



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 843/2020

Vitória, 24 de junho de 2020.

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]
[REDACTED]

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara da Fazenda Pública Estadual Serra – MM. Juiz de Direito Dr. Rodrigo Ferreira Miranda – sobre o medicamento: **Ibrutinibe (Imbruvica®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a petição inicial a Requerente, atualmente com 43 anos de idade foi diagnosticada em 2017 com Linfoma não Hodgkin. Na época recebeu tratamento pelo SUS, no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, utilizando-se do processo de quimioterapia. Foi submetida a oito ciclos de tratamento mas em meados de Fevereiro deste ano, após sentir dores abdominais, retornou ao hospital público e foi submetida a novos exames, que constatarem a remissão da doença. A médica especialista responsável pela paciente, ora autora, prescreveu o medicamento Ibrutinibe 140 mg. Entretanto, ao solicitar o medicamento junto à farmácia cidadã obteve a negativa por parte do Estado. Para aumentar o desespero da autora e seus familiares, a Requerente foi atualmente diagnosticada também com a presença do Coronavírus SARS-CoV2. Dessa forma, foi solicitado novo laudo médico, para obtenção do medicamento negado administrativamente pelo Estado. Tal documento médico fundamenta a prescrição do medicamento e leva em consideração a idade da paciente, o prévio tratamento ineficiente com processo de quimioterapia, o estágio avançado da doença, a referência internacional do medicamento, a impossibilidade de postergar a terapêutica, mas também considera a atual pandemia, na qual medicamentos e procedimentos terapêuticos com menores probabilidades de internações hospitalares (que é o caso da autora) são prioridades.

2. Consta resultado de tomografia computadorizada.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

3. Às fls. 07 consta laudo médico em papel timbrado do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes – Serviço de Hematologia, emitido em 03 de junho de 2020 pela médica hematologista Sibia Soraya Marcondes com informação de que a paciente possui 43 anos e diagnóstico de Linfoma não Hodgkin de Zona Marginal em 2017, estágio IVB (Medula Óssea), recebeu quimioterapia protocolo R-CHOP 8 ciclos. Após término do tratamento foi realizado reavaliação com PET-SCAN e biópsia de medula óssea sendo identificado remissão da doença. Em fevereiro de 2020 apresentou dor abdominal e pancitopenia sendo identificado esplenomegalia ao exame físico. Paciente apresenta quadro de recidiva de neoplasia: linfoma de zona marginal estágio avançado (IIIBS). Considerando tratar-se de paciente jovem com tratamento prévio, considerando o estágio avançado e considerando a pandemia com COVID-19, na qual medicamentos e procedimentos terapêuticos com menores probabilidades de internações hospitalares são prioridade e considerando a referência do ibrutinibe como segunda linha para tratamento de linfoma de zona marginal e que se trata de medicamento de via oral com uso domiciliar e avaliações com consultas ambulatoriais e ainda considerando paciente sintomática e com pancitopenia, a médica solicita liberação do Ibrutinibe para a paciente.

4. Às fls. 08 consta receituário médico em papel timbrado do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes – Serviço de Hematologia, não datado e emitido pela médica hematologista Sibia Soraya Marcondes com prescrição do medicamento ora pleiteado.

5. Constam documentos que versam sobre o indeferimento da solicitação administrativa do Ibrutinibe para a paciente em questão.

6. Consta às fls. 11 resultado de exame com resultado Detectável – Coronavírus SARS-CoV2.

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,**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Reabilitação e Cuidados Paliativos, a serem implantadas em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão.

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”.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

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 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.

7.**PORTARIA Nº 63, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2013** torna pública a decisão de incorporar o rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha no Sistema Único de Saúde – SUS.

Art. 1º Fica incorporado o rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha no Sistema Único de Saúde (SUS).

DA PATOLOGIA

1.Linfomas são neoplasias malignas que se originam nos linfonodos (gânglios), muito importantes no combate às infecções. Os **Linfomas Não-Hodgkin** incluem mais de 20 tipos diferentes. O número de casos praticamente duplicou nos últimos 25 anos, particularmente entre pessoas acima de 60 anos por razões ainda não esclarecidas.

2.Com base na média das taxas brutas encontradas nos 17 Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) do Brasil que possuem mais de 3 anos de informações consolidadas, estima-se que haverá aproximadamente 4.900 casos nos homens e 4.200 casos novos em mulheres no Brasil em 2009.

