Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais
Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. André Ricardo Botasso
PROCESSO Nº.: 50051503620198130271
SECRETARIA: 2ª Vara Cível
COMARCA: Frutal

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: V. A. M.
IDADE: desconhecida
PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Imbruvica (Ibrutinib 420mg)
DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: C91.1
FINALIDADE / INDICAÇÃO: Doença linfoproliferativa
REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 39.168
NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2019.0001644

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Justifica-se o uso do medicamento IMBRUVICA (IBRUTINIB 420mg, sendo uma caixa ao mês com 120 comprimidos) no caso de DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA CRÔNICA ?

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos datado de 03/09/2019, 24/09/2019, 03/10/2019, 14/11/2019, trata-se de VAM, idade desconhecida**, em tratamento na Saúde Suplementar.** Apresentando, **desde de 25/06/2009, diagnóstico de doença linfoproliferativa crônica, CID: C 91.1, correspondente a: Leucemia Linfocítica Crônica, sem mutação do gene** IGHV e deleção do TP53. **Submetido a 8 ciclos de RChop,** apresentando aumento dos linfócitos em maio

de 2103, que **evoluiu para linfocitose** de 13.000mm3 **e plaquetopenia em dezembro de 2013.** Permaneceu em **observação clínica até março de 2016 quando iniciou Leukeran, suspenso em fevereiro de 2017 e iniciado dose baixa de prednisona. Em outubro de 2017 iniciado Gazya** com **resposta parcial. Atualmente em péssimo estado geral com doença em atividade, necessitando o uso de ibrutinibe com urgência, por tempo indeterminado. Sem informações do estadiamento da doença.**

A leucemia linfocítica crônica **(LLC), é uma doença neoplásica linfoproliferativa, do sistema linfohematopoético, que afeta** um grupo de glóbulos brancos, **os linfócitos**, responsáveis pelo sistema de defesa do organismo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a LLC, por definição, **é sempre uma doença das células B neoplásicas.** Cerca de 1% de casos com morfologia mais variável, mas muitas vezes indistinguível da LLC, expressam marcadores T (CD4 e CD7) e têm rearranjo clonal de genes de receptores de célula T e outrora classificada como uma variante da LLC, hoje são considerados pela OMS como leucemias prolinfocíticas T.

Apresenta características peculiares que a distinguem de outras leucemias em muitos aspectos, assim **é considerada crônica** porque essa alteração provoca o crescimento lento, desordenado e progressivo de linfócitos B maduros, mas geralmente, não impede a produção das células normais. Ou seja, **ao mesmo tempo em que há produção de células com problemas, causando seu acúmulo na medula óssea, por outro lado o processo de fabricação e maturação das células saudáveis continua acontecendo, tal que a doença acaba por progredir mais lentamente do que outros tipos de leucemia**. Também **é mais comum em idosos do sexo masculino e mais frequente nos países ocidentais**, ocupando 22% a 30% de todas as leucemias do adulto, sendo extremamente rara nos países asiáticos. **Sua etiologia é ainda**

desconhecida, sendo importante salientar que é uma doença adquirida e não hereditária. Ainda não se sabe o motivo para o seu surgimento, mas, na maior parte dos casos, ela atinge pessoas com mais de 50 ano, em 90% dos casos. **Não há registros de crianças que tenham sido diagnosticadas com a doença.** Alguns fatores ambientais são aventados, porém as associações não são consistentes. A favor da causa genética são as observações de famílias com dois ou mais casos de LLC (LLC familiar) e as constatações de frequência aumentada de outras doenças linfoproliferativas crônicas e outros tumores sólidos nos parentes de primeiro e segundo grau desses pacientes. Nos EUA, a incidência estimada é de 1% a 2% na população geral ou 3,7 casos/100.000/ano, compreendendo 25% a 30% das leucemias. Não foram encontradas na literatura estimativas da sua prevalência no Brasil.

