

**Pertuzumabe e trastuzumabe em
combinação de dose fixa subcutânea
(PHESGO®) no tratamento de pacientes
com câncer de mama HER2-positivo
metastático**

Proposta de incorporação no Sistema Único de Saúde

Novembro de 2023



Pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea (PHESGO®) no tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático

São Paulo, novembro de 2023

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de tratamento em primeira linha do CM HER2-positivo no SUS conforme DDT carcinoma de mama (adaptado) ¹ (39,40).....	17
Figura 2. Tempo de profissionais de saúde na realização de administrações IV e SC	19
Figura 3. O tempo de ocupação de cadeira pelo paciente na realização de administrações IV e SC.....	20
Figura 4. Comparação de tempo de administração e observação entre pertuzumabe mais trastuzumabe intravenoso e subcutâneo	27
Figura 5. Fluxograma de seleção dos estudos	34
Figura 6. Desenho do estudo FeDeriCa.....	37
Figura 7. Esquema do estudo PhranceSCa	38
Figura 8. Alterações no EORTC QLQ-C30.....	45
Figura 9. Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta RoB 2.0	46
Figura 10. Proporção de pacientes de acordo com a preferência por cada via de administração	50
Figura 11. Proporção de profissionais de saúde de acordo com a preferência por cada via de administração.....	51
Figura 12. Custos das terapias P IV+T IV e P+T SC (PHESGO®) nas doses de ataque, manutenção e considerando o tratamento durante um ano (18 ciclos).....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Recomendações das diretrizes internacionais e nacionais para o tratamento de câncer de mama HER2-positivo metastático.	18
Tabela 2. Descrição técnica da tecnologia	26
Tabela 3. Diferenças na aplicação intravenosa e de dose fixa	28
Tabela 4. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.....	28
Tabela 5. Pergunta PICOS da Revisão Sistemática da Literatura	30
Tabela 6. Estratégia de busca para cada uma das bases de dados consideradas	31
Tabela 7. Características dos ensaios clínicos randomizados e controlados incluídos na RSL	35
Tabela 8. Características dos participantes incluídos ensaios clínicos randomizados e controlados incluídos na RSL.....	35
Tabela 9. Parâmetros farmacocinéticos na população por protocolo.....	39
Tabela 10. Estudo PHranceSCa: preferência do paciente	42
Tabela 11. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE	46
Tabela 12. Posologia de PHESGO®	55
Tabela 13. Preço do pertuzumabe (Perjeta®) conforme contrato vigente entre o MS e a Roche (97).....	57
Tabela 14. Cálculo do preço* do trastuzumabe 150 mg	57
Tabela 15. Custo de pertuzumabe IV (Perjeta®) e trastuzumabe IV nas doses de ataque, manutenção e tratamento durante um ano.....	57
Tabela 16. Preço de PHESGO® - pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC	58
Tabela 17. Custo de PHESGO®, pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC, nas doses de ataque, manutenção e tratamento durante um ano.....	58
Tabela 18. Custos consumíveis para implantação de cateter para administração intravenosa	60
Tabela 19. Estimativa do custo de administração de pertuzumabe IV e trastuzumabe IV e de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC para realização de um ano de tratamento (18 ciclos)	61

Tabela 20. Custos de administração e observação de pertuzumabe IV e trastuzumabe IV e de pertuzumabe e trastuzumabe SC (PHESGO®) nas doses de ataque, manutenção e para realização de um ano de tratamento (18 ciclos)	61
Tabela 21. Custo de administração de P IV +T IV e de P+T SC por ciclo e por tratamento durante um ano (18 ciclos) – cenário alternativo.....	63
Tabela 22. Custos de tratamento de terapias P IV+T IV e P+T SC (PHESGO®) nas doses de ataque, manutenção e considerando o tratamento durante um ano (18 ciclos).....	63
Tabela 23. Custos do tratamento com P IV+T IV e P+T SC (PHESGO®) nas doses de ataque, manutenção e no tratamento durante um ano (18 ciclos) considerando os custos de administração no cenário alternativo.....	64
Tabela 24. Projeção do número de pacientes com CMM HER2-positivo que recorrerão ao SUS para efectuar terapia com duplo bloqueio nos próximos 5 anos (2024-2028) - com base nos dados DATASUS atualizados a junho 2023	66
Tabela 25. Market share	67
Tabela 26. Análise de Impacto orçamentário - microcusteio.....	68
Tabela 27. Análise de impacto orçamentário – carboximaltose	68
Tabela 28. Número de frascos necessários para realizar um ano de tratamento (18 ciclos) com as formulações IV e SC de pertuzumabe e trastuzumabe (considerando um peso corporal médio de 65 kg)	69
Tabela 29. Lista de estudos excluídos após a leitura na íntegra	91

LISTA DE ABREVIÇÕES

ACM	Análise De Custo-Minimização
ASCO	<i>The American Society Of Clinical Oncology</i>
ATS	Avaliação De Tecnologias Em Saúde
Cacon	Centro De Assistência De Alta Complexidade Em Oncologia
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
CM	Câncer Da Mama
CMM	Câncer De Mama Metastático
CONITEC	Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No Sistema Único De Saúde
DDT	Diretrizes Diagnósticas E Terapêuticas
EAs	Eventos Adversos
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECR	Ensaio Clínicos Randomizados
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation For Research And Treatment Of Cancer - Core Quality Of Life Questionnaire</i>
ESMO	<i>European Society For Medical Oncology</i>
FEVE	Fração De Ejeção Ventricular Esquerda
FOSP	Fundação Oncocentro De São Paulo
GNDI	Grupo Notredame Intermédica
GRADE	<i>Grading Of Recommendations Assessment, Development And Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité De Santé</i>
HER2	Receptor Tipo 2 Do Fator De Crescimento Epidérmico Humano
IBGE	Instituto Brasileiro De Geografia E Estatística
IC	Intervalos De Confiança
INCA	Instituto Nacional De Câncer
IQR	Intervalo Interquartil
ISLDi	Sobrevida Livre De Doença Invasiva
ITT	Intenção De Tratar
IV	Intravenosa
MOC	Manual De Oncologia Clínica
MS	Ministério Da Saúde
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	The National Institute For Health And Care Excellence
P + T	Pertuzumabe Combinado Com Transtuzumabe
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PS	Profissionais De Saúde
PTC	Pareceres Técnicos Científicos
QVRS	Qualidade De Vida Relacionada À Saúde
RE	Receptor De Estrogénio
RoBs 2.0	<i>Cochrane Risk-Of-Bias Tool For Randomized Trials</i>
RP	Receptor De Progesterona
RPC	Resposta Patológica Completa
RPCt	Resposta Patológica Completa Total

RSL	Revisão Sistemática Da Literatura
SBOC	Sociedade Brasileira De Oncologia Clínica
SC	Subcutânea
SG	Sobrevida Global
SLDi	Sobrevida Livre De Doença Invasiva
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único De Saúde
T IV	Trastuzumabe Em Formulação Para Administração IV
Unacon	Unidade De Assistência De Alta Complexidade Em Oncologia

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	3
LISTA DE TABELAS	4
LISTA DE ABREVIACÕES	6
SUMÁRIO.....	8
RESUMO EXECUTIVO	10
1. DESCRICÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZACÃO DA TECNOLOGIA	14
1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO CÂNCER DE MAMA	14
1.2. EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA	15
1.3. TRATAMENTO DA DOENÇA	16
1.4. DIRETRIZES DE TRATAMENTO	18
1.5. IMPACTO SOCIAL E ECONÔMICO	19
IMPACTO DA ADMINISTRAÇÃO NA UTILIZACÃO DE RECURSOS	19
1.6. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS.....	22
1.7. JUSTIFICATIVA DO PEDIDO DE INCORPORACÃO	24
2. DESCRICÃO DA TECNOLOGIA	26
2.1. VANTAGEM DA FORMULACÃO SUBCUTÂNEA.....	27
2.2. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORACÃO.....	28
3. RECOMENDACÃO DAS AGÊNCIAS DE AVALIACÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS)	29
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TECNOLOGIA PROPOSTA	30
4.1. PERGUNTA DE PESQUISA (PICOS).....	30
4.2. CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE.....	30
4.3. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA	30
4.4. MÉTODOS DE AVALIACÃO PARA RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA ..	32
4.5. RESULTADOS DA RSL.....	32
4.6. DESCRICÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	34
METODOLOGIA DOS ESTUDOS	36
DESFECHOS ANALISADOS DOS ESTUDOS	38
4.7. AVALIACÃO DO RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	45
4.8. EVIDÊNCIAS ADICIONAIS	47
4.9. DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	53
5. AVALIACÃO ECONÔMICA: CUSTO MINIMIZACÃO	55
5.1. CARACTERÍSTICAS DA ANÁLISE ECONÔMICA	55
POPULACÃO.....	55
INTERVENÇÃO	55
COMPARADOR.....	55

HORIZONTE TEMPORAL.....	56
PERSPECTIVA.....	56
TAXA DE DESCONTO.....	56
MÉTODO DE MODELAGEM.....	56
ESTIMATIVA DE CUSTOS.....	56
CUSTO DE MEDICAMENTOS.....	56
CUSTO DE ADMINISTRAÇÃO.....	58
ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	64
6.ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	65
6.1. METODOLOGIA.....	65
6.2. PERSPECTIVA.....	65
6.3. TECNOLOGIA AVALIADA.....	65
6.4. HORIZONTE TEMPORAL.....	65
6.5. POPULAÇÃO ALVO.....	65
6.6. ESTIMATIVA DOS CUSTOS.....	66
6.7. MARKET SHARE.....	66
6.8. TAXA DE DESCONTO.....	67
6.9. ANÁLISE DE DADOS.....	67
6.10. RESULTADOS.....	67
7.PERSPECTIVA ORGANIZACIONAL.....	69
8.PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	71
9.CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	73
10.REFERÊNCIAS.....	76
APÊNDICE I: LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS DA RSL APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA.....	91

RESUMO EXECUTIVO

Pergunta de Pesquisa: *Para adultos (idade \geq 18 anos) com câncer de mama metastático (CMM) HER2-positivo, o uso de duplo bloqueio com pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea (SC) (PHESGO®) mais quimioterapia é tão eficaz e seguro quando comparado à combinação de pertuzumabe intravenoso (IV) e trastuzumabe IV mais quimioterapia?*

População alvo: Pacientes com CMM HER2-positivo tratados em primeira linha

Tecnologia: Pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC - PHESGO®

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Comparador: Pertuzumabe IV e Trastuzumabe IV

Introdução: O câncer de mama (CM) constitui um grande problema de saúde pública representando 30% de todos os novos casos de câncer entre as mulheres e o mais incidente na população feminina mundial e brasileira. 17.825 pacientes morreram de CM no Brasil em 2020, sendo esta doença a principal causa de morte por cancer entre as mulheres, e o histórico mostra tendência ascendente desse número. Em 2018, era estimado que 44.642 mulheres viviam com doença avançada no Brasil (uma em cada 2.409) e que dessas 25% apresentavam CMM HER2-positivo. Em 2016, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) recomendou a utilização do duplo bloqueio com pertuzumabe e trastuzumabe, nas formulações para administração IV, em associação com quimioterapia, em pacientes com CM HER2-positivo metastático sendo atualmente esta a estratégia preferencial no tratamento destes pacientes no Sistema Único de Saúde (SUS).

Com a disponibilização de terapias mais efetivas, os pacientes vivem mais tempo com a doença - o câncer é tratado como uma doença crônica - colocando pressão crescente sobre os sistemas de saúde devido à prolongada utilização de recursos. Torna-se, portanto, essencial disponibilizar soluções que diminuam essa pressão, aumentem a capacidade hospitalar e consumam menos recursos - incluindo tempo e insumos - a pacientes, profissionais de saúde e serviços de saúde na realização das terapias.

Evidências científicas: O estudo fase III de não inferioridade, *FeDeriCa*, avaliou a eficácia, segurança e farmacocinética de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC vs. a combinação de formulações IV isoladas. O seu desfecho primário de não inferioridade foi atingido. A preferência dos pacientes e profissionais de saúde foi avaliada no estudo fase II, *PhranceSCa*, no qual 85% dos pacientes preferiram a via SC. Os principais motivos para a preferência do SC foram redução do tempo clínico e conforto durante a administração. As percepções dos profissionais de saúde relatam benefícios do SC sendo que 75% relatam a flexibilidade de preparo, 95% o menor tempo da administração do SC e 79% concordaram que o SC era a melhor opção para otimizar o atendimento ao paciente em seu local de tratamento.

Avaliação do risco de viés e qualidade: A avaliação do risco de viés dos estudos realizada pela ferramenta RoB 2.0 resultou em um baixo risco para o estudo *FeDeriCa* e risco moderado para *PhranceSCa*. A avaliação da qualidade dos estudo demonstrou uma alta qualidade em relação aos desfechos avaliados.

Avaliação econômica: De acordo com a análise de custo minimização realizada na perspectiva do SUS, pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC apresenta valor económico equivalente (paridade de custo de tratamento no cenário base) ou vantagem económica (cenário alternativo) comparativamente à terapia com pertuzumabe e trastuzumabe IV atualmente utilizada.

Avaliação de impacto orçamentário: Considerando o padrão de utilização no SUS (estimativa de tratamento durante 2013 de 11.984 pacientes com CMM HER2-positivo em primeira linha com terapia de duplo bloqueio anti-HER2-positivo com pertuzumabe e trastuzumabe) e projectando a evolução da utilização nos próximos 5 anos (crescimento esperado de cerca de 15%) estima-se que a incorporação de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC (PHESGO®) represente uma redução de impacto orçamentário acumulado no SUS de, pelo menos, R\$ 53.614.755 (cenário base) podendo ascender a R\$ 833.227.643 (cenário alternativo).

Perspectiva do paciente: Visando entender a experiência de viver com CM, impacto do diagnóstico e tratamento na qualidade de vida de pacientes e cuidadores, foram

recentemente realizadas duas pesquisas envolvendo a participação de pacientes com CM: pesquisas FEMAMA/Oncoguia e Inception. Revelou-se que o tempo tem muita importância em toda a jornada da paciente com CM: ter mais de tempo significa maior qualidade de vida para essas pacientes. O dispêndio de tempo no tratamento do CM impacta, de forma adversa e importante, a qualidade de vida das pacientes tratadas no SUS comparativamente ao que acontece no sistema privado.

Recomendação internacional: Pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC (PHESGO®) foi avaliado e obteve recomendação favorável por dezenas de agências de Avaliação de Tecnológicas em Saúde (ATS) em todo o mundo - incluindo o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) no Reino Unido, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) na Escócia e a *Haute Autorité de Santé* (HAS), na França - encontrando-se, atualmente, financiado no tratamento do CMM HER-2 positivo na Alemanha, Áustria, Bulgária, Chile, Colômbia, Croácia, Chéquia, Dinamarca, Equador, Escócia, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, França, Grécia, Irlanda, Israel, Itália, Letônia, Macau, Países Baixos, Peru, Portugal, Reino Unido, Suécia e Suíça.

Conclusão: Atualmente no SUS, o tratamento dos pacientes com CM HER2-positivo já tem como padrão ouro, a utilização da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe, ambos nas formulações para administração IV. Pertuzumabe combinado com transtuzumabe (P+T) SC (PHESGO®) é uma formulação inovadora destes dois anticorpos monoclonais com hialuronidase, pronta para uso, que permite a administração SC em uma dose única. Esta forma de administração é menos invasiva, mais rápida (requer 5 a 8 minutos comparativamente a 1,3 a 2,5 horas com as formulações IV) e cômoda proporcionando a mesma eficácia e segurança sem implicar encargos adicionais para o SUS (P+T SC apresenta paridade de custo de tratamento comparativamente a P+T IV).

P+T SC permitirá aliviar a capacidade hospitalar liberando profissionais de saúde e cadeiras uma vez que requer apenas um quinto do tempo para administração e observação comparativamente às formulações IV. P+T SC permitirá ainda gerar poupanças dispensando consumíveis (bolsa ou equipo, implante de cateter, port-a-cath, etc) atualmente necessários na realização das 2 infusões com P+T IV. A demais maioria das pacientes com CMM HER2 prefere

e refere maior satisfação com P+T SC em detrimento de P+T IV. P+T SC poderá, portanto, contribuir de forma importante para a sustentabilidade do SUS permitindo gerar redução dos custos por paciente/ano, além de oferecer maior comodidade, agilidade e conforto às pacientes.

Em suma, pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC - PHESGO®- sendo bioequivalente e sem custos de tratamento adicionais às alternativas padrão atualmente utilizadas - potenciando, inclusivé, a redução de recursos implicados na terapia - constitui a opção preferencial para pacientes, profissionais de saúde e sistema de saúde, na perspectiva da capacidade assistencial e econômica, representando uma boa oportunidade de gestão eficiente dos recursos públicos de saúde no SUS.

1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama (CM) é a neoplasia mais frequente e é a principal causa de morte por câncer nas mulheres. Mundialmente, foram estimados 2,3 milhões de casos novos de câncer de mama em 2020 e cerca de 685 mil óbitos decorrentes da doença. A sua etiologia não é completamente conhecida, relacionando-se o seu desenvolvimento com uma associação entre fatores genéticos e ambientais (1).

O CM caracteriza-se por uma elevada heterogeneidade clínica, morfológica e molecular, sendo classificado em subtipos. Estes subtipos são definidos por exame anátomo-patológico por avaliação imunohistoquímica, com caracterização quanto à expressão de 3 recetores celulares principais - receptor de estrogénio (RE), receptor de progesterona (RP) e receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) - podendo ser complementada por classificação molecular. O estadiamento do CM é feito através da União Internacional Contra o Câncer (UICC), a Classificação de Tumores Malignos, que utiliza as categorias T (tumor), N (acometimento linfonodal) e M (metástase a distância), chamada simplificada de TNM, sendo fundamental para a definição da estratégia de tratamento (2).

Quando se observa sobre-expressão do HER2, o CM é denominado por HER2 positivo, o que se verifica em cerca de 20% de todos os casos de CM (3,4).

Historicamente, o CM HER2-positivo esteve associado a um mau prognóstico, mas o desenvolvimento de terapêuticas-alvo anti-HER2 reverteu essa situação aumentando a sobrevida global (SG) destes pacientes comparativamente aos que apresentam CM HER2-negativo (3-5).

Um estudo retrospectivo do MD Anderson Cancer Center comparou três grupos de pacientes com CMM recorrente (n = 2091), tendo a taxa de SG a um ano sido superior nas pacientes com CM HER2 positivo tratadas com trastuzumabe (86,6%), seguidas das pacientes com CM HER2-negativo (75,1%) e, finalmente, pacientes com câncer HER2 positivo não tratado (70,2%)(6).

1.2. EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA

O CM é a primeira causa de morte por câncer na população feminina em todo mundo (7-10) e em todas as regiões do Brasil (exceto a região do Norte) (11) representando mais de 30% de todos os novos casos de câncer entre as mulheres (12). De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o ano de 2023 foram estimados 73.610 casos novos, o que representa uma taxa ajustada de incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres (11). Um estudo global realizado entre 1990 e 2019 concluiu que, durante este período, a mortalidade por CM aumentou 27,7% e estimando que até 2030 a mortalidade possa ainda aumentar 21%, afetando particularmente, pessoas jovens, com idades ao redor de 40 anos (13).

No Brasil, segundo o estudo AMAZONA III, 23,4% dos pacientes apresentam a expressão HER2-positivo (9). A taxa de mortalidade por CM ajustada por idade pela população mundial foi de 11,84 óbitos/100.000 mulheres, equivalente a 17 mil mortes, em 2020(11).