3.Os poucos conhecidos fatores de risco para o desenvolvimento de Linfomas Não Hodgkin:

4.**Sistema imune comprometido** – Pessoas com deficiência de imunidade, em consequência de doenças genéticas hereditárias, uso de drogas



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

imunossupressoras e infecção pelo HIV, têm maior risco de desenvolver linfomas. Pacientes portadores dos vírus Epstein-Barr, HTLV1, e da bactéria *Helicobacter pylori* (que causa úlceras gástricas), têm risco aumentado para alguns tipos de linfoma;

5.Exposição Química – Os Linfomas Não-Hodgkin estão também ligados à exposição a certos agentes químicos, incluindo pesticidas, solventes e fertilizantes. Herbicidas e inseticidas têm sido relacionados ao surgimento de linfomas em estudos com agricultores e outros grupos de pessoas que se expõem a altos níveis desses agentes químicos. A contaminação da água por nitrato, substância encontrada em fertilizantes, é um exemplo de exposição que parece aumentar os riscos para doença;

6.Exposição a altas doses de radiação.

7.Sintomas:

- Aumento dos linfonodos do pescoço, axilas e/ou virilha;
- Sudorese noturna excessiva;
- Febre;
- Prurido (coceira na pele);
- Perda de peso inexplicada.

8.Diagnóstico: São necessários vários tipos de exames para o diagnóstico adequado dos Linfomas Não-Hodgkin. Esses exames permitem determinar o tipo exato de linfoma e esclarecer outras características, cujas informações são úteis para decisão da forma mais eficaz de tratamento a ser empregado.

9.Classificar o tipo de linfoma pode ser uma tarefa bastante complicada, mesmo para hematologistas e patologistas. Os Linfomas Não-Hodgkin são, de fato, um grupo complexo de quase 40 formas distintas desta doença. Após o diagnóstico, a doença é classificada de acordo com o tipo de linfoma e o estágio em que se encontra (sua extensão). Estas informações são muito importantes para selecionar adequadamente a forma de tratamento do paciente, e estimar seu prognóstico.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

10. Os Linfomas Não-Hodgkin são agrupados de acordo com o tipo de célula linfóide, se linfócitos B ou T. Também são considerados tamanho, forma e padrão de apresentação na microscopia. Para tornar a classificação mais fácil, os linfomas podem ser divididos em dois grandes grupos: **indolentes e agressivos**.

11. Os linfomas indolentes têm um crescimento relativamente lento. Os pacientes podem apresentar-se com poucos sintomas por vários anos, mesmo após o diagnóstico. Entretanto, a cura nestes casos é menos provável do que nos pacientes com formas agressivas de linfoma. Esses últimos podem levar rapidamente ao óbito se não tratados, mas, em geral, são mais curáveis. Os linfomas indolentes correspondem aproximadamente a 40% dos diagnósticos, e os agressivos, aos 60% restantes.

DO TRATAMENTO

1. A maioria dos linfomas é tratada com quimioterapia, radioterapia, ou ambos. A imunoterapia está sendo cada vez mais incorporada ao tratamento, incluindo anticorpos monoclonais e citoquinas, isoladamente ou associados à quimioterapia.

2. A quimioterapia consiste na combinação de duas ou mais drogas, sob várias formas de administração, de acordo com o tipo de **Linfoma Não-Hodgkin**. A radioterapia é usada, em geral, para reduzir a carga tumoral em locais específicos, para aliviar sintomas relacionados ao tumor, ou também para consolidar o tratamento quimioterápico, diminuindo as chances de recaída em certos sítios no organismo mais propensos à recaída.

3. Para linfomas com maior risco de invasão do sistema nervoso (cérebro e medula espinhal), faz-se terapia preventiva, consistindo de injeção de drogas quimioterápicas diretamente no líquido cérebro-espinhal, e/ou radioterapia que envolva cérebro e medula espinhal. Naqueles pacientes que já têm envolvimento do sistema nervoso no diagnóstico, ou desenvolvem esta complicação durante o tratamento, são realizados esses mesmos tratamentos; entretanto, as injeções de drogas no líquido cérebro-espinhal são feitas com maior frequência.

