



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 1258/2020

Vitória, 29 de outubro de 2020

Processo nº [REDACTED]

impetrado por [REDACTED]

[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender à solicitação de informações técnicas da Vara Estadual da Fazenda Pública de Cariacica – MM. Juiz de Direito Dr. Paulo César de Carvalho - sobre os medicamentos: **Rituximabe e Venclexta® (venetoclax)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a inicial o Autor é portador de leucemia linfocítica crônica desde agosto de 2013, após ser submetidos por diversos tratamentos, sendo um desses autorizado por demanda judicial, viu seu quadro clínico estabelecido por um certo período, entretanto vem há cerca de um ano pleiteando o tratamento com **protocolo MURANO** pelas vias administrativas, sem sucesso. Assim, vem solicitar por via judicial.
2. Às fls. 19 e 22 constam laudos médicos emitidos em papel sem timbre, em 02/10/2019 e 15/01/20, pelo Dr. Marcos Daniel de Deus dos Santos, onde relata que paciente é portador de leucemia linfocítica crônica desde agosto 2013, e atualmente aos 64 anos apresentou recaída da doença após tratamento padrão com rituximabe + fludarabina + prednisona (R-FC). Ressalta que a este tratamento R-FC, o paciente reagiu com anemia hemolítica auto-imune, de difícil controle clínico e até hoje apresenta níveis de hemoglobina abaixo dos normais, trazendo desconforto e limitando as atividades dos pacientes. Para estes casos, temos disponível no Brasil, aprovado pela ANVISA, o medicamento Imbruvica (ibrutinibe) que é indicado exatamente para casos refratários aos tratamentos-padrão. O paciente está em uso desta medicação, disponibilizada pela



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

SESA/GEAF. Salienta que durante o tempo de uso, o paciente retomou sua vida e seu trabalho. Entretanto depois de 2 anos teve recaída, com aumento do volume do baço, intensa sudorese noturna, febre, fraqueza e piora significativa do hemograma; além do prurido insuportável, refratário aos tratamentos habituais, que compromete de forma cabal a qualidade de vida. Solicita então em caráter de urgência, autorização para fornecimento do protocolo MURANO. De acordo com estudo em anexo, trata-se de tratamento de duração fixa, e excelentes taxas de resposta. Todo este esforço se dá por tratar-se de paciente jovem, com doença agressiva, grande comprometimento de bem-estar e risco de morte.

3. Às fls. 20 consta receituário emitido em 02/10/2019, emitido pelo Dr. Marcos Daniel de Deus Santos CRMES 5301, com prescrição de uso endovenoso de Rituximabe e uso oral de Venetoclax 200mg, por 2 anos consecutivos.
4. Às fls. 21 consta Laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos junto ao SUS, leucemia linfocítica crônica, CID 91.1, com prescrição Venetoclax 20mg, 50mg, 100mg e 200mg.
5. Consta avaliação do rol de procedimentos e eventos da saúde da ANS – ciclo 2019/2020 em relação a indicação de uso da associação de venetoclax com rituximabe no tratamento da LLC.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Atenção Oncológica do SUS foi instituída através da **Portaria GM/MS nº 2439 de 08/12/2005** como a **Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a serem implantadas em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão.**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

2. A **Portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005**, atualizada pela Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de Março de 2009, considerando a necessidade de garantir o acesso da população à assistência oncológica, definiu os serviços de atendimento a estes usuários, a saber:

2.1 Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) é o hospital que possua condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos adequados à prestação de assistência especializada de alta complexidade para o diagnóstico definitivo e tratamento dos cânceres mais prevalentes no Brasil.

2.2 Centro de Assistência de **Alta Complexidade em Oncologia (CACON)** é o hospital que possua as condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos, diagnóstico definitivo e tratamento de todos os tipos de câncer.

2.3 Centro de Referência de Alta Complexidade em Oncologia é o serviço que exerce o papel auxiliar, de caráter técnico, ao Gestor do SUS nas políticas de Atenção Oncológica.

3. Os Serviços de Atendimento Oncológico tem como responsabilidade proporcionar Assistência Especializada e integral aos pacientes de câncer, atuando nas áreas de prevenção, detecção precoce, diagnóstico e tratamento de pacientes em acompanhamento, incluindo o planejamento terapêutico integral dos mesmos.