No período de 2005 a 2019, foram registrados no Brasil 208.068 óbitos por CM em mulheres e as taxas de mortalidade apresentaram uma tendência crescente em todas as regiões (14).

Segundo dados da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) e do INCA, a mediana de diagnósticos de CM invasivo em 2000 e 2017 foi 5.183,5 (intervalo interquartil [IQR], 2.021) e 5.841 (IQR, 1.002) respectivamente. A média de idade ao diagnóstico foi de $52,3 \pm 13,6$ anos (coorte FOSP) e $56,7 \pm 14,3$ anos (coorte INCA) (15).

Reinert e colaboradores (16) estimaram que em 2018, 44.642 mulheres viviam com CMM no Brasil, ou seja, uma em cada 2.409 mulheres brasileiras (aproximadamente 41 mulheres em cada 100.000). Destas, 25% apresentavam CMM HER2-positivo. De acordo com este estudo, estima-se que em 2023 cerca de 53.543 pessoas viverão com CMM, um aumento de 19,9% em 6 anos (2018-2023) (16).

Tendo em conta os dados do DataSUS, atualizados até junho/23, estima-se que durante 2023, sejam tratados 11.984 pacientes com CMM HER2-positivo com duplo bloqueio anti-HER2-positivo em primeira linha no SUS em 2013 (17). Tendo em conta a evolução observada desde o início da utilização desta terapia no SUS nesta indicação terapêutica, e assumindo uma projeção logarítmica, é estimado um crescimento a 5 anos de cerca de 15% do número de

pacientes que recorrerão com o SUS para tratamento do seu câncer com duplo bloqueio anti-HER2 (projeção para 2024 e 2028 de 12.145 a 13.958 pacientes respectivamente).

1.3. TRATAMENTO DA DOENÇA

O principal objetivo do tratamento do CMM é oferecer o tratamento menos tóxico que permita controlar os sintomas, prolongar a sobrevivência e preservar/melhorar a qualidade de vida dos pacientes (18). Os tratamentos sistêmicos do CMM incluem terapia endócrina, quimioterapia, terapia alvo e imunoterapia. A escolha da terapia deve ser feita considerando fatores relacionados com o tumor (incluindo o intervalo livre de doença, terapêuticas prévias, status dos receptores hormonais, HER2 e PD-L1, padrão de metastização e sintomas) e os fatores relacionados com o paciente (incluindo suas preferências, disponibilidade da terapia, idade, estado de menopausa e comorbilidades)(19).

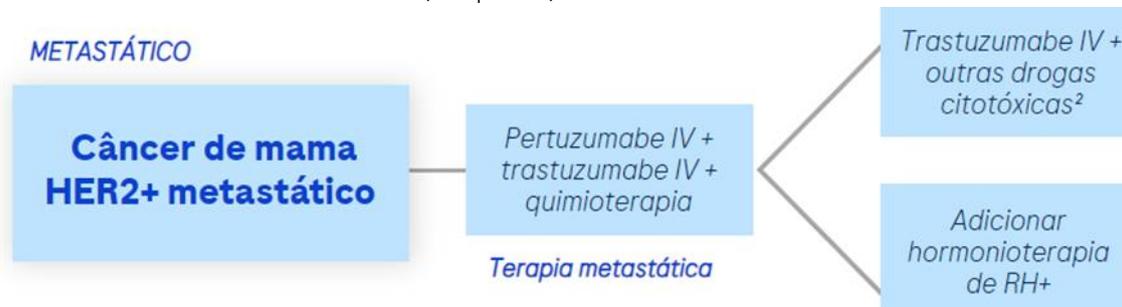
O trastuzumabe foi o primeiro fármaco aprovado isoladamente ou em associação com quimioterapia para o tratamento do CMM HER2-positivo, em monoterapia pós cirurgia, quimioterapia ou radioterapia (quando indicado) ou em associação à quimioterapia no tratamento neoadjuvante e adjuvante de pacientes com CM HER2-positivo em estágios iniciais (20). O pertuzumabe, outro fármaco cujo alvo é HER2, quando associado a trastuzumabe, aumentou significativamente a atividade antitumoral em modelos de xenoenxertos com sobre-expressão de HER2. Vários estudos clínicos foram desenvolvidos para demonstrar a eficácia e segurança do pertuzumabe em associação com trastuzumabe e quimioterapia no tratamento de pacientes com CMM HER2-positivo (estudo CLEOPATRA, PUFFIN e PERUSE) (21–23) assim como no tratamento CM neoadjuvante (estudos NeoSphere, PEONY, TRYPHAENA e BERENICE) (24–28) e CM adjuvante (estudo APHINITY) (29).

Trastuzumabe mudou a história natural do tratamento do CM HER2-positivo neoadjuvante, adjuvante e metastático e a associação com pertuzumabe aumentou ainda mais a eficácia devido ao duplo bloqueio de HER2.

A utilização do duplo bloqueio em associação com quimioterapia é recomendada pelas principais diretrizes clínicas internacionais (ESMO, NCCN, ASCO) e nacionais (SBOC e MOC) como o tratamento padrão ouro para o câncer da mama HER2-positivo inicial e metastático. O valor clínico, econômico e humanístico desta combinação é reconhecido pela CONITEC desde

2016, sendo atualmente a estratégia preferencial no tratamento de pacientes com CM HER2-positivo metastático no SUS (Figura 1) (19,30-38).

Figura 1. Algoritmo de tratamento em primeira linha do CM HER2-positivo Metastático no SUS conforme DDT carcinoma de mama (adaptado)¹



Adaptado pelo autor de. DDT Câncer de mama HER2-positivo (39,40).

¹Recomendação favorável na 12ª reunião extraordinária do plenário da Conitec em 29 de novembro de 2022 (Portaria SCTIE/MS – Publicação em DOU pendente) | ²Recomendação favorável na 110ª reunião ordinária do plenário da Conitec 06 e 07 de julho de 2022 (Portaria SCTIE/MS nº 98, de 9 de setembro de 2022) | ³Paclitaxel, docetaxel, cisplatina, carboplatina, gencitabina, vinorelbina, capecitabina, 5-fluorouracila, doxorubicina, epirubicina, ciclofosfamida, metotrexato e outros antineoplásicos, compondo diferentes esquemas terapêuticos, inclusive aqueles preconizados nestas Diretrizes para a quimioterapia prévia e adjuvante.

O tratamento da primeira linha consiste na infusão da quimioterapia combinada com o duplo bloqueio por 6 a 8 ciclos (5 a 6 meses), baseado nos dados do estudo CLEOPATRA, e após este período é mantido apenas a terapia alvo (23). Sendo que o tempo mediano até a progressão é cerca de 18 meses (23).

Já o tratamento em segunda linha recomendado é o uso de anticorpos monoclonais combinados ou não com quimioterapia (41).

Com a disponibilização de terapias mais efetivas no tratamento do CM, os pacientes vivem mais tempo com a doença, sendo o câncer tratado como uma doença crônica, colocando assim mais pressão sobre os sistemas de saúde, devido à prolongada utilização de recursos (42,43). Desta forma, torna-se essencial desenvolver soluções que diminuam essa pressão sobre o sistema de saúde - aumentando a capacidade dos sistemas de saúde, diminuindo o tempo que os pacientes passam nos serviços de saúde, e contribuam para uma maior sustentabilidade na utilização dos recursos escassos do sistema.

Atualmente, para muitos pacientes, os longos tempos de infusão e observação, bem como a necessidade de acesso IV repetido e invasivo, são aspectos indesejáveis da abordagem terapêutica. O uso crescente de medicamentos administrados por via intravenosa também sobrecarrega os centros médicos com relação ao tempo e aos recursos humanos e materiais necessários para preparar e administrar infusões, associados a uma elevada utilização de recursos de saúde (44,45). A disponibilização de uma formulação SC pode apresentar benefícios para os pacientes, equipe de saúde e para o sistema de saúde (46), uma vez que os tratamentos oncológicos administrados por via IV estão associados a uma elevada utilização de recursos de saúde (44-46)

1.4. DIRETRIZES DE TRATAMENTO

Na Tabela 1 apresentam-se as recomendações e normas de orientação clínica, produzidas por sociedades científicas de referência na área da oncologia, no tratamento de pacientes adultos com CM HER2-positivo metastático.

Tabela 1. Recomendações das diretrizes internacionais e nacionais para o tratamento de câncer de mama HER2-positivo metastático.

Diretriz	Ano de atualização	Países em que se aplica	Resumo das recomendações
Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) (47)	2021	União Europeia	<u>Cenário metastático</u> <ul style="list-style-type: none"> • T+P para pacientes com contraindicação a QT • P+T+QT
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) (48)	2023	Brasil	<u>Cenário metastático</u> <ul style="list-style-type: none"> • T+P+Tx
<i>The American Society of Clinical Oncology</i> (ASCO) (49)	2022	Estados Unidos da América	<u>Cenário metastático</u> <ul style="list-style-type: none"> • T+P+Tx
Manual de Oncologia Clínica (MOC) (50)	2023	Brasil	<u>Cenário metastático</u> <ul style="list-style-type: none"> • T+P+QT • Trastuzumabe deruxtecana
<i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN) (51)	2023	Estados Unidos da América	<u>Cenário metastático</u> <ul style="list-style-type: none"> • T+P+QT

Legenda: T: trastuzumabe; P: pertuzumabe; QT: Quimioterapia;

A utilização do duplo bloqueio em associação com quimioterapia é recomendada pelas principais diretrizes clínicas internacionais (ESMO, NCCN, ASCO) e no Brasil (SBOC) como o tratamento padrão ouro para o câncer da mama HER2-positivo metastático no SUS, como indicado anteriormente na Tabela 1.

1.5. IMPACTO SOCIAL E ECONÔMICO

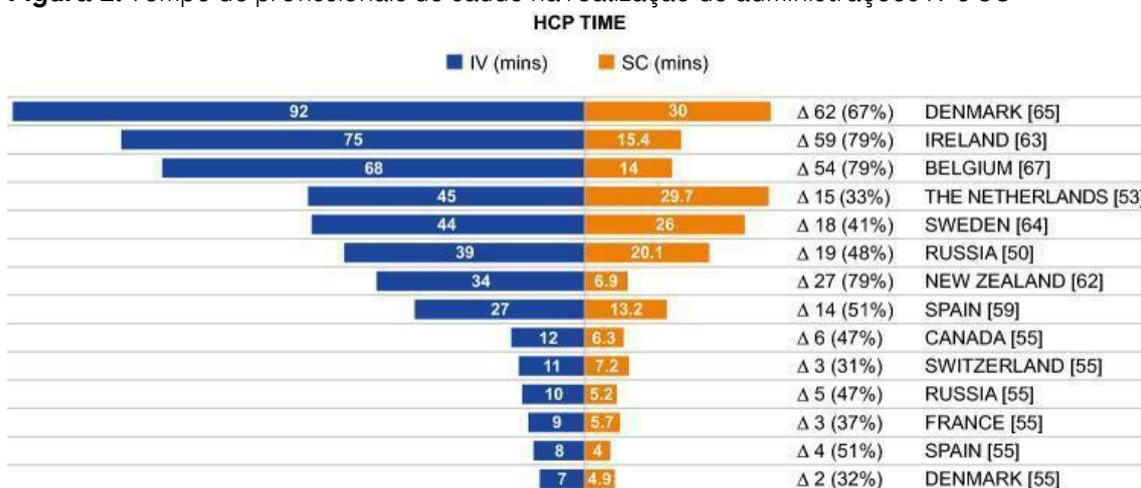
IMPACTO DA ADMINISTRAÇÃO NA UTILIZAÇÃO DE RECURSOS

Uma vez que o SUS atende a toda população brasileira, sendo que mais de 70% da população depende exclusivamente do SUS, é no sistema público que ocorre a grande maioria dos diagnósticos e tratamentos dos casos de CM (52). Conseqüentemente, há uma enorme e crescente pressão sobre os serviços de saúde oncológicos no sistema público, tanto em relação ao atendimento médico quanto à capacidade instalada de cadeiras de quimioterapia.

Para melhor identificar diferenças relacionadas ao uso de recursos e custos resultantes das administrações SC e IV de medicamentos biológicos oncológicos em um ambiente hospitalar, realizou-se uma revisão sistemática da literatura (RSL). Para o efeito, foi coletada evidência relativa à administração IV e SC de trastuzumabe a partir de 71 publicações (53).

O tempo de profissionais de saúde (PS) implicado na realização de infusões IV e SC e a economia de tempo com trastuzumabe SC vs. IV foram relatados em nove publicações e são mostrados na Figura 2. Com base em medições diretas, o tempo de PS foi de 13 a 92 min (IV) vs. 7 a 30 min (SC) - uma diferença de 6–62 min. Duas publicações relataram maior tempo de administração para a dose de ataque de trastuzumabe IV (92 e 44 min); aqui, as diferenças de tempo entre a dose de ataque de IV e SC foram 62 e 18 min. As diferenças de tempo ativo também foram relatadas para diferentes PS e foram todas inferiores para a administração SC vs. IV (53).

Figura 2. Tempo de profissionais de saúde na realização de administrações IV e SC



Adapta de McCloskey et al., 2023 (53)

Legenda: HCP: Profissional de saúde, IV: intravenoso, min: minutos, SC: subcutâneo; Δ : diferença no tempo HCP entre a administração IV e SC apresentada em min e como uma percentagem do tempo total.

Diferenças no tempo de cadeira para administração de trastuzumabe foram relatadas em 10 publicações. O tempo da cadeira foi de 47–180 min (IV) vs. 8–120 min (SC); a diferença de tempo foi de 33-126 min. O estudo de tempo e movimento PrefHer relatou diferenças de tempo de cadeira em nove países, variando de uma diferença de 47,1 min (Dinamarca) a 85,5 min (Espanha) para administração com o dispositivo de injeção de uso único e 40,3 min (Itália) a 80,6 min (Espanha) para administração com uma seringa portátil. O tempo total gasto no hospital também foi relatado, variando de 3 a 7 horas (IV) a 1 a 5 horas (SC), com uma diferença de 1,5 a 2 horas. Uma publicação relatou que a diferença para as doses subsequentes (após a dose de ataque) é menor (diferença de 23 min: 90 min IV vs. 67 min SC) (53).

Figura 3. O tempo de ocupação de cadeira pelo paciente na realização de administrações IV e SC



Adapta de McCloskey et al., 2023 (53)

Legenda: IV intravenoso, min: minutos, SC: subcutâneo; Δ : diferença no tempo de cadeira entre a administração IV e SC apresentada em min e como uma percentagem do tempo total

O tempo de preparo do trastuzumabe foi relatado em sete publicações. Foi relatado que a preparação de trastuzumabe IV para administração requer de 14 a 21 minutos, em comparação com 0 a 11 minutos para trastuzumabe SC. A diferença de tempo entre SC e IV foi de 3 a 14 minutos por preparação. Uma publicação adicional relatou que o tempo de preparação para a dose de ataque é de 8 vs. 2 min, para trastuzumabe IV e SC, respectivamente. O tempo de enfermagem foi relatado como 16 vs. 7 min, e foi considerado provavelmente relacionado à preparação e não à administração da dose, dando um tempo total de 24 vs. 9 min (53).

O tempo de administração do trastuzumabe foi avaliado em cinco publicações. Tempos de administração de 90 e 30 min foram relatados para ataque com trastuzumabe IV e doses subsequentes, respectivamente, em duas das publicações. Outras duas publicações relataram tempos de 38 e 97 min para administração IV de trastuzumabe. Em contraste, os tempos relatados para a administração de trastuzumabe SC variaram de 5 a 10 minutos, sem diferença entre o ataque e as doses subsequentes. As diferenças no tempo de administração entre IV e SC foram de 80–85 (dose de ataque) e 20–25 min (doses subsequentes) (53).

Vários estudos randomizados examinaram a preferência do paciente ou profissional ou a economia de tempo para a formulação SC em comparação com a formulação IV de trastuzumabe. No estudo MetaspHer (54), 113 pacientes com CM HER2-positivo metastático que completaram a quimioterapia de primeira linha e trastuzumabe e alcançaram uma resposta de longo prazo (>3 anos) foram randomizados para receber 3 ciclos de trastuzumabe SC (600 mg) seguidos por 3 ciclos de trastuzumabe IV padrão ou ordem inversa. A formulação para administração SC foi preferida por 85,9% dos pacientes (95% IC: 78,8% a 93,0%; $p < 0,001$) e apenas 14,1% dos pacientes (95% IC: 7,0% a 21,3%) preferindo a administração IV. Além disso, 63,6% de profissionais de saúde (95% IC: 53,6% a 73,7%) estavam mais satisfeitos com a formulação SC.

No estudo PrefHer (55,56), o desfecho primário foi a proporção de pacientes indicando uma preferência geral por trastuzumabe SC ou IV, avaliada por entrevista com o paciente. Na análise inicial, publicada em 2013 ($n = 248$), a formulação SC administrada por dispositivo de injeção de uso único foi preferida por 216 pacientes (91,5%; 95% IC: 87,2% a 94,7%; $p < 0,0001$); apenas 16 pacientes (6,8%; 95% IC: 3,9% a 10,8%) preferiram a formulação IV. Uma análise posterior publicada em 2014 ($n = 488$) confirmou esses achados, demonstrando que a formulação SC foi preferida por 415 de 467 pacientes (88,9%; 95%IC: 85,7% a 91,6%; $p < 0,0001$), com apenas 45 pacientes (9,6%; 95%IC: 7% a 13%) preferindo a formulação IV. A análise posterior também mostrou que 64,9% dos pacientes (95%IC : 60,4% a 69,2%) expressaram uma preferência “muito forte” pela formulação SC. As razões apresentadas pelos pacientes para esta preferência incluíram “menos dor” (61% dos pacientes) e menos hematomas (41% dos pacientes). No estudo PrefHer, a formulação SC também foi relatada como preferida por 77% dos profissionais de saúde (95%IC : 71,1% a 82,2%).

O uso de recursos e os custos das formulações de pertuzumabe e trastuzumabe no tratamento de pacientes com CMM HER2-positivo foi avaliado na perspectiva de uma instituição do sistema de saúde privado no Brasil – Hapvida NotreDame Intermédica, São Paulo (57). Para esse efeito, o tempo e custos dispendidos, nomeadamente pelos profissionais de saúde (enfermagem), com cada uma das terapias nas formulações IV e/ou SC foram quantificados e valorados. Quatro peritos da instituição – oncólogo, enfermeiro, farmacêutico e gestor – foram questionados sobre o uso, custos de consumíveis e tempo dispendido na realização das várias atividades pelos profissionais de saúde. Para cada alternativa, foram considerados os tempos e respetivos custos implicados na administração (injeção ou perfusão), implante de catéter (caso aplicável) e observação. Os custos de fármacos e procedimentos foram obtidos nas respectivas listas oficiais de preço no Brasil e os dos consumíveis e tarifas diárias fornecidos diretamente pela própria instituição. A estimativa do tempo de administração e de observação teve por base os tempos preconizados em bula.

Em um ano de tratamento (realização de 18 ciclos de terapia), a formulação SC de pertuzumabe e trastuzumabe permitiu poupar, em média, por paciente, 24 e 15 horas comparativamente às alternativas de formulações IV e de pertuzumabe IV com trastuzumabe SC, respetivamente. A utilização da formulação SC permite ganhar tempo, tratando 5 ou 3 mais pacientes comparativamente às formulações IV ou a pertuzumabe IV e trastuzumabe SC. A redução do tempo de cadeirão, de enfermagem e a dispensa de implante de cateter traduz-se na redução de custos com a formulação SC que ascende a R\$ 18.774 e a R\$ 15.950 comparativamente às formulações IV e a pertuzumabe IV e trastuzumabe SC. Em suma, o uso da formulação SC implica menos tempo e consumo de recursos, resultando em uma redução de custos para as unidades de saúde, potenciando a eficiência e aliviando constrangimentos de fila para pacientes, profissionais de saúde e unidades de saúde sobrecarregadas.