Na maior parte das vezes, a LLC não apresenta nenhum **sinal e é descoberta** de forma **incidental em hemograma de rotina** mostrando **linfocitose. Quando sintomática, pode ocorrer: cansaço e falta de ar ao praticar atividades físicas; perda de peso** sem causa aparente; **aumento de linfonodos; suor noturno e infecções frequentes** por imunossupressão. A**o exame físico 80% dos pacientes apresentam linfoadenomegalia e mais de 50% falência da medula óssea e infiltração linfocitária dos órgãos,** percebida pelo **aumento do baço e fígado.**

O achado em geral de leucograma com 20.000 ou mais leucócitos/ml sendo destes a contagem de linfócitos ≥ 5.000/ml, leva a suspeita do diagnóstico. Normalmente 75 à 98% dos leucócitos circulantes são linfócitos. **O diagnóstico de LLC exige a presença de linfócitos no sangue periférico, mantido por pelo menos 3 meses.** Em geral, os linfócitos aparentam pequenos e maduros com uma borda estreita de citoplasma e um núcleo denso sem nucléolos discerníveis e cromatina parcialmente agregada, assemelhando aos

pequenos linfócitos normais. Sombras nucleares de Gumprecht, ou células de manchas, encontradas como detritos celulares, são características morfológicas adicionais comumente associadas à LLC. A clonalidade desses linfócitos B precisa ser confirmada demonstrando a restrição da cadeia leve da imunoglobulina usando citometria de fluxo. Uma proporção significativa de prolinfócitos circulantes (≥10%) parece indicar uma forma mais agressiva de LLC O **mielograma,** ou a **biópsia da medula não são necessários para o diagnóstico de LLC entretanto,** tipicamente mostra um percentual > 30% de células linfóides maduras no aspirado são e a extensão e o padrão da infiltração da medula (difusa versus não difusa) podem refletir a carga do tumor e fornecer informações importantes, principalmente antes de iniciar terapias com agentes citotóxicos. Testes de **imunofenotipagem mostra coexpressão da linhagem de linfócito B CD 19** CD20 e CD23 **e de linfócito T CD5.** Os níveis de imunoglobulina da superfície, CD20 e CD79b são caracteristicamente baixos em comparação com os encontrados nas células B normais. Cada clone de células de leucemia é restrito à expressão de cadeias leves de imunoglobulinas κ ou λ. **Um recente e grande esforço de harmonização confirmou que um painel de CD19, CD5, CD20, CD23, κ e λ é geralmente suficiente para estabelecer o diagnóstico. Pacientes que possuem mutações de genes imunoglobulina apresentam uma forma mais indolente da doença. A cariotipagem e o FISH** (hibridação in situ por fluorescência interfásica) podem ser realizados com linfócitos do sangue periférico e identifica lesões citogenéticas em> 80% de todos os casos de LLC, **fornecendo importantes informações prognóstica**. As **deleções mais comuns estão no braço longo do cromossomo 13 (del (13q)), conferindo um melhor prognóstico.** As aberrações cromossômicas freqüentes adicionais compreendem trissomia do cromossomo 12 e **deleções no braço longo dos cromossomos 11 (del 11q) que tem um prognóstico**

inferior e no braço curto do cromossomo 17 (del 17p) ou a mutaçãoTP53, que se presentes correspondem ao pior prognóstico.

Existem **2 sistemas de estadiamento** amplamente aceitos **para uso em atendimento ao paciente**, que dependem apenas de exame físico e de testes laboratoriais padrão e que não requerem estudos de imagem. Estes sistemas **ajudam a estratificar os pacientes de acordo com o risco da doença Rai modificada e Binet, permitindo um direcionamento do tratamento.** A **classificação modificada de Rai** define **doença de baixo risco** como ocorrendo em **pacientes com linfocitose** com células leucêmicas no sangue e/ ou medula (anterior estadio 0), **aqueles com linfocitose e linfoadenomegalia** (anterior estadio I), **e esplenomegalia e/ou hepatomegalia** (anterior estadio II) **são definidos como portadores de doença de risco intermediário**. A **doença de alto risco inclui pacientes com anemia** relacionada à doença com hemoglobina <10 g/dL (antigo estadio III) **ou trombocitopenia** com contagem de plaquetas <100.000/ml (antigo estadio IV). O sistema de **estadiamento Binet baseia-se no número de áreas linfóides envolvidas, conforme definido pela presença de linfonodos aumentados ≥1 cm de diâmetro ou organomegalia e se há anemia ou trombocitopenia e são: A.** Hb ≥ 10 g/dL e plaquetas ≥100.000 e até 2 dessas áreas envolvidas; **B.** Hb ≥10 g/dL e plaquetas ≥100.000 e 3 ou mais das áreas linfóides envolvidas; **C.** Hb <10 g/dL e/ou contagem de plaquetas <100.000. As áreas de envolvimento consideradas incluem: Cabeça e pescoço, incluindo o anel Waldeyer (isso conta como 1 área, mesmo que ≥1 grupo de nós esteja aumentado). Axilas (envolvimento de ambas as axilas conta apenas como 1 área). Virilhas, incluindo femorais superficiais (o envolvimento de ambas as virilhas conta apenas como 1 área). Baço palpável. Fígado palpável.

