

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 23/2016**

Brentuximabe para o tratamento do Linfoma de Hodgkin

**Belo Horizonte
Outubro - 2016**

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



2016. CCATES.

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 área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Jéssica Barreto dos Santos
Mestre em Medicamentos e
Assistência
Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Adcetris® (Brentuximabe)

Indicação na bula: Tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin (LH) CD30 positivo recidivado ou refratário após transplante autólogo de células-tronco ou após pelo menos dois tratamentos anteriores, quando o transplante autólogo de células-tronco ou poliquimioterapia não for uma opção de tratamento. Também é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) recidivado ou refratário.

Pergunta: Eficácia e segurança do brentuximabe em pacientes com Linfoma de Hodgkin.

Evidências: Foi encontrado um ensaio clínico randomizado de fase 3 que avaliou o brentuximabe contra placebo em 329 pacientes com LH. Sobrevida livre de progressão foi significativamente melhor em pacientes do grupo brentuximabe vedotin em comparação com o grupo placebo (hazard ratio [HR] 0,57, IC 95% 0,40 - 0,81; $p = 0,0013$). Mediana da sobrevida livre de progressão foi de 42,9 meses (IC 95% 30,4 - 42,9) para pacientes no grupo brentuximabe vedotin em comparação com 24,1 meses (11,5 - não estimado) para o grupo placebo. A sobrevida livre de progressão em dois anos foi de 63% (IC95% 55-70) no grupo de brentuximabe vedotin e 51% (IC95% 43-59) no grupo placebo. Não houve diferenças significativas entre brentuximabe e placebo para o desfecho sobrevida global (hazard ratio [HR] 1,15, IC 95% 0,67 - 1,97; $p = 0,6204$). Os eventos adversos mais frequentes no grupo brentuximabe vedotin foram neuropatia sensorial periférica (94 [56%] de 167 pacientes versus 25 [16%] de 160 pacientes no grupo placebo) e neutropenia (58 [35%] versus 19 [12%] pacientes). No momento da análise, 28 (17%) de 167 pacientes morreram no grupo brentuximabe vedotin em comparação com 25 (16%) de 160 pacientes no grupo do placebo.

Conclusões: Consolidação precoce do tratamento com brentuximabe vedotin após o transplante autólogo de células-tronco melhorou a sobrevida livre de

progressão em pacientes com linfoma de Hodgkin com fatores de risco para recidiva ou progressão após o transplante. Entretanto, não houveram diferenças significativas entre brentuximabe e placebo para a sobrevida global e sobrevida livre de progressão da doença em dois anos. Mais estudos que avaliem o uso de brentuximabe para o tratamento de LH são necessários.

CONTEXTO

Linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia incomum envolvendo nódulos linfáticos e o sistema linfático. A classificação da OMS divide LH em 2 tipos principais: o Linfoma de Hodgkin clássico (LHC) e o Linfoma de Hodgkin de linfócitos-predominantes nodulares (LHLPN) ⁽¹⁾.

1-População acometida:

Pacientes com Linfoma de Hodgkin

2-Prevalência/Incidência:

A incidência bruta de LH na União Europeia é de 2,3 casos por 100 mil habitantes por ano e a mortalidade é de 0,4 casos por 100 mil habitantes por ano. Os jovens adultos com idades entre 20 e 40 anos são mais frequentemente afetados. No entanto, um segundo pico de incidência é observado em indivíduos com 55 anos ou mais. O LHC corresponde a aproximadamente 95% e o LHLPN a 5% de todos os casos de LH ⁽²⁾. Para o Brasil, no ano de 2016, estimam-se 1.460 novos casos de linfoma de Hodgkin (LH) em homens e 1.010 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 1,46 novos casos a cada 100 mil homens e 0,93 para cada 100 mil mulheres ⁽³⁾. Nos Estados Unidos, em 2015, foi estimado um número de 9.050 novos casos de LH e de 1.150 mortes decorrentes da doença ⁽¹⁾.