1.6. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS

Atualmente, pertuzumabe e trastuzumabe encontram-se disponíveis no SUS sob a forma de concentrado para solução para infusão intravenosa - P IV e T IV. Estes dois fármacos trazem grandes benefícios aos pacientes com CMM HER2-positivo, quando administrados por infusão IV estão associados a um método de administração invasivo, tempos de administração e observação longos e elevada utilização de recursos. De realçar que além do custo, tempo é

um recurso importante quando se trata de uma terapia de longo prazo, como a do CMM, impactando no uso de recursos hospitalares, tempo dos profissionais de saúde e pacientes.

A administração de pertuzumabe por infusão IV implica um período de 1 hora ou 30 min (doses de ataque e manutenção, respectivamente) seguido de um período de observação de 1 hora ou 30 min (doses de ataque e manutenção, respectivamente) (58) enquanto trastuzumabe, quando administrado por infusão IV, implica administração durante 1,5 hora ou 30 minutos (doses de ataque e manutenção, respectivamente) e um período de observação de 1 hora ou 30 minutos (doses de ataque e manutenção, respectivamente) (59).

Com a disponibilização de terapias mais efetivas no tratamento do CM, os pacientes vivem mais tempo com a doença, sendo que o seu câncer é tratado como uma doença crônica, colocando assim mais pressão sobre os sistemas de saúde devido à prolongada utilização de recursos. Desta forma, torna-se essencial disponibilizar soluções que, não só diminuam essa pressão, mas também aumentem a capacidade e diminuam o tempo que os pacientes passam nos serviços de saúde.

Para muitos pacientes, os longos períodos de infusão e observação, bem como a necessidade de acesso IV repetido e invasivo, são aspectos indesejáveis da abordagem terapêutica atual. O procedimento para a colocação de um acesso venoso é considerado invasivo e os pacientes são tratados repetidamente, frequentemente, necessitam da instalação de um cateter venoso central, com reservatório subcutâneo, o que pode levar a infecções, desconforto, trombozes e custos elevados (60,61).

O uso crescente de medicamentos administrados por via IV em oncologia também sobrecarrega os centros médicos com relação ao tempo de ocupação, de profissionais de saúde e de recursos humanos e materiais necessários para acondicionar (conservado sob refrigeração), preparar, administrar e monitorar a terapêutica com duplo bloqueio anti-HER2 (44). Além disso, a posologia de trastuzumabe IV depende da superfície corporal do paciente, podendo ocorrer eventual erro de cálculo e desperdício de frasco (43,62,63).

A administração SC tem o potencial de reduzir o impacto para os pacientes, cuidadores e prestadores de cuidados de saúde, assim como aliviar a pressão e lotação dos centros de tratamento (e.g. hospital dia) permitindo o tratamento de um maior número de pacientes (45).

Vários estudos demonstraram que a administração de trastuzumabe por via SC, no tratamento do CM, está associada a tempos de cadeira e tempos requeridos pelos profissionais de saúde substancialmente menores vs. a administração por via IV (62–66).

Do ponto de vista farmacêutico, o uso de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC, economiza tempo tendo em conta que é uma formulação pronta para uso: dispensando o cálculo de dose para o trastuzumabe, reconstituição ou diluição do medicamento e transferência da solução para uma bolsa IV. Como tal, P+T SC facilita o preparo, reduz a probabilidade de erros de dosagem e evita que um paciente receba a dose errada de trastuzumabe (67).

1.7. JUSTIFICATIVA DO PEDIDO DE INCORPORAÇÃO

Apesar dos grandes benefícios que as formulações intravenosas de pertuzumabe e trastuzumabe, atualmente disponíveis no SUS, trazem aos pacientes com CMM HER2-positivo, estas estão associados a um método de administração invasivo, tempos de administração e observação longos e elevada utilização de recursos (humanos, logísticos, consumíveis, físicos).

Adicionalmente, e tendo em conta o crescimento esperado do número de casos de CMM nos próximos anos no Brasil, é esperado que as necessidades de tratamento em tempo hábil e a pressão sobre o SUS aumentem ainda mais, impondo a necessidade de alternativas mais eficientes e sustentáveis.

Pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC, P+T SC (PHESGO®) é uma formulação inovadora destes dois anticorpos monoclonais com hialuronidase, pronta para uso, que permite a administração SC em dose única. Esta formulação, proporciona a mesma eficácia e segurança, sem encargos adicionais para o SUS (apresenta paridade de custo de tratamento relativamente às formulações IV) sendo menos invasiva, mais rápida a administrar e monitorar, além de preferida por pacientes e profissionais de saúde.

P+T SC permitirá, assim, aliviar a capacidade hospitalar, liberando profissionais de saúde e cadeiras (requer apenas um quinto do tempo para administração e observação comparativamente às formulações IV) e outros recursos às unidades hospitalares podendo contribuir de forma importante para a sustentabilidade do SUS.

Neste contexto, o presente relatório pretende apresentar, de modo objetivo e estruturado, a evidência disponível sobre a eficácia, segurança e preferência de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC em associação com quimioterapia, demonstrando a sua equivalência terapêutica e vantagem econômica comparativamente a pertuzumabe IV e a trastuzumabe IV na indicação de interesse.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Tabela 2. Descrição técnica da tecnologia

Nome comercial	PHESGO®
Princípio ativo	Pertuzumabe e trastuzumabe
Excipientes	hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)*, histidina, cloridrato de histidina monoidratado, trealose di-hidratada, sacarose, polissorbato, levometionina e água para injetáveis.
Classe	ANVISA: L1G3 - ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI NEOPLÁSICOS, HER-2 ATC (EphMRA): L01XY02 - Combinations of antineoplastic agents (Medicamentos antineoplásicos)
Forma farmacêutica e apresentação	Solução injetável para administração subcutânea de 600 mg + 600 mg / 10 ml Solução injetável para administração subcutânea de 1200 mg + 600 mg / 15 ml:
Indicação aprovada na ANVISA	<u>Câncer de Mama Inicial</u> PHESGO® está indicado, em combinação com quimioterapia, para: Tratamento neoadjuvante de pacientes com CM HER2-positivo localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com elevado risco de recorrência (tanto para 4 > 2 cm de diâmetro quanto para linfonodo positivo) como parte de um esquema terapêutico completo para o CM inicial. Tratamento adjuvante de pacientes com CM HER2-positivo em estágio inicial com elevado risco de recorrência. <u>Câncer de Mama Metastático</u> PHESGO® está indicado, em combinação docetaxel, para pacientes com CM HER2-positivo metastático ou localmente recorrente não ressecável, que não tenham recebido tratamento prévio com medicamentos anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática.
Indicação proposta	<u>Câncer de Mama Metastático</u> PHESGO® está indicado, em combinação com docetaxel, para pacientes com CM HER2-positivo metastático ou localmente recorrente não ressecável, que não tenham recebido tratamento prévio com medicamentos anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática.
Mecanismo de ação	Pertuzumabe e trastuzumabe são anticorpos monoclonais humanizados recombinantes IgG1 que têm por alvo o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). As duas substâncias ligam-se a subdomínios distintos do HER2, sem competição, apresentando mecanismos complementares que interferem com a sinalização do HER2 (58,59,68). Pertuzumabe tem como alvo o domínio de dimerização extracelular (subdomínio II) do HER2 e, assim, bloqueia a heterodimerização dependente de ligante de HER2 com outros membros da família HER, incluindo EGFR, HER3 e HER4. Como resultado, o pertuzumabe inibe a sinalização intracelular iniciada por ligante através de duas principais vias de sinalização, a proteína quinase ativada por mitógenos (MAP) e a fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K). A inibição dessas vias de sinalização pode resultar em parada no crescimento celular e apoptose, respectivamente. Trastuzumabe liga-se ao subdomínio IV do domínio extracelular da proteína HER2 para inibir a proliferação celular mediada por HER2, independentes do ligante, e a via de sinalização de PI3K em células tumorais humanas que superexpressam HER2 (58,59,68). Adicionalmente, ambas as substâncias medeiam a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC). In vitro, a ADCC do pertuzumabe e do trastuzumabe são exercidas preferencialmente em células cancerígenas com sobre-expressão do HER2, em comparação com células cancerígenas sem sobre-expressão do HER2 (69).
Posologia e Modo de utilização	PHESGO® é administrado a cada 3 semanas em combinação com docetaxel de 75 a 100 mg/m ² até a progressão da doença.

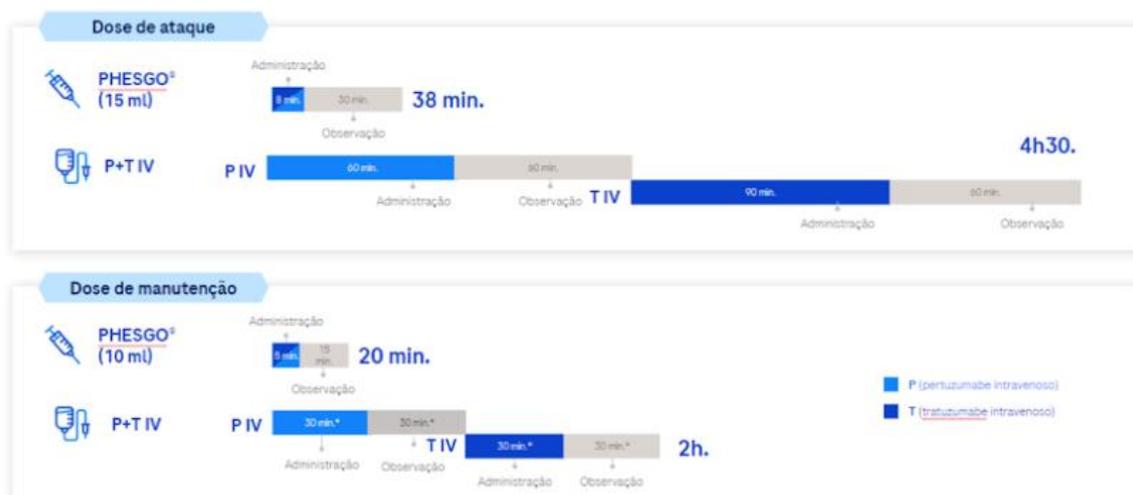
Reações Adversas	As reações adversas mais comuns ($\geq 30\%$) relatadas em pacientes tratados com PHESGO® ou pertuzumabe IV em combinação com trastuzumabe e quimioterapia foram alopecia, diarreia, náusea, anemia e astenia. Os eventos adversos graves mais comuns ($\geq 1\%$) relatados em pacientes tratados com PHESGO® ou pertuzumabe IV em combinação com trastuzumabe foram neutropenia febril, insuficiência cardíaca, piroxia, neutropenia, sepse neutropênica, contagem de neutrófilos diminuída e pneumonia. O perfil de segurança de PHESGO® foi de forma geral consistente com o perfil de segurança conhecido de pertuzumabe IV em combinação com trastuzumabe, com a adição de reação no local da injeção.
------------------	--

2.1. VANTAGEM DA FORMULAÇÃO SUBCUTÂNEA

PHESGO® foi desenvolvido para atender as necessidades observadas no tratamento do CM HER2-positivo. Contém pertuzumabe e trastuzumabe, responsáveis pelo efeito terapêutico deste medicamento, e hialuronidase alfa (rHuPH20), uma enzima utilizada para aumentar a dispersão e a absorção de substâncias formuladas conjuntamente, quando administradas por via subcutânea.

Pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC resulta em uma administração menos invasiva e mais rápida e em um menor tempo de observação destes dois fármacos (38 minutos vs. 4h30 minutos e 20 minutos vs. 2h da administração IV para administração e observação nas doses de ataque e manutenção, respetivamente) mantendo a mesma eficácia e segurança das formulações IV de pertuzumabe e trastuzumabe (Figura 4).

Figura 4. Comparação de tempo de administração e observação entre pertuzumabe mais trastuzumabe intravenoso e subcutâneo



Os detalhes da diferença entre os tratamentos estão abordados na Tabela 3 abaixo:

Tabela 3. Diferenças na aplicação intravenosa e de dose fixa

	P + T IV		PHESGO®
	P IV	T IV	P + T SC
Forma farmacêutica	P IV: Concentrado para solução para infusão T IV: Pó para concentrado para solução para infusão; P e T são administrados como duas infusões IV separadas		Frasco pronto para uso para injeção subcutânea
Dose de ataque	840 mg	8 mg/kg	Dose fixa: 1200 mg de pertuzumabe e 600 mg de trastuzumabe (15 mL) SC
Tempo de administração	60 minutos	90 minutos	Aproximadamente 8 minutos
Tempo de observação	30-60 minutos	30-60 minutos	30 minutos
Dose de manutenção	420 mg	6 mg/kg	Dose fixa: 600 mg de pertuzumabe e 600 mg de trastuzumabe (10 mL) SC
Tempo de administração	30-60 minutos	30-90 minutos	Aproximadamente 5 minutos
Tempo de observação	30-60 minutos	30-60 minutos	15 minutos
Necessidade de cateter IV	Sim	Sim	Não

Legenda: P – pertuzumabe, T – trastuzumabe, SC – subcutâneo, IV – intravenoso

2.2. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

Desta maneira, o preço proposto para incorporação é apresentado no Tabela 4.

Tabela 4. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

APRESENTAÇÃO	Preço Fábrica 18% (PF 18%)**	Preço PMVG** 18%	Preço proposto para a incorporação*	Redução do preço em relação ao PF (%)	Redução do preço em relação ao PMVG (%)
PHESGO® 600 mg + 600 mg / 10 ml	R\$ 48.420,95	R\$ 21.682,23	R\$ 7.325,00	72%	66%
PHESGO® 1200 mg + 600 mg / 15 ml	R\$ 31.993,52	R\$ 32.815,23	R\$ 13.320,00	77%	59%

*Preço proposto por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

** PMVG: Preço máximo de venda ao Governo (PMVG) e PF: Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 18%) lista de preços de 13/09/2023

O preço de P+T SC proposto, para efeitos de incorporação no SUS, representa uma redução superior a 70% do preço aprovado pela CMED para PHESGO® (ICMS 18%) em setembro de 2023 evidenciando o esforço e compromisso da Roche para com a sustentabilidade do SUS.

3. RECOMENDAÇÃO DAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS)

P+T SC (PHESGO®) foi avaliado e obteve recomendação favorável por dezenas de agências de ATS em todo o mundo encontrando-se, atualmente, financiado no tratamento do CMM na Alemanha, Áustria, Bulgária, Chile, Colômbia, Croácia, Chéquia, Dinamarca, Equador, Escócia, Eslováquia, Eslovénia, Espanha, França, Grécia, Irlanda, Israel, Itália, Letônia, Macau, Países Baixos, Peru, Portugal, Reino Unido, Suécia e Suíça.

Tendo em conta a recomendação prévia da agência de ATS do Reino Unido, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da utilização de pertuzumabe, em combinação com trastuzumabe e quimioterapia no tratamento de pacientes com CM HER2-positivo, localmente avançado ou metastático irresssecável em pacientes que não fizeram tratamento anti-HER2 ou quimioterapia anterior para a doença metastática (70).

Em 2021, a agência da Escócia, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomendou o tratamento metastático com duplo bloqueio P + T SC de pacientes adultos com CM HER2-positivo, localmente irresssecável, recorrente ou metastático em pacientes que não fizeram tratamento anterior com quimioterapia ou anti-HER2 para doença metastática (71).

Também a *Haute Autorité de Santé* (HAS), agência de ATS da França, recomendou em 2021 o reembolso de P + T SC no tratamento em primeira linha de paciente com CM HER2-positivo metastático irresssecável ou localmente avançado recorrente (72).

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TECNOLOGIA PROPOSTA

4.1. PERGUNTA DE PESQUISA (PICOS)

Foi realizada uma RSL guiada por uma pergunta de pesquisa estruturada com base no seguinte acrônimo PICOS (Tabela 5)

Tabela 5. Pergunta PICOS da Revisão Sistemática da Literatura

População	Adultos (idade ≥ 18 anos) com câncer de mama HER2-positivo metastático
Intervenção	Combinação em dose fixa, para administração subcutânea, de pertuzumabe 1200 mg + trastuzumabe 600 mg SC - ataque, + pertuzumabe 600 mg e trastuzumabe 600 mg - manutenção*
Comparador	Combinação de pertuzumabe (840 mg por IV, + 420 mg IV) e trastuzumabe (8 mg/Kg IV, + 6 mg/Kg IV)*
Outcomes (Desfechos)	<p>Desfechos de não inferioridade e bioequivalência</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resposta Patológica Completa (RPC); - Incidência de eventos adversos (EAs) graves e não graves. - Desfechos relatados pelos pacientes, relacionados a qualidade de vida. <p>Desfechos de preferência dos pacientes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporção de pacientes que preferiram a via de administração SC em comparação à IV.
Studies (Estudos)	Ensaio clínico randomizado e controlado e revisões sistemáticas com ou sem metanálises.

*Associados ao tratamento quimioterápico. SC: subcutâneo; IV: intravenoso; HER-2: Human Epidermal growth factor Receptor-type 2.

Pergunta: “Para adultos (idade ≥ 18 anos) com câncer de mama HER2-positivo metastático, o uso da combinação de pertuzumabe e trastuzumabe (SC) é tão eficaz e seguro (não inferioridade e bioequivalência) quando comparado à combinação de pertuzumabe e trastuzumabe IV? Além disso, a proporção de pacientes e profissionais de saúde que preferem a via de administração SC é maior do que a que preferem a via de administração IV?”

4.2. CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de elegibilidade dos estudos foram a inclusão de ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com ou sem metanálises utilizando como comparadores a combinação de pertuzumabe e trastuzumabe (SC ou IV). Estudos observacionais, ensaios clínicos de braço único, revisões narrativas, relato ou séries de casos e estudos in vitro ou em modelo animal foram excluídos desta seleção.

4.3. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

As buscas em bases de dados eletrônicas foram desenvolvidas em na The Cochrane Library, MEDLINE via PubMed, e Virtual Health Library (VHL – BVS) e EMBASE (Excerpta Medica

database). As estratégias de busca foram criadas utilizando descritores e palavras-chave para cada base de dados. As estratégias de busca não incluíram termos para comparadores ou desfechos com o objetivo de serem mais sensíveis e menos específicos.

