Nota Técnica 374510

Data de conclusão: 11/07/2025 11:12:44

Paciente

Idade: 15 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Rio Pardo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 374510

CID: C81.0 - Doença de Hodgkin, predominância linfocítica

Diagnóstico: C81.0 Doença de Hodgkin, predominância linfocítica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: BRENTUXIMABE VEDOTINA

Via de administração: brentuximabe vedotina 50 mg/frasco, que será realizada em 16 ciclos,

com intervalo de 21 dias cada,

Posologia: brentuximabe vedotina 50 mg/frasco, que será realizada em 16 ciclos, com intervalo de 21 dias cada, com dose de 1,8 mg/kg/dose, conforme consta em literatura e bula. O paciente irá fazer uso de 180 mg por ciclo de medicação (seu peso é de 106 kg, mas a dose máxima da medicação é 180 mg/dose). No total, serão 4 frascos para cada ciclo

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BRENTUXIMABE VEDOTINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: o SUS tem disponíveis diversos fármacos quimioterápicos que podem ser utilizados no tratamento do LH, como radioterapia, também o transplante de medula óssea autólogo e alogênico (2), assim como medidas de suporte e terapia paliativa

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BRENTUXIMABE VEDOTINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BRENTUXIMABE VEDOTINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BRENTUXIMABE VEDOTINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O brentuximabe vedotina (BV) é um medicamento conjugado constituído por um anticorpo e um fármaco (8). O anticorpo é uma imunoglobulina monoclonal quimérica direcionado para a proteína CD30 expressa na superfície das células linfomatosas. Esta imunoglobulina está ligada de forma covalente ao agente anti microtúbulo monometil auristatina E (MMAE), que constitui o segundo componente da fórmula. O brentuximabe vedotina libera este agente antineoplásico, seletivamente em células tumorais que expressam CD30, resultando em morte celular por apoptose. Entre os efeitos adversos mais comumente atribuídos ao BV estão neutropenia (19%), febre, linfopenia, neuropatia periférica sensitiva (~40%) e motora (~10%) além de efeitos adversos gastrointestinais (8,9). Casos de leucoencefalopatia progressiva multifocal já foram descritos.
A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) em seu relatório de recomendação fez uma revisão sistemática do uso de BV em pacientes com LH (7). Nesta revisão destaca-se o estudo SG035-0003 (7,9). Trata-se de um ensaio clínico fase II sem grupo de comparação, multicêntrico (Estados Unidos, Canadá e Europa), que incluiu pacientes com 12 anos de idade ou mais, com linfoma clássico (CD30+) refratário ou recidivado após quimioterapia em alta dose seguida de transplante autólogo de células-tronco, condição que difere do paciente em tela, uma vez que este ainda não foi submetido ao transplante. Sumariamente, os resultados demonstraram taxa de resposta objetiva (remissão completa e resposta parcial) e global de 75% e 96%, respectivamente, após a mediana de 9 ciclos de tratamento. Em cinco anos, as probabilidades de sobrevida global e livre de progressão foram de 41% e 2%, respectivamente. Além desse estudo, foram incluídas quatro publicações de revisões sistemáticas na apreciação da CONITEC (7), sendo uma delas a atualização de outra. Estes estudos adicionais também incluíram pacientes que haviam sido submetidos ao transplante de medula óssea ou que eram inelegíveis ao procedimento e mostraram, em geral, superioridade do BV frente aos comparadores. A qualidade metodológica desses estudos foi considerada baixa a moderada.
Para o caso específico do uso de BV associado à quimioterapia como terapia de resgate antes do transplante e, posteriormente, como terapia de consolidação, foi identificado um estudo retrospectivo multicêntrico que avaliou a sua eficácia nessa abordagem em crianças e adolescentes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário (10). A coorte incluiu 67 pacientes com ? 21 anos com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário. Antes da quimioterapia em altas doses e do transplante, os pacientes haviam recebido mediana de uma linha de tratamento de resgate (intervalo: 1–3), sendo o regime mais frequentemente empregado a combinação de BV com bendamustina, administrada em 26 pacientes (39%). Brentuximabe vedotina foi utilizado por 46 pacientes (69%) em algum momento anterior ao transplante, e 41 pacientes (61%) o receberam imediatamente antes do transplante. Radioterapia foi aplicada em 2 pacientes (3%) antes do transplante e em 28 (42%) após, como parte da consolidação. Quanto à resposta pré-transplante, 45 pacientes (69%) atingiram PET-

