

Avaliação da incorporação de anticorpos monoclonais para o tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde

Evaluation of the incorporation of monoclonal antibodies for cancer treatment in the Unified Health System

Ana Flávia Souto Figueiredo Nepomuceno*

Farmacêutica, mestranda no programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal da Bahia (PPGFar/UFBA), Salvador, Bahia, Brasil.

Aldo Barbosa Côrtes Filho

Farmacêutico, mestrando no Programa Multicêntrico em Bioquímica e Biologia Molecular na Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (PMBqBM/UESB), Jequié, Bahia, Brasil.

Mariana Souto Figueiredo

Cirurgiã Dentista, mestranda em saúde coletiva, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, Bahia, Brasil.

Renata Silva Santos

Farmacêutica pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, Bahia, Brasil.

Tuany Santos Souza

Farmacêutica, mestre e doutoranda em ciências da saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde, na Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (PPGES/UESB), Jequié, Bahia, Brasil.

Resumo: O presente estudo tem como objetivo identificar os anticorpos monoclonais incorporados no SUS para o tratamento oncológico. **Metodologia:** estudo descritivo e documental, realizado através da busca nos relatórios de avaliação de tecnologias demandadas, disponibilizados online no site da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Resultados:** No período analisado, foram incorporados onze diferentes anticorpos monoclonais para tratamentos oncológicos. **Conclusão:** Os custos têm representado um elevado impacto econômico para o SUS. Contudo, nota-se a importância da incorporação destes medicamentos, a fim de possibilitar o aumento das chances de cura ao paciente, somado a redução dos efeitos adversos oriundos da não especificidade da terapia convencional.

Palavras-chave: Acesso à Tecnologia em Saúde; Antineoplásicos; Anticorpos Monoclonais; Farmacoeconomia; Saúde Pública.

Abstract: This study aims to identify the monoclonal antibodies incorporated into SUS for cancer treatment. **Methodology:** descriptive and documental study, carried out by searching the reports on the evaluation of demanded technologies, made available online on the website of the National Commission for the Incorporation of Technologies in SUS. **Results:** In the period analyzed, eleven different monoclonal antibodies were incorporated for oncological treatments. **Conclusion:** The costs have represented a high economic impact for SUS. However, the importance of the incorporation of these drugs can be seen, in order to increase the chances of cure for the patient, in addition to reducing the adverse effects arising from the non-specificity of conventional therapy.

Keywords: Health Technology Access; Antineoplastic Drugs; Monoclonal Antibodies; Pharmacoeconomics; Public Health.

* Tel: (71) 3283-6948
anaflaviafigueiredo@outlook.com
Rua Barão de Jeremoabo, 147,
Campus de Ondina, Salvador,
Bahia.

Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer consiste em uma das principais causas de morbimortalidade da população^{1,2}. No Brasil, ele se apresenta como a segunda causa de morte por doenças, e as estimativas apontam que até 2029, surjam 600 mil novos casos no país, com predominância dos cânceres de próstata (31,7%) em indivíduos do sexo masculino e de mama (29,5%) no sexo feminino^{1,2}. Dentre os principais fatores associados à elevada prevalência deste agravo, destaca-se o processo de urbanização, industrialização e envelhecimento populacional, que apresentam relação direta com o número crescente de casos e resulta em impacto social e econômico^{1,2}.

Neste contexto epidemiológico, diferentes tratamentos têm sido empregados a fim de proporcionar a cura, impedir a progressão, auxiliar na regressão do tumor ou, que seja tratá-lo de forma paliativa². Todavia, o tratamento dessas morbidades tem sido um desafio, dado o seu caráter multifatorial, bem como pelo perfil de toxicidade de muitos medicamentos associado à possibilidade de recidivas³.

Neste cenário, surgem as terapias inovadoras, como os anticorpos monoclonais, que têm demonstrado ser mais efetivas e menos tóxicas, devido sua alta capacidade de reconhecimento de antígenos tumorais, que permitem indução seletiva da resposta imune a fim de evitar o ataque das células saudáveis, contribuindo para a redução do perfil de toxicidade e maior eficácia no tratamento^{3,4}.