4. Imunoterapias, particularmente interferon, anticorpos monoclonais, citoquinas e vacinas



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

tumorais estão sendo submetidos a estudos clínicos para determinar sua eficácia nos Linfomas Não-Hodgkin. Para algumas formas específicas de linfoma, um dos anticorpos monoclonais já desenvolvidos, denominado Rituximab, mostra resultados bastante satisfatórios, principalmente quando associada à quimioterapia. No caso dos linfomas indolentes, as opções de tratamento podem ir desde apenas observação clínica sem início do tratamento, até tratamentos bastante intensivos, dependendo da indicação mais adequada.

5.No manejo dos linfomas Não-Hodgkin de células B baixo grau sintomáticos, diversos esquemas terapêuticos são utilizados, sendo o mais frequente o esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona). Os principais estudos desenvolvidos comparam a utilização do esquema CHOP e a adição do rituximabe ao esquema CHOP. Trata-se, portanto, da proposta de adição do medicamento aos esquemas quimioterápicos já utilizados.

6.A quimioterapia de manutenção com rituximabe isolado após qualquer terapia inicial que tenha se mostrado eficaz melhora a sobrevida livre de progressão, mas não há evidência conclusiva de melhora na sobrevida global nos ensaios clínicos randomizados primários. Duas revisões sistemáticas com meta-análise de estudos que avaliaram o efeito do tratamento de manutenção com rituximabe na sobrevida global dos pacientes com LF foram publicadas. Vidal e cols. (2009) avaliaram os desfechos de cinco ensaios clínicos randomizados realizados entre os anos de 1998 e 2004, em que 985 pacientes com linfoma folicular foram assignados aleatoriamente para o tratamento de manutenção com rituximabe ou nenhuma manutenção (observação ou rituximabe em caso de progressão). Nestes estudos, a quimioterapia inicial consistiu em monoterapia com rituximabe, poliquimioterapia sem rituximabe ou poliquimioterapia com rituximabe. Os resultados demonstraram um benefício estatisticamente significativo de sobrevida para pacientes com linfoma folicular refratário ou recidivado (ou seja, segunda linha quimioterápica de casos previamente tratados) que receberam tratamento de manutenção com rituximabe (razão de riscos para morte = 0,58, IC95% = 0,42-0,79), mas não para os pacientes que estavam recebendo terapia antineoplásica pela primeira vez (quimioterapia de primeira linha; razão de riscos = 0,68, IC95% = 0,37-1,25).



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

DO PLEITO

1. Ibrutinibe (Imbruvica®) - De acordo com a bula do medicamento registrada na ANVISA, é usado para tratar os seguintes cânceres do sangue em adultos:

- **Linfoma de célula do manto (LCM):** é indicado para o tratamento de pacientes adultos com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.

- **Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC):** é indicado para o tratamento de pacientes que apresentam Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC)

- **Macroglobulinemia de Waldenström (MW):** é indicado para o tratamento de pacientes com Macroglobulinemia de Waldenström (MW), que receberam no mínimo um tratamento anterior. Ainda indicado em combinação com rituximabe é indicado para o tratamento de pacientes com Macroglobulinemia de Waldenström não tratados anteriormente ou que receberam no mínimo um tratamento anterior.

- **Linfoma de Zona Marginal (LZM):** indicado para tratamento de pacientes com **Linfoma de Zona Marginal, recidivado ou refratário, que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe e que requerem terapia sistêmica.**

- **Doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc):** indicado para o tratamento de pacientes com doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) que receberam pelo menos uma linha de terapia sistêmica.

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



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

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 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, pode-se inferir que a paciente está sendo acompanhada e em tratamento no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, credenciado



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

pelo Ministério da Saúde para tratamento de câncer pelo SUS a quem cabe a disponibilização de todo o tratamento necessário ao paciente, de forma INTEGRAL e INTEGRADA independente do valor individual.

7.Em relação ao medicamento pleiteado **Ibrutinibe (Imbruvica®)**, informamos que, na bula registrada e aprovada na Anvisa consta a indicação para o tratamento de **pacientes com Linfoma de Zona Marginal, recidivado ou refratário, que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe e que requerem terapia sistêmica.**

8.Em relação ao medicamento pleiteado, **Ibrutinibe (Imbruvica®)**, informamos que apesar das evidências limitadas e estudos com bom delineamento metodológico serem escassos, o medicamento Ibrutinibe tem se apresentado como terapêutica promissora na prática clínica.

