,56	0,56	17.542,79
983	278.936,59	257.365,73	2,22	1,83	21.570,86	0,39	54.987,32
984	355.837,66	282.697,59	3,86	3,07	73.140,07	0,79	92.713,35
985	396.908,50	392.685,51	3,10	2,63	4.222,99	0,46	9.082,15
986	379.794,72	320.188,83	3,54	2,89	59.605,90	0,65	91.676,02
987	347.320,43	304.015,78	2,91	2,31	43.304,65	0,60	72.388,17
988	442.976,95	389.093,08	3,70	2,88	53.883,88	0,82	65.397,70
989	411.112,65	356.296,18	3,58	2,87	54.816,47	0,71	77.303,63
990	419.630,22	375.611,47	3,39	2,74	44.018,75	0,65	67.850,68
991	412.490,82	326.513,59	3,10	1,96	85.977,23	1,14	75.387,80
992	345.463,89	316.139,88	3,48	3,10	29.324,01	0,38	78.145,70
993	360.920,27	300.062,92	3,48	2,79	60.857,35	0,69	88.666,97
994	445.416,80	401.859,73	3,37	2,64	43.557,08	0,74	59.173,20
995	426.709,09	374.989,08	3,49	2,71	51.720,01	0,78	66.452,66
996	356.143,31	326.538,72	2,42	2,03	29.604,59	0,39	75.669,19
997	275.944,65	217.702,12	2,98	2,40	58.242,53	0,58	101.087,43
998	385.392,68	420.797,76	2,77	2,61	-35.405,08	0,17	-214.213,75
999	239.212,93	226.523,66	2,14	1,83	12.689,27	0,30	41.873,83
1000	390.378,82	319.295,55	3,22	2,35	71.083,27	0,88	81.184,05

Tabela 2A. Quantidade de compras federais feitas do Crizotinibe 200mg de novembro de 2023 a maio de 2025

Data Compra	Tipo da Compra	Data Inserção	Nome Instituição Compradora	UF	Qtd Itens Comprados	Preço Unitário	Média Ponderada
29/07/2024	Pregão	29/07/2024	GRUPAMENTO DE APOIO DE CANOAS	RS	1.440,00	407,92	441,5068
05/03/2024	Pregão	05/03/2024	COMANDO DA 4 REGIAO MILITAR/DIV EX	MG	8.880,00	407,92	441,5068
11/12/2023	Pregão	11/12/2023	HOSPITAL MILITAR DE ÁREA DE PORTO ALEGRE	RS	600,00	430,77	441,5068
02/05/2024	Pregão	02/05/2024	BASE ADMINISTRATIVA DO COMPLEXO DE SAÚDE RJ	RJ	2.160,00	430,77	441,5068
06/02/2025	Pregão	06/02/2025	HOSPITAL MILITAR DE ÁREA DE CAMPO GRANDE	MS	3.600,00	438,19	441,5068
03/04/2025	Pregão	03/04/2025	HOSPITAL MILITAR DE ÁREA DE RECIFE	PE	720,00	450,15	441,5068
26/11/2024	Pregão	26/11/2024	CENTRO DE AQUISIÇÕES ESPECIFICAS	RJ	1.000,00	450,15	441,5068
30/01/2025	Pregão	30/01/2025	HOSPITAL MILITAR DE ÁREA DE PORTO ALEGRE	RS	360,00	450,15	441,5068
12/06/2024	Pregão	12/06/2024	HOSPITAL GERAL DE SALVADOR	BA	1.440,00	450,15	441,5068
25/04/2024	Pregão	25/04/2024	HOSPITAL GERAL DE BELEM	PA	720,00	450,15	441,5068
06/03/2025	Pregão	06/03/2025	HOSPITAL NAVAL DE BRASILIA	DF	270,00	450,15	441,5068
03/10/2024	Pregão	03/10/2024	HOSPITAL MILITAR DE ÁREA DE BRASÍLIA	DF	300,00	450,15	441,5068
05/01/2024	Pregão	05/01/2024	HOSPITAL MILITAR DE ÁREA DE BRASÍLIA	DF	1.026,00	523,75	441,5068
06/03/2025	Pregão	06/03/2025	HOSPITAL NAVAL DE BRASILIA	DF	90,00	531,12	441,5068

Tabela 3A. Quantidade de compras federais feitas do Crizotinibe 250mg de novembro de 2023 a maio de 2025

