ARTIGO ORIGINAL
ORIGINAL ARTICLE

Modelo de impacto orçamentário do rituximabe subcutâneo comparado ao intravenoso no tratamento do linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD-20 positivo, no sistema de saúde suplementar brasileiro

Budget impact model of subcutaneous compared with intravenous rituximab in the treatment of diffuse large B-cell and follicular CD-20+ non-Hodgkin lymphoma patients in the Brazilian private healthcare system

Diego Kashiura[1], Paulo Vitor dos Santos Souza[2], Henrique Tortele dos Santos[1], Elene Paltrinieri Nardi[1], Adriano Bueno de Sá[2], Bárbara Rocha dos Santos[2], Marcia Regina Dias Alves[2]

DOI: 10.21115/JBES.v10.n3.p255-61

Palavras-chave:
rituximabe, linfoma não Hodgkin, oncologia, impacto orçamentário, Brasil, saúde suplementar

RESUMO

Objetivo: Estimar o impacto orçamentário da introdução de rituximabe subcutâneo, comparado ao intravenoso, no sistema de saúde suplementar brasileiro, para o tratamento de linfoma não Hodgkin (LNH) difuso de grandes células B CD-20 positivo. **Métodos:** As perspectivas foram o sistema de saúde suplementar e operadoras de saúde de grande, médio e pequeno portes. Dados da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) foram utilizados para obter o número médio de pacientes por porte das operadoras e cruzados com dados epidemiológicos de LNH para estimar a população elegível. Uma pesquisa com 28 operadoras mapeou taxas, preços e tabelas de referência usadas para o reembolso de medicamentos, materiais e procedimentos. Uma equipe multidisciplinar estimou o uso de recursos. Os custos médicos diretos foram incluídos e os preços foram obtidos de fontes públicas. O horizonte temporal foi de cinco anos e considerou-se a incorporação progressiva de rituximabe subcutâneo com 20% no primeiro ano até atingir 100%. **Resultados:** Em cinco anos, 3.846 pacientes com LNH difuso foram estimados para o sistema de saúde suplementar, 35 para uma operadora de grande porte, 5 para uma de médio porte e 5 para uma de pequeno porte. Demonstrou-se que a incorporação de rituximabe subcutâneo pode economizar até R$ 15,8 milhões para todo o sistema, R$ 144,3 mil para uma operadora de grande porte e R$ 20,4 mil tanto para uma operadora de médio quanto para uma de pequeno porte. **Conclusão:** A incorporação de rituximabe subcutâneo no sistema de saúde suplementar brasileiro pode economizar até R$ 15,8 milhões no tratamento de LNH.

Keywords:
rituximab, non-Hodgkin lymphoma, oncology, budget impact, Brazil, private healthcare system

ABSTRACT

Objective: To estimate the budgetary impact of the introduction of subcutaneous compared with intravenous rituximab in the Brazilian private healthcare system to treat diffuse large B-cell CD-20+ non-Hodgkin lymphoma (NHL) patients. **Methods:** Perspectives were the private healthcare system (PHS), a big, medium and small HMO. We used data from National Regulatory Agency for Private Health Insurance and Plans to obtain the mean number of patients per HMO size. Incidence and survival data of diffuse large B-cell CD-20+ NHL were applied to reach the eligible population. A

Recebido em: 31/10/2018. **Aprovado para publicação em:** 31/01/2019.
1. F. Hoffmann-La Roche Ltd., São Paulo, Brasil.
2. Evidências – Kantar Health, São Paulo, Brasil.
Auxílio: Este estudo foi realizado pela Evidências – Kantar Health, com suporte financeiro da F. Hoffmann-La Roche.
Conflitos de interesse: Todos os autores são funcionários da F. Hoffmann-La Roche ou da Evidências – Kantar Health.
Congressos: Apresentado na ISPOR Europe 2018.
Autor correspondente: Diego Kashiura. Av. Engenheiro Billings, 1729, Jaguaré, São Paulo, SP. CEP: 05321-900.
Telefone/Fax: +55 (11) 3719-4790. E-mail: diego.kashiura@roche.com