4. De acordo com o Art. 14 Portaria SAS/MS nº 741/05: “As unidades e centros credenciados para prestar serviços assistenciais de alta complexidade em oncologia deverão submeter-se à regulação, fiscalização, controle e avaliação do Gestor estadual e municipal, conforme as atribuições estabelecidas nas respectivas condições de gestão”.

5. O atendimento destes pacientes pelos serviços oncológicos tem seu custeio financiado através do pagamento dos procedimentos realizados, incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS. O custo dos medicamentos antineoplásicos utilizados no



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

tratamento de quimioterapia para tumores malignos está incluído no valor dos procedimentos contidos na Tabela.

6. A **Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de março de 2009** estabelece que a Tabela de Habilitações de Serviços Especializados do Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – SCNES define os complexos hospitalares e habilita os estabelecimentos de saúde de alta complexidade em oncologia.

DA PATOLOGIA

1. A **Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)** é uma doença linfoproliferativa caracteriza- a. da pelo acúmulo e proliferação de células B monoclonais no sangue, linfonodos, medula óssea e baço. Ao diagnóstico, até 60% dos pacientes podem ser assintomáticos, enquanto o restante pode apresentar diversas alterações, muitas vezes inespecíficas como fadiga e fraqueza, ou mais específicas como linfadenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, citopenias por mecanismos autoimunes (anemia e plaquetopenia autoimune) e sintomas constitucionais como febre, perda de peso e sudorese noturna.
- b. 2. Ao contrário de outros tipos de leucemia, a LLC se desenvolve lentamente (10 a 20 anos) e afeta mais os idosos. O prognóstico de LLC é variado, com alguns pacientes apresentando uma sobrevida prolongada sendo a doença muito indolente, enquanto em outros pacientes, a doença apresenta um curso mais agressivo e prognóstico muito ruim.
3. No Brasil, apesar de não existirem dados específicos para LLC, o Instituto Nacional do Câncer prevê para cada ano entre 2018 e 2019, 5.940 casos novos de leucemias gerais em homens e 4.860 em mulheres. Já em estudo conduzido no estado de São Paulo, a incidência de LLC foi de 0,4 casos por 100.000 habitantes e a prevalência de 2,4 casos por 100.000 habitantes. Considerando que uma doença rara pode ser definida como aquela



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

com prevalência entre 10 a 80 casos por 100.000 habitantes e que no Brasil, assim como para Organização Mundial da Saúde, uma doença rara tem prevalência inferior a 65 casos por 100.000 habitantes, ou 1,3 pessoas por 2.000 habitantes, a LLC pode ser classificada como doença rara de acordo com critérios nacionais e internacionais.

DO TRATAMENTO

1. Ainda não existe cura para a **LLC** e atualmente o tratamento convencional é a quimioterapia. O grande problema da quimioterapia é a não apresenta seletividade pelas células neoplásicas, destrói as células tumorais, mas também as células normais, gerando inúmeros prejuízos a saúde do paciente oncológico. O tratamento objetiva o prolongamento da vida do doente e diante dos danos provocados pela quimioterapia, novas terapêuticas vêm sendo consideradas, dentre elas os anticorpos monoclonais.

2. Os anticorpos monoclonais são biofármacos com a base de imunoglobulina modificadas, exercendo sua função no epítipo específico ao qual foi designado. Na LLC-B alguns anticorpos monoclonais apresentam boa efetividade no controle da doença, pois são mais seletivos do que a quimioterapia, garantindo uma melhora na qualidade de vida e aumento da expectativa de vida do doente. Os anticorpos monoclonais mais comumente usados em B-CLL são Rituximabe, Alentuzumabe, Obinutuzumabe e Ofatumumabe. A característica seletiva desses biofármacos permite agressão à célula tumoral com preservação das células normais, favorecendo o portador, prolongando a vida com mais qualidade.

3. O esquema terapêutico que mostrou melhor resposta foi a associação de fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) que induz uma resposta terapêutica de 95%, remissão completa de 70% e sobrevida livre de doença em cinco anos de 70%.^{1,2} Há pacientes, no entanto, que não respondem aos esquemas terapêuticos com a fludarabina (refratários) ou que apresentam progressão da doença dentro de seis meses após o fim da quimioterapia com essa droga (recidiva). Esses pacientes têm um prognóstico ruim. A mediana de sobrevida nesses casos é de 8 meses (significa que metade dos pacientes terão morrido em 8 meses).