Tabela 6. Estratégia de busca para cada uma das bases de dados consideradas

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados (06/10/2023)
MEDLINE (PubMed)	((mammary OR breast) AND (tumor OR carcinoma OR cancer) AND (human epidermal growth factor receptor 2 OR HER2 OR ERBB2) AND (positive)) AND (((trastuzumab[Supplementary Concept]) OR ("trastuzumab"[Title/Abstract])) OR ("herceptin"[Title/Abstract])) AND (((pertuzumab[Supplementary Concept]) OR (pertuzumab[Title/Abstract])) OR ("perjeta"[Title/Abstract]))	362
EMBASE	('breast cancer'/exp OR 'ca breast' OR 'breast cancer' OR 'breast gland cancer' OR 'breast gland neoplasm' OR 'breast malignancies' OR 'breast malignancy' OR 'breast tumor malignant' OR 'cancer in the mammary gland' OR 'cancer of the breast' OR 'cancer of the mammary gland' OR 'cancer, breast' OR 'malignancies of the breast' OR 'malignancy of the breast' OR 'malignant breast neoplasm' OR 'malignant breast tumor' OR 'malignant neoplasm of the breast' OR 'malignant tumor of the breast' OR 'mamma cancer' OR 'mammary cancer' OR 'mammary gland cancer' OR 'mammary gland malignancy' OR 'mammary malignancies' OR 'mammary malignancy') AND ('pertuzumab'/exp OR 'monoclonal antibody 2c4' OR 'perjeta' OR 'pertuzumab' AND ('trastuzumab'/exp OR 'herceptin' OR 'trastuzumab'))	500
CENTRAL (Cochrane Library)	#1 pertuzumab #2 trastuzumab #3 (breast cancer):ti,ab,kw #4 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees #5 (#1 AND #2) AND (#3 OR #4)	700
Virtual Health Library	((pertuzumab OR perjeta) AND (trastuzumab OR herceptin)) AND ((mammary OR breast) AND (cancer OR neoplasm OR carcinoma OR tumor))	447

Os estudos obtidos de cada base foram exportados para um gerenciador bibliográfico (Rayyan®)(73). As referências duplicadas foram automaticamente identificadas e manualmente revisadas antes de serem removidas.

Após exclusão dos registros duplicados, o processo de seleção foi conduzido em duas etapas. A primeira, consistiu em um processo mais inclusivo de triagem, baseado apenas em títulos e resumos. Dois revisores independentes conduziram essa etapa, excluindo registros obviamente irrelevantes que claramente não são compatíveis com os critérios de elegibilidade e objetivo do dossiê. Em seguida, os estudos remanescentes foram lidos na íntegra pelos dois revisores, de forma independente e em duplicata, para a decisão final de inclusão ou exclusão. Em caso de discordâncias, a decisão foi discutida entre os revisores e, caso necessário, um

terceiro revisor foi acionado para o veredito final. Estudos que não contemplaram os critérios de elegibilidade após leitura do texto completo foram excluídos, e as razões para exclusão foram descritas em tabela no material suplementar.

Uma tabela de extração de dados foi desenvolvida baseada nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnicos Científicos (PTC) do Ministério da Saúde (74), e refinada iterativamente ao longo do processo de coleta de dados. Um revisor conduziu a extração de dados para todos os estudos, e o segundo revisor fez uma contra-chechagem para validar a acurácia dos dados. Foram obtidos dados de número de eventos e associações ajustadas (com seus respectivos intervalos de confiança [IC] e/ou desvios padrões), independente da medida de associação utilizada nos estudos. Quando informações quantitativas relevantes não estiverem disponíveis ou não estiverem claras, os autores dos estudos foram acionados para solicitação de maiores detalhes.

4.4. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO PARA RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A avaliação dos estudos incluídos na base de evidências foi realizada utilizando a ferramenta *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoBs 2.0) (75). Além dessas duas ferramentas, o grau da evidência foi avaliado com o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (76).

4.5. RESULTADOS DA RSL

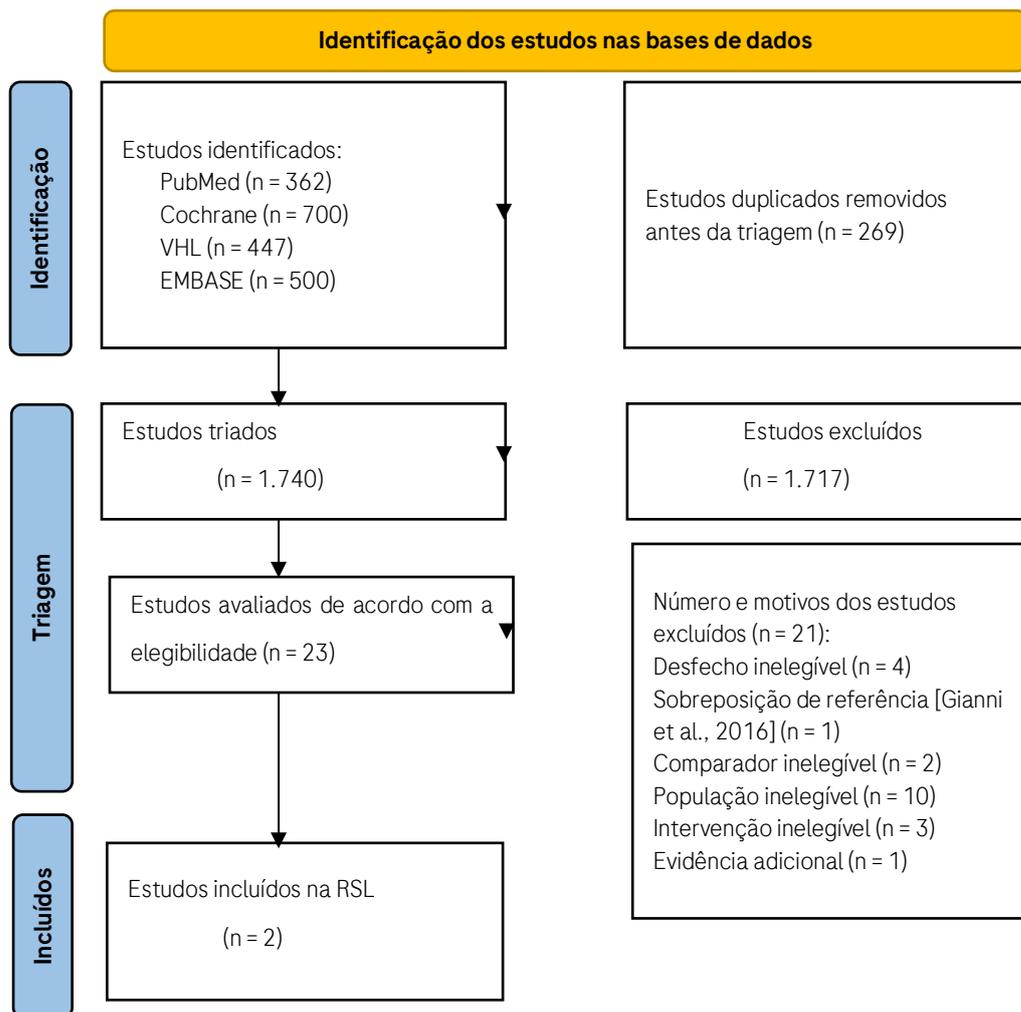
A RSL contemplou estudos desde a primeira publicação até 06 de outubro de 2023. Como busca ativa, artigos relevantes das listas de referência dos artigos incluídos, bem como de revisões sistemáticas e metanálises, foram também avaliados para elegibilidade. A seleção dos estudos foi realizada de forma independente e cega por dois autores (RBG e VPN). Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por consenso entre RBG, VPN e RP.

A RSL contemplou 1.740 estudos após a remoção dos estudos duplicados. Em uma avaliação preliminar de elegibilidade (título e resumo), foram excluídos 1.717 estudos. Em posterior análise mais detalhada (estudos na íntegra), foram excluídos 21 estudos pelos seguintes motivos: Desfecho inelegível (n = 3); Sobreposição de referência (n = 1); Comparador inelegível (n = 3); População inelegível (n = 10); Intervenção inelegível (n = 2); Evidência adicional

(n = 1) (Tabela 29). Ao final, 2 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para a síntese dos dados (Figura 5).

A Figura 5 apresenta o fluxograma da seleção dos estudos e suas etapas. Os estudos excluídos após leitura do texto completo e suas respectivas justificativas, estão descritos na Tabela 29.

Figura 5. Fluxograma de seleção dos estudos



Adaptado de Page et al., 2021 (77). Inelegível = não estava dentro dos critérios de elegibilidade (inclusão).

Os 2 estudos selecionados foram os estudos FeDeriCa (78) e PhranceSCa (79)

4.6. DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

As características dos estudos estão reportados na Tabela 7 e as características dos participantes incluídos nos ensaios clínicos estão na Tabela 8.



Tabela 7. Características dos ensaios clínicos randomizados e controlados incluídos na RSL

Autor, ano	Desenho do estudo	Características gerais da população	N. Países	Tempo de acompanhamento	Alternativas comparadas (N Participantes)
Tan, 2021 FeDeriCa (78)	randomizado, aberto, internacional, multicêntrico, de não inferioridade, fase III	Pacientes com câncer de mama HER2-positivo operável ou localmente avançado/inflamatório confirmado centralmente (com tumor primário > 2 cm ou linfonodo positivo) Estágio II-IIIc	19 países	8 semanas	P + T IV (n=252) vs. P + T SC (n=248)
O'Shaughnessy, 2021 PhranceSCa (79)	randomizado, aberto, internacional, multicêntrico, cruzado, de fase II	Pacientes adultas câncer de mama HER2-positivo, inflamatório localmente avançado ou câncer de mama curativo, tinham concluído pertuzumabe e trastuzumabe e quimioterapia neoadjuvante e subsequentemente submetidos a cirurgia	16 países	18 meses	Braço A (n=80): P + T IV (3 ciclos) \square P + T SC (3 ciclos) Braço B (n=80): P + T SC (3 ciclos) \square P + T IV (3 ciclos)

*Várias instituições de pesquisa brasileiras participaram do estudo PhranceSCa: Instituto de Câncer e Transplante em Curitiba, Clínicas Oncológicas Integradas – COI no Rio de Janeiro, Instituto de Ensino e Pesquisa São Lucas -IEP e Núcleo de Pesquisa São Camilo em São Paulo. P: Pertuzumabe; T: Trastuzumabe; IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

Tabela 8. Características dos participantes incluídos ensaios clínicos randomizados e controlados incluídos na RSL

Autor, ano	Média da idade em anos (intervalo)	Status de desempenho ECOG, n (%)	Status nodal (%)	ER positivo ou PR positivo, ou ambos	ER negativo e PR negativo
Tan, 2021 FeDeriCa (78)	Grupo IV: 49 (42–58); Grupo SC: 52 (44–58,5)	NR	0 - Grupo IV: 235 (93%); Grupo SC: 227 (92%) 1 - Grupo IV: 16 (6%); Grupo SC: 19 (8%)	Grupo IV: 155 (62%); Grupo SC: 151 (61%)	Grupo IV: 97 (38%); Grupo SC: 96 (39%)
O'Shaughnessy, 2021 PhranceSCa (79)	Braço A: 48; Braço B: 47	0 - Braço A: 70 (87,5); Braço B: 70 (87,5) 1 - Braço A: 10 (12,5); Braço B: 10 (12,5)		Braço A: 53 (66,3); Braço B: 51 (63,8)	Braço A: 27 (33,8); Braço B: 29 (36,3)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IV: intravenoso; PR: receptor de progesterona; RE: receptor de estrogênio; SC: subcutâneo; NR: Não reportou.

METODOLOGIA DOS ESTUDOS

Estudo FeDeriCa (78)

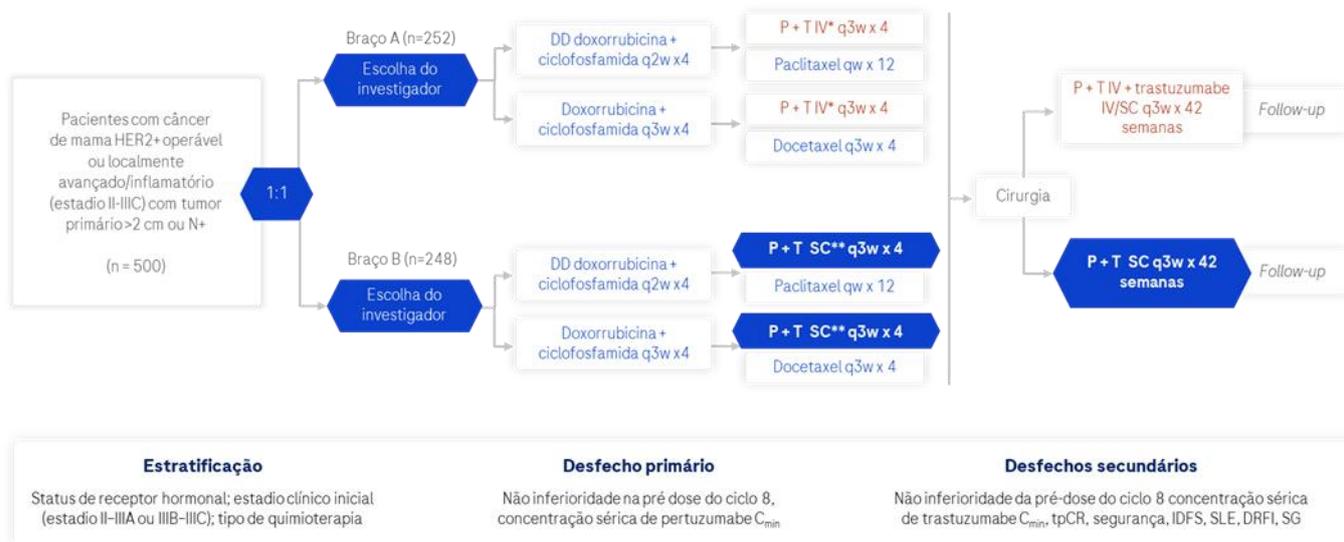
O estudo FeDeriCa (WO40324), é um estudo de fase III, randomizado, aberto, internacional, multicêntrico, de não inferioridade, envolvendo 500 pacientes e realizado em 106 locais em 19 países, incluindo 3 instituições de pesquisa no Brasil - Hospital Araújo Jorge, em Goiânia; Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Porto Alegre e Hospital Pérola Byington, em São Paulo.

Este estudo teve como objetivo investigar a farmacocinética, eficácia e segurança de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC em associação com quimioterapia (braço P+T SC) vs. pertuzumabe IV e trastuzumabe IV (trastuzumabe IV/SC, na adjuvância) e quimioterapia (braço P+H IV), em pacientes com cancro da mama HER2 positivo em neoadjuvância e adjuvância.

No estudo foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais com status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1, CM HER2-positivo, operável, localmente avançado ou inflamatório em estágio II-IIIc e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 55%.

Os pacientes foram randomizados para receber pertuzumabe intravenoso (dose de ataque de 840 mg, seguida por doses de manutenção de 420 mg) mais trastuzumabe intravenoso (dose de ataque de 8 mg/kg, seguido por doses de manutenção de 6 mg/kg) ou pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC (1200 mg de pertuzumabe mais 600 mg de dose de ataque de trastuzumabe, seguido por 600 mg de pertuzumabe mais 600 mg de doses de manutenção de trastuzumabe). Ambos foram administrados a cada 3 semanas com quimioterapia neoadjuvante (Figura 6).

Figura 6. Desenho do estudo FeDeriCa



Adaptado de Tan et al., 2021 (78)

Lengenda: AC, doxorubicina + ciclofosfamida; ddAC, dose densa de doxorubicina + ciclofosfamida; H, trastuzumabe; IV, intravenoso; P, pertuzumabe; qw, toda semana; qxw, a cada x semanas; SC, subcutâneo.

Estudo PhranceSCa (79)

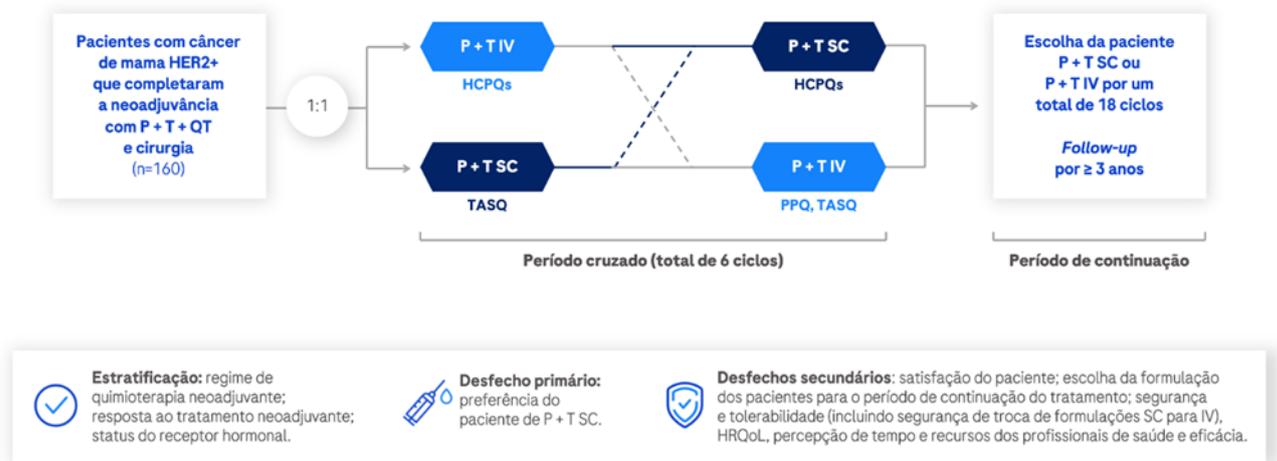
O estudo PHranceSCa (MO40628) é um estudo contínuo de Fase II, randomizado, multicêntrico, multinacional, aberto e cruzado que avalia a preferência relatada pelo paciente e profissionais de saúde por pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC, em comparação com as formulações IV, em pacientes adultos com CM HER2-positivo que concluíram o tratamento neoadjuvante e foram submetidos a cirurgia.

Quatro instituições de pesquisa no Brasil participaram neste estudo, nomeadamente:

- Instituto de Câncer e Transplante, em Curitiba,
- Clínicas Oncológicas Integradas – COI, no Rio de Janeiro,
- Instituto de Ensino e Pesquisa São Lucas -IEP, em São Paulo e
- Núcleo de Pesquisa São Camilo, em São Paulo.

O desenho geral do estudo é apresentado na figura abaixo.

Figura 7. Esquema do estudo PhranceSCa



Adaptado de O'Shaughnessy et al, 2021 (79)

Legenda: CM:câncer de mama; FDC SC: combinação de dose fixa de P+H administrada por via subcutânea; HCPQ:Questionário para Profissionais de Saúde; HER2:receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; IV:intravenosa; n:número de pacientes; P+H:Perjeta + Herceptin; PPQ:Questionário de Preferência do Paciente; R:randomização; SC:subcutâneo; TASQ:Questionário de Satisfação de Administração de Terapia.

A população do estudo consistia em pacientes adultos com CM HER2-positivo que receberam pertuzumabe, trastuzumabe e quimioterapia em contexto neoadjuvante e, posteriormente, foram submetidos a cirurgia para CM.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para um dos dois braços de tratamento:

- Braço A: Os pacientes receberam trastuzumabe e pertuzumabe IV por 3 ciclos de tratamento, seguido de combinação de dose fixa SC por 3 ciclos de tratamento
- Braço B: Os pacientes receberam combinação de dose fixa SC por 3 ciclos de tratamento, seguidos de trastuzumabe e pertuzumabe IV por 3 ciclos de tratamento

Os pacientes foram randomizados nos braços de tratamento: 80 pacientes foram randomizados para o Braço A e 80 pacientes foram randomizados para o Braço B. Todos os pacientes randomizados foram incluídos na população com a intenção de tratar (ITT).

DESFECHOS ANALISADOS DOS ESTUDOS

Os desfechos de eficácia analisados foram de não inferioridade, preferência do paciente pela via de administração e percepção dos profissionais de saúde quanto ao uso de

tempo/recursos e comodidade e qualidade de vida relacionada com a saúde do paciente. Já os desfechos de segurança analisados foram a incidência de eventos adversos (EAs) graves e não graves.