survey with 28 HMOs mapped fees, pricing sources and reference tables used for reimbursement. A multidisciplinary team estimated the resource use. Direct medical costs were included; drugs and material prices were obtained from published sources. Time horizon was 5 years and market share considered the uptake of subcutaneous rituximab starting with 20% in the first year, increasing to 100%. **Results:** In 5 years, 3,846 diffuse NHL patients were estimated for the PHS, 35 for big HMO, 5 for medium HMO, and 5 for small HMO. Results showed that the progressive incorporation of subcutaneous rituximab can save up to 15.8 million BRL, 144.3 thousand BRL, and 20.4 thousand BRL in the PHS, a big HMO, and in medium/small HMOs, respectively. Differences among fees and material costs of subcutaneous and intravenous administration were the main drivers of results. **Conclusion:** Compared with the intravenous administration, subcutaneous rituximab can save up to 15.8 million BRL costs in the NHL treatment in the Brazilian PHS.

Introdução

Os linfomas não Hodgkin (LNH) são um grande grupo heterogêneo de câncer e têm origem nas células do sistema linfático, podendo ser nativas de células B, células T ou células *natural-killers* (National Comprehensive Cancer Network, 2017). O sistema linfático se estende por todo o corpo, sendo um componente de extrema importância no sistema imunológico e responsável pela produção de linfócitos, monócitos e plasmócitos, com papel no combate a infecções e doenças. Por conta de sua grande extensão, a oncogênese pode se desenvolver em qualquer localização do sistema linfático. Acomete crianças, adolescentes e adultos, tornando-se mais comum à medida que as pessoas envelhecem. No Brasil, estima-se que a taxa de incidência seja de 5,19 a cada 100 mil homens e de 4,55 a cada 100 mil mulheres (Instituto Nacional do Câncer, 2018).

Um dos tipos mais comuns de LNH em adultos é o linfoma difuso de grandes células B, que é tipicamente agressivo e corresponde de 35% a 40% dos novos casos de LNH. Mais da metade dos pacientes com LNH difuso tem mais de 60 anos de idade (Harris *et al*., 2000; Coiffier *et al*., 2002). Sua patogênese é acometida pela ocorrência de múltiplos eventos genéticos em diferentes genes (Stevenson *et al*., 1998).

Até a década de 1980, o tratamento de LNH consistia em radioterapia, podendo ser associada a outras condutas, como a cirurgia. Posteriormente, a quimioterapia com o esquema CHOP (doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina e prednisona) demonstrou melhor eficácia, dispensando medidas mais agressivas e tornando-se a terapia-padrão. Estudos subsequentes associaram a quimioterapia à radioterapia, observando-se taxas de sobrevida livre de doença de 73% em seis anos (Horning *et al*., 2004). Tentativas de aumentar a eficácia do CHOP pela adição de outras drogas citotóxicas não tiveram sucesso (Coiffier *et al*., 2002).

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 IgG1, com atividade em linfoma difuso de grandes células B. Sua adição ao esquema CHOP elevou os índices de resposta completa e o prognóstico, sem alterar significativamente a toxicidade. Com base em ensaios clínicos, o rituximabe associado ao CHOP (R-CHOP) demonstrou bom perfil de segurança e induziu resposta em mais de 90% dos pacientes com linfoma agressivo. Assim, atualmente o regime R-CHOP é o padrão indiscutível de tratamento para pacientes com essa patologia (Coiffier *et al*., 2002).

Recentemente, a apresentação subcutânea (SC) de rituximabe foi aprovada por diversos países, incluindo o Brasil, a Europa e os Estados Unidos. Estudos clínicos demonstraram que a administração SC possui níveis séricos não inferiores de rituximabe no sangue e resultados comparáveis de eficácia clínica à administração intravenosa (IV) (Lugtenburg *et al*., 2017; Rummel *et al*., 2017). Uma dosagem fixa e concentrada de rituximabe tem como vantagem reduzir o tempo de preparação da medicação e da administração no paciente e, consequentemente, os custos decorrentes desses processos. Além disso, proporciona maior conforto e conveniência para os pacientes, assim como menores erros de dosagem (Peterlin *et al*., 2018).

Dessa forma, o objetivo deste estudo é estimar o impacto orçamentário da incorporação do rituximabe SC em comparação com sua apresentação IV já utilizada, sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro.

Métodos

A presente análise de impacto orçamentário (AIO) avaliou a incorporação de rituximabe SC no sistema de saúde suplementar brasileiro, comparado à sua apresentação IV, para o tratamento de pacientes com LNH difuso de grandes células CD-20 positivo. Foram seguidas as orientações das diretrizes da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) e do Ministério da Saúde (Brasil, 2014; Sullivan *et al*., 2014).