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

4. Nos casos de recidiva e refratariedade, não há um tratamento estabelecido. Se a recidiva ocorreu seis meses após o último tratamento, pode-se tentar usá-lo novamente.

5. O estudo que justificou a indicação de bula para o uso do rituximabe na LLC, avaliou essa medicação em associação com outros remédios quimioterápicos. Avaliou 552 pacientes que já tinham recebido tratamento quimioterápico prévio (doença recidivada ou refratária). Um grupo recebeu as medicações fludarabina +ciclofosfamida (FC) e outro essas mesmas medicações com o acréscimo do rituximabe (FCR). Não houve diferença na sobrevida dos pacientes entre os grupos. No grupo de pacientes que usou o esquema FCR o tempo livre de progressão da doença foi maior do que naqueles que receberam o FC (30,6 meses versus 20,6 meses). Entretanto, os pacientes do grupo do rituximabe tiveram mais efeitos adversos graves, inclusive mais efeitos adversos fatais (14% versus 10%).

6. O uso isolado do rituximabe para o tratamento da LLC refratária/recidivada não é recomendado em bula. Estudos não comparativos (série de casos) mostram que poucos pacientes respondem de alguma forma a medicação e que não há aumento de sobrevida com a mesma, ou seja, acrescentam-se efeitos adversos sem benefício para o doente.

7. Ibrutinibe, Idelalisibe e Venetoclax são inibidores de pequenas moléculas que revolucionaram as opções terapêuticas para pacientes com LLC, particularmente para aqueles com doença de alto risco, incluindo a exclusão de 17p. Esses medicamentos estão cada vez mais encontrando aplicação em vários subtipos de NHL de células B. Intolerância e resistência são preocupações de pacientes selecionados, destacando a necessidade de desenvolvimento contínuo de terapias alternativas.

8. O Ibrutinibe tem ganhado destaque nas discussões sobre o tratamento de LLC tanto por ser uma alternativa terapêutica (sobretudo aos pacientes com del 17p e/ou mutação TP53 como para pacientes inelegíveis ao tratamento com fludarabina), como também por ser um medicamento de administração oral. No entanto, o fato de o tratamento com ibrutinibe ser mais longo do que com as demais alternativas terapêuticas (a terapia



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

continua até o desenvolvimento de intolerância, progressão da doença ou morte do paciente) e seu custo muito alto limita o acesso dos pacientes a essa tecnologia.

DO PLEITO

1. **Venclexta® (venetoclax): de acordo com a bula, disponível no site do fabricante, está indicado:**

- Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em combinação com rituximabe, para o tratamento em pacientes adultos que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia.
- Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em monoterapia está indicado para o tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em pacientes adultos na presença de deleção 17p e/ou mutações no TP53 e que receberam tratamento prévio com inibidor de receptor de célula B (BCRi), ou que a critério médico, não sejam elegíveis ao inibidor de receptor de célula B e na ausência de deleção 17p e/ou mutações no TP53 e que receberam tratamento prévio com imunoquimioterapia e inibidor de receptor de célula B.
- Leucemia Mieloide Aguda: em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose, é indicado para pacientes recémdiagnosticados com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva, a critério do médico.

2. **Rituximabe:** é um anticorpo monoclonal quimérico que atua contra antígenos CD20 dos linfócitos B causando morte (lise) celular, sendo aprovado para uso em Linfoma não Hodgkin CD20 positivo, em pacientes com artrite reumatoide, associado ao metotrexato, em pacientes refratários a outros tratamentos e ao menos um anti-TNF e ainda em pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica. Vem sendo pesquisado o seu emprego em outras doenças autoimunes como lúpus e dermatomiosite. O rituximabe (MabThera®) é um medicamento imunológico antineoplásico.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

2.1 O Rituximabe possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), sendo que as indicações aprovadas no Brasil são para o tratamento de alguns tipos de Linfoma não Hodgkin, para artrite reumatoide ativa em associação com metotrexato, em pacientes refratários a outros tratamentos e ao menos um anti-TNF e ainda em pacientes com Leucemia Linfóide Crônica. Essas indicações são reforçadas por outros órgãos internacionais como o Food and Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA).