DESFECHO DE NÃO INFERIORIDADE

Estudo FeDeriCa (78)

O objetivo primário foi a não inferioridade do ciclo 7 (ou seja, a concentração medida no ciclo pré-dose 8) e concentração plasmática pré-dose observada (C_{trough}) sérico de pertuzumabe dentro da combinação de dose fixa vs. pertuzumabe intravenoso. A não inferioridade foi concluída se o limite inferior do IC bilateral de 90% da razão geométrica média observada (GMR) do ciclo 7 pertuzumabe sérico C_{trough} subcutâneo para C_{trough} intravenoso fosse 0,8 ou superior.

O GMR do C_{trough} de pertuzumabe sérico do ciclo 7 foi de 1,22 (90% CI 1,14–1,31). O GMR do C_{trough} do trastuzumabe sérico do ciclo 7 foi de 1,33 (90% CI 1,24–1,43). Os limites inferiores observados dos intervalos de confiança bilaterais de 90% estavam acima da margem de não inferioridade pré-especificada de 0,8 (Tabela 9).

Tabela 9. Parâmetros farmacocinéticos na população por protocolo

	Grupo IV (n=203)	Grupo SC (n=206)	GMR (90% CI) ou diferença (95% CI)*
Desfecho primário: ciclo 7 (pré-dose ciclo 8) C_{trough} sérico de pertuzumabe			
Média (DP), $\mu\text{g/mL}$	78,5 (26,8)	93,7 (31,5)	
Média geométrica (porcentagem CV), $\mu\text{g/mL}$	72,4 (34,1)	88,7 (33,6)	1,22 (1,14 a 1,31)
Desfecho farmacocinético secundário: ciclo 7 (pré-dose ciclo 8) soro de trastuzumabe C_{vale}			
Média (DP), $\mu\text{g/mL}$	47,1 (16,3)	61,6 (22,8)	
Média geométrica (porcentagem CV), $\mu\text{g/mL}$	43,2 (34,7)	57,5 (37,0)	1,33 (1,24 a 1,43)
Desfechos farmacocinéticos exploratórios			
Ciclo 7 (ciclo pré-dose 8) soro de pertuzumabe			
Média C_{max} (DP), $\mu\text{g/mL}$	238 (85)	158 (40,1)	
Média T_{max} (DP), dias	0,35 (0,82)	4,35 (2,75)	
Média AUC $_{0-21 \text{ dias}}$ (DP), $\mu\text{g/mL}$ por dia	2520 (610)	2530 (663)	
Média geométrica AUC $_{0-21 \text{ dias}}$ (porcentagem CV), $\mu\text{g/mL}$ por dia	2440 (28,4)	2440 (28)	1,00 (0,96 a 1,05)
Ciclo 7 (ciclo pré-dose 8) soro de trastuzumabe			
Média C_{max} (DP), $\mu\text{g/mL}$	180 (66,7)	116 (32,4)	
Média T_{max} (DP), dias	0,40 (1,66)	4,45 (2,71)	
Média AUC $_{0-21 \text{ dias}}$ (DP), $\mu\text{g/mL}$ por dia	1690 (406)	1780 (513)	

Média geométrica AUC _{0-21 dias} (porcentagem CV), µg/mL por dia	1640 (27,5)	1700 (31,2)	1,04 (0,99 a 1,09)
---	-------------	-------------	-----------------------

Legenda: AUC 0-21 dias: área sob a curva concentração sérica-tempo de 0-21 dias. C_{max}: concentração sérica máxima. CV: coeficiente de variação. GMR : proporção média geométrica. T_{max}: tempo para C_{max}. *A diferença (95% CI) é para resposta patológica completa total na população com intenção de tratar.

O desfecho de eficácia principal, do estudo FeDeriCa, foi a taxa de resposta patológica completa total (RPCt) na mama e axila (definido pela ausência de células neoplásicas invasivas na mama e gânglios linfáticos axilares).

A proporção de pacientes na população que atingiu a RPCt foi comparável entre os dois braços do estudo, 59,5% no braço pertuzumabe e trastuzumabe IV e 59,7% no braço pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC, resultando em uma diferença de 0,15% (IC 95%: -8,67; 8,97).

O perfil de segurança e tolerabilidade foi semelhante entre os braços de combinação de dose fixa e IV. Os dados de segurança de combinação de dose fixa em associação com quimioterapia foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de pertuzumabe em associação com trastuzumabe e quimioterapia, observado em outros ensaios clínicos, em pacientes com CM HER2 positivo, sem terem sido reportados dados de toxicidade novos ou inesperados.

Os principais dados de segurança obtidos foram os seguintes:

- Quase todos os pacientes tiveram pelo menos um evento adverso (99,6% IV vs. 100% combinação de dose fixa);
 - Os eventos adversos reportados mais frequentemente ($\geq 30\%$ em cada braço) incluíram (IV vs. combinação de dose fixa): alopecia (70,2% vs. 77%), náusea (60,3% vs. 58,9%), diarreia (55,2% vs. 58,5%), anemia (40,9% vs. 33,9%), e astenia (30,2% vs. 28,2%);
 - A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento HER2, foi semelhante entre os dois braços;
 - A incidência de eventos cardíacos primários foi baixa (nenhum paciente no braço IV e 2 pacientes [0,8%] no braço combinação de dose fixa):

- A incidência e gravidade dos eventos de diarreia foi comparável entre os dois braços de tratamento (55,2% IV vs. 58,5% combinação de dose fixa) e a maioria foram de baixo grau de gravidade;
- A incidência e gravidade de eventos de neutropenia/neutropenia febril/leucopenia foi comparável entre os dois braços de tratamento (52,8% IV vs. 48% combinação de dose fixa);
- De um modo geral, a incidência e gravidade da anafilaxia e hipersensibilidade foi baixa nos dois braços de tratamento (2% IV vs. 1,6% combinação de dose fixa) e maioritariamente de baixo grau de gravidade;

As reações relacionadas com administração dos fármacos nas primeiras 24h pós tratamento foram ligeiramente superiores no braço combinação de dose fixa vs. IV (13,5% IV vs. 17,3% combinação de dose fixa), sendo a maioria de baixo grau de gravidade.

PREFERÊNCIA DO PACIENTE PELA VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Estudo PhranceSCa⁽⁷⁹⁾

O objetivo primário do estudo foi avaliar a preferência do paciente pela via de administração da combinação de dose fixa de trastuzumabe e pertuzumabe, ou seja, SC ou IV. Os objetivos secundários do estudo incluíram avaliar a percepção do profissional de saúde quanto ao uso de tempo/recursos e comodidade e qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) do paciente, avaliando a segurança e tolerabilidade durante o período de tratamento cruzado e tratamento adjuvante, bem como avaliar a eficácia a longo prazo.

A grande maioria das pacientes preferiu a administração de combinação de dose fixa (85,0%; IC 95%: 78,5% a 90,2%) comparado com a administração IV (13,8%) e apenas duas pacientes não tiveram preferência (1,3%) (78). Os motivos mais relatados para essa preferência foram “requer menos tempo na clínica” e “sente-se mais confortável durante a administração”. A maioria dos pacientes (92,6%) indicou preferência “muito forte” ou “bastante forte” pela administração da combinação de dose fixa, em comparação com apenas 63,6% dos pacientes que preferiram a administração IV.

Os resultados de preferência do paciente foram apoiados pela satisfação do mesmo. A maioria das pacientes (88,1%) ficou “muito satisfeita” ou “satisfeita” com a administração da combinação de dose fixa, em comparação com 67,5% dos pacientes com a administração IV.

Quando questionados especificamente sobre sua experiência, os pacientes citaram com mais frequência a administração da combinação de dose fixa como sendo a via de administração menos restritiva e com mais tempo para outras atividades.

A escolha da administração SC durante o período de continuação do tratamento foi consistente com a preferência do paciente, com 86,9% dos pacientes optando por continuar o tratamento com pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC durante o período de continuação do tratamento.

Tabela 10. Estudo PHranceSCa: preferência do paciente

	Braço A P+H IV=> PH SC (N=80)	Braço B PH SC=> P+H IV (N=80)	Todos os pacientes (N=160)
Método preferido de administração, n (%)			
Número total de entrevistados	80	80	160
SC	70 (87,5)	66 (82,5)	136 (85,0)
IV	10 (12,5)	12 (15,0)	22 (13,8)
Sem preferência	0 (0)	2 (2,5)	2 (1,3)
Quão forte é essa preferência – SC ?, n (%)			
Número total de entrevistados	70	66	136
Muito forte	48 (68,6)	44 (66,7)	92 (67,6)
Bastante forte	17 (24,3)	17 (25,8)	34 (25,0)
Não muito forte	5 (7,1)	5 (7,6)	10 (7,4)
Principais motivos da preferência – SC, n (%)			
Número total de respostas	143	139	282
Sente-se menos emocionalmente angustiante	21 (14,7)	25 (18,0)	46 (16,3)
Requer menos tempo na clínica	60 (42,0)	59 (42,4)	119 (42,2)
Nível mais baixo de dor no local da injeção	14 (9,8)	18 (12,9)	32 (11,3)
Sente-se mais confortável durante a administração	41 (28,7)	32 (23,0)	73 (25,9)
Outra razão	7 (4,9)	5 (3,6)	12 (4,3)
Quão forte é essa preferência – IV?, n (%)			
Número total de entrevistados	10	12	22
Muito forte	4 (40,0)	8 (66,7)	12 (54,5)
Bastante forte	1 (10,0)	1 (8,3)	2 (9,1)
Não muito forte	5 (50,0)	3 (25,0)	8 (36,4)
Principais motivos da preferência – IV, n (%)			
Número total de respostas	17	25	42
Sente-se menos emocionalmente angustiante	3 (17,6)	4 (16,0)	7 (16,7)
Requer menos tempo na clínica	1 (5,9)	1 (4,0)	2 (4,8)
Nível mais baixo de dor no local da injeção	4 (23,5)	7 (28,0)	11 (26,2)
Sente-se mais confortável durante a administração	8 (47,1)	6 (24,0)	14 (33,3)
Outra razão	1 (5,9)	7 (28,0)	8 (19,0)

Abreviaturas: IV=intravenoso; P+H IV=Perjeta (pertuzumabe) + Herceptin (trastuzumabe) intravenoso; PH FDC SC=combinção de dose fixa de pertuzumabe e trastuzumabe para injeção subcutânea; SC=subcutâneo.

Todos os pacientes foram solicitados a preencher o questionário EORTC QLQ-C30 no dia 1 dos ciclos 1, 3 e 6 do período de transição do tratamento e no dia 1 do ciclo 15, ou dia 1 do último ciclo de tratamento, do tratamento de continuação.

DESFECHO DE PREFERÊNCIA DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE PELA VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Estudo PhranceSCa⁽⁷⁹⁾

Os profissionais de saúde na sala de preparação de medicamentos e na sala de tratamento foram solicitados a preencher um questionário em relação à sua percepção de uso de tempo/recursos e comodidade com a combinação de dose fixa e IV durante o período de transição do tratamento (ciclos 1 a 6). Os principais resultados são resumidos em seguida.

Os profissionais indicaram economia de tempo acentuada na preparação e administração e a necessidade de menor uso de recursos com a utilização da combinação de dose fixa SC. O tempo médio de preparação para administração da combinação SC foi de 5 minutos e o tempo médio de administração variou de 7 a 8 minutos em comparação com tempos médios de preparação IV de 15 a 20 minutos e tempos de administração de 60 a 150 minutos. O tempo total mediano que o paciente passou na sala de tratamento para a terapia SC variou de 33 a 50 minutos em comparação com 130 a 300 minutos para o terapia IV.

O tempo médio para preparar a administração IV variou entre 15 e 20 minutos comparativamente a 5 minutos para a administração SC.

A percepção de tempo pelos profissionais de saúde indicou que para 87,5%, a combinação de dose fixa foi mais rápida desde o início da preparação até a conclusão da administração. Da mesma forma, a percepção deles quanto ao uso de recursos indicou que, para 139/160 pacientes (86,9%), a combinação de dose fixa SC exigia menos uso de recursos para preparação e administração.

Para avaliar o manejo clínico e a eficiência clínica na sala de preparação de medicamentos, os profissionais de saúde responderam a 7 perguntas para as quais deveriam indicar o quanto concordavam ou discordavam:

- A maioria (79,4%) “concorda fortemente” ou “concorda” que a equipe teria maior disponibilidade para tarefas na farmácia se todas as infusões IV fossem trocadas por injeções de combinação de dose fixa SC.
- A maioria “concorda fortemente” ou “concorda” que os procedimentos administrativos em torno da combinação de dose fixa exigiriam menos tempo se todas as infusões IV fossem trocadas por injeções de combinação de dose fixa SC.
- A maioria (75,0%) “concorda fortemente” ou “concorda” que a formulação de combinação de dose fixa forneceria mais flexibilidade para a equipe da farmácia no gerenciamento de sua carga de trabalho se todas as infusões IV fossem alteradas para SC.
- A maioria (79,4%) “concorda fortemente” ou “concorda” que possíveis erros de dosagem e desperdícios (76,9%) seriam evitados devido à combinação de dose fixa estar pronta.
- O tempo médio gasto para administrar IV durante o período de transição do tratamento variou de 60 a 150 minutos. Houve economia de tempo para combinação de dose fixa com um tempo médio de administração que variou de 7 a 8 minutos. Da mesma forma, o tempo médio de permanência do paciente na sala de tratamento foi maior para o tratamento IV, que variou de 130 a 300 minutos, em comparação ao tratamento na combinação de dose fixa, que variou de 33 a 50 minutos.
- A maioria dos profissionais concorda que a administração de combinação de dose fixa era mais cômodo para o paciente (86,8%), era melhor para otimizar o atendimento ao paciente em seu local de tratamento (79,2%) e foi o preferido pelos pacientes (77,4%). No geral, 67,3% dos profissionais de saúde indicaram que sempre ofereceriam ou recomendariam a administração de combinação de dose fixa SC a seus pacientes no futuro (45).
- A maioria (62,9%) “concorda fortemente” ou “concorda” que a lista de espera para qualquer tratamento IV seria reduzida se todas as infusões fossem trocadas por injeções SC.

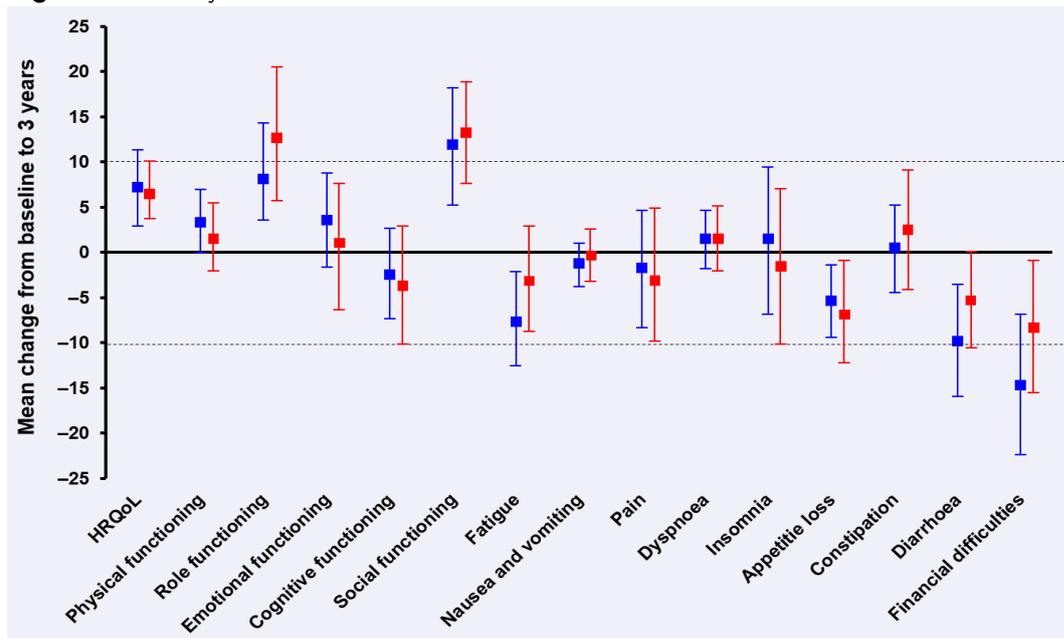
QUALIDADE DE VIDA

Estudo PhranceSCa: Análise Final (79)

Os autores do estudo PhranceSCa avaliaram a eficácia (sobrevida livre de doença invasiva [ISLDi]) e SG, segurança e qualidade de vida (EORTC QLQ-C30) de pertuzumabe e

trastuzumabe em combinação de dose fixa SC comparado à administração IV após três anos. Os resultados apresentados mostram que a maioria dos EAs, incluindo todos os EAs cardíacos (n = 2) e anafilaxia/hipersensibilidade (n = 2), foram graus 1/2. Não ocorreram EAs de grau 4/5. Houve seis eventos de SLDi (3,8%: SLDi de 3 anos 97,4%, IC 95% = 94,9 - 99,9) e duas mortes (1,3%: OS de 3 anos 98,7%, IC de 95% = 96,9 - 100,0). As alterações médias da linha de base no EORTC QLQ-C30 foram geralmente mínimas (Figura 8).

Figura 8. Alterações no EORTC QLQ-C30



No geral, pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC foi bem tolerada, apresentando segurança consistente com a de P+T IV (com exceção das reações no local de injeção) não tendo ocorrido anafilaxia/hipersensibilidade de grau ≥ 3 nem novos sinais de segurança no período de continuação do tratamento.

4.7. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A avaliação dos estudos realizada pela ferramenta RoB 2.0 resultou em um baixo risco para o estudo FeDeriCa e risco moderado para PhranceSCa, como mostrado na Figura 9. E a avaliação dos estudos realizada pelo GRADE, demonstrou uma alta qualidade em relação aos desfechos avaliados, como demonstrado pela tabela abaixo (75,76,78,79).

Figura 9. Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta RoB 2.0

Estudo	Grupo intervenção	Grupo controle	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral		
Tan 2021 FeDeriCa	Combinação de dose fixa de P + T SC	P + T IV	Resposta patológica completa	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
Tan 2021 FeDeriCa	Combinação de dose fixa de P + T SC	P + T IV	Evento adverso grave	+	+	+	+	+	+	+	Some concerns
Tan 2021 FeDeriCa	Combinação de dose fixa de P + T SC	P + T IV	Evento adverso não grave	+	+	+	+	+	+	+	High risk
O'Shaughnessy 2021 PHranceSCa	P + T IV - combinação P + T SC	Combinação P + T SC - P + T IV	Preferência do paciente	+	+	+	!	+	!	!	
O'Shaughnessy 2021 PHranceSCa	P + T IV - combinação P + T SC	Combinação P + T SC - P + T IV	Evento adverso grave	+	+	+	+	+	+	+	
O'Shaughnessy 2021 PHranceSCa	P + T IV - combinação P + T SC	Combinação P + T SC - P + T IV	Evento adverso não grave	+	+	+	+	+	+	+	

D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	!	+	!	!
+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+

D1	D2	D3	D4	D5	
Randomisation process	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	

Tabela 11. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE

Estudos incluídos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Efeito	Qualidade	Importância	Interpretação
Resposta patológica completa								
Tan 2021	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	P e T IV: 150/152 (59,5% IC 95% 53,2 a 65,6) Combinação de dose fixa: 148/248 (59,7% IC 95% 53,3 a 65,8)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO	A proporção de pacientes na população que atingiu a RPCt foi comparável entre os dois braços do estudo
Eventos adversos								
Tan 2021 O'Shaughnessy, 2021	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Tan 2021: P e T IV: 25 (10%) Combinação de dose fixa de P e T: 26 (10%) O'Shaughnessy, 2021: Braço A: P + T IV (3 ciclos) e combinação P + T SC (3 ciclos): 6/160 (3,8%) Braço B: combinação P + T SC (3 ciclos) e P + T IV (3 ciclos) 2/160 (1,3%)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO	Os eventos adversos são similares nos dois grupos

Legenda: P: Pertuzumabe; T: Trastuzumabe; D: Docetaxel; IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

Apesar dos dois estudos não apresentarem cegamento, somente um estudo apresentou algumas preocupações em relação ao domínio, isso se deve pela forma que eles foram mensurados. No estudo FeDeriCa, o desfecho avaliado não envolve julgamento, uma vez que a mensuração do desfecho é realizado por análises de bioequivalência não gerando, desta forma um impacto no estudo. No estudo PhranceSCa, por apresentar um desfecho que envolve a escolha dos participantes, a ausência do cegamento gera um impacto que pode influenciar a mensuração do desfecho.