A LLC é bem diferente dos outros tipos leucemia, pois i**ncide preferencialmente em idosos, progride lentamente,** e apesar do grande

avanço no conhecimento da sua biologia, **é difícil de ser curada. No seu curso clínico, a LLC progride desde linfocitose indolente, sem outros comemorativos, até infiltração de órgãos linfóides** como linfonodos, fígado, baço e medula óssea, com conseqüente linfonodomegalia, esplenomegalia, hepatomegalia e citopenia no sangue periférico. Entretanto **aproximadamente um terço dos pacientes jamais necessitarão de tratamento, morrendo de causas não relacionadas à LLC; em outro terço, a fase inicial indolente é seguida de progressão da doença; o terço remanescente tem doença agressiva desde o início, necessitando de terapia imediata e corresponde a cerca de 40% das LLC**. Assim, **o objetivo do tratamento da LLC tem sido o de aliviar os sintomas relacionados com a doença e prolongar a sobrevida. A decisão de tratar é orientada pelo estádio clínico, pela presença de sintomas e pelos sinais de atividade da doença.** Como inicialmente a maioria dos pacientes apresenta uma forma indolente e assintomática da doença, assim, mesmo que pareça estranho, **a decisão de não tratar é recomendada no estágio inicial (Rai 0 ou Binet A). Nesta situação, os pacientes devem ser apenas monitorados sem terapia,** a não ser que tenham evidências de progressão da doença ou sintomas relacionados à doença, quando o tratamento se faz necessário. **Vários estudos mostraram que o tratamento de pacientes com doença em estágio inicial não traz benefícios e expõe o paciente a efeitos tóxicos desnecessários. Muitos pacientes vivem longos períodos de tempo com LLC, que em geral é muito difícil de ser curada e o tratamento precoce não aumenta necessariamente a sobrevida.** É também tolerado que **alguns pacientes, em particular, os de risco intermediário de Rai ou o estágio Binet B possam ser monitorado sem terapia até que apresentem evidências de doença progressiva ou sintomática**, ou seja, doença ativa claramente documentada, para se iniciar a terapia. Com os

tratamentos convencionais atualmente disponíveis; **só há evidência de vantagem no tratamento imediato, logo após o diagnóstico, para pacientes com estádio avançado (Rai III e IV ou Binet B e C). O manuseio é dificultado pela heterogeneidade da idade do paciente na apresentação, bem como pela variabilidade na história natural da doença. Assim, o tipo de tratamento pode variar em função da idade do paciente, estado de saúde geral, grupo de risco da doença, razão para o tratamento, por exemplo, se existem sintomas e fatores prognósticos, como a presença de deleções no cromossomo 17 ou 11 ou níveis elevados de ZAP-70 e CD38.** Deve-se lembrar que os pacientes com doença avançada, com comorbidade importante, dependendo das condições clínicas, podem ser apenas observados até que ocorra uma clara evidência de progressão ou aparecimento de sintomas. A mediana de sobrevida de pacientes com doença avançada é normalmente superior ao observado na maioria das outras doenças hematológicas neoplásicas e tumores sólidos. **O tratamento padrão é quimioimunoterapia em pacientes jovens, mas pacientes idosos e pacientes com comorbidades, muitas vezes são incapazes de tolerar regimes agressivos e apresentam** desfechos clínicos ruins. Além disso, pacientes com aberrações genéticas associadas a alto risco para LLC, incluindo a deleção 17p, responde mal à quimioimunoterapia padrão. Deve-se ainda levar em conta, na decisão de se iniciar um determinado tratamento, que a LLC ocorre predominantemente em pacientes na idade média e em idosos, aumentando sua incidência em décadas sucessivas. **Como a taxa de progressão varia de paciente a paciente, por vezes com longos períodos de estabilidade e até com regressão espontânea da doença, é necessário seguimento frequente e cuidadoso para monitorar a evolução clínica**. As opções terapêuticas incluem: corticosteróides, agentes alquilantes, análogos de purina, quimioterapia