Na perspectiva de atender ao paciente e suas necessidades, visando garantir a integralidade de assistência, vários tipos de medicamentos baseados em anticorpos monoclonais têm sido disponibilizados para o manejo dos diferentes tipos de cânceres. Todavia, o custo associado a este tratamento tem crescido de forma exponencial podendo inviabilizar o acesso ao tratamento oncológico, bem como a sustentabilidade de sistemas de saúde de caráter universal, como o Sistema Único de Saúde (SUS)^{4,5}.

No Brasil, o modelo de Assistência Farmacêutica do SUS, não é capaz de contemplar o fornecimento integral dessa tecnologia em saúde, devido à inexistência de uma linha específica de financiamento e de diretrizes clínicas que contemplem todos os tipos de câncer, o que tem resultado em inúmeros processos

de judicialização e tem contribuído para o elevado gasto em recursos de saúde⁶.

O processo de incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde, como os anticorpos monoclonais, é realizado por meio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) que foi instituída no ano de 2011 e tem por finalidade avaliar a viabilidade das tecnologias em saúde, além de ser responsável por implantar ou implementar protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas⁷. Todavia, além dos processos de judicialização, observa-se um incremento acentuado quanto aos gastos em saúde associados com a aquisição de medicamentos⁷.

Dessa forma, tendo em vista a importância de terapias inovadoras para o tratamento de câncer, diante da relevância epidemiológica desse agravo em saúde, somado ao SUS como o principal provedor do tratamento para o câncer no país e, diante da lacuna do conhecimento existente sobre quais os anticorpos monoclonais disponíveis para o tratamento de câncer no SUS, o presente estudo tem como objetivo identificar os anticorpos monoclonais incorporados no SUS para o tratamento oncológico.

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo e documental, realizado através da busca nos relatórios de avaliação de tecnologias demandadas, disponibilizados online no site da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, criada pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 20118, com intuito de selecionar os medicamentos avaliados e incorporados no SUS para o tratamento do câncer, desde a sua criação.

A busca foi realizada em Junho de 2020 e foram adotados como critérios de inclusão os medicamentos da classe dos anticorpos monoclonais, que foram disponibilizados no SUS desde a criação da CONITEC, compreendendo o recorte temporal de 2011 a Maio de 2021. Foram excluídos os processos de medicamentos que abordaram outras classes terapêuticas ou outras tecnologias farmacêuticas, bem como aqueles que não tiveram parecer favorável à incorporação. A análise descritiva dos dados foi realizada no software Microsoft Office Excel 2016, onde se observou a especialidade farmacêutica (medicamento), ano de incorporação e o tipo de câncer contemplado.

Resultados

De acordo com os dados disponibilizados pela CONITEC, no período analisado, para o tratamento oncológico, foram solicitadas a incorporação de um total de 16 anticorpos monoclonais. Everolimo, Trióxido de Arsênio, Cetuximabe, Rituximabe cutâneo, e Ipilimumabe tiveram a sua incorporação negada pela comissão, representando um percentual de recusa equivalente a 31,25% das solicitações realizadas no período. A Tabela 1, especifica as principais motivações, segundo a CONITEC, para a não inclusão desses medicamentos, que ocorreram sobretudo, devido a baixas evidências científicas.

Em contrapartida, após análise da CONITEC, foram incorporados 11 diferentes anticorpos monoclonais para tratamentos oncológicos. As principais motivações elencadas nos pareceres dos medicamentos incorporados foram evidências científicas

robustas, segurança comprovada e boa relação custo efetividade. Em 2012, o Gefitinibe e Cloridrato de Erlotinibe foram incluídos para câncer de pulmão e a Alfainterferona (INF-a), para o melanoma cutâneo em estágio III. Rituximabe foi adicionado em 2013 para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B. No ano de 2014, Mesilato de imatinibe foi adicionado para tratar tumores gastrointestinais. O Pertuzumabe e trastuzumabe em 2016 e 2017 respectivamente foram incluídos para o câncer de mama. Em 2018 foram adicionados Brentuximab vedotina para linfoma de Hodgkin, bem como Malato de sunitinibe e Cloridrato de pazopanibe para o carcinoma renal de células claras metastático. No ano de 2020, foi incorporado Bortezomibe para o tratamento de mieloma múltiplo. O Quadro 1 traz um compilado dos medicamentos de acordo com o ano de incorporação e para o tipo de câncer que ele é empregado.