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. Primeiramente, cabe esclarecer que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, denominados de UNACON's e CACON's, conforme Portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005, é que são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, **padronizam, adquirem e fornecem**, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.
2. **Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.**
3. Todo o custeio das despesas relacionadas ao tratamento é financiado através do pagamento dos procedimentos incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS, estando o custo com o fornecimento de medicamentos oncológicos, incluído no valor dos referidos procedimentos.
4. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não referem medicamentos, mas, sim, indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

reforçar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do paciente, conforme conduta adotada naquela instituição, cabendo ao CACON/UNACON a gestão dos seus recursos no sentido de disponibilizar o tratamento necessário ao paciente.

5. Portanto, os CACON'S, são unidades hospitalares públicas ou filantrópicas que dispõem de todos os recursos humanos e tecnológicos necessários à assistência integral do paciente de câncer, sendo responsáveis pela confirmação diagnóstica dos pacientes, estadiamento, assistência ambulatorial e hospitalar, atendimento das emergências oncológicas e cuidados paliativos, e inclusive, pelo fornecimento de todos os medicamentos necessários aos pacientes portadores de câncer. Para tanto, há a necessidade de inserção do paciente em unidade de atendimento do SUS, pertencente à Rede de Atenção Oncológica, para haver acesso ao tratamento oncológico.
6. No presente caso, não é possível concluir de forma clara que o paciente esteja sendo acompanhado em um CACON/UNACON, pois os documentos de origem médica (como laudo e receita) que solicitam os medicamentos Rituximabe e Venclexta® (venetoclax) foram emitidos em papel sem timbre.
7. Na documentação médica juntada aos autos consta que o paciente apresentou recaída da doença após tratamento padrão com rituximabe + fludarabina + prednisona (R-FC). Após esse tratamento R-FC, o paciente reagiu com anemia hemolítica auto-imune, de difícil controle clínico e até hoje apresenta níveis de hemoglobina abaixo dos normais, trazendo desconforto e limitando as atividades dos pacientes. Foi então indicado o uso do medicamento Imbruvica (ibrutinibe) que é utilizado exatamente para casos refratários aos tratamentos-padrão. O paciente está em uso desta medicação, disponibilizada pela SESA/GEAF. Após 2 anos de uso do Ibrutinibe o paciente teve recaída, com aumento do volume do baço, intensa sudorese noturna, febre, fraqueza e piora significativa do hemograma; além do prurido insuportável, refratário aos tratamentos habituais, que compromete de forma cabal a qualidade de vida.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

8. Como não há protocolo clínico no SUS para tratamento de LLC, não há um posicionamento do Ministério da Saúde, portanto, a escolha do tratamento fica sob responsabilidade do médico e instituição onde o paciente está sendo tratado.
9. Os anticorpos monoclonais, como o **Rituximabe**, são biofármacos com a base de imunoglobulina modificadas, exercendo sua função no epitopo específico ao qual foi designado. Na LLC alguns anticorpos monoclonais apresentam boa efetividade no controle da doença, pois são mais seletivos do que a quimioterapia, garantindo uma melhora na qualidade de vida e aumento da expectativa de vida do doente.
10. Já o uso isolado do **Rituximabe** para o tratamento da LLC refratária/recidivada não é recomendado em bula. Estudos não comparativos (série de casos) mostram que poucos pacientes respondem de alguma forma a medicação e que não há aumento de sobrevida com a mesma, ou seja, acrescentam-se efeitos adversos sem benefício para o doente. **No entanto, a combinação de FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe) apresenta boa resposta terapêutica, sendo um dos tratamentos de escolha.**
11. Em relação ao medicamento **Venetoclax**, informamos que apesar das evidências limitadas e estudos com bom delineamento metodológico serem escassos, esse medicamento tem se apresentado como terapêutica promissora na prática clínica. Entretanto, estudos prospectivos randomizados comparando esse medicamento com outros são necessários para determinar a sua real eficácia no tratamento da leucemia linfocítica crônica refratária, bem como a sua segurança (se os benefícios superam os riscos).
12. No estudo **MURANO**, um ensaio clínico de fase III, 389 participantes com LLC R/R LLC, que receberam pelo menos um tratamento anterior, foram incluídos neste estudo, desenhado para avaliar a eficácia e segurança de venetoclax em combinação com



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

rituximabe (N=194), versus bendamustina em combinação com rituximabe (N=195). A idade média dos pacientes no estudo era de 65 anos (variação: de 22 a 85). A principal meta em eficácia foi a avaliação da Sobrevida Livre de Progressão (SLP) avaliada pelos pesquisadores. Foi demonstrado benefício na sobrevida global e sobrevida livre de progressão para o venetoclax associado ao rituximabe quando comparado com o bendamustine associado ao rituximabe para pacientes com leucemia linfocítica crônica que receberam uma terapia prévia. Ocorre que além do fato deste estudo ter sido financiado/patrocinado pelo laboratório fabricante do medicamento Venclexta® (venetoclax), não houve comparação direta com a associação fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR), que é um dos tratamentos de escolha para LLC.