A partir da população elegível ao tratamento, criaram-se dois cenários: cenário A, em que é utilizado apenas o rituximabe IV, e cenário B, com incorporação progressiva de rituximabe SC. Foram estimados os custos médicos diretos para cada um dos cenários e o resultado foi apresentado como a diferença de custo entre os dois cenários. Por fim, fez-se uma análise de sensibilidade para avaliar o impacto da incerteza e variabilidade dos parâmetros utilizados no modelo (Figura 1).

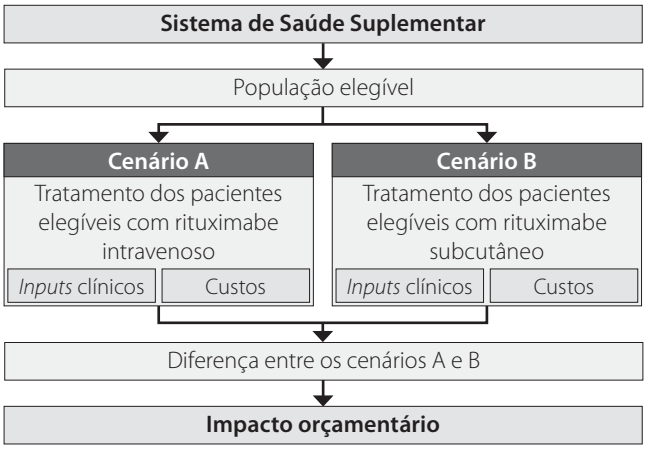

Figura 1. Estrutura do modelo de impacto orçamentário.

Perspectiva

Foram adotadas quatro perspectivas dentro do sistema de saúde suplementar brasileiro: 1) o sistema de saúde suplementar como um todo; 2) operadora de saúde de grande porte (> 100 mil beneficiários); 3) operadora de saúde de médio porte (20 mil a 100 mil beneficiários); 4) operadora de saúde de pequeno porte (< 20 mil beneficiários). O porte das operadoras de saúde foi definido com base no número de beneficiários, conforme estabelecido pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2018).

Horizonte temporal

Para a estimativa do impacto orçamentário em cada uma das perspectivas, adotou-se um horizonte temporal de cinco anos.

População elegível

A estimativa da população elegível ao tratamento com rituximabe IV ou SC foi realizada a partir do método epidemiológico, no qual os dados de incidência e/ou prevalência da condição estudada são aplicados nos dados populacionais das perspectivas de interesse (Brasil, 2014).

A estimativa do número de beneficiários do sistema de saúde suplementar para os anos de 2018 a 2022 foi feita a partir dos dados publicados pela ANS. Em 2017, o número total de beneficiários foi de 22.045.458 homens e 25.337.790 mulheres (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2017a). Adotaram-se uma taxa de crescimento de 0% da cobertura do sistema de saúde suplementar e uma taxa de 0,9% de crescimento populacional (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2017b).

Para cada porte de operadora de saúde, estimou-se o número médio de beneficiários a partir dos dados de todas as operadoras de saúde que se enquadram em cada porte, disponíveis no TabNet da ANS. Para determinar a quantidades de homens e mulheres, utilizou-se a distribuição do sistema de saúde suplementar completo (47% homens e 53% mulheres) (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2017a).

Segundo a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (Inca), as taxas de incidência de LNH no Brasil são de 5,19 a cada 100 mil homens e de 4,55 a cada 100 mil mulheres (Instituto Nacional do Câncer, 2018). Do total de casos, 89,2% são considerados classificáveis (Al-Hamadani *et al.*, 2015). Entre os pacientes com LNH, cerca de 90% apresentam expressão de CD20 positiva (Kosmas *et al.*, 2002), dos quais, 40,6% são classificados como LNH difuso de grandes células B (Laurini *et al.*, 2012).

Tratamento

Em pacientes com LNH difuso de grandes células B, o tratamento é realizado por regime R-CHOP. A administração de todos os agentes deve ser feita no dia 1 de um ciclo de 21 dias, durante oito ciclos, sendo a prednisona administrada por via oral em todos os ciclos entre os dias 1 e 5 (Al-Hamadani *et al.*, 2015; Kosmas *et al.*, 2002).