Tabela 1. Medicamentos que não foram incluídos e a sua justificativa segundo a CONITEC.

Medicamento	Tipo de câncer	Razão da não inclusão
Everolimo	Câncer de mama avançado na pós-menopausa	Poucos estudos apontando o ganho de sobrevida global com uso do medicamento. Além disso, a discussão sobre incorporação de everolimo para câncer de mama é precoce, mas com elevado impacto orçamentário e alta relação de custo-efetividade incremental.
Trióxido de Arsênio	Leucemia promielocítica aguda (LPA)	Evidências encontradas sobre eficácia e segurança do trióxido de arsênio para tratamento da Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), são de baixa qualidade
Cetuximabe	Câncer de cabeça e pescoço metastático	As evidências clínicas e científicas existentes apontam que o uso do medicamento não aumenta a sobrevida, nem a qualidade de vida dos pacientes.
Rituximabe cutâneo	Linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo não tratado previamente, em combinação com quimioterapia	Elevado impacto orçamentário; além disso, o vencimento da patente, tornará possível o registro e comercialização de biossimilares do rituximabe IV por outras empresas, aumentando a concorrência e baixando o custo do medicamento
Ipilimumabe	Tratamento de pacientes com melanoma metastático com progressão após quimioterapia	Fracas evidências que subsidiam a utilização do medicamento. E, a existência de outros medicamentos já registrados no Brasil com maior eficácia que o ipilimumabe

Fonte: Adaptado de CONITEC

Quadro 1. Medicamentos incorporados no SUS para o tratamento de câncer, entre 2011 e 2020.

Medicamento	Ano de incorporação	Tipo de Câncer
Gefitinibe	2012	Câncer de pulmão
Cloridrato de Erlotinibe	2012	Câncer de pulmão
Alfainterferona	2012	Melanoma cutâneo em estágio clínico III
Rituximabe	2013	Linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha
Mesilato de imatinibe	2014	Tumores Gastrointestinais
Pertuzumabe	2016	Câncer de mama
Trastuzumabe	2017	Câncer de mama
Brentuximab vedotina	2018	Linfoma de Hodgkin
Maleato de sunitinibe	2018	Carcinoma renal de células claras metastático
Cloridrato de pazopanibe	2018	Carcinoma renal de células claras metastático
Bortezomibe	2020	Mieloma múltiplo

Fonte: Elaboração dos autores, adaptado de CONITEC.

Discussão

Os achados do estudo denotam que ainda é incipiente a inclusão de especialidades farmacêuticas direcionadas ao tratamento do câncer no sistema público de saúde brasileiro, o que reforça a necessidade de sensibilização de gestores para o desenvolvimento de estratégias que invistam mais recursos destinados à disponibilização desses medicamentos integralmente gratuitos.

Posto isso, cabe ressaltar a importância da incorporação dos anticorpos monoclonais, em vista de serem considerados como uma tecnologia eficaz e inovadora no que diz respeito ao tratamento de diferentes tipos de neoplasias, pois devido à sua capacidade de agir especificamente contra um antígeno, há o aumento da probabilidade de conservar células saudáveis por sua ação seletiva, diferentemente das terapias convencionais⁶.

Versando com a necessidade de esquemas terapêuticos que apresentem maior eficácia e menor toxicidade, em 2012 foram incluídos os primeiros medicamentos biológicos para o tratamento de câncer no SUS⁹. Desta forma, foi verificado que pacientes com câncer de pulmão avançado ou metastáticos tratados com o Gefitinibe e Erlotinibe, fármacos inibidores dos receptores de tirosina quinase, obtiveram um aumento de 3 a 5 meses de sobrevida livre de

progressão. Além disso, não houve alteração no valor dos procedimentos disponíveis no SUS¹⁰.

Contudo, estudo realizado em um hospital público especializado no tratamento oncológico avaliou a relação custo x efetividade do erlotinibe comparado ao gefitinibe e verificou que o gefitinibe apresenta melhor perfil de segurança e custo menos elevado no tratamento para câncer de pulmão¹¹.