13. Os pacientes refratários ao tratamento de primeira linha padrão (indicados em pacientes que apresentam rápida progressão da doença), demonstrado em exames clínicos, de imagem e laboratorial, normalmente apresentam tempo de sobrevida curto. **Não há nenhum medicamento até o momento que promova a cura da LLC. O tratamento visa o controle dos sintomas e uma melhor qualidade de vida.** Com o tempo, todos os pacientes acometidos passam a ter uma doença refratária e nenhuma medicação é capaz de combatê-la definitivamente. Nesse estágio da doença, o prognóstico é muito ruim.

14. Frente ao exposto, considerando paciente portador de Leucemia Linfocítica Crônica, considerando que já foi submetido a outros tratamentos, sem sucesso e com progressão da doença, apesar das evidências quanto a eficácia e segurança do tratamento pleiteado serem limitadas, necessitando de estudos mais robustos, não patrocinados pela indústria, **entende-se que os medicamentos pleiteados podem ser considerados uma alternativa terapêutica, com o objetivo de controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente, porém não a cura da doença, sendo a responsabilidade pela utilização de inteira responsabilidade do médico prescritor.**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

15. Considerando ainda que os documentos médicos juntados aos autos que solicitam os medicamentos pleiteados foram emitidos em papel sem timbre, entende-se que para receber todo o tratamento necessário (como, por exemplo, exames e medicamentos antineoplásicos) para a patologia que o acomete através do SUS, **é imprescindível que o paciente esteja cadastrado e em tratamento em uma unidade credenciada como CACON/UNACON, e que a prescrição seja originada do corpo clínico da referida unidade, cabendo a essa instituição o fornecimento de todo o tratamento necessário.**

16. **Por fim, esclarecemos que caso o paciente esteja em tratamento pelo Plano de Saúde, entende-se que cabe ao mesmo o custeio de todo o tratamento, incluindo os medicamentos prescritos pelo médico assistente.**





Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

B-CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (LLC-B): A Review of the Monoclonal Therapeutic Approach. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/2100-6358-1-PB.pdf>. Acesso em 27 outubro 2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1998. Rio de Janeiro, 1998. Disponível em: <http://www.inca.org.br/epidemiologia/estimativa98/index.html>. Acesso em 29 outubro 2020.

VENETOCLAX. Bula do medicamento Venclexta[®] registrada no EMEA. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pt.pdf. Acesso em 29 outubro 2020.

VENETOCLAX. Bula do medicamento Venclexta[®]. Disponível em: <https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbvie-dotcom/br/documents/VENCLEXTA-VP.pdf>. Acesso em 29 outubro 2020.

RITUXIMABE. Bula do medicamento Mabthera[®] no site da ANVISA. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[34161-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[34161-1-0].PDF). Acesso em 29 outubro 2020.

Leucemia Linfocítica Crônica. Disponível em: <https://www.cnj.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=99761c79450bd1b90d14ee677356c269c36f316f>.

Acesso em 29 outubro 2020.

Ibrutinib: A Review in Chronic Lymphocytic Leukaemia. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28105602>. Acesso em 29 outubro 2020.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

The HELIOS trial protocol: a phase III study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24901734>>. Acesso em 29 outubro 2020.

Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22143061>>. Acesso em 29 outubro 2020.

Targeted therapies in CLL: mechanisms of resistance and strategies for management. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4513250/> . Acesso em 29 outubro 2020.

NOTA TÉCNICA NATJUS/CE nº 417. Disponível em: <https://www.tjce.jus.br/wp-content/uploads/2020/06/ibrutinibeimbruvica-para-o-tratamento-de-leucemia-linfocitica-cronica.pdf>. Acesso em 29 outubro 2020.

Atualização do rol de procedimentos e eventos da saúde/ANS. Disponível em: https://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/consultas_publicas/cp81/medicamentos/RE_255_Venetoclax_LLC.pdf. Acesso em 29 outubro 2020.