Para o regime SC, o primeiro ciclo deve ser realizado com rituximabe via IV, passando para a utilização da apresentação SC a partir do segundo ciclo. As doses e quantidades utilizadas para a estimativa desse modelo estão descritas na Tabela 1. Para cálculo da dose, adotou-se o valor de superfície

Tabela 1. Regime R-CHOP subcutâneo e regime R-CHOP intravenoso

Medicamento	Posologia (mg/m^2)	Dose (mg)*	Dias de administração
R-CHOP subcutâneo			
Ciclo 1 (21 dias)			
Rituximabe EV	375	652,5	D1
Ciclofosfamida	750	1305,0	D1
Doxorrubicina	50	87,0	D1
Vincristina	1,4	2,436	D1
Prednisona (mg)	100	100	D1D2D3D4D5
Ciclos 2-8 (21 dias)			
Rituximabe SC (mg)	14.00	1400	D1
Ciclofosfamida (mg/m^2)	750	1305,0	D1
Doxorrubicina (mg/m^2)	50	87,0	D1
Vincristina (mg/m^2)	1,4	2,436	D1
Prednisona (mg)	100	100	D1D2D3D4D5
R-CHOP intravenoso			
Ciclos 1-8 (21 dias)			
Rituximabe EV	375	652,5	D1
Ciclofosfamida	750	1305,0	D1
Doxorrubicina	50	87,0	D1
Vincristina	1,4	2,436	D1
Prednisona (mg)	100	100	D1D2D3D4D5

*Dose = posologia x superfície corpórea de 1,74 m^2.

corpórea média do brasileiro, de acordo com o IBGE (1,74 m^2) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2011).

Uso de recursos e custos

Foram considerados os recursos e custos médicos diretos relacionados ao manejo dos pacientes com LNH difuso, incluindo: custo dos medicamentos, materiais utilizados para administração, medicamentos de suporte e taxas administrativas e de honorários médicos.

Os recursos necessários para administração dos medicamentos analisados foram estimados e validados por um time multidisciplinar composto por enfermeiros, farmacêuticos e médicos oncologistas, com atuação em clínicas de oncologia privadas. Assumiu-se que 50% dos pacientes fazem administração via *port-a-cath* e 50%, via acesso venoso periférico.

Os custos dos materiais foram extraídos da Tabela Brasíndice e os custos dos medicamentos foram obtidos por meio da lista de preços publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) publicada em 10 de agosto de 2018. Para rituximabe, foi utilizado o preço de fábrica com alíquota 0% de ICMS, posto que esse medicamento possui isenção do imposto. Para os demais, foi utilizada a alíquota de 18% e o preço utilizado foi calculado a partir da média de todas as marcas e apresentações disponíveis.

Taxa de sala e honorários médicos

Os custos referentes às taxas de sala e honorários relativos à administração de terapia imuno-oncológica IV e SC foram obtidos por meio de uma pesquisa realizada com 28 operadoras de planos de saúde de todo o Brasil, contatadas via *e-mail* e/ou telefone, e estão descritos na Tabela 2.

Custos dos regimes

Os custos totais de cada regime estão descritos na Tabela 3.

Tabela 2. Taxas de sala e honorários médicos

Parâmetro	Custo mediano para intravenoso (mín-máx)	Custo mediano para subcutâneo (mín-máx)
Taxa de sala	R$ 103,50 (0-645)	R$ 9,00 (0-307,70)
Honorários médicos	R$ 154,01 (50-673,68)	R$ 0,00 (0-165,94)

Market share

Considerou-se a incorporação progressiva de rituximabe SC, com 20% no primeiro ano e atingindo 100% em 2022.

Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística para avaliar a influência da incerteza e a variabilidade dos parâmetros utilizados no modelo nos resultados. As variações utilizadas estão descritas na Tabela 4.

Resultados

Análise de impacto orçamentário

Sistema de saúde suplementar

Estimou-se um total de 3.846 pacientes com LNH difuso em todo o sistema de saúde suplementar, ao longo de cinco anos. A incorporação progressiva de rituximabe SC no sistema de saúde suplementar completo pode gerar uma economia de recursos estimada em R$ 15.835.969,11 (Figura 2, Tabela 5).