Apesar dos efeitos adversos mais leves, Yang (2017)¹² verificou que o gefitinibe esteve associado com reações adversas a medicamentos que corroboraram com quadros de disfunção hepática, erupção cutânea e diarreia. Quanto à eficácia e toxicidade desses fármacos, estudo clínico randomizado de fase III não constatou diferenças significativas entre ambos¹³.

Para o tratamento adjuvante sistêmico do melanoma cutâneo, os resultados mais promissores foram observados com a INF-a para pacientes em estágio clínico III. Este tratamento se tornou uma opção na Europa e EUA^{14,15}. Todavia, não houve evidências que indicaram melhora na sobrevida do paciente em uso da alfa-interferona. Sendo assim, o uso da terapia é recomendado de maneira restrita à indicação inicial¹⁶.

Com o intuito de avaliar a eficácia do Rituximabe no tratamento inicial de Linfoma não Hodgkin em fase III e IV, quatro publicações de estudos

de fase III foram avaliadas¹⁷⁻²⁰. Foi evidenciado que a implementação do Rituximabe nos esquemas poliquimioterápicos, aumentou a sobrevida global de pacientes com Linfoma não-Hodgkin em três dos quatro estudos analisados²¹.

Ademais, dois ensaios clínicos embasaram o uso do Rituximabe no tratamento de recaída para o Linfoma não-Hodgkin. O primeiro foi um estudo de fase II que incluiu 166 pacientes com Linfoma previamente tratados, que receberam apenas o Rituximabe como terapia recidiva, tendo uma resposta objetiva em 48%¹⁹. O segundo avaliou a monoterapia do Rituximabe em pacientes com vários tipos de linfomas indolentes previamente tratados, e observou uma taxa de resposta de 43%²⁰. Apesar desses resultados, a recomendação terapêutica para o tratamento de segunda linha deve ser individualizada de acordo com as condições clínicas do paciente e o estágio da doença¹⁷.

No que se refere ao câncer gastrointestinal, o tratamento com Mesilato de imatinibe é considerado padrão, e uma opção promissora como adjuvante em pacientes que tiveram o tumor reduzido cirurgicamente e naqueles com tumores localmente avançados, inoperáveis ou metastáticos²¹. Sua utilização já está bem documentada e associada com aumento da sobrevida e de anos livre de doença²²⁻²⁴. Por se tratar de um câncer raro, a incorporação desse medicamento no SUS causa baixo impacto orçamentário.

Em contrapartida, o câncer de mama representa atualmente um dos principais agravos que impactam a saúde da mulher no Brasil²⁵. Como tratamento, o pertuzumabe adicionado à terapia padrão (trastuzumabe + docetaxel) apresenta ganho de sobrevida do paciente com metástase visceral e não visceral²⁶. Diferentes estudos têm comprovado que essa combinação tem resultado em um prognóstico promissor para pacientes que apresentam neoplasias mamárias²⁷⁻²⁹. No entanto, um estudo clínico randomizado de fase III constatou que esta associação resulta no aumento de reações adversas mais graves, onde a fadiga, neutropenia e diarreia têm sido acentuadas nesses pacientes³⁰. Apesar dos resultados associados ao pertuzumabe, devido seu alto custo, sua utilização no SUS foi liberada somente para metástase visceral³¹.

O linfoma de Hodgkin consiste em uma neoplasia linfoproliferativa caracterizada pela presença de células neoplásicas com morfologia alterada. Sua ocorrência é predominante relatada em adolescentes e jovens adultos^{32,33}. Neste sentido, a terapia com Brentuximab vedotina vem se mostrando eficiente em pacientes com câncer refratário, que é comum em um terço dos indivíduos, bem como na redução do risco de progressão e morte de pacientes quando comparados com aqueles submetidos à terapia convencional^{34,35}.

Entretanto, há uma série de questionamentos sobre a relação custo-eficácia deste medicamento, uma vez que os ensaios clínicos trazem uma série de lacunas importantes que apontam a necessidade de mais estudos para consolidar a terapia³⁶⁻³⁸. Desta forma, devido aos seus efeitos adversos, alto impacto orçamentário sobre os sistemas públicos de saúde, outros países da América latina como Argentina, Uruguai e Peru optaram por não incorporar este medicamento em seus respectivos sistemas de saúde³⁹.