combinada, anticorpos monoclonais, quimioimunoterapia agentes orais, e transplante. A recaída da doença por si só não é um critério para reiniciar a terapia, a menos que a doença seja sintomática. **As decisões de tratamento de segunda e subsequente linha geralmente devem seguir as mesmas indicações usadas para o tratamento de primeira linha, ou falha/intolerância do tratamento de primeira linha em tais circunstâncias, pode ser aceitável iniciar a terapia subsequente antes da progressão formal, quando houver uma carga substancial e persistente da doença.** Em casos selecionados, como pacientes de alto risco de acordo com os fatores prognósticos, o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas deve ser considerado. **Os esquemas terapêuticos disponíveis incluem a FCR: fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe; bendamustina, terapia alvo ou anticorpo monoclonal CD20, Ibrutinibe, FR: fludarabina e rituximabe; alta dose de prednisona e rituximabe; PCR: pentostatina, ciclofosfamida e rituximabe; e clorambucil sozinho ou associado a anticorpo monoclonal, como o obinutuzumabe.** Os pacientes que não toleram os efeitos colaterais de uma quimioterapia mais intensa, são muitas vezes tratados apenas com clorambucil ou com um anticorpo monoclonal, como o obinutuzumabe. **Outras opções incluem apenas o ibrutinibe e o rituximabe isoladamente ou um corticosteroide como a prednisiona**. Quando o único sintoma é a **esplenomegalia ou linfoadenomegalia** de uma região do corpo, **pode ser realizada radioterapia de baixa dose. A esplenectomia é outra opção se o baço aumentado está provocando sintomas**. A **plasmaferese** pode ser usada quando há elevado número de leucocitos, **levando a leucostase antes do início da quimioterapia para viabilizar a circulação.**

Ibrutinibe, imbruvica®, é um medicamento **quimioterápico,** administrado oral sob a forma de cápsula gelatinosa dura, **utilizado no tratamento contra o**

câncer. Substância terapêutica que **tem aprovação** do Food and Drug Administration (**FDA**) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (**ANVISA**). É uma **pequena molécula** com ação prolongada **inibidora da enzima tirosina quinase de Bruton (BKT)**, importante **proteína de sinalização do receptor antigênico da célula B (BCR**) e vias de receptor de citocinaproteína, **que maximiza o desenvolvimento das células cancerígenas.** Com isso, o Imbruvica **pode reduzir e até eliminar essas células, retardando a disseminação do câncer.** A via BCR está envolvida na patogênese de várias malignidades de células B, incluindo linfoma de células do manto (LCM), linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular e LLC de células B. **É indicado para o tratamento de pacientes que apresentam LLC** Linfoma de Célula do Manto, Linfoma linfocítico de pequenas células, Macroglobulinemia de Waldenström, Linfoma de Zona Marginal, Doença do enxerto contra hospedeiro crônica. **Na LLC está indicado nos pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior.** A despeito de sua eficácia n**o tratamento da LLC, sabe-se que mais de 20% dos indivíduos interrompem o tratamento por conta de efeitos adversos** tais como hemorragia, leucostase, infecçõe virais, bacterianas ou fúngicas, destacando-se a Doença Pulmonar Intersticial, aplasia de células do sangue, arritmias, síndrome de lise tumoral, câncer de pele não melanoma, hipertensão arterial e reações alérgicas como diarreia. A dose recomendada de ibrutinibe para LLC é de 420 mg (três cápsulas de 140 mg) por via oral uma vez ao dia. Imbruvica (Janssen-Cilag) 140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 **De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), os planos de saúde devem fornecer o medicamento Imbruvica para pacientes em tratamento contra o câncer.** Até o momento, não há previsão de incorporação desta tecnologia pela CONITEC e o Ministério da Saúde/SUS não disponibiliza o medicamento Ibrutinibe.