Tabela 4. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística

Parâmetro	Mínimo	Caso-base	Máximo
Proporção de CD20 positivo para LNH difuso	80,0%	90,0%	99,0%
Taxa de crescimento do número de beneficiários	-3,1%	0,9%	3,1%
Superfície corpórea	1,60	1,74	2,00
Custo rituximabe EV 100	R$ 1.059,23	R$ 1.311,54	R$ 1.311,54
Custo rituximabe EV 500	R$ 5.238,21	R$ 6.547,76	R$ 6.547,76
Custo rituximabe SC	R$ 6.842,44	R$ 8.553,05	R$ 8.553,05
Taxa de sala EV	R$ -	R$ 103,50	R$ 645,00
Taxa de sala SC	R$ -	R$ 9,00	R$ 307,70
Honorários médicos EV	R$ 50,00	R$ 154,01	R$ 673,68
Honorários médicos SC	R$ -	R$ -	R$ 165,94

LNH: linfoma não Hodgkin; IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

Tabela 3. Custos totais dos regimes

	Rituximabe monoterapia			R-CHOP			
	EV		SC	PTC		AVP	
Categorias	PTC	AVP	-	EV	SC	EV	SC
Total	R$ 10.347,00	R$ 9.862,16	R$ 8.713,22	R$ 11.254,91	R$ 10.280,03	R$ 10.776,16	R$ 9.801,55

PTC: administração via *port-a-cath*; AVP: administração via acesso venoso periférico; IV: intravenoso; SC: subcutâneo; R-CHOP: rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona; R-CVP: rituximabe, ciclofosfamida, vincristina e prednisona.

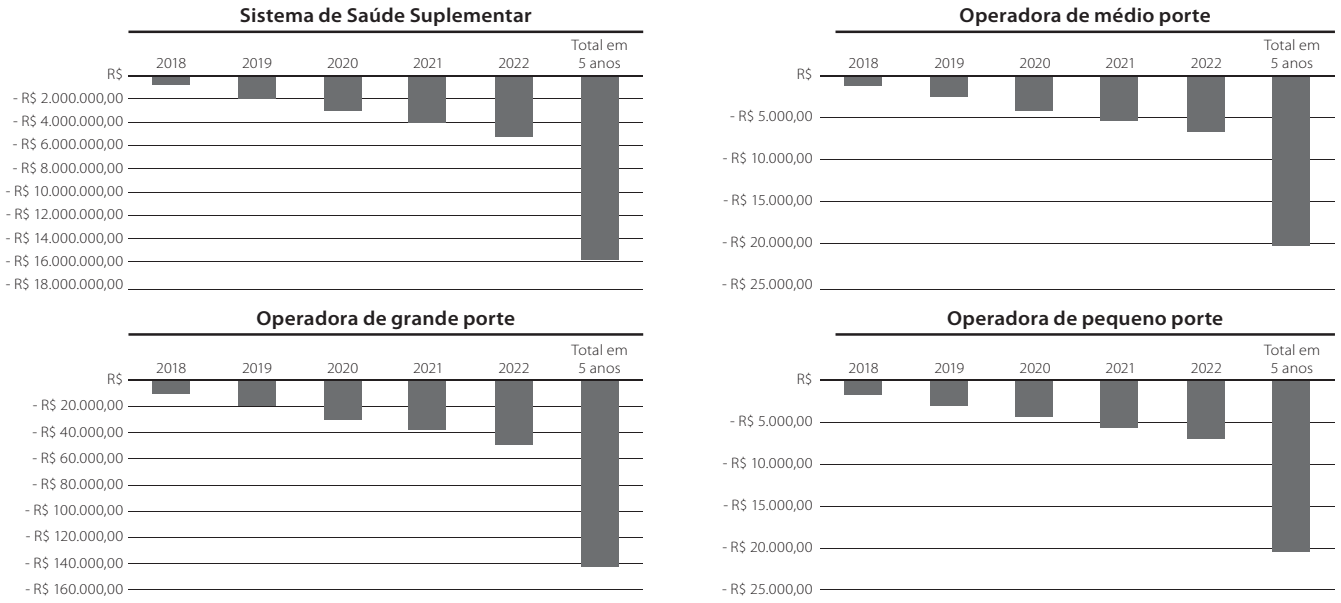

Figura 2. Impacto orçamentário da incorporação progressiva de rituximabe subcutâneo no sistema de saúde suplementar, operadoras de saúde de grande, médio e pequeno porte.