No tocante ao manejo do câncer renal, atualmente constitui-se um desafio, visto que há diferentes variáveis clínicas e patológicas que contribuem para a sobrevida do paciente, sendo que 75% dos acometidos por carcinomas renais apresentam o subtipo células claras⁴⁰. O Malato de sunitinibe e Cloridrato de pazopanibe surgem então como biofarmacos de escolha para o tratamento desse tipo de carcinoma. Ao compará-los quanto a sua eficácia, um estudo clínico de fase III apontou que ambos são semelhantes⁴¹. Quanto ao perfil de segurança, o pazopanibe apresenta melhor resultado com menos efeitos adversos, sendo também o fármaco dominante no tratamento ambulatorial de câncer renal metastático devido à melhor relação custo-efetividade⁴².

O mieloma múltiplo consiste em uma neoplasia maligna hematológica, que se caracteriza por proliferação de plasmócitos malignos na medula óssea. Para o seu tratamento, recentemente foi incorporado o Bortezomibe no SUS como uma alternativa de proporcionar ao paciente melhor sobrevida e aumento no tempo de recidiva, que costuma ser comum em pacientes com esse tipo de neoplasia⁴³.

Estudos avaliando a eficácia do Bortezomibe, apontaram que a sua utilização está associada com

melhora da sobrevida global e livre de progressão da doença. Além disso, quando comparado com a terapia convencional, as evidências apontaram eficácia superior do Bortezomibe. Quanto aos principais efeitos adversos, os estudos demonstraram resultados heterogêneos, todavia, os eventos adversos neurológicos se manifestaram com maior frequência em indivíduos que utilizaram esse medicamento. Observou-se que a inclusão desse medicamento no SUS não ocasionou impacto orçamentário elevado sobre o sistema de saúde, o que se deu sobretudo devido ao fato dele já possuir sua apresentação como medicamento biossimilar^{44, 45, 46}.

Quanto ao impacto orçamentário, os estudos têm evidenciado que o custo mensal associado à implementação desses medicamentos no SUS é superior quando comparados a farmacoterapia convencional. Estudo recente, evidenciou que a implementação desses medicamentos pode acrescentar mais de 1000% nos custos para o tratamento de neoplasias para o SUS⁴⁷. Somado a isso, as lacunas em evidências científicas e os altos índices de judicialização, têm tornado a incorporação de novos tratamentos baseados em anticorpos monoclonais ainda mais complexa⁴⁷.

Em contrapartida, fatores como o custo global associado a maior tendência a progressão da doença com o uso de anticorpos monoclonais, menor demanda por farmacoterapia adicional e pela equipe de saúde para o manejo das reações adversas associadas ao uso de medicamentos convencionais, bem como, a maior sua maior eficiência e, a produção de biossimilares pelas indústrias farmacêuticas, podem tornar a incorporação desses medicamentos viável⁴⁷.

Diante desse contexto, essas comparações reforçam a necessidade de mais estudos com esses medicamentos a fim de consolidar melhor o perfil de eficácia e segurança, com intuito de que estas informações tragam melhorias para a assistência dos pacientes em uso, tanto do ponto de vista farmacoterapêutico, quanto farmacoeconômico. Além disso, acredita-se que a problematização desta temática fomenta a condução de mais estudos que incentivem a deliberação de um maior quantitativo de incorporações de anticorpos monoclonais no SUS, levando-se em consideração os benefícios para a saúde de pacientes com câncer.

Conclusão

Nos últimos anos, foram incorporados ao todo onze anticorpos monoclonais para o tratamento oncológico no SUS. Apesar dos benefícios decorrentes da incorporação desses medicamentos para o tratamento do câncer, os elevados custos dessas opções terapêuticas têm representado importante impacto econômico sobre o sistema de saúde. Entretanto, destaca-se a importância da incorporação desses medicamentos, que quando baseados em evidências, tendem a possibilitar o aumento das chances de cura ao paciente, somado a redução dos efeitos adversos decorrentes da não especificidade da terapia convencional.