Data Compra	Tipo da Compra	Data Inserção	Nome Instituição	Qtd Itens Comprados	Preço Unitário	Média Ponderada
26/03/2025	Pregão	26/03/2025	DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE	540	400	535,3103
15/03/2024	Pregão	15/03/2024	EPA - SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE	2.244	409,23	535,3103
16/09/2024	Pregão	16/09/2024	EPB-SECRETARIA ESTADO D ADMINISTRAÇÃO PARAIBA	1.440	436,54	535,3103
18/11/2024	Pregão	18/11/2024	ECE-GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ	900	436,55	535,3103
26/12/2024	Pregão	26/12/2024	ESP-DEPTO.REG.SAUDE - DRS XI PRES.PRUDENTE	360	436,55	535,3103
26/12/2024	Pregão	26/12/2024	ESP-DEPTO.REG.SAUDE - DRS XI PRES.PRUDENTE	120	436,55	535,3103
26/07/2024	Pregão	26/07/2024	ESP-DEPTO.REG.SAUDE - DRS-IX MARILIA	360	436,55	535,3103
28/05/2024	Pregão	28/05/2024	FUNDO ESTADUAL DE SAUDE DO PARANA	4.320	436,55	535,3103
26/06/2024	Pregão	26/06/2024	ESP-GABINETE DO COORDENADOR SEC. SAUDE 5	360	436,55	535,3103
02/05/2024	Pregão	02/05/2024	BASE ADMINISTRATIVA DO COMPLEXO DE SAÚDE RJ	2.160	455,96	535,3103
04/12/2023	Pregão	04/12/2023	COMANDO 13 BDA DE INFANTARIA MOTORIZADA-ME/MT	360	468,48	535,3103
20/12/2024	Pregão	20/12/2024	HOSPITAL DE GUARNICAO DE NATAL	1.200	480	535,3103
11/04/2024	Pregão	11/04/2024	SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE - DF	4.860	487,31	535,3103
29/07/2024	Pregão	29/07/2024	GRUPAMENTO DE APOIO DE CANOAS	1.440	504,14	535,3103
27/02/2024	Pregão	27/02/2024	CENTRO DE OBTENCAO DA MARINHA/RJ	120	531,66	535,3103
30/04/2024	Pregão	30/04/2024	HOSPITAL DE GUARNICAO DE NATAL	1.200	531,86	535,3103
05/03/2024	Pregão	05/03/2024	COMANDO DA 4 REGIAO MILITAR/DIV EX	10.680	532,37	535,3103
11/12/2023	Pregão	11/12/2023	HOSPITAL MILITAR DE ÁREA DE PORTO ALEGRE	480	532,37	535,3103
25/02/2025	Pregão	25/02/2025	CENTRO DE OBTENCAO DA MARINHA/RJ	1.440	544,69	535,3103
06/02/2025	Pregão	06/02/2025	HOSPITAL MILITAR DE ÁREA DE CAMPO GRANDE	3.600	549,26	535,3103
21/10/2024	Pregão	21/10/2024	MAER - BASE AEREA DE FLORIANOPOLIS - SC	900	556,29	535,3103
03/04/2025	Pregão	03/04/2025	HOSPITAL MILITAR DE ÁREA DE RECIFE	720	556,32	535,3103
03/10/2024	Pregão	03/10/2024	HOSPITAL MILITAR DE ÁREA DE BRASÍLIA	300	556,32	535,3103
30/01/2025	Pregão	30/01/2025	HOSPITAL MILITAR DE ÁREA DE PORTO ALEGRE	480	556,32	535,3103
13/08/2024	Pregão	13/08/2024	HOSPITAL NAVAL MARCILIO DIAS - MM	1.080	556,32	535,3103
26/11/2024	Pregão	26/11/2024	CENTRO DE AQUISIÇÕES ESPECIFICAS	3.520	556,32	535,3103

16/08/2024	Pregão	16/08/2024	ESP-GABINETE DO COORDENADOR SEC. SAUDE 5	16.010	556,32	535,3103
12/06/2024	Pregão	12/06/2024	HOSPITAL GERAL DE SALVADOR	1.440	556,32	535,3103
05/01/2024	Pregão	05/01/2024	HOSPITAL MILITAR DE ÁREA DE BRASÍLIA	1.026	622,84	535,3103

Relatório preliminar

Relatório preliminar

Apêndice 4 - PATENTES VIGENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration – FDA*)⁵, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 22 de maio de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\"crizotinib\""]
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) INPI: foi utilizado no campo "Contenha o Número do Pedido" o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão vigentes para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia crizotinibe, foram identificados 4 (quatro) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Patentes vigentes para a tecnologia crizotinibe depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0514537	Compostos de aminoeteroarila substituídos com pirazol e composição farmacêutica que os compreende	Pfizer INC. (US)	15/08/2025	Produto ^(a)
BR122020017756	Uso de compostos de aminoeteroarila enantiomericamente puros na preparação de um medicamento para o tratamento de crescimento celular anormal em um mamífero	Pfizer INC. (US)	15/08/2025	Uso ^(b)
PI0619420	Forma polimorfa cristalina 1 de base livre de (R)-3-[1-(2,6-DICLORO-3-FLÚOR-FENIL)-ETÓXI]-5-(1-PIPERIDIN-4-IL-1HPIRAZOL-4-IL)-PIRIDIN-2-ILAMINA, composição farmacêutica e cápsula	Pfizer Products INC. (US)	23/11/2026	Derivado do produto ^(c)
PI0619424	Uso de inibidores c-Met/HGFRs para a fabricação de medicamentos	Pfizer Products INC. (US)	23/11/2026	Novo uso ^(b)

^(a)Produto: novas moléculas pequenas com atividade terapêutica. Não inclui compostos que são usados apenas como intermediários ou moléculas grandes (proteínas, polinucleotídeos etc.), novos sais enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. ^(b)Uso: uso de um composto para tratar uma doença. ^(c)Derivado do produto: novos sais enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. A mesma molécula básica deve ser a entidade terapêutica. ^(d)Novo uso: Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento").

FONTE: Cortellis Inteligente¹ e INPI⁴

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)⁶, e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patentado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996⁶.

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula⁷.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 23 de mai. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 23 de mai. de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 23 de mai. de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 23 de mai. de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 23 de mai. de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 23 de mai. de 2025.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 23 de mai. de 2025.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136