Tabela 5. Impacto orçamentário da incorporação de rituximabe subcutâneo para o tratamento de LNH difuso de grandes células B no sistema de saúde suplementar e em operadoras de grande, médio e pequeno porte

	Ano	Impacto Orçamentário
Sistema de Saúde Suplementar Completo	2018	-R$ 1.030.741,80
	2019	-R$ 2.080.036,94
	2020	-R$ 3.148.135,92
	2021	-R$ 4.235.292,18
	2022	-R$ 5.341.762,27
	Total em 5 anos	-R$ 15.835.969,11
Operadora de Saúde de Grande Porte	2018	-R$ 9.395,82
	2019	-R$ 18.969,76
	2020	-R$ 28.697,11
	2021	-R$ 38.607,18
	2022	-R$ 48.693,31
	Total em 5 anos	-R$ 144.354,18
Operadora de Saúde de Médio Porte	2018	-R$ 1.364,45
	2019	-R$ 2.728,91
	2020	-R$ 4.093,36
	2021	-R$ 5.457,82
	2022	-R$ 6.822,27
	Total em 5 anos	-R$ 20.466,81
Operadora de Saúde de Pequeno Porte	2018	-R$ 1.364,45
	2019	-R$ 2.728,91
	2020	-R$ 4.093,36
	2021	-R$ 5.457,82
	2022	-R$ 6.822,27
	Total em 5 anos	-R$ 20.466,81

Operadora de saúde de grande porte

Até 2022, estimaram-se 35 pacientes elegíveis para o tratamento de LNH difuso com rituximabe em uma operadora de saúde de grande porte. A introdução de rituximabe SC para o tratamento de LNH difuso nessas operadoras apresentou a economia de recursos estimados em R$ 144.354,18 (Figura 2, Tabela 5).

Operadora de saúde de médio porte

Estimou-se que, ao longo de cinco anos, serão elegíveis ao tratamento com rituximabe cinco pacientes com LNH difuso. A incorporação progressiva de rituximabe SC para o tratamento desses pacientes pode promover uma economia de recursos estimada em R$ 20.466,81 (Figura 2, Tabela 5).

Operadora de saúde de pequeno porte

Foram estimados cinco beneficiários cobertos por uma operadora de saúde de pequeno porte em cinco anos. A economia de recursos totalizou R$ 20.466,81 com a transição progressiva para o tratamento com a apresentação SC de rituximabe (Figura 2, Tabela 5).

Análise de sensibilidade

Em todas as perspectivas, os parâmetros cuja variação mais influenciaram os resultados foram os custos de rituximabe e a superfície corpórea, tanto para apresentações IV quanto para a SC (Figura 3).

As taxas de sala e os honorários médicos apresentaram grande variação segundo a pesquisa realizada com operadoras de saúde. Em operadoras de pequeno e médio porte, esses parâmetros tiveram alta sensibilidade e sua variação impactou diretamente no resultado (Figura 3).