4.8. EVIDÊNCIAS ADICIONAIS

Estudo complementar 1. “*The burden of the drug therapy administration route in treating HER2-positive breast cancer (for patients, healthcare professionals, and healthcare system): a systematic literature review*”⁽³⁰⁾

Realizamos uma RSL que teve como objetivos investigar a qualidade de vida de pacientes com CM HER2-positivo de acordo com a via de administração (SC ou IV) do medicamento para tratamento; investigar a via de administração preferencial (SC ou IV) entre pacientes e equipe de saúde (médicos, enfermeiros, psicólogos e outros) e investigar quais e quantos recursos de saúde são utilizados para cada via de administração (SC ou IV) do medicamento para o tratamento de pacientes com CM HER2-positivo.

Nossa revisão sistemática resultou em 1.524 estudos após a remoção das duplicatas. Após as exclusões, 25 estudos cumpriram nossos critérios e foram incluídos para as análises: 5 estudos para pacientes e preferências de equipe de saúde e 21 estudos para os resultados da utilização de recursos de saúde.

As preferências dos pacientes e dos profissionais de saúde foram avaliadas por meio de medidas diferentes, por exemplo, entrevistas semiestruturadas com perguntas abertas, entrevista validada do paciente específico do estudo, questionário de preferência validado (Questionário de preferência do paciente [PPQ]) e questionários de satisfação. Os resultados desta avaliação foram demonstrados na proporção de pacientes e profissionais de saúde que preferem cada via de administração. No geral, mais de 75% dos pacientes e profissionais de saúde preferiram a via de administração SC em vez da IV.

Os principais motivos demonstrados pelos estudos pelos quais os pacientes preferem a via de administração SC incluem economia de tempo e menos dor, desconforto e efeitos colaterais (80,81). Os profissionais de saúde concordaram que a via de administração SC economiza tempo, é mais conveniente e menos dolorosa para os pacientes, além de exigir menos recursos para o preparo.

Especificamente para o tempo dos profissionais de saúde, os estudos relataram que o tempo de administração IV pode ser de duas a 19 vezes maior que o tempo de administração SC (incluindo doses de ataque e manutenção), enquanto o tempo de preparo para IV pode ser três vezes maior que SC. Em relação ao tempo geral dos profissionais de saúde (incluindo tempo de administração e preparo), o tempo de administração IV pode ser de duas a seis vezes maior que o tempo de administração SC.

Em relação ao tempo gasto pelos pacientes para receber os medicamentos, os estudos relataram uma economia significativa de tempo com a via de administração SC. A administração endovenosa faz com que o paciente permaneça na unidade de atendimento de duas a 13 vezes mais tempo em relação à SC, o que também impacta em três vezes mais afastamentos do trabalho.

No geral, a via de administração SC economiza mais de 40% do tempo dos profissionais de saúde e dos pacientes em comparação com a IV.

Os custos relatados pelos estudos incluídos foram baseados em dados de tempo e movimento, nos quais o tempo para procedimentos específicos foi medido diretamente. Outros estudos relataram custos diretos, expressos pelo recurso utilizado, (por exemplo, medicamentos, insumos, pessoal de saúde, cateter, possível desperdício do medicamento, custos estruturais e reações adversas a medicamentos) e custo indiretos expresso pelo ônus que esse procedimento impõe aos pacientes e profissionais de saúde (por exemplo, custos sociais e perda de produtividade). Esses custos também foram extrapolados para um a cinco anos de tratamento.

Kashiura e colaboradores, demonstraram o impacto orçamentário da incorporação da via de administração SC no sistema de saúde privado brasileiro por um período de cinco anos e relataram uma economia significativa em comparação com a via de administração IV (economia

de custos de até US\$ 176.859.259,46 para HER2-positivo para CM inicial e até US\$ 6.307.656,20 para CM metastático HER2-positivo) (82). Hedayati, 2019 demonstrou que a administração SC pode economizar US\$ 650.710 em um ano, evitando a cirurgia para implantar cateteres (69% de economia de custos) e economizando tempo para preparação de medicamentos (28% de economia de custos) e consumíveis (3% de economia de custos) envolvidos no procedimento (83).

Em relação aos custos diretos com insumos, os estudos relataram que a via de administração IV custou duas a quatro vezes mais que a SC; os custos dos profissionais de saúde, que incluem o preparo e a administração do medicamento, são de uma a oito vezes maiores na via IV em relação à SC por ciclo e para ciclos completos (17 a 18 ciclos). Se extrapolarmos estes resultados para três anos de tratamento, os custos poderiam ser 12 vezes superiores com a via IV, os custos indiretos variam de uma a 25 vezes maiores quando se utiliza a via de administração IV; os custos estruturais também são maiores com a via de administração IV – que é nove vezes maior do que com a SC. Os custos totais e os custos de medicamentos e eventos adversos não diferiram ao comparar a via de administração IV à SC.

Os sistemas de aplicação subcutânea são projetados com tamanhos de agulha menores, o que pode diminuir a dor durante a administração. Tem-se mostrado eficazes, seguros, bem tolerados e geralmente preferidos por pacientes e profissionais de saúde porque consomem menos tempo, requerem menos esforço e tempo de ausência do trabalho de pacientes (reduzem a perda de produtividade e tempo de lazer) e minimizam o desconforto associado às infusões IV. A via de administração SC, resulta na redução dos custos de saúde relacionados com a administração de medicamentos e a utilização de recursos e é uma poupança de custos efetiva mesmo a nível social (81).

Estudo complementar 2. “Revisão sistemática dos custos de uso de tempo e recursos da administração subcutânea vs. intravenosa de produtos biológicos oncológicos em ambiente hospitalar” (84)

O objetivo da RSL foi identificar evidências relacionadas ao uso de recursos e diferenças de custo resultantes entre a administração SC e IV de biológicos oncológicos em um ambiente hospitalar. Os custos da administração IV vs. SC de trastuzumabe foram coletados

de 24 publicações com nível de detalhamento suficiente para mostrar como os custos foram definidos (20).

Foi realizada uma RSL focada em ensaios clínicos e estudos observacionais, utilizando PubMed (MEDLINE), Biblioteca Cochrane, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) com base na declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA).

A RSL incluiu 5 ensaios clínico randomizados na análise dos achados: PrefHer (NCT01401166), GAIN-2 (NCT01690702), PHranceSCa Trial (NCT03674112), MetaspHer (NCT01810393) e ChangHER (NCT01875367) (54,85-88). Como tendência observada, os estudos relataram que pacientes e PS preferem a via de administração SC à- via IV.

Os principais motivos apontados pelos estudos para justificar a preferência pela a via de administração SC incluem economia de tempo, menos dor, desconforto e efeitos colaterais (85,87), promovendo benefício no volume de trabalho da equipe, reduzindo desperdício, possibilitando menores tempos de infusão e observação nas doses de ataque e de manutenção, gerando redução significativa do tempo de cadeira. Os PS concordaram que a via de administração SC economiza tempo de preparação e administração exigindo menos recursos para o preparo (88).

Figura 10. Proporção de pacientes de acordo com a preferência por cada via de administração

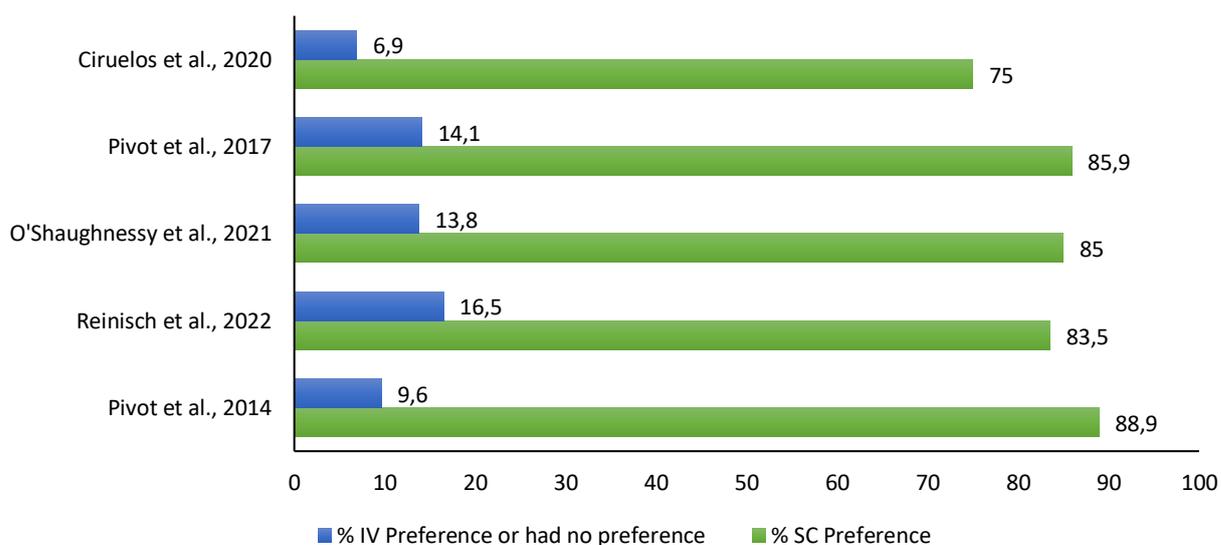
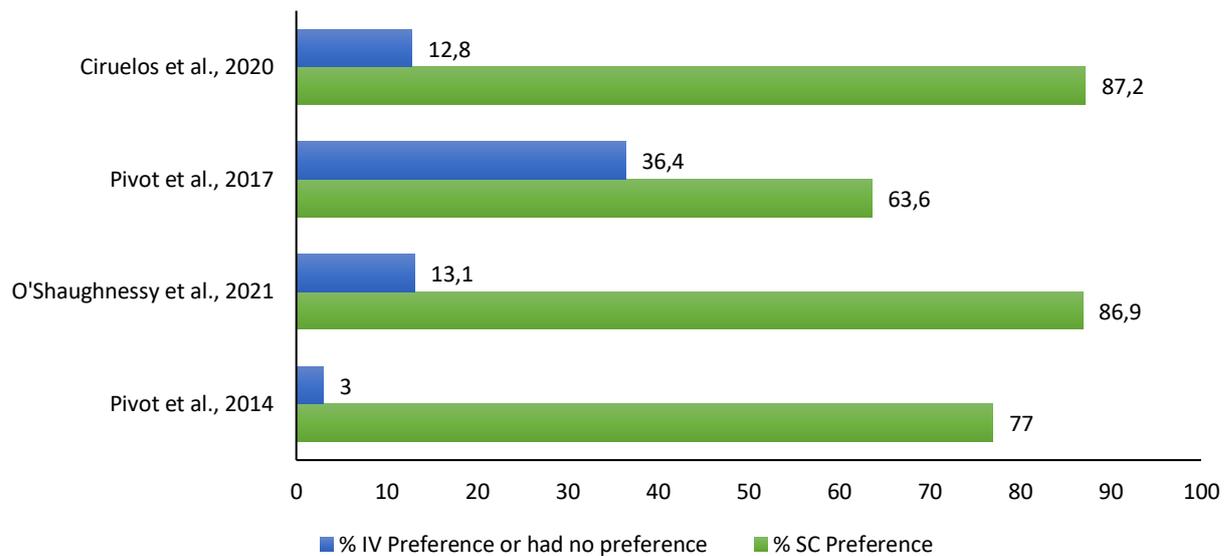


Figura 11. Proporção de profissionais de saúde de acordo com a preferência por cada via de administração



É possível demonstrar que há uma tendência a favor da administração SC em todas as publicações. A via de administração SC demonstrou oferecer benefícios tanto para os pacientes quanto para os profissionais de saúde. Esses dados devem fornecer evidências de suporte para uma mudança na prática em relação à administração da terapia anti-HER2, independentemente do cenário de doença - inicial ou metastático.

Estudo complementar 3. Evidência de mundo real no Brasil: “Breast cancer assistance journey from the perspective of the Public Healthcare Service of Rio Grande do Sul”(89)

Foi realizada uma pesquisa no período de março a maio de 2023, envolvendo 17 serviços públicos de saúde oncológica (Cacons e Unacons) do Rio Grande do Sul (RS). Um questionário foi aplicado a profissionais de saúde, incluindo enfermeiros, farmacêuticos e médicos. O questionário era composto por 54 questões que abordavam temas como diagnóstico, triagem, tratamento, mobilidade, financiamento, repasse de recursos e envolvimento da equipe multidisciplinar. Os dados foram analisados descritivamente para identificar as respostas dos participantes para cada categoria.

As pacientes com CM chegam ao serviço de tratamento com exames de rastreamento da doença (88,2%). O tempo médio para realizar todos os procedimentos até o paciente iniciar

o tratamento leva em torno de 90 a 250 dias.

Os pacientes enfrentam vários desafios, incluindo longas internações hospitalares, viagens frequentes e de longa distância (16 a 40 km e mais de 70 km) para centros de tratamento, efeitos colaterais ao tratamento e despesas de transporte, levando à interrupção do tratamento. O tratamento é a etapa mais demorada da jornada desses pacientes, observa-se claramente que a administração subcutânea consome menos tempo de administração em comparação com a intravenosa (30 min a 1 hora vs. 2 horas a mais de 4 horas).

A qualidade de vida dos pacientes é afetada por limitações físicas, problemas de mobilidade, atraso no diagnóstico (média de 90 dias) e acesso limitado aos cuidados de saúde. As equipes de saúde relataram dificuldades com diretrizes desatualizadas, falta de instalações para o tratamento IV e duração prolongada das administrações. As instituições enfrentam barreiras, incluindo escassez de medicamentos, disparidades de diretrizes e desafios logísticos. Finalmente, a administração subcutânea consome menos tempo de administração em comparação com a intravenosa (30 min a 1 hora vs. até 2 horas).

Este estudo demonstrou as dificuldades enfrentadas pelas pacientes com CM no sistema público de saúde. Desde longos tempos de espera para testes de triagem e diagnóstico até restrições de recursos que levam a tratamentos atrasados, esses desafios geralmente afetam a qualidade geral dos cuidados e as experiências dos pacientes.

As disparidades no acesso aos cuidados com base na localização geográfica, fatores socioeconômicos e antecedentes raciais/étnicos exacerbam as dificuldades, tornando crucial abordar as questões de equidade dentro do sistema.

Estudos adicionais

Vários estudos demonstraram que a administração de trastuzumabe por via SC, no tratamento do CM, está associada a tempos de cadeira e tempos requeridos pelos profissionais de saúde substancialmente menores vs. a administração por via IV (62-66).

No estudo de tempo e movimento - Time and motion (90) - multicêntrico, randomizado, de Fase IIIb, denominado PHaTIMa - realizado em 10 centros em toda a Espanha envolvendo 34 pacientes adultos com CM precoce HER2-positivo - observadores treinados mediram o tempo

consumido nas várias atividades realizadas para administração da terapia de duplo bloqueio com pertuzumabe e trastuzumabe: por 3 ciclos (4º a 6º ciclos) com P+T IV (Grupo A) ou com P IV+T SC (Grupo B) e nos 3 ciclos subsequentes (5º a 7º ciclos) com pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea, P+T SC. Os objetivos primários foram avaliar o tempo despendido pelo paciente e profissionais de saúde e o uso de recursos com cada tipo de terapia.

Por ciclo, P+T SC economizou 71% e 63% do tempo de pacientes na sala de tratamento (-119 e -87 min, ambos $p < 0,0001$) e 75% e 69% na cadeira (-121 e -90 min, ambos $p < 0,0001$) em comparação com P+T IV e P-IV+T SC, respectivamente. O tempo de profissional de saúde ativo foi reduzido em 49% e 48% (-22,9 e -23,0 min, ambos $p < 0,0001$), incluindo preparação (-6,05 min $p < 0,0001$ e -2,05 min $p = 0,1112$) e administração (-16,9 min $p = 0,0006$ e -20,8 min $p < 0,0001$). Os tempos ativos foram reduzidos tanto para farmacêuticos (-2,10 min $p = 0,0185$ e -1,46 min $p = 0,0488$) quanto para enfermeiros (-18,3 min $p = 0,0004$ e -20,0 min $p < 0,0001$). P+T SC reduziu o uso de consumíveis e evitou o desperdício de medicamentos (90).

4.9. DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Os estudos avaliados na RSL demonstram que pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC, PHESGO®, com quimioterapia tem a mesma eficácia e segurança de trastuzumabe e pertuzumabe nas formulações IV, com quimioterapia, no tratamento de pacientes com CMM HER2-positivo (78,79).

O estudo FeDeriCa demonstrou que a maioria dos pacientes (85%) preferiu utilizar a combinação SC a IV e que 87% dos pacientes escolheram utilizar a combinação SC ao longo dos 18 ciclos depois de experimentarem as duas formulações (78).

Além disso, em dois programas de atendimento oncológico em domicílio, um nos EUA e outro no Reino Unido foi relatado uma diminuição no número de pacientes hospitalizados e visitas hospitalares, e um aumento na qualidade de vida dos pacientes, maior adesão ao tratamento, capacitação do paciente e economia financeira (91-93).

O estudo PhranceSCa relata que um dos maiores motivos de preferência de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC pelos pacientes foi a redução do

tempo em centros hospitalares e o conforto ao receberem o tratamento, sendo notado uma economia substancial de tempo entres a utilização dos dois medicamentos (79).

A economia de tempo, foi relatada na preparação e na administração do medicamento, levando o paciente a passar menos tempo na sala de tratamento e gerando uma economia de recursos ao centro de saúde (79).

Além do ganho de tempo para pacientes, estes dispensam a ida a uma sala de infusão, a realização de um acesso venoso central para receber o medicamento, potenciando redução do risco de morbilidade (79).

5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA: CUSTO MINIMIZAÇÃO

Tendo em conta a bioequivalência demonstrada, o estudo de avaliação econômica escolhido foi a análise de custo minimização (ACM) na perspectiva do SUS. O guideline CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) e as Diretrizes do Ministério da Saúde (MS) para estudos de Avaliação Econômica foram utilizados para realizar esta avaliação (94,95).

5.1. CARACTERÍSTICAS DA ANÁLISE ECONÔMICA

POPULAÇÃO

A população foi definida de acordo com a indicação pleiteada, para o tratamento de pacientes com CM HER2-positivo metastático em primeira linha

INTERVENÇÃO

Pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC, PHESGO®, conforme posologia em bula (68), apresentada na tabela abaixo.