negativo, enquanto 20 (31%) seguiram para o transplante com PET-positivo. O número mediano de ciclos de brentuximabe vedotina após o transplante foi de 12; 24 pacientes (36%) completaram os 16 ciclos planejados. Entre os que não completaram, os principais motivos foram eventos adversos (n = 27), decisão do paciente/família (n = 4), recidiva (n = 4) e plano prévio da equipe médica (n = 5). Três pacientes ainda estavam em tratamento na análise final. Com seguimento mediano de 37 meses, a sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos foi de 85% (IC95% de 75 a 95%). A sobrevida global em 3 anos foi de 100%, sem óbitos registrados. Ao final do seguimento, 58 pacientes (87%) estavam vivos sem evidência de doença, enquanto 9 (13%) estavam vivos com doença ativa. Para avaliar o impacto do uso prévio de BV no desfecho, foi realizada uma subanálise comparando a SLP entre pacientes expostos ao BV antes do transplante (n = 46) e aqueles que não receberam esse tratamento previamente (n = 21). Dentre os 46 pacientes expostos, dois utilizaram BV tanto na linha de tratamento inicial quanto na de resgate; os demais usaram apenas como parte da terapia de resgate. A SLP em 3 anos foi de 93% (IC 95% de 85 a 100) nos expostos ao BV versus 71% (IC 95%: 49–53) nos não expostos (P = 0,04). Os eventos adversos mais comuns foram citopenias de grau 3/4 em 30% (neutropenia: 30%, trombocitopenia: 12%, anemia: 9%) e toxicidade pulmonar em 9% (pneumonite, nódulos, infiltrados, alterações funcionais). O BV demonstrou ser bem tolerado, com perfil de segurança comparável ao observado em adultos.

Outro estudo multicêntrico prospectivo de fase II avaliou a atividade e a tolerabilidade do BV como terapia de segunda linha em pacientes com linfoma de Hodgkin clássico recidivado ou refratário (LH R/R), CD30 positivo, com idade igual ou superior a 10 anos (11). Administrou-se esse medicamento por 4 ciclos e depois os pacientes procederam ao transplante autólogo de células hematopoiéticas, se elegíveis, com ou sem terapia adicional de resgate, com base no estado de remissão após BV. O desfecho primário foi a taxa de resposta geral. Dos 37 pacientes incluídos no estudo, a taxa de resposta geral foi de 68% (13 remissão completa, 12 remissão parcial). Trinta e dois pacientes (86%) foram capazes de prosseguir para o transplante autólogo, com 24 pacientes (65%) em remissão completa no momento do transplante. O mesmo grupo de autores do estudo anterior publicou posteriormente um segundo estudo com o mesmo racional, com um número de pacientes maior (n=56) e maior seguimento após este tratamento (12). Neste estudo a taxa de resposta geral foi de 75% com 43% de resposta completa. Vinte e oito (50%) pacientes prosseguiram diretamente para o transplante sem quimioterapia adicional, e um total de 50 (89%) pacientes prosseguiram para o transplante. Após o transplante, a sobrevida livre de progressão em dois anos e a sobrevida global foram de 67% e 93%, respectivamente. Em ambos os estudos, o BV foi utilizado em monoterapia e por 4 ciclos.