3-Curso da doença:

O estadiamento do LH é baseado nos critérios de Ann Arbor. Os pacientes com LH são geralmente classificados em três grupos: a) estágio inicial favorável (estágio I-II sem fatores desfavoráveis; considerado como estágio inicial); b) estágio inicial desfavorável (estágio I-II com fatores desfavoráveis, tais como adenopatia mediastinal volumosa, numerosos sítios de localização da doença, taxa de hemossedimentação elevada significativamente; considerado como estágio intermediário) e; c) estágio avançado (estágio III-IV) ^(1, 2). A taxa de sobrevivência em 5 anos para pacientes com LH em estágio inicial está na faixa de 94 a 96% ⁽⁴⁾.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Adcetris®

2-Princípio ativo: Brentuximabe

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Registro: 106390269. Validade: 09/2019. Citar:

Adcetris® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com LH CD30 positivo recidivado ou refratário:

- após transplante autólogo de células-tronco ou
- após pelo menos dois tratamentos anteriores, quando o transplante autólogo de células-tronco ou poliquimioterapia não for uma opção de tratamento.

Adcetris® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) recidivado ou refratário ⁽⁵⁾.

Sim, para outra indicação.

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

Indicação: adcetris é um anticorpo conjugado fármaco dirigido CD30 indicado para o tratamento de pacientes com:

- linfoma de Hodgkin clássico (LHC), após falha de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas ou após falha de pelo menos dois regimes anteriores de quimioterapia multi-agente em pacientes que não são candidatos para o transplante autólogo de células-tronco;

- LHC em alto risco de recidiva ou progressão como pós transplante autólogo de células-tronco consolidado;
- linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) após falha de pelo menos um regime anterior de quimioterapia multi-agente ⁽⁶⁾.

a) EMA

Sim Não

Indicação:

Adcetris é indicado para o tratamento de pacientes adultos com recidiva ou refratário CD30 positivo ao Linfoma de Hodgkin (LH):

1. após o transplante autólogo de células-tronco ou
2. após pelo menos duas terapias anteriores quando transplante autólogo de células-tronco ou quimioterapia multi-agente não é uma opção de tratamento.

Adcetris é indicado para o tratamento de pacientes adultos com CD30 positivo LH em maior risco de recidiva ou progressão após transplante autólogo de células-tronco.

Adcetris é indicado para o tratamento de pacientes adultos com recidiva ou refratário ao linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) ⁽⁷⁾.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

O tratamento do LH é definido de acordo com o estágio da doença.

Para a doença em estágio inicial (I-II sem fatores desfavoráveis), são utilizados dois ou três ciclos de quimioterapia com adriamicina / bleomicina / vinblastina / dacarbazina (ABVD), seguido por 20 Gray (Gy) de radioterapia (RT) na área ou sítio envolvido ^(1, 2).

Para a doença em estágio intermediário (I-II com fatores desfavoráveis), geralmente é utilizado a terapia combinada. Quatro ciclos de ABVD seguido de 30 Gy de radioterapia na área ou sítio envolvido como cuidado padrão. Em pacientes com 60 anos ou menos, que são elegíveis para um tratamento mais intensivo, pode ser empregado um esquema que consiste em dois ciclos de bleomicina / etoposídeo / adriamicina / ciclofosfamida / vincristina / procarbazina / prednisona em dose escalonada (BEACOPP escalonado), seguido por dois ciclos de ABVD e 30 Gy de radioterapia na área ou sítio envolvido ^(1, 2).

O tratamento da doença em estágio avançado (estágio III-IV) é geralmente realizado com quimioterapia sozinha. Radioterapia adicional está direcionada aos pacientes com doença residual após a quimioterapia. Os pacientes com 60 anos ou menos são tratados com seis a oito ciclos de ABVD seguido por RT localizada em linfoma residual maior do que 1,5 cm ou seis ciclos de BEACOPP escalonado seguido por RT localizada em linfoma residual maior do que 2,5 centímetros por tomografia de emissão de pósitrons positivo (PET-positivo) ^(1, 2).