Tabela 12. Posologia de PHESGO®

Dose	Concentração	Modo de Administração
Ataque	1.200 mg de pertuzumabe, 600 mg de trastuzumabe e 30.000 unidades de hialuronidase em 15 mL (1.200 mg, 600 mg e 30.000 unidades/15 mL)	Administrar por via subcutânea durante aproximadamente 8 minutos
Manutenção	600 mg de pertuzumabe, 600 mg de trastuzumabe e 20.000 unidades de hialuronidase em 10 mL (600 mg, 600 mg e 20.000 unidades/10 mL)	Administrar por via subcutânea durante aproximadamente 5 minutos a cada 3 semanas

O tratamento da doença metastática com PHESGO® é realizado a cada 3 semanas, até a progressão da doença ou toxicidade não manejável do medicamento.

COMPARADOR

O comparador escolhido foi a terapêutica padrão atual no SUS para tratamento em primeira linha do CMM HER2-positivo: o duplo bloqueio da via HER-2 nas formulações intravenosas - pertuzumabe IV e trastuzumabe IV.

A dose inicial (ataque) recomendada de pertuzumabe é de 840 mg administrada em infusão intravenosa durante 60 minutos (seguidos de 60 minutos de observação) e de

trastuzumabe de 8 mg/kg de peso corporal durante 90 minutos (seguidos de 60 minutos de observação). Seguem-se as doses de manutenção, a cada 3 semanas, com pertuzumabe na dose de 420 mg administrado em infusão intravenosa durante 30 minutos (seguidos de 30 minutos de observação) e trastuzumabe na dose de 6 mg/kg de peso corporal (seguidos de 30 minutos de observação).

HORIZONTE TEMPORAL

A análise considera um horizonte temporal de 1 ano (12 meses) correspondente a 18 ciclos de tratamento.

PERSPECTIVA

A análise foi desenvolvida na perspectiva do SUS.

TAXA DE DESCONTO

Como os custos por curso de terapia são incorridos em um ano, nenhum desconto é aplicado

MÉTODO DE MODELAGEM

Trata-se de um estudo farmacoeconômico de AMC dos medicamentos equivalentes terapêuticos (P+T SC vs. P+T) conforme demonstrado na análise das evidências científicas.

ESTIMATIVA DE CUSTOS

A ACM considera apenas custos diretos médicos de cada tratamento (custo dos fármacos e custos de administração). Os elementos destes custos foram identificados com base na literatura científica e bases de preços públicas referentes ao custo de tratamento medicamentoso, acompanhamento e procedimentos de infusão.

CUSTO DE MEDICAMENTOS

Os preços de pertuzumabe (Perjeta®) e trastuzumabe biossimilar intravenoso foram retirados do Banco de Preços em Saúde, apresentado abaixo na Tabela 13 e Tabela 14 (96).

Tabela 13. Preço do pertuzumabe (Perjeta®) conforme contrato vigente entre o MS e a Roche (97)

Perjeta®	Preço de aquisição Contrato 113/2022 de 5.06.2022
Frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL)	R\$ 5629,27

O preço do trastuzumabe 150mg foi obtido conforme contratos entre a Celltrion (98) e Moderna (98) feitos através de pregão eletrônico nº 56/2023. Ademais, foi considerada uma cota no percentual de 25% do quantitativo total de trastuzumabe para Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) de trastuzumabe (98), estima-se que este é o percentual da tecnologia nos centros. Deste modo, foi calculado o preço ponderado do trastuzumabe 150 mg conforme descrito na Tabela 14 abaixo.

Tabela 14. Cálculo do preço* do trastuzumabe 150 mg

	Preço Unitário (R\$)	Percentual de compra	Preço ponderado
Contrato Celltrion+Moderna Vigência: 29/06/23 a 29/06/2024	R\$ 426,09	75%	R\$ 319,57
PDP- Fiocuz/MoH - Termo de Execução 56/22 Vigência: 08/12/22 à 08/12/23	R\$ 975,69	25%	R\$ 243,92
Total		100%	R\$ 563,49

*Estimativa de preço ponderado praticado, de acordo com preços constantes nos contratos de licitação vigentes.

Os custos dos medicamentos incluem as doses de ataque e manutenção de acordo com a posologia aprovada. Para estimar o custo médio por dose de trastuzumabe IV, foram necessários dados de peso corporal do paciente. Para o efeito, foi considerado o peso médio da população feminina brasileira - 65 kg - de acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (99).

Tabela 15. Custo de pertuzumabe IV (Perjeta®) e trastuzumabe IV nas doses de ataque, manutenção e tratamento durante um ano

	Apresentação	Posologia	Dose	Nº frascos necessários	Custo / ciclo
Dose de ataque (ciclo1)					
Pertuzumabe IV	420 mg	840 mg	840 mg	2	R\$ 11.258
Trastuzumabe IV	150 mg	8 mg/kg	520 mg	4	R\$ 2.253
Custo ataque - total				6	R\$ 13.512

Dose de manutenção (ciclos subsequentes)					
Pertuzumabe IV	420 mg	420 mg	420 mg	1	R\$ 5.629
Trastuzumabe IV	150 mg	6 mg/kg	390 mg	3	R\$ 1.690
Custo manutenção por ciclo					R\$ 7.320
Custo manutenção (17 ciclos) - total				68	R\$ 12.5378
Total anual (18 ciclos)				74	R\$ 124.436

O custo da administração de pertuzumabe e trastuzumabe na combinação em dose fixa SC, PHESGO® considerando o preço proposto pela Roche é apresentado de seguida.

Tabela 16. Preço de PHESGO® - pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC

Apresentação	Preço Fábrica *	Preço Máximo de Venda ao Governo*	Preço Proposto Para A Incorporação**
PHESGO® 1200 Mg + 600 Mg / 15 ML	R\$ 48.420,95	R\$ 21.682,23	R\$ 13.586,45 R
PHESGO® 600 Mg + 600 Mg / 10 ML	R\$ 31.993,52	R\$ 32.815,23	R\$7.375,20

* Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) aprovado pela CMED (ICMS 18%) lista de preços de 13/09/2023

**Preço proposto por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Tabela 17. Custo de PHESGO®, pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC, nas doses de ataque, manutenção e tratamento durante um ano

	Apresentação	Posologia / Dose	Nº frascos necessários	Custo / ciclo
Dose de ataque (ciclo1)				
Pertuzumabe + trastuzumabe SC	1200 mg + 600 mg	1200 mg + 600 mg	1	R\$ 13.320
Dose de manutenção (ciclos subsequentes)				
Pertuzumabe + trastuzumabe SC	600 mg + 600 mg	600 mg + 600 mg	1	R\$ 7.325
Custo manutenção (17 ciclos) - total			17	R\$ 124.525
Total anual (18 ciclos)				R\$ 137.845

CUSTO DE ADMINISTRAÇÃO

Tendo em conta que na presente avaliação as formulações em análise implicam tempos de administração e observação das doses de ataque e manutenção consideravelmente

diferentes - as formulações IV (P IV + T IV) implicando, no total, entre 2-4,5h comparativamente à formulação SC (P+T SC, PHESGO®) que implica, no total, apenas 20-38 minutos - com vista ao apuramento do custo mais próximo do real, procedeu-se a uma análise simplificada de microcusteio. Assim, foram considerados dois cenários no cálculo dos custos de administração:

1) Microcusteio - cenário base

Nesse cenário, é considerado o custo de administração apurado no âmbito de uma análise de microcusteio interna para estimar o custo real de uma administração intravenosa e de uma administração subcutânea em um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Cacon) ou em uma Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Unacon).

2) Carboximaltose férrica - cenário alternativo

Nesse cenário, é considerado o custo de administração recentemente considerado pela Conitec na valoração do custo de infusão da carboximaltose férrica (vide relatório preliminar de “Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com Anemia por Deficiência de Ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro”) (46).

• **CUSTO DE ADMINISTRAÇÃO CONSIDERANDO A ANÁLISE DE MICROCUSTEIO SIMPLIFICADA - CENÁRIO BASE**

Foi realizado um microcusteio para determinar o custo médio de administração do tratamento de pacientes com CM HER2-positivo com terapia de duplo bloqueio IV (pertuzumabe IV e trastuzumabe IV) comparativamente à administração em dose fixa SC (P+T SC, PHESGO®). O cálculo do microcusteio baseou-se nos pressupostos de uma análise realizada para o sistema privado no cenário metastático do CM HER2-positivo (57) e adaptado para o cenário metastático no SUS.

Para o cálculo do microcusteio foram incluídos, para as formulações intravenosas (IV) e subcutânea (SC), os custos com medicamentos, administração e observação após o término do tratamento e remuneração do profissional de enfermagem. Os custos dos medicamentos foram considerados conforme o BPS (96) e a proposta de preço Roche para PHESGO®, os custos dos consumíveis foram retirados a partir da tabela SIGTAP (100) e o custo do enfermeiro

atualizado considerando as fontes de registros de salários de profissionais e cargos do novo piso salarial da enfermagem (101). Os tempos de administração dos medicamentos foram considerados conforme bula (58,59,68) e o tempo dos procedimentos necessários foram considerados conforme os pressupostos previamente obtidos na instituição privada (57).

De acordo com a pesquisa (57), cerca de 90% das pacientes que usam trastuzumabe IV ou pertuzumabe IV, no cenário metastático da doença, passam por implante de cateter, necessitando, para tal, da realização dos respectivos exames de risco cirúrgico prévios à cirurgia. O custo unitário dos exames para o risco cirúrgico e do procedimento de implante de cateter foram consultados na tabela SIGTAP (100).

O valor de salário de um enfermeiro foi calculado com base no novo piso de enfermagem de R\$ 4.750,00 (101). Considerando uma carga horária de 40 horas semanais (9.600 minutos), o custo por minuto do enfermeiro é de R\$0,495. O tempo de infusão (administração e observação) de cada medicamento (58,59) foi utilizado para o cálculo do tempo total gasto com a população elegível em cada cenário, conforme Tabela 18.

Considerando apenas os custos de consumíveis, ou seja, de implante de cateter e do procedimento de implementação, o custo total seria de R\$ 462,28 (Tabela 18).

Tabela 18. Custos consumíveis para implantação de cateter para administração intravenosa

Implante de cateter	Valor	Fonte
Risco cirúrgico		
Consulta com cardiologista	R\$ 10,00	SIGTAP (100)
Creatinina sérica	R\$ 1,85	SIGTAP (100)
Tempo de protrombina	R\$ 2,73	SIGTAP (100)
Tromboplastina parcial ativada	R\$ 5,77	SIGTAP (100)
Raio-X	R\$ 6,88	SIGTAP (100)
Eletrocardiograma	R\$ 5,15	SIGTAP (100)
Hemograma completo	R\$ 4,11	SIGTAP (100)
Total	R\$ 36,49	
Procedimento		
Implante de cateter venoso central por punção, para NPP, QT, Hemodepuração ou para infusão de soros/drogas	R\$ 85,00	APAC: 03.09.06.003-6 - instalação de cateter mono lumen por punção (100)
Cateter port-a-cath	R\$ 428,64	APAC: 04.06.02.007-8 - implantação de cateter de longa permanência semi ou totalmente implantável (procedimento principal) (100)

Proporção de pacientes que implanta cateter	90%	
Total proporcional	R\$ 495,12	

O tempo de infusão e observação de cada medicamento consultado em bula foi utilizado para o cálculo do tempo total gasto com a administração com cada alternativa, conforme apresentado anteriormente na Figura 4

O cálculo do custo com tempo de observação é baseado no tempo recomendado em bula e validado pelos especialistas e no custo do honorário de enfermagem.

Foram estimados os custos de administração implicados na realização de um ano de tratamento (18 ciclos) com pertuzumabe IV e trastuzumabe IV e com pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC, PHESGO® - Tabela 19.

Tabela 19. Estimativa do custo de administração de pertuzumabe IV e trastuzumabe IV e de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC para realização de um ano de tratamento (18 ciclos)

Regime	Administração e Observação			Implante cateter	Total
	Tempo		Custo	Custo	Custo
	Minutos	Horas	R\$	R\$	R\$
T + P IV					
Infusão/administração	1.170	19,50	579,15	495,12	1.638,57
Observação	1.140	19,00	564,30		
Total	2.310	38,50	1.143,45		
T + P SC					
Infusão/administração	93	1,55	46,04	NA	187,11
Observação	285	4,75	141,08		
Total	378	6,30	187,11		
Diferença SC vs. IV	1.932	32,20	956,34		1.451,46

Tendo em conta o tempo e os consumíveis necessários para a administração de cada medicamento, o respetivo custo dos profissionais envolvidos, o custo de administração e observação durante um ano terapia de duplo bloqueio com pertuzumabe e trastuzumabe administrada por via intravenosa tem um custo total de R\$ 1.638,09 e por via subcutânea é de apenas R\$ 187,03 .

Tabela 20. Custos de administração e observação de pertuzumabe IV e trastuzumabe IV e de pertuzumabe e trastuzumabe SC (PHESGO®) nas doses de ataque, manutenção e para realização de um ano de tratamento (18 ciclos)

Regime	Custo por ciclo	Custo médio por ciclo
Custo por Ataque		

Trastuzumabe IV + Pertuzumabe IV	R\$ 133,65	
Pertuzumabe + Trastuzumabe SC	R\$ 18,81	
Diferença SC vs. IV	- R\$ 114,84	
Custo por Manutenção		
Trastuzumabe IV + Pertuzumabe IV	R\$ 59,40	
Pertuzumabe + Trastuzumabe SC	R\$ 9,90	
Diferença SC vs. IV	- R\$ 49,50	
Custo de Administração – Tratamento durante 1 ano (18 ciclos)	Custo por 18 ciclos	
Trastuzumabe IV + Pertuzumabe IV (18 ciclos)	R\$ 1.638,57	R\$ 91,03
Pertuzumabe + Trastuzumabe SC (18 ciclos)	R\$ 187,11	R\$ 10,40
Diferença SC vs. IV	- R\$ 1.451,46	- R\$ 80,64

Entendemos que, mesmo considerando jornada em centro de tratamento privado (57), o preparo e administração das alternativas terapêuticas se mantém consistente nos diferentes perfis de instituições, sendo assim aplicável também para o SUS. Toda valoração do cenário foi feita com base em custos públicos.

• CUSTO DE ADMINISTRAÇÃO IV CONSIDERADO PELA CONITEC PARA A CARBOXIMALTOSE FÉRRICA - CENÁRIO ALTERNATIVO

Na apreciação recente, efetuada pelos membros presentes na 113ª Reunião Ordinária em 6 de outubro de 2022 no âmbito da avaliação da “Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com Anemia por Deficiência de Ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro” (46), o valor da tabela SIGTAP foi considerado como não refletindo o gasto real por infusão na prática dos centros de infusão, sendo necessária outra abordagem para estimar o custo de infusão que reflita o custo da prática real. Como alternativa de valoração da infusão, na avaliação anteriormente referida, a melhor opção encontrada, com concordância dos revisores da Secretaria-Executiva da Conitec, foi a adoção do custo estimado no estudo de Vicente e colaboradores. (2015) na perspectiva da saúde suplementar brasileira, o valor calculado para a infusão nessa perspectiva foi de R\$ 158,24 por infusão (102).

De realçar que este valor se refere à valoração de uma infusão lenta, por 30 minutos, pelo que é esperado que esteja francamente subvalorizado para infusões mais prolongadas como as das doses de ataque de pertuzumabe IV e de trastuzumabe IV (60 e 90 minutos, respetivamente).

Tabela 21. Custo de administração de P IV +T IV e de P+T SC por ciclo e por tratamento durante um ano (18 ciclos) – cenário alternativo

Regime	Custo por Ciclo	Custo anual (18 ciclos)
Trastuzumabe IV + Pertuzumabe IV	R\$ 316,48	R\$ 5.696,64
Pertuzumabe + Trastuzumabe SC – PHESGO®	R\$ 158,24	R\$ 2.848,32
Diferença	- R\$ 158,24	- R\$ 2.848,32

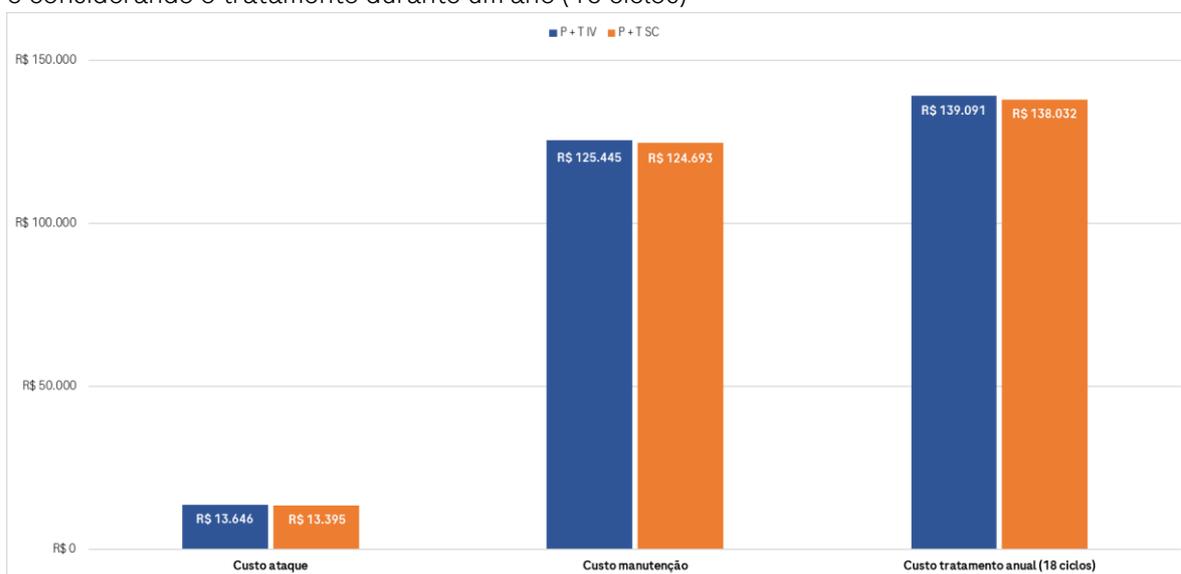
RESULTADOS

Em seguida, são apresentados os custos médicos diretos totais(ou seja, os custos de tratamento incluindo os custos de fármacos, administração e observação) apurados para cada uma das alternativas: P IV + T IV e P+T SC, PHESGO®.

Tabela 22. Custos de tratamento de terapias P IV+T IV e P+T SC (PHESGO®) nas doses de ataque, manutenção e considerando o tratamento durante um ano (18 ciclos)

Regime	Custo ataque	Custo manutenção	Custo tratamento anual (18 ciclos)
Trastuzumabe IV + Pertuzumabe IV	R\$ 13.646	R\$ 125.445	R\$ 139.091
Pertuzumabe + Trastuzumabe SC – PHESGO®	R\$ 13.395	R\$ 124.693	R\$ 138.032
Diferença SC vs. IV	- R\$ 307	- R\$ 752	- R\$ 1.059

Figura 12. Custos das terapias P IV+T IV e P+T SC (PHESGO®) nas doses de ataque, manutenção e considerando o tratamento durante um ano (18 ciclos)



ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

A incerteza nos parâmetros do modelo econômico foram exploradas por meio da análise de sensibilidade determinística. Para o efeito, variamos o custo de administração considerado - cenário alternativo - e avaliamos a sua influência nos resultados.