Cabe salientar que, especificamente para o caso em questão — linfoma de Hodgkin com predominância linfocitária nodular (NLPHL) em paciente pediátrico —, não foram encontrados estudos que contemplassem esse perfil histológico utilizando BV, uma vez que se trata de uma condição rara, frequentemente excluída de ensaios clínicos. Foi identificado um estudo retrospectivo que investigou os desfechos clínicos de 106 pacientes com NLPHL em recaída ou refratário (13). Nesse estudo, BV foi utilizado em apenas dois pacientes com doença recidivada, mesmo sem evidência de positividade para CD30 na biópsia. Um desses pacientes apresentou remissão prolongada, enquanto o outro evoluiu com doença refratária ao tratamento. O estudo ressalta que o uso de BV em NLPHL é anedótico, ou seja, baseado em relatos isolados, e ainda não constitui prática padrão nesse cenário. Os autores sugerem que a resposta observada pode estar relacionada à modulação do microambiente tumoral pelo medicamento, e não necessariamente a uma ação direta sobre as células neoplásicas, que, no NLPHL, são geralmente CD30-negativas.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
4 ciclos de Tratamento				
BRENTUXIMABE VEDOTINA	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS	16	R$ 17.868,30	R$ 285.892,80
16 ciclos de Tratamento				
BRENTUXIMABE VEDOTINA	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS	64	R$ 17.868,30	R$ 1.143.571,20

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O brentuximabe vedotina é produzido pela indústria farmacêutica Takeda Pharma sob o nome comercial Adcetris?. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em junho de 2025 e dados da receita médica foi construída a tabela de custos acima. Os valores foram discriminados para o tratamento por 4 ciclos, conforme a literatura, e por 16 ciclos, conforme prescrição médica.

O National Institute for Health and Care Excellence, do Reino Unido, recomendou a incorporação do anticorpo monoclonal conjugado em questão para pacientes adultos CD30 positivo que apresentaram recaída após TMO autólogo ou com doença refratária a duas linhas de quimioterapia desde que a companhia fabricante providenciasse redução de custos da droga em acordo financeiro confidencial (14). Adicionalmente, ressalta que a custo-efetividade do tratamento entre pacientes não candidatos a TMO é menos clara.

O Scottish Medicines Consortium também referendou o reembolso do brentuximabe vedotina para pacientes adultos CD30 positivo com doença refratária a TMO autólogo ou a duas linhas de tratamento prévios (15). Todavia, em análise de custo efetividade fornecida pela companhia farmacêutica, entre pacientes não candidatos a transplante alogênico de medula óssea, o emprego de brentuximabe vedotina quando comparado com quimioterapia +/- radioterapia, apresentou custo incremental de £ 61.479 e incremento em anos de vida ajustados para a qualidade de 1,41, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de £ 43.731. Incertezas a respeito do modelo foram levantadas referentes a ausência de dados comparativos. Esta RCEI usualmente não é considerada aceitável frente a limiares de disponibilidade a pagar do Reino Unido de £ 20.000-30.000/QALY.

A Canada’s Drug Agency recomenda o reembolso do medicamento brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin, desde que atendam aos critérios para uso como terapia de consolidação após transplante autólogo de células-tronco. A indicação se aplica a pacientes com risco aumentado de recidiva ou progressão da doença, considerados de