Ademais, reitera-se a necessidade da elaboração de protocolos clínicos voltados para o tratamento dos tipos de câncer mais comuns no país, na tentativa de reduzir os gastos com os processos de judicialização de terapias não convencionais, bem como dos critérios utilizados para verificar se o paciente se enquadra ou não na utilização deste tipo de medicamento. Diante do exposto, é válido ressaltar a importância do SUS como fornecedor deste tipo de tecnologia a fim de garantir a universalidade ao acesso do tratamento.

Referências

1. Sá IA, Mesquita SM, Carvalho Lp, Da Silva SF. Estudo e acompanhamento das variáveis morfológicas em sobreviventes de câncer. *Arquivos de Ciências do Esporte*. 2017; 5(1): 3- 11.
2. Oliveira MS. Estimativas 2018: incidência de câncer no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2018; 64(1): 119-120.
3. Silva CF, Silva MV, Osorio-de-Castro CGS. Os ensaios clínicos e o registro de anticorpos monoclonais e biomedicamentos oncológicos no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;39(3):149–56.
4. Salerno MS, Matsumoto C, Ferraz I. Biofármacos no Brasil: características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – IPEA. 2018; 86p.
5. Vidal TJ, Figueiredo TA, Pepe VLE. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais <http://>

- www.jaff.org.br/ Página 5 de 7 SOMENTE PARA REVISÃO utilizados para o tratamento de câncer. *Cadernos de Saúde Pública*. 2018; 34(12): 109-118.
6. Leitão LCA, Simões MODS, Simões AEO, et al. Judicialização da saúde na garantia do acesso ao medicamento. *Revista de salud pública*. 2014; 16: 361-370.
 7. Souza KADO, Souza LEPFD, Lisboa ES. Ações judiciais e incorporação de medicamentos ao SUS: a atuação da Conitec. *Saúde em Debate*. 2018; 42(1): 837-848.
 8. Santos-Pinto CDB, Ventura M, Pepe VLE, Osorio-de-Castro CGS. Novos delineamentos da Assistência Farmacêutica frente à regulamentação da Lei Orgânica da Saúde. *Cad Saúde Pública*. 2013; 29:1056-8.
 9. Silva CFD, Silva MVD, Osorio-de-Castro CGS. Os ensaios clínicos e o registro de anticorpos monoclonais e biomedicamentos oncológicos no Brasil. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2016; 39(3): 149-156.
 10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Erlotinibe para câncer de pulmão de células não pequenas. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. 2013; 63:1-30.
 11. Miguel J, Araujo L, Costa R. Custo-efetividade do erlotinibe comparado ao gefitinibe para CPNPC com mutações EGFR no Inca. *J. bras. econ. Saúde*. 2020; 12 (1): 8-15.
 12. Yang Z, Hackshaw A, Feng Q, et al. Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *International journal of cancer*, 2017; 140(12), 2805-2819.
 13. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *British journal of cancer*. 2017; 116(5): 568-574.
 14. Thompson Jf, Scolyer Ra, Kefford Rf: Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2005; 365(9460), 687-701.
 15. Tsao H, Atkins Mb, Sober Aj: Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 2004; 351(10), 998-1012.
 16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Quimioterapia adjuvante com alfainterferona no tratamento do melanoma cutâneo. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. 2013; 17:5-17.
 17. Herold M, Haas A, Srocket S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1986–1992.
 18. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106(12):3725–3732.
 19. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4579–4586.
 20. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9759):42-51.
 21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Rituximabe para o tratamento de Linfoma não-Hodgkin de células B, folicular, CD 20 positivo, em 1ª e 2ª linha. Relatório