Para a maioria dos pacientes com LH refratário ou recidivante, o tratamento de escolha consiste em doses elevadas de quimioterapia seguida de transplante autólogo de células-tronco. Pacientes com alto risco de recidiva também podem se beneficiar desse tratamento. Esquemas de resgate, como a dexametasona / alta dose de Ara-C (citarabina) / cisplatina (DHAP), ifosfamida / gencitabina / vinorelbina (IGEV) ou ifosfamida / carboplatina / etoposídeo (ICE) são indicados para reduzir a carga tumoral e mobilizar células-tronco antes de altas doses de quimioterapia e transplante autólogo de células-tronco. Um subgrupo de pacientes de baixo risco de recidiva após o tratamento primário com dois ciclos de quimioterapia seguido de RT podem ser recuperadas com sucesso com uma segunda quimioterapia convencional, mais intensivo, como BEACOPP escalonado. Em alguns pacientes com recidiva tardia localizada, radioterapia em monoterapia parece ser suficiente ^(1, 2).

O uso do anticorpo-droga conjugado brentuximabe vedotin representa uma opção em pacientes que não responderam ao transplante autólogo de células-tronco^(1, 2).

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

A dose diária definida (DDD) para o brentuximabe na Organização Mundial de Saúde (OMS) não foi definida⁽⁸⁾. De acordo com a bula do fabricante do produto, a dose recomendada é 1,8 mg/kg administrada como uma infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas. Pacientes que apresentem uma doença estável ou melhora, devem receber um mínimo de 8 doses e até um máximo de 16 ciclos (aproximadamente 1 ano) por curso de tratamento⁽⁵⁾. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 20 de outubro de 2016, considerando o ICMS de 18% e de 0% (imposto desonerado).

Tabela 1. Preço estimado do tratamento com brentuximabe por ciclo (Adcetris®).

Dose por ciclo		Apresentação	Valor do ciclo
ICMS	para paciente com 70 kg		
0%	126 miligramas	50 miligramas pó liofilizado injetável caixa com um frasco	R\$ 31.115,58
18%	126 miligramas	50 miligramas pó liofilizado	R\$ 38.991,27

injetável caixa
com um frasco

Preço Máximo de Venda ao Governo - PMVG.

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 24/10/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Brentuximabe é eficaz e seguro para Linfoma de Hodgkin?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 24/10/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Brentuximabe é eficaz e seguro para Linfoma de Hodgkin?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Foi encontrado um ensaio clínico randomizado de fase 3 que avaliou o brentuximabe para o tratamento de Linfoma de Hodgkin contra placebo.

Moskowitz *et al.* (2015) realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase 3 em 78 centros da América do Norte e Europa. Pacientes com LH clássico que foram submetidos a alta dose de terapia e transplante autólogo de células-tronco, com pelo menos um fator de risco para a progressão após o transplante autólogo de células-tronco, foram distribuídos aleatoriamente, por randomização em blocos fixos com uma sequência de números aleatórios gerados por computador, para receber 16 ciclos de 1,8 mg / kg de brentuximabe vedotin ou placebo por via intravenosa a cada 3 semanas, a partir de 30-45 dias após o transplante. 329 pacientes foram randomizados, 165 para o grupo brentuximabe vedotin e 164 para o grupo placebo. Sobrevida livre de progressão foi significativamente melhor em pacientes do grupo brentuximabe vedotin em comparação com o grupo placebo (hazard ratio [HR] 0,57, IC 95% 0,40 - 0,81; $p = 0,0013$). Mediana da sobrevida livre de progressão foi de 42,9 meses (IC 95% 30,4 - 42,9) para pacientes no grupo brentuximabe vedotin em comparação com 24,1 meses (11,5 - não estimado) para aqueles do grupo placebo. A sobrevida livre de progressão em dois anos foi de 63% (IC95% 55-70) no grupo de brentuximabe vedotin e 51% (IC95% 43-59) no grupo placebo. Não houve diferenças significativas entre brentuximabe e placebo para o desfecho sobrevida global (hazard ratio [HR] 1,15, IC 95% 0,67 - 1,97; $p = 0,6204$). Os eventos adversos mais frequentes no grupo brentuximabe vedotin foram neuropatia sensorial periférica (94 [56%] de 167 pacientes versus 25 [16%] de 160 pacientes no grupo placebo) e neutropenia (58 [35%] versus 19 [12%] pacientes). No momento da análise, 28 (17%) de 167 pacientes morreram no grupo brentuximabe vedotin em comparação com 25 (16%) de 160 pacientes no grupo do placebo. Consolidação precoce do tratamento com brentuximabe vedotin após o transplante autólogo de células-tronco melhorou a sobrevida livre de progressão em pacientes com linfoma de Hodgkin com fatores de risco para recidiva ou progressão após o transplante. Entretanto, não houveram diferenças