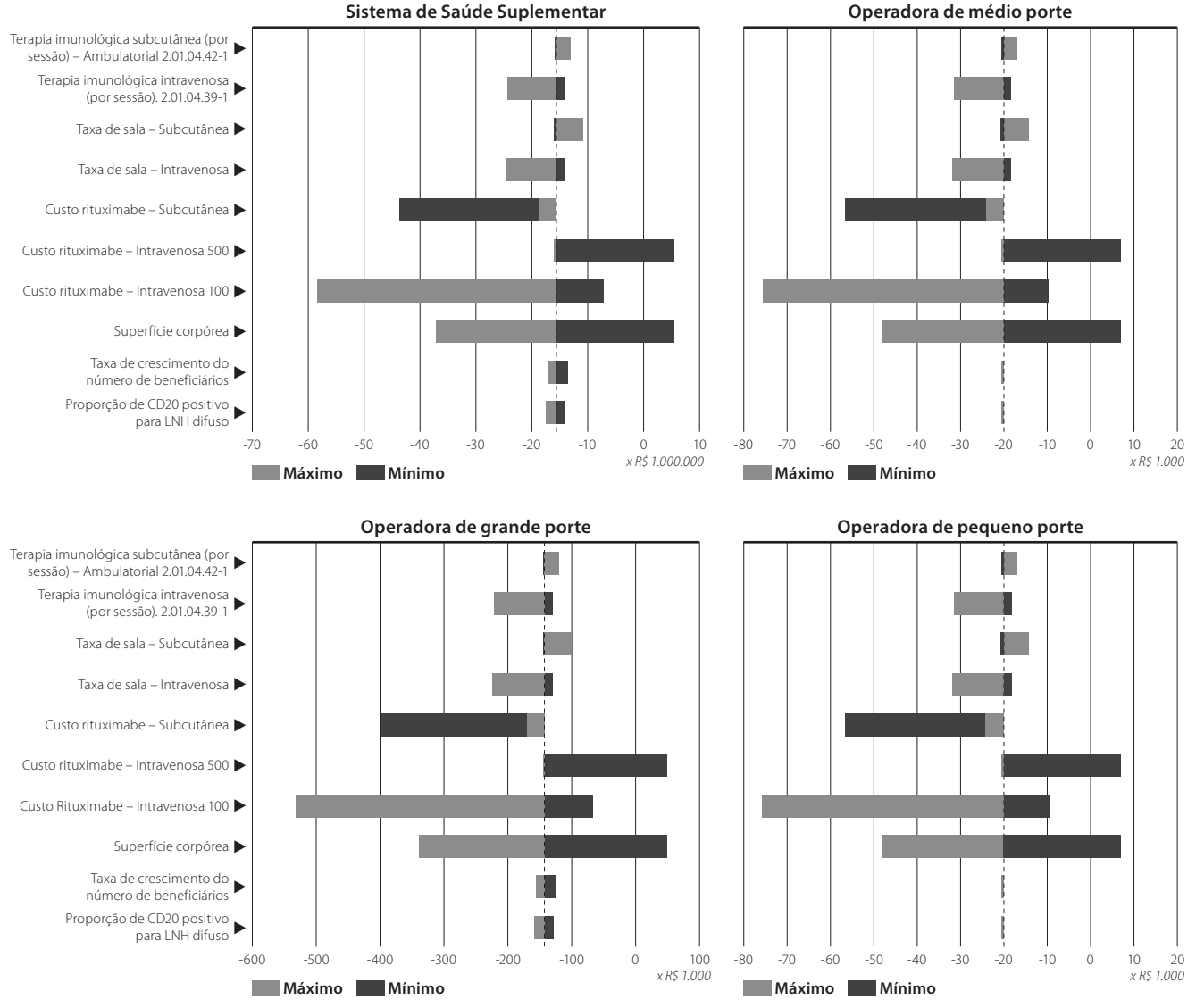

Figura 3. Análise de sensibilidade.

Discussão

Os resultados expostos na AIO demonstraram que a incorporação progressiva do rituximabe SC, em substituição à sua apresentação IV, possui potencial para reduzir custos gerados no tratamento de LNH difuso no sistema de saúde suplementar do Brasil como um todo e para operadoras de saúde de grande, médio e pequeno porte.

As diferenças das taxas de sala e honorários médicos relativos às terapias IV e SC e as diferenças nas quantidades de materiais utilizados para a administração desses medicamentos foram os principais direcionadores dos resultados. Apesar da grande variação entre as operadoras de planos de saúde, a diferença média entre a taxa de sala de um medicamento IV e SC é de R$ 94,50. Para os honorários médicos, essa diferença é, em média, de R$ 154,01, uma vez que para muitas operadoras não há cobrança de honorários relativos à administração de terapias subcutâneas.

Além da economia de recursos relacionados a taxas e materiais utilizados, a administração de rituximabe SC também apresenta vantagens relativas ao tempo demandado das equipes profissionais. Estudos de *Time & Motion* realizados em vários países, incluindo o Brasil, demonstraram que o tempo necessário para assistir um paciente por uma equipe de saúde foi muito menor na administração SC, o que gerou também economia de recursos, uma vez que, em alguns países, os custos são gerados de acordo com o tempo pelo qual o paciente está recebendo a administração do medicamento (De Cock *et al.*, 2012; De Cock *et al.*, 2016).

Cock *et al.* estimaram que a redução do tempo que um profissional de saúde gasta nas atividades da sala de tratamento e manipulação com o medicamento SC é de 11,3 minutos. O tempo médio que um paciente permanece na cadeira de procedimento foi de 262,1 minutos para IV, incluindo 180,9 minutos de duração da infusão, comparado a 67,3 minutos para SC, incluindo 8,3 minutos de administração

de injeção SC. Essa redução traduziu-se em uma economia de custo anual de € 1.761 por paciente (De Cock *et al.*, 2016).