- de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. 2013; 81:1-9.
22. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2825–2833.
 23. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9759):42-51.
 24. Moraes EL, Osorio-de-Castro CGS, Caetano R. Compras federais de antineoplásicos no Brasil: análise do mesilato de imatinibe, trastuzumabe e L-asparaginase, 2004-2013. *Physis.* 2016; 26(4):1357-1382.
 25. Barros ÂF, Murta-Nascimento C, Abdon CHD, et al. Factors associated with time interval between the onset of symptoms and first medical visit in women with breast cancer. *Cadernos de Saúde Pública.* 2020; 36(2): e00011919.
 26. Richard S, Selle F, Lotz JP, Khalil A, et al. Pertuzumab and trastuzumab: the rationale way to synergy. *Anais da Academia Brasileira de Ciências, (AHEAD).* 2016; 88(1):565-577.
 27. Richard S, Selle F, Lotz JP, et al. Pertuzumab and trastuzumab: the rationale way to synergy. *Anais da Academia Brasileira de Ciências, (AHEAD).* 2016; 88(1):565-577.
 28. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine.* 2012; 366(2): 109-119.
 29. Dias DQB, Kudo CRS, Garcia DM. Impacto de medicamentos biossimilares utilizados na imunoterapia contra o câncer de mama no Brasil. *Brazilian Journal of Natural Sciences,* 2020; 3(1): 274-274.
 30. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2- positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2018; 19(1): 115-126.
 31. Torres LV, Duarte LDSM, Coutinho MB, et al. A promessa dos anticorpos monoclonais como ferramenta na farmacoterapia do câncer. *Revista Saúde & Ciência Online.* 2018; 7(2): 68-81.
 32. Monteiro TAF, Arnaud MVC, Monteiro, JLF, et al. Linfoma de Hodgkin: aspectos epidemiológicos e subtipos diagnosticados em um hospital de referência no Estado do Pará, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde.* 2016; 7(1):27-31.
 33. Karhana AN, Varanb A, Akyüz C, et al. Desenlace de 102 pacientes con linfoma de Hodgkin menores de 5 años. *Arch Argent Pediatr.* 2019; 117(5) :459-465.
 34. Özbalak M, Salihoğlu A, Soysal T, et al. Long-term results of brentuximab vedotin in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: multi-center real-life experience. *Annals of Hematology,* 2020; 99(2): 301-307.
 35. Xavier FD, Ferreira FSB, Abreu CEV, Bonifácio LA. Linfomas não hodgkin: linfoma difuso de grandes células e linfoma folicular. In: Santos M. et al. *Diretrizes oncológicas.* 2019; 29 (1): 453-474.
 36. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de ciência tecnologia e insumos estratégicos. 2019.
 37. da Silveira TB, Buccheri V, Perini GF, De Sá Bigni R, Damasco Penna AM, Fernandes Pimenta FC, Barreto T. Padrões de tratamento do linfoma de Hodgkin no Brasil: perspectiva de especialistas. *JBES: Revista Brasileira de Economia da Saúde / Jornal Brasileiro de Economia da Saúde.* 2018; 10 (2): 172-178
 38. Perini GF, Buccheri V, da Silveira, TB, et al. New treatment approaches for relapsing/refractory Hodgkin's lymphoma: An overview of the Brazilian scenario. *JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde.* 2018; 10(2):190-197.
 39. Picoli D, Montero G, Hasdeu S. Brentuximab en el tratamiento de distintos tipos de linfoma. *Comité Provincial de Biotecnología Del ministerio Del salud.* . 2019; 1-30.
 40. Gurgel MVSA, Alves Júnior J, Vieira GBF, et al. Preditores de mortalidade em pacientes

- submetidos à nefrectomia por carcinoma de células renais não metastático em um centro de referência no Nordeste Brasileiro. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2017; 44(3):257-262.
41. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013; 369(1): 722-731.
 42. Meirelles IO, Dulce HNC, Costa RS. Custo-efetividade do pazopanibe comparado ao sunitinibe para câncer renal metastático na perspectiva de um hospital do Sistema Único de Saúde. *Cad. Saúde Pública* 2019; 35(8):1-12.
 43. Cid Ruzafa J, Merinopoulou E, Baggaley RF, et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an
 44. Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, et al. Frontline treatment for transplant-eligible multiple myeloma: A 6474 patients network meta-analysis. *Hematol Oncol*. 2019;37(1):62-74.
 45. Robak P, Robak T. Bortezomib for the treatment of hematologic malignancies: 15 years later. *Drugs in &D*. 2019;19(2): 73-92.
 46. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019; 394(10192): 29-38.
 47. da Silva, W.C., Godman, B., de Assis Acúrcio, F. et al. The Budget Impact of Monoclonal Antibodies Used to Treat Metastatic Colorectal Cancer in Minas Gerais, Brazil. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021; 19: 557–577.