alto risco por se enquadrarem em uma das seguintes situações: doença refratária à terapia de primeira linha, recidiva em menos de 12 meses após o tratamento inicial, ou recidiva após 12 meses com envolvimento extranodal (16).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: o tratamento esteve associado, em estudos retrospectivos, com sobrevida livre de progressão em 3 anos de 85% e sobrevida global em 3 anos de 100%.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: BRENTUXIMABE VEDOTINA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O uso brentuximabe vedotina no tratamento do LH está bem estabelecido e aprovado pela CONITEC em pacientes com doença refratária ou recidivada após transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas.
Ainda que a evidência científica sobre a situação da parte autora (Linfoma de Hodgkin com predominância linfocitária nodular em uso de brentuximabe associado a quimioterapia como terapia de resgate para transplante autólogo de medula óssea) seja escassa, o estudo em pacientes pediátricos que não responderam a um primeiro esquema quimioterápico em que o uso do brentuximabe vedotina demonstrou uma sobrevida livre de progressão em 3 anos de 93% em pacientes que utilizaram o medicamento antes do transplante, com chance de 100% de sobrevida em longo prazo. Dessa forma, o brentuximabe vedotina funcionaria como ponte para a realização do transplante.
Recomenda-se, portanto, o fornecimento do fármaco por quatro ciclos. Apesar de eletivo, o tratamento não deve ser postergado. Cabe à equipe médica assistente avaliar a resposta do paciente após o tratamento para proceder a realização do transplante.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Staging. DynaMed [Internet] [Internet]. Disponível em: https://www.dynamed.com/condition/hodgkin-lymphoma-hl#GUID-A325755A-C228-4934-B60F-11C395292FF3
2. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin no Adulto [Internet]. 2020 dez. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20201230_pcdt_linfoma-de-hodgkin.pdf
3. Flerlage JE, Hiniker SM, Armenian S, Benya EC, Bobbey AJ, Chang V, et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma, Version 3.2021. J Natl Compr Canc Netw. junho de 2021;19(6):733–54.
4. Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. Blood. 21 de janeiro de 2016;127(3):287–95.
5. Gerrie AS, Power MM, Shepherd JD, Savage KJ, Sehn LH, Connors JM. Chemoresistance can be overcome with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. novembro de 2014;25(11):2218–23.

6. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. outubro de 2018;29:iv19–29.
7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de hodgkin cd30+ refratário ou recidivado após transplante autólogo de Células-tronco. [Internet]. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Brentuximabe_LinfomaHodgkin.pdf
8. Brentuximab vedotin: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 31 de janeiro de 2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/brentuximab-vedotin-drug-information
9. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30(18):2183.
10. Forlenza CJ, Rosenzweig J, Mauguen A, Buhtoiarov I, Cuglievan B, Dave H, et al. Brentuximab vedotin after autologous transplantation in pediatric patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Blood Adv. 11 de julho de 2023;7(13):3225–31.
11. Chen R, Palmer JM, Martin P, Tsai N, Kim Y, Chen BT, et al. Results of a multicenter phase II trial of brentuximab vedotin as second-line therapy before autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(12):2136–40.
12. Herrera AF, Palmer J, Martin P, Armenian S, Tsai NC, Kennedy N, et al. Autologous stem-cell transplantation after second-line brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1o de março de 2018;29(3):724–30.
13. Strati P, Cheng PTM, Steiner RE, Alcedo Andrade PE, Feng L, Sano D, et al. Outcome of relapsed and refractory nodular lymphocyte?predominant Hodgkin lymphoma: a North American analysis. Br J Haematol. fevereiro de 2021;192(3):560–7.
14. 1 Recommendations | Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2018 [citado 3 de junho de 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta524/chapter/1-Recommendations
15. Scottish Medicines Consortium [Internet]. [citado 3 de junho de 2025]. brentuximab vedotin (Adcetris). Disponível em: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brentuximab-vedotin-adcetris-fullsubmission-84512/
16. Adcetris for Hodgkin's Lymphoma (post-ASCT) Resubmission – Details | CDA-AMC [Internet]. [citado 3 de junho de 2025]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/adcetris-hodgkins-lymphoma-post-asct-resubmission-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documentos médicos apresentados pela parte (Evento 1, LAUDO12; Evento 6, LAUDO2), trata-se de paciente do sexo masculino, com 13 anos de idade, diagnosticado com Linfoma de Hodgkin variante predominância linfócitária nodular. O diagnóstico foi realizado em 2023, ocasião em que recebeu tratamento com quimioterapia de primeira linha, R-CHOP, (doxorrubicina, vincristina, ciclofosfamida e rituximabe). No entanto, houve recidiva da doença em menos de 12 meses após o término do tratamento, fato confirmado por biópsia realizada em janeiro de 2025. Os exames anatomopatológico e imunohistoquímico (Evento 1, LAUDO12, páginas 1 e 3) evidenciaram proliferação de linfócitos em tecido pulmonar, com perfil compatível com infiltração pulmonar por células B atípicas, em meio a numerosos linfócitos T, sugestivo de acometimento por Linfoma de Hodgkin, variante