É necessário considerar algumas limitações ao analisar esse modelo de impacto orçamentário. O número de beneficiários das operadoras de saúde utilizados em todo o horizonte temporal foi estimado a partir de dados de 2017 e a taxa do crescimento do número de beneficiários tem variado amplamente desde 2014. Além disso, os dados de epidemiologia nacional de LNH difuso de grandes células B para a perspectiva do sistema de saúde suplementar foram estimados com o auxílio de estudos internacionais, devido à ausência de dados nacionais sobre as proporções de LNH difuso de grandes células B CD-20 positivos. Os custos dos regimes foram baseados nas posologias dos medicamentos e podem variar de acordo com as características de cada paciente, uma vez que se adotou como caso-base a superfície corpórea média do brasileiro.

Apesar da incerteza dos parâmetros, após a variação de todos os parâmetros na análise de sensibilidade, os resultados ainda demonstraram economia de recursos, o que indica a robustez do modelo.

Conclusão

A incorporação de rituximabe SC, em substituição à sua apresentação IV, para o tratamento de LNH difuso de grandes células B no sistema de saúde suplementar brasileiro pode economizar até R$ 15,8 milhões.

Referências bibliográficas

Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS. Beneficiários de planos privados de saúde, por cobertura assistencial (Brasil - 2007-2017). 2017a. Disponível em: http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais. Acesso em: 20 de fevereiro de 2018.

Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS. Como uma Operadora é enquadrada em um determinado porte? 2018. Disponível em: http://www.ans.gov.br/component/centraldeatendimento/?view=operadora&resposta=164&historico=4116735. Acesso em: 20 de fevereiro de 2018.

Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS. Taxa de crescimento (%) do número de beneficiários em relação a dezembro do ano anterior (Brasil - 2007-2017). 2017b. Disponível em: http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais. Acesso em: 20 de fevereiro de 2018.

Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, Macon WR, Maurer MJ, Go RS. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. Am J Hematol. 2015;90(9):790-5.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1. ed., 1. reimpr. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002;346(4):235-42.

De Cock E, et al. Potential Time Savings with RITUXIMAB Subcutaneous (SC) Injection vs. RITUXIMAB Intravenous (IV) Infusion: Results from Interviews at 13 European Sites as Part of a Time and Motion Study (T&M). ISPOR 15th European Congress; 2012.

De Cock E, Kritikou P, Sandoval M, Tao S, Wiesner C, Carella AM, et al. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries. PLoS One. 2016;11(6):e0157957.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification – from controversy to consensus: The R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. Ann Oncol. 2000;11 Suppl 1:3-10.

Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. J Clin Oncol. 2004;22(15):3032-8.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil I. IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento; 2011.

Instituto Nacional do Câncer – Inca. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2018.

Kosmas C, Stamatopoulos K, Stavroyianni N, Tsavaris N, Papadaki T. Anti-CD20-based therapy of B cell lymphoma: state of the art. Leukemia. 2002;16(10):2004-15.

Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, Maclennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. Blood. 2012;120(24):4795-801.

Lugtenburg P, Avivi I, Berenschot H, Ilhan O, Marolleau JP, Nagler A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in first-line diffuse large B-cell lymphoma: the randomized MabEase study. Haematologica. 2017;102(11):1913-22.

National Comprehensive Cancer Network – NCCN. B-cell Lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 6.2017; 2017.

Peterlin P, Guillaume T, Garnier A, Le Bourgeois A, Mahé B, Dubruille V, et al. Subcutaneous rituximab given to patients for other indications than CD20+ B-cell lymphoma: A monocentric study of 20 cases. Leuk Res Rep. 2018;9:16-17.

Rummel M, Kim TM, Aversa F, Brugger W, Capochiani E, Plenteda C, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab). Ann Oncol. 2017;28(4):836-42.

Stevenson F, Sahota S, Zhu D, Ottensmeier C, Chapman C, Oscier D, et al. Insight into the origin and clonal history of B-cell tumors as revealed by analysis of immunoglobulin variable region genes. Immunol Rev. 1998;162:247-59.

Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value Health. 2014;17(1):5-14.