Conclusão: trata de paciente**, em tratamento na Saúde Suplementar.** Apresentando, **desde de 25/06/2009, diagnóstico de doença linfoproliferativa crônica, CID: C 91.1, correspondente a LLC, sem mutação do gene**. **Submetido a 8 ciclos de RChop,** apresentando aumento dos linfócitos e **evoluindo para linfocitose e plaquetopenia em dezembro de 2013.** Permaneceu em **observação clínica até março de 2016 quando iniciou Leukeran, suspenso em fevereiro/2017 e iniciado dose baixa de prednisona. Em outubro/2017 iniciado Gazya** com **resposta parcial Atualmente em péssimo estado geral e doença em atividade, necessitando o uso de ibrutinibe com urgência, por tempo indeterminado. Sem informações do estadiamento da doença.**

A **LLC, é uma doença neoplásica linfoproliferativa, do sistema linfohematopoético, que afeta** um grupo de glóbulos brancos, **os linfócitos.** Incide preferencialmente **em idosos**, **progride lentamente, e apesar do grande avanço no conhecimento da sua biologia, é difícil de ser curada**. No seu curso clínico, a LLC **progride desde linfocitose indolente até infiltração de órgãos linfóides.** Seu **manuseio é dificultado pela heterogeneidade da idade do paciente na apresentação, bem como pela variabilidade na história natural da doença.** Aproximadamente **um terço dos pacientes jamais necessitarão de tratamento**, morrendo de causas não relacionadas à LLC; **em outro terço, a fase inicial indolente é seguida de progressão da doença; o terço remanescente tem doença agressiva desde o início, necessitando de terapia imediata e corresponde a cerca de 40% das LLC**. Assim, **o objetivo do tratamento da LLC tem sido o de aliviar os sintomas relacionados com a doença e prolongar a sobrevida. O tipo de tratamento pode variar em função da idade do paciente, estado de saúde geral, grupo de risco da doença, razão para o tratamento, por exemplo, se existem sintomas e**

fatores prognósticos. Só há evidência de vantagem no tratamento imediato, logo após o diagnóstico**, para pacientes com estádio avançado (Rai III e IV ou Binet B e C).** As opções terapêuticas incluem: corticosteróides, agentes alquilantes, análogos de purina, quimioterapia combinada, anticorpos monoclonais, quimioimunoterapia agentes orais, e transplante. A **recaída da doença por si só não é um critério para reiniciar a terapia, a menos que a doença seja sintomática. As decisões de tratamento de segunda e subsequente linha geralmente devem seguir as mesmas indicações usadas para o tratamento de primeira linha, ou falha/intolerância do tratamento de primeira linha em tais circunstâncias, pode ser aceitável iniciar a terapia subsequente antes da progressão formal, quando houver uma carga substancial e persistente da doença. Os esquemas terapêuticos disponíveis incluem a FCR**; **bendamustina; terapia alvo ou anticorpo monoclonal CD20; Ibrutinibe; FR**; **alta dose de prednisona e rituximabe; PCR** e **clorambucil** sozinho ou associado a anticorpo monoclonal.

Ibrutinibe, imbruvica®, é um medicamento **quimioterápico, inibidor da enzima (BKT)** administrado oral sob a forma de cápsula gelatinosa dura, **utilizado no tratamento contra várias tumores que envolvem as células B.** É **aprovado** pelo FDA e **pela ANVISA**. **É indicado para o tratamento de pacientes que apresentam LLC** Linfoma de Célula do Manto, Linfoma linfocítico de pequenas células, Macroglobulinemia de Waldenström, Linfoma de Zona Marginal, Doença do enxerto contra hospedeiro crônica. **Na LLC está indicado nos pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior.** A despeito de sua eficácia n**o tratamento da LLC, sabe-se que mais de 20% dos indivíduos interrompem o tratamento por conta de efeitos adversos. A dose recomendada** de ibrutinibe **para LLC é de 420 mg** (três cápsulas de 140 mg) por via oral **uma vez ao dia. De acordo com o INCA, os planos de saúde**

devem fornecer o medicamento Imbruvica para pacientes em tratamento contra o câncer, porém até o momento, no SUS não há previsão de incorporação desta tecnologia pela CONITEC.