9.A segurança e eficácia de Ibrutinibe em **Linfoma de Zona Marginal** foram avaliadas em um estudo de Fase 2, aberto, multicêntrico de braço único (PCYC-1121) em pacientes que haviam recebido pelo menos uma terapia prévia. A terapia prévia incluía no mínimo 1 regime direcionado a CD20 (rituximabe), seja como monoterapia ou como quimioimunoterapia e que o paciente teve progressão da doença ou falha da resposta relatadas após o regime de tratamento sistêmico mais recente. As análises de eficácia incluíram 60 pacientes de 3 subtipos de LZM: tecido linfóide associado à mucosa (MALT, n=30), nodal (n=17) e esplênico (n=13). A idade mediana era de 66 anos (variação de 30 a 92 anos), 57% eram mulheres e 85% Caucasionos. Noventa e dois por cento dos pacientes tinha uma classificação de desempenho ECOG na avaliação basal de 0 ou 1 e 8% tinha uma classificação de desempenho ECOG na avaliação basal de 2. A mediana de tempo desde o diagnóstico era de 3,7 anos e a mediana de número de tratamentos prévios era de 2 (variação de 1 a 9 tratamentos). A mediana de tempo para resposta inicial foi de 4,5 meses (variação de 2,3 a 16,4 meses). A eficácia foi considerada consistente entre os 3 subtipos de LZM.

10.Entretanto, estudos prospectivos randomizados comparando esta associação com outras



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

são necessários para determinar a real eficácia deste medicamento no tratamento do Linfoma não Hodgkin de Zona Marginal, bem como a sua segurança (se os benefícios superam os riscos).

11. Na documentação médica juntada aos autos consta que a paciente possui 43 anos e diagnóstico de Linfoma não Hodgkin de Zona Marginal em 2017, estágio IVB (Medula Óssea), recebeu quimioterapia protocolo R-CHOP 8 ciclos. Após término do tratamento foi realizada reavaliação com PET-SCAN e biópsia de medula óssea sendo identificada remissão da doença. Em fevereiro de 2020 apresentou dor abdominal e pancitopenia sendo identificado esplenomegalia ao exame físico. Paciente apresenta quadro de recidiva de neoplasia: linfoma de zona marginal estágio avançado (IIIBS). Considerando tratar-se de paciente jovem com tratamento prévio, considerando o estágio avançado e considerando a pandemia com COVID-19, na qual medicamentos e procedimentos terapêuticos com menores probabilidades de internações hospitalares são prioridade e considerando a referência do ibrutinibe como segunda linha para tratamento de linfoma de zona marginal e que se trata de medicamento de via oral com uso domiciliar e avaliações com consultas ambulatoriais e ainda considerando paciente sintomática e com pancitopenia, a médica solicita liberação do Ibrutinibe para a paciente.

12. Assim, considerando que o tratamento oncológico pelo SUS, é de responsabilidade dos hospitais cadastrados como CACON/UNACON do estado, no caso em tela, o Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes e, por fim, considerando que a prescrição do ibrutinibe é originada do HUCAM, conclui-se que compete a esta instituição a continuidade do tratamento da paciente, de forma INTEGRAL e INTEGRADA, que inclui aquisição e fornecimento de medicamentos necessários, independente do seu valor.

13. Pontuamos acerca da viabilidade financeira que, ao se cadastrar como CACON as instituições de saúde, têm ciência de que pode haver a necessidade de disponibilizar medicamentos não contemplados em Protocolos do Ministério da Saúde (sem APAC específica) ou medicamento de alto custo cuja aquisição não é centralizada, devendo o próprio



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

CACON gerir os recursos recebidos pelas APACs, **sendo que, qualquer discussão neste âmbito deva se dar entre o CACON e o Ministério da Saúde, intermediado pela Secretaria de Estado da Saúde, sem prejuízo ao tratamento oncológico necessário aos pacientes.**



REFERÊNCIAS

FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2004. p. 263-264.

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: 24 junho 2020.

Bula do medicamento registrada na ANVISA. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351435416201408/>>. Acesso em: 24 junho 2020.

Registro do medicamento junto ao FDA. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205552s007lbl.pdf>. Acesso em: 24 junho 2020.

Bula do medicamento registrada na ANVISA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10825992015&pIdAnexo=2995557>. Acesso em: 24 junho 2020.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Ibrutinib: A Review in Chronic Lymphocytic Leukaemia. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28105602>>. Acesso em: 24 junho 2020.

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: 24 junho 2020.

Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22143061>>. Acesso em: 24 junho 2020.