significativas entre brentuximabe e placebo para a sobrevida global e sobrevida livre de progressão em dois anos ⁽⁹⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

Não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Linfoma de Hodgkin.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC⁽¹⁰⁾.

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, destinado a orientar a tomada de decisão por doentes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica⁽¹¹⁾.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes⁽¹²⁾.

Os procedimentos encontram-se registrados na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) sob as seguintes codificações⁽¹³⁾:

Tabela 2. Procedimentos registrados para o tratamento de linfoma de Hodgkin no SIGTAP.

Código	Procedimento
03.04.06.001-1	QUIMIOTERAPIA CURATIVA DA DOENÇA DE HODGKIN - 1ª LINHA
03.04.06.003-8	QUIMIOTERAPIA CURATIVA DA DOENÇA DE HODGKIN - 2ª LINHA
03.04.06.004-6	QUIMIOTERAPIA CURATIVA DA DOENÇA DE HODGKIN - 3ª LINHA
03.04.07.001-7	QUIMIOTERAPIA DE CÂNCER NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA - 1ª LINHA
03.04.07.002-5	QUIMIOTERAPIA DE CÂNCER NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA - 2ª LINHA
03.04.07.004-1	QUIMIOTERAPIA DE CÂNCER NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA - 3ª LINHA
03.04.07.003-3	QUIMIOTERAPIA DE CÂNCER NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA - 4ª LINHA
03.04.01.009-0	COBALTOTERAPIA
03.04.01.028-6	RADIOTERAPIA COM ACELERADOR LINEAR SÓ DE FÓTONS
03.04.01.029-4	RADIOTERAPIA COM ACELERADOR LINEAR DE FÓTONS E ELÉTRONS
05.05.01.007-0	TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA
05.05.01.008-9	TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

□ CADTH ⁽¹⁴⁾

Em 2013, o Comitê de experts do Canadá recomendou o financiamento de brentuximabe em pacientes com Linfoma de Hodgkin condicional a melhora da razão de custo-efetividade a um nível aceitável. Financiamento deve ser para pacientes com linfoma de Hodgkin que apresentam recidiva da doença após transplante autólogo de células-tronco e que têm ECOG 0 ou 1. O Comitê realizou essa recomendação porque considerou que pode haver um benefício líquido de brentuximabe baseado na proporção significativa de pacientes que apresentaram resposta completa durável. O Comitê reconheceu que devido ao design do estudo de fase 2 não comparativo e não randomizado, há considerável incerteza em torno da magnitude do benefício e custo-efetividade do brentuximabe. Isso leva a uma larga variação na estimativa do custo-efetividade incremental. Portanto, brentuximabe não pode ser considerado custo-efetivo no preço submetido. O Comitê não recomendou o financiamento de brentuximabe para pacientes com Linfoma Hodgkin que não são candidatos para o transplante autólogo de células-tronco e que apresentaram recidiva da doença após pelo menos dois esquemas anteriores de quimioterapia multi-agente. Essa população não foi incluída no estudo de fase 2 não comparativo e não randomizado, portanto o Comitê considerou que a evidência é insuficiente para determinar se há benefício clínico nessa população de pacientes.