com predominância linfocitária nodular Atualmente, o paciente encontra-se em tratamento de segunda linha com o protocolo ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposídeo) de quimioterapia, estando no terceiro ciclo, e tem plano para realização de transplante autólogo de medula óssea nos próximos meses. O exame PET-CT de 16/05/2025 (Evento 6, EXMMED3) evidenciou persistência de atividade metabólica em linfonodos cervicais bilaterais, mesmo após os três ciclos da segunda linha de tratamento. Observa-se, ainda, envolvimento extranodal da doença, o que representa fator de risco para nova recidiva após o transplante. Encontra-se em bom estado geral (ECOG 0), tendo como comorbidade a obesidade. Nesse contexto, pleiteia-se o uso de brentuximabe associado a quimioterapia, como terapia de resgate pré-transplante, com o objetivo de alcançar a remissão da doença e viabilizar a consolidação com transplante autólogo de medula óssea e a manutenção do uso de brentuximabe pós transplante para evitar nova recidiva, num total de 16 ciclos.

O Linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia linfoproliferativa definida pela multiplicação clonal de células com padrão morfológico e imunofenotípico peculiar, conhecidas como células de Reed-Sternberg, derivadas da transformação maligna de linfócitos B do centro germinativo. Corresponde a aproximadamente 10% de todos os linfomas e a cerca de 0,6% de todos os cânceres afetando mais comumente adolescentes e adultos jovens de 15 a 35 anos. Menos comumente, o LH afeta adultos ? 55 anos (1). Segundo o Instituto Nacional do Câncer, para o Brasil, foram estimados 1.480 casos novos de LH em homens e 1.050 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019 (2).

O LH é classificado em dois tipos principais: o LH clássico, em que a presença de células de Hodgkin e Reed-Sternberg (HRS) é definidora de doença, e o LH com predominância linfocitária nodular, que tem como característica a expressão obrigatória de CD20 juntamente com negatividade para CD30 (2). Na faixa etária pediátrica, a forma clássica representa a grande maioria dos casos, enquanto a variante com predominância linfocitária nodular corresponde a aproximadamente 5% a 10% das ocorrências de LH em crianças (3).

O diagnóstico de LH deve ser considerado em pacientes com linfadenopatia ou massa mediastinal em exame de imagem, com ou sem sintomas B (febre, sudorese, perda de peso). Deve-se levar em consideração que a apresentação clínica da LH é variável e o paciente pode apresentar sintomas inespecíficos. A confirmação diagnóstica dá-se por biópsia excisional do linfonodo envolvido, com análise histopatológica e avaliação imuno-histoquímica característica da doença (1).

Trata-se de uma neoplasia considerada curável na maioria dos casos (4). Apesar de uma alta probabilidade de sucesso com o tratamento de primeira linha, cerca de 10-20% dos pacientes com LH desenvolvem recaída ou doença refratária. As opções de tratamento com maior taxa de sobrevida para estes pacientes são altas doses de quimioterapia , utilizando esquemas de poliquimioterapia (como ICE, DHAP, IGEV) seguidos por um transplante autólogo ou alogênico de células-tronco, inclusive no cenário de doença refratária (4,5). Além disso, pacientes com linfoma de Hodgkin nodular com predominância linfocitária (NLPHL) que apresentam fatores de risco ou cuja doença não se encontra em estágio IA devem ser tratados de forma semelhante aos pacientes com LH clássico (2,6).

Entre pacientes não candidatos a terapias intensivas, quimioterápicos em monoterapia (vinorelbine, doxorrubicina lipossomal, gencitabina, etc) apresentam resultado modesto conforme diversos estudos de braço único (taxas de resposta completa de 14 a 51% e sobrevida livre de progressão mediana de 5-8 meses) (4).