IV – REFERÊNCIAS:

1. Tribunal de Justiça do Ceará. Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário NAT-JUS. Nota Técnica número 137. Fortaleza 2018. 6p. Disponível em: https://www.tjce.jus.br/wp-content/uploads/2018/08/IBRUTINIBE-IMBRUVICA%C2%AE-PARA-TRATAMENTO-DE-PACIENTE-PORTADORA-DE-LEUCEMIA-LINFOIDE-CR%C3%94NICA-.pdf.

2. Gerência de Assistência à Saúde – GEAS. Gerência-Geral de Regulação Assistencial – GGRAS. Diretoria de Normas e Habilitação dos Produtos – DIPRO. Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS. Brasília, 2018. 10p. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/parecer_tecnico/uploads/parecer_tecnico/_PARECER_27-2018_MEDICAMENTOS%20ANTINEOPLSICOS%20ORAIS _nVERSO%20FINAL_27122017.pdf.

3. Ministério da Saúde Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS CONITEC. Síntese de evidências SE 012. Ibrutinibe para tratamento de linfoma de células de manto. Brasília, 2014. 12p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images.Sintese_Evidencias/2016?SE_012_Ibrutinibe_LinfomaCelulasManto.pdf.

4. Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Farmácia Social. Síntese de evidências SE 012 Iburutinibe para tratamento de linfoma de células de manto. Belo Horizonte, 2017. 14p. Disponível em: http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1492434762.pdf.

5. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. **NEJM.**

2013; 369:32–42. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa12156 37.

6. European Society for Medical Oncology ESMO Guidelines Committee Rossi D. CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA (CLL). ESMO E-Learning Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL): State-of-the-art. Disponível em: https://oncologypro.esmo.org/content/download/205724/3674501/1.

7. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, Jelinek DF, Braggio E, Leis JF, Zhang CC, Coutre SE, Barr PM, Cashen AF, Mato AR, Singh AK, Mullane MP, Little RF, Erba H, Stone RM, Litzow M, Tallman M Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia **NEJM**. 2019; 381(5): 432-43. Disponível em: https://www.legeforeningen.no/contentassets/ee8d16e269f14c19bf0a7a3d724c3235/shanafelt-td-2019-nejm-fcr-vs-ri-for-cll-younger-70.pdf.

8. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, Nogueras-Gonzalez GM, Huang X, Jorgensen J, Li J, Cheng M, Clow F, Ohanian M, Andreeff M, Mathew T, Thompson P, Kantarjian H, O'Brien S, Wierda WG, Ferrajoli A, Keating MJ Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia **Blood**, 2019; 133(10): 1011-9. Disponível em: https://ash.publications.org/blood/article-abstract/133/10/1011/272728/Randomized-trial-of-ibrutinib-vs-ibrutinib-plus?redirectedFrom=fulltext.

9. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JS, Kipps TJ. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. **Blood**. 2018;131(25):2745-60. Disponível em: https://ashpublications.org/blood/article/131/25/2745/37141/iwCLL-guidelines-for-diagnosis-

indications-for.

10. Highlights in Chronic Lymphocytic Leukemia From the 2018 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. Clinical Advances in Hematology & Oncology. 2018; 16(7-sup 12): 1-15. Disponível em: https://www. hematolo gyandoncology.net/files/2018/07/ho0718sup12-1.pdf.

11. Chiattone CS. Indicações para início de tratamento na leucemia linfóide crônica. **Rev. bras. hematol. Hemoter.** 2005; 27(4):272-5. Disponível em: http:// www. scielo.br/pdf/rbhh/v27n4/v27n4a11.pdf.

12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação – CMED Secretaria Executiva Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Atualizada em 07/01/2020. Disponível em: http://portal. anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_20 20_ 01_v2.pdf/cd9d70dd-9bc9-4200-8155-e1edce4245ac.

V – DATA:

27/02/2020 NATJUS – TJMG