Em 2016, o Comitê está realizando uma nova avaliação do brentuximabe para Linfoma de Hodgkin pós consolidação do transplante autólogo de células-tronco.

□ NICE

O NICE está avaliando brentuximabe para linfoma de Hodgkin CD30 positivo com previsão de publicação em fevereiro de 2017.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Brentuximabe foi aprovado pela ANVISA para o tratamento de pacientes adultos com LH CD30 positivo recidivado ou refratário após transplante autólogo de células-tronco ou após pelo menos dois tratamentos anteriores, quando o transplante autólogo de células-tronco ou poliquimioterapia não for uma opção de tratamento. Consolidação precoce do tratamento com brentuximabe vedotin após o transplante autólogo de células-tronco melhorou a sobrevida livre de progressão em pacientes com linfoma de Hodgkin com fatores de risco para recidiva ou progressão após o transplante. Entretanto, não houveram diferenças significativas entre brentuximabe e placebo para a sobrevida global e sobrevida livre de progressão da doença em dois anos. Mais estudos que avaliem o uso de brentuximabe em comparação com outros tratamentos para LH são necessários.

REFERÊNCIAS

1. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, Benitez CM, Bierman PJ, Blum KA, Chen R, Dabaja B, Forero A, Gordon LI, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Hochberg EP, Huang J, Johnston PB, Khan N, Maloney DG, Mauch PM, Metzger M, Moore JO, Morgan D, Moskowitz CH, Mulroney C, Poppe M, Rabinovitch R, Seropian S, Tsien C, Winter JN, Yahalom J, Burns JL, Sundar H; National comprehensive cancer network. Hodgkin lymphoma, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 May;13(5):554-86.
2. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group.. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii70-5. doi: 10.1093/annonc/mdu181.
3. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016. Linfoma de Hodgkin. INCA. 2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR>>. 24 out 2016.
4. Herst J, Crump M, Baldassarre FG, MacEachern J, Sussman J, Hodgson D, Cheung MC. Management of Early-stage Hodgkin Lymphoma: A Practice Guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016 Sep 30. pii: S0936-6555(16)30300-4. doi: 10.1016/j.clon.2016.09.006.
5. BSP Pharmaceuticals S.P.AV. Adcetris. Bula do Profissional. 16 set. 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25460292016&pIdAnexo=4055497>. Acesso em: 24 out. 2016.
6. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Adcetris. Label and approval history. Label approved on 09/28/2016 (PDF) for BLA no. 125388. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125388s088lbl.pdf>. Acesso em: 24 out 2016.
7. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Adcetris. Product Information. 24/06/2016 Adcetris -EMA/H/C/002455 -II/0025. Annex I - Summary of product characteristics. Disponível em: <

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf >. Acesso em: 24 out 2016.
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Brentuximab. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC12 >. Acesso em: 24 out 2016.
 9. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Gianni AM, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Sureda A, Huebner D, Sievers EL, Chi A, Larsen EK, Hunder NN, Walewski J; AETHERA Study Group.. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015 May 9;385(9980):1853-62. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9. Erratum in: Lancet. 2015 Aug 8;386(9993):532.
 10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Carcinoma-CelRenais_2014.pdf>. Acesso em: 31 ago 2016.
 11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde - Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
 12. Governo do Estado do Paraná. Secretaria da Saúde. Medicamentos Oncológicos. Disponível em: <www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=3064>. Acesso em: 31 ago 2016.
 13. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e

OPM do SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 30 ago 2016.

14. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Expert Review Committee (pERC). Adcetris for Hodgkin Lymphoma. August 29, 2013. Disponível em: < <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-adcetrishl-fn-rec.pdf> >. Acesso em: 24 out 2016.