Tabela 23. Custos do tratamento com P IV+T IV e P+T SC (PHESGO®) nas doses de ataque, manutenção e no tratamento durante um ano (18 ciclos) considerando os custos de administração no cenário alternativo

Terapias	Custo ataque	Custo manutenção	Custo tratamento anual (18 ciclos)
Microcusteio - cenário base			
Pertuzumabe IV+ trastuzumabe IV	R\$13.646,15	R\$125.445,34	R\$139.091,49
Pertuzumabe + trastuzumabe SC - PHESGO®	R\$13.338,81	R\$124.693,30	R\$138.032,11
<i>Diferença IV vs. SC</i>	-R\$307,34	-R\$752,04	-R\$1.059,38
Carboximaltose			
Pertuzumabe IV+ trastuzumabe IV	R\$13.828,98	R\$143.328,20	R\$157.157,18
Pertuzumabe + trastuzumabe SC - PHESGO®	R\$13.478,24	R\$127.215,08	R\$140.693,32
<i>Diferença IV vs. SC</i>	-R\$350,74	-R\$16.113,12	-R\$16.463,86

Considerando o cenário alternativo, a diferença dos custos de tratamento mantém-se, ou é ainda mais favorável para a alternativa SC vs. IV.

6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário estima as consequências financeiras da incorporação de uma nova tecnologia em um contexto de saúde específico. Neste estudo, a análise comparou os cenários com e sem a incorporação de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC, PHESGO®.

6.1. METODOLOGIA

Estudo de impacto orçamentário, seguindo as Diretrizes do MS para estudos deste tipo (53).

6.2. PERSPECTIVA

O comparador do estudo é o tratamento padrão no SUS: trastuzumabe e pertuzumabe nas formulações para administração IV (P IV +T IV)

6.3. TECNOLOGIA AVALIADA

A tecnologia em avaliação - pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC (P+T SC, PHESGO®) na mesma indicação terapêutica e posologia do comparador.

6.4. HORIZONTE TEMPORAL

O modelo considerou um período de 5 anos (de 2024 a 2028)

6.5. POPULAÇÃO ALVO

Atualmente no SUS, o trastuzumabe em associação com pertuzumabe está disponível para o tratamento de primeira linha de pacientes com CMM HER2-positivo. Deste modo, foi esta população considerada nesta análise.

De acordo com os dados disponíveis no SUS (dados DataSUS de junho 2023), durante o ano de 2023 é esperado que 11.984 pacientes com CMM HER2-positivo sejam ser tratados em primeira linha com terapia de duplo bloqueio anti-Her2 positivo (pertuzumabe e trastuzumabe) no SUS ainda em 2013 (37). Tendo em conta a evolução observada desde o início da utilização da terapia de duplo-bloqueio anti-HER2-positivo no tratamento de 1ª linha do CMM HER2-positivo no SUS, na referida população e indicação terapêutica, e assumindo uma projeção logarítmica, podemos estimar um crescimento de cerca de 15% do número de pacientes que necessitarão deste tratamento nos próximos 5 anos no SUS, Tabela 24.

Tabela 24. Projeção do número de pacientes com CMM HER2-positivo que recorrerão ao SUS para efectuar terapia com duplo bloqueio nos próximos 5 anos (2024-2028) - com base nos dados DATASUS atualizados a junho 2023

Ano	Pacientes CMM que irão realizar terapia de duplo bloqueio anti-HER2 1L no SUS
2024	12.145
2025	12.798
2026	13.274
2027	13.649
2028	13.958

6.6. ESTIMATIVA DOS CUSTOS

Os preços de pertuzumabe, Perjeta® e de trastuzumabe biossimilar intravenoso foram retirados do Banco de Preços em Saúde (49). O preço de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC, PHESGO® foi proposto pela Roche.

Os custos dos medicamentos incluem as doses de ataque e de manutenção. As doses são administradas a cada 21 dias, em ambos os regimes de tratamento. Para estimar o custo médio por dose de trastuzumabe IV, foram necessários dados de peso corporal do paciente. O peso médio corporal usado para o cálculo do trastuzumabe dos pacientes foi de 65 kg. Todas as suposições usadas para estimar o custo médio dos medicamentos por paciente, bem como gestão da doença e administração encontram-se nas seções “CUSTO DE MEDICAMENTOS” e “CUSTO DE ADMINISTRAÇÃO” deste dossiê.

Para custo de administração intravenosa foram considerados dois cenários: considerando 1) microcusteio com estimativa do custo real de uma administração intravenosa em um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Cacon) ou em uma Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Unacon) (46) como cenário base; 2) custo de administração IV considerado pela Conitec para a carboximaltose férrica – cenário alternativo (46).

6.7. MARKET SHARE

Em seguida, apresentamos a estimativa de adoção de P+T SC, em substituição de P+T IV, no SUS no período de 2024 a 2028 de acordo com projeção Roche para introdução de mercado.

Tabela 25. Market share

Terapia	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário Atual					
Combinação de dose fixa	0%	0%	0%	0%	0%
Trastuzumabe + pertuzumabe + quimio	100%	100%	100%	100%	100%
-Cenário Proposto					
Trastuzumabe + pertuzumabe + quimio	60%	30%	10%	10%	10%
Combinação de dose fixa	40%	70%	90%	90%	90%

6.8. TAXA DE DESCONTO

De acordo com a recomendação da Diretriz de Análise de Impacto Orçamentário do MS não é necessário aplicar taxa de desconto neste tipo de análise (53).

6.9. ANÁLISE DE DADOS

Foi estimado o impacto orçamentário incremental. Esta última é calculado a partir da diferença dos custos dos cenários avaliados, conforme apresentado na fórmula abaixo:

$$\text{Impacto Orçamentário Incremental} = C_1 - C_2$$

Onde:

C1 = custo da incorporação de pertuzumabe e trastuzumabe na combinação em dose fixa SC

C2 = custo do tratamento atual de pertuzumabe e trastuzumabe IV

O resultado foi expresso em reais brasileiros (R\$).

6.10. RESULTADOS

No cenário base, ou seja, considerando o custo de administração da análise de microcusteio simplificada, obtemos os resultados apresentados em seguida na Tabela 26.

Ressalta-se aqui que a incorporação de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC no SUS, para além do benefício de conforto e economia do tempo de ocupação dos serviços, de profissionais de saúde e redução de insumos, não acarretará custos adicionais ao SUS podendo inclusive gerar redução de custos - estimativa de redução de impacto orçamentário acumulado em 5 anos de R\$ 53.614.755.

Tabela 26. Análise de Impacto orçamentário - microcusteio

Impacto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário atual	R\$ 1.689.266.161	R\$ 1.780.092.905	R\$ 1.846.300.455	R\$ 1.898.459.764	R\$ 1.941.439.035	R\$ 9.155.558.319
Cenário proposto	R\$ 1.684.119.687	R\$ 1.770.602.332	R\$ 1.833.644.451	R\$ 1.885.446.219	R\$ 1.928.130.876	R\$ 9.101.943.565
Diferença	-R\$ 5.146.474	-R\$ 9.490.573	-R\$ 12.656.004	-R\$ 13.013.545	-R\$ 13.308.159	-R\$ 53.614.755

Se considerarmos o custo de administração IV considerado pela Conitec para a carboximaltose férrica - cenário alternativo - a redução de impacto orçamentário a 5 anos com a adoção de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC, pode mesmo ascender a um acumulado de R\$ 833.227.643 (Tabela 27).

Tabela 27. Análise de impacto orçamentário - carboximaltose

Impacto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário atual	R\$ 1.908.673.932	R\$ 2.011.297.569	R\$ 2.086.104386	R\$ 2.145.038.328	R\$ 2.193.599.896	R\$ 10.344.714.113
Cenário proposto	R\$ 1.828.692.508	R\$ 1.863.804.447	R\$ 1.889.417.255	R\$ 1.942.794.645	R\$ 1.986.777.614	R\$ 9.511.486.470
Diferença	-R\$ 79.981.424	-R\$ 147.493.122	-R\$ 196.687.131	-R\$ 202.243.683	-R\$ 206.822.282	-R\$ 833.227.643

7. PERSPECTIVA ORGANIZACIONAL

Perspectiva logística

Tendo como objectivo identificar o impacto logístico das formulações IV e SC de pertuzumabe e trastuzumabe foi efectuada uma análise interna, simples, comparativa dos 3 pilares de logística: armazenagem, materiais de embalagens e transportes e distribuição.

Na avaliação quanto aos materiais de embalagens para transporte, identificou-se uma economia de 50% com pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC (PHESGO®) comparativamente às formulações IV (Perjeta® e Herceptin®).

Todos os três produtos – pertuzumabe IV (P IV), trastuzumabe IV (T IV) e P+T SC (pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC, PHESGO®) têm a mesma cubagem nas caixas utilizadas. Na caixa get cool 48 litros a cubagem dos três é de 160 unidades/caixa. Portanto, o espaço da embalagem de P+T SC (PHESGO®) é, pelo menos, 50% inferior vs. P IV + T IV.

De salientar que, tendo em conta a aquisição e utilização atual, generalizada no SUS, de trastuzumabe IV na sua concentração 150 mg (vs. trastuzumabe em dosagem multidose, como seja, de 440 mg) haverá necessidade de aquisição / manipulação entre 3-4 ampolas/embalagens de trastuzumabe IV (vs. 1 anteriormente considerada na nossa análise), dependendo do peso corporal do paciente e das doses a administrar (ataque ou manutenção). Desta forma, o impacto em termos de espaço e custos de armazenagem das formulações IV deverá ser muito superior ao anteriormente estimado - para realizar um ano de tratamento será necessário adquirir, por acondicionar (conservado sob refrigeração) e manipular, por cerca de 74 frascos nas formulações IV de pertuzumabe e trastuzumabe comparativamente a apenas 18 frascos com a formulação SC.

Tabela 28. Número de frascos necessários para realizar um ano de tratamento (18 ciclos) com as formulações IV e SC de pertuzumabe e trastuzumabe (considerando um peso corporal médio de 65 kg)

	Apresentação (mg)	Posologia	Dose (mg)	Nº de frascos necessários
Formulações IV				
Dose de Ataque				
Pertuzumabe IV	420	840 mg	840	2

Trastuzumabe IV	150	8 mg/Kg	520	4
Total				6
Doses de Manutenção				
Pertuzumabe IV	420	420 mg	420	1
Trastuzumabe IV	150	6 mg/Kg	390	3
Total				68 (4X17)
Total IV				74 (68+6)
Formulações SC				
Dose de Ataque SC	1200 + 600		1200 + 600	1
Dose de Manutenção SC	600 + 600		600 + 600	17
Total SC				18 (1+17)

Como resultado, o custo de armazenagem de P+T SC (PHESGO®) é, pelo menos, 50% inferior vs. P IV e T IV, já que as grandezas do custo de armazenagem e quantidade do material são inversamente proporcionais.

A redução de caixas também apresenta benefícios na perspectiva de transportes, pois potencializa a otimização da operação.

Em suma, também na perspectiva logística, a formulação de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC P+T SC (PHESGO®) demonstra ser vantajosa, operacionalmente e financeiramente, comparativamente a pertuzumabe e trastuzumabe isolados nas formulações IV (P IV + T IV) relativamente aos materiais de embalagens para transporte e à armazenagem.

Viabilidade de implementação no SUS

Considerando a perspectiva organizacional do SUS, a incorporação de P+T SC (PHESGO®) implicaria na substituição de pertuzumabe e de trastuzumabe para um grupo específico de pacientes, nomeadamente aqueles com CMM HER2-positivo, sem alteração de infraestrutura já existente para a sua correta utilização.

Visto que o fluxo para tratamento deste grupo de pacientes já existe atualmente no SUS, entende-se que para a incorporação de P+T SC (PHESGO®) não seria necessária a criação de APAC ou fluxo específico para a sua disponibilização. A APAC existente, estabelecida para a administração de pertuzumabe e trastuzumabe em primeira linha (03.01.10.001-2), atende a necessidade de pacientes que utilizem P+T SC (PHESGO®).

8. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Entender a perspectiva do paciente com relação ao tratamento é um aspecto importante a ser considerado nas tomadas de decisão. Gostaríamos de reconhecer a iniciativa da Conitec em empregar métodos para incorporar, de forma deliberada, a participação do paciente nos seus processos decisórios, como a participação e auscultação do paciente testemunho durante as reuniões. No intuito de também agregar informações nesse aspecto apresentamos a seguir os resultados de duas pesquisas realizadas recentemente envolvendo a participação de pacientes com CM. Essas pesquisas foram realizadas com o objetivo de entender a sua experiência de viver com esta condição clínica, impacto do diagnóstico e tratamento na sua qualidade de vida.

Pesquisa FEMAMA / Oncoguia (103)

Uma pesquisa, realizada em maio de 2023 pela Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama (FEMAMA) e pelo Instituto Oncoguia com o objetivo de compreender os gargalos ainda presentes e suas implicações no diagnóstico e tratamento do CM, analisou os dados de 1.237 pacientes que já enfrentaram ou se encontram em tratamento para o CM.

As principais dificuldades no tratamento medicamentoso referidas pelas pacientes CM com metástases tratadas no SUS foram o longo tempo de permanência no hospital / clínica (32%) e a demora na aplicação na veia (23%). Para a maioria das pacientes, a administração das infusões IV dificulta e/ou incomoda o tratamento e a sua qualidade de vida (37%). Essas pacientes identificam, como pontos de melhoria do tratamento do CM, os efeitos colaterais referentes ao tratamento (65%), o tempo que dedicam ao tratamento no hospital/clínica (31%), o tempo de deslocamento até o local de tratamento (29%) e a forma de aplicação da medicação (24%). Comparadas às pacientes em tratamento no convênio médico, as pacientes em tratamento no SUS consideram o tempo no hospital como uma barreira muito alta a ser enfrentada (31% vs. 11%). O setor da vida mais impactado negativamente nas pacientes com CM metastático no SUS foi a empregabilidade e a renda familiar (45%). Em 28% dos pacientes com CM metastático no SUS o câncer impactou negativamente a renda familiar, ocasionando outros problemas em decorrência disso.

Em suma, o dispêndio de tempo no tratamento do CM impacta, de forma adversa e importante, a qualidade de vida das pacientes tratadas no SUS comparativamente ao que acontece no sistema privado.

Pesquisa Inception (104)

Entre janeiro e fevereiro de 2023, foi realizada uma pesquisa com pacientes com CM HER2-positivo, liderada pela Inception, empresa especialista em estudos na área da saúde. O objetivo deste estudo foi mapear a jornada das pacientes com foco no impacto da sua doença e tratamento na qualidade de vida.

Foram realizadas entrevistas em profundidade com 30 pacientes. Nessa pesquisa, o tempo de infusão do tratamento impactou a qualidade de vida da paciente. A noção de tempo se modifica em toda a jornada da paciente: com o diagnóstico, as pacientes acreditam que possam ter menos tempo para vida. O tempo de infusão dos medicamentos varia entre seis a oito horas (realizado em clínicas e hospitais). Esse tempo impacta, não só, na rotina da paciente, mas também da família: na realização da quimioterapia, as pacientes precisam de acompanhante; algumas pacientes, com filhos pequenos, dependem mais ainda de outras pessoas.

O tempo tem, portanto, muita importância em toda a jornada da paciente com CM: o diagnóstico de CM significa menos tempo de vida disponível para elas; o tratamento requer tempo, pausa toda a sua rotina de vida para dedicar meses/anos; durante o acompanhamento precisa administrar seu tempo para as administrações, consultas, exames, além das atividades diárias; e para o futuro anseiam viver mais tempo e melhor.

Para estas pacientes, menos tempo de infusão significa mais tempo em casa, para se recuperar, estar com filhos, família, cuidar da casa, estudar, adquirir conhecimento e renovar energia. Por isso, na jornada destas pacientes, ter um pouco mais de tempo significa maior qualidade de vida. Neste sentido, o tratamento infusional com menor duração, vai ao encontro desta necessidade.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente no SUS, o tratamento de primeira linha dos pacientes com CM HER2-positivo metastático tem como padrão ouro, a utilização de pertuzumabe e trastuzumabe para administração intravenosa (P IV + T IV). Essa estratégia implica longo tempo de permanência do paciente no hospital, considerável carga de trabalho dos profissionais de saúde e o uso de suprimentos e recursos médicos.

A tecnologia proposta para incorporação no SUS - pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC (PHESGO®) tem ingredientes ativos idênticos aos da terapia preferencial atualmente utilizada no SUS, possuindo a mesma eficácia e segurança em uma dose fixa, (ou seja, independente do peso corporal do paciente) proporcionando uma administração menos invasiva, mais rápida (5 a 8 minutos comparativamente a 1,3 a 2,5 horas com as formulações IV) e mais cômoda.

A administração IV de produtos biológicos anticancerígenos pode apresentar vários desafios para muitos pacientes, incluindo longos tempos de infusão e observação, a necessidade de acesso intravenoso invasivo repetido (às vezes por longos períodos de tempo nos casos em que há evidência de resposta ao tratamento) e os riscos potenciais associados ao acesso venoso permanente (por exemplo, dor/desconforto associado ao cateter, trombose ou risco de infecções sistêmicas). Adicionalmente, o enorme aumento de terapias oncológicas administradas por IV coloca uma pressão crescente sobre os centros médicos e profissionais de saúde com relação ao tempo e recursos necessários adquirir, acondicionar, preparar, manipular e administrar infusões.

O estudo FeDeriCa de fase III, que incluiu 500 pacientes com CM, mostrou a não inferioridade entre as formulações subcutânea e intravenosa de pertuzumabe e trastuzumabe em termos de níveis séricos. O estudo mostrou que a formulação SC é bem tolerada e os dados de segurança foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de pertuzumabe, trastuzumabe e quimioterapia, observado em outros estudos clínicos, em pacientes CM HER2-positivo, sem terem sido reportados dados de toxicidade novos ou inesperados. É importante ressaltar que a eficácia e a segurança das duas estratégias de administração são, portanto, comparáveis. Além disso, como o medicamento é administrado em dose fixa, o cálculo de dose

é dispensado, eliminando o risco de erros de dosagem devido a cálculos baseados em peso corporal (78).

O estudo PHranceSCa mostrou que tanto os pacientes quanto os profissionais de saúde tinham preferência pela administração de pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa SC em relação às formulações IV. Os profissionais indicaram uma economia de tempo acentuada e a necessidade de menor uso de recursos para a administração da combinação da dose fixa SC. O tempo médio de preparação para administração desta combinação foi de 5 minutos e o tempo médio de administração variou entre 7 e 8 minutos francamente inferiores comparativamente aos tempos médios de preparação (entre 15 e 20 minutos) e administração (entre 60 e 150 minutos) com as formulações IV. O tempo total mediano que o paciente passou na sala de tratamento para o tratamento subcutâneo variou de 33 a 50 minutos em comparação com 130 a 300 minutos para o tratamento IV. A economia de tempo da administração SC tem o potencial de ajudar a aumentar o fluxo de pacientes nos estabelecimentos de saúde (79).

Foram observadas reduções no tempo de profissionais de saúde e no uso de recursos (incluindo consumíveis não medicamentosos e desperdício de medicamentos) necessários para administração de terapia SC vs. IV. O tempo de hospitalização do paciente também foi menor com a administração SC vs. IV, e economias adicionais de custos podem ser alcançadas no nível da sociedade devido a uma redução na perda de produtividade e tempo de lazer.

Além de todos os benefícios da administração da combinação de dose fixa na formulação SC anteriormente descrita, importa realçar que a incorporação desta tecnologia no SUS não trará custos adicionais - apresenta paridade de custo de tratamento comparativamente à terapia com pertuzumabe e trastuzumabe IV atualmente utilizada - conforme demonstram os resultados das análises de custo minimização e de impacto orçamentário nas perspectivas do SUS e do Ministério da Saúde (cenários base e alternativo). De fato, estima-se uma redução de impacto orçamentário no SUS, acumulado em 5 anos variando, de R\$ 53.614.755 - no cenário base, podendo chegar a R\$ 833.227.643 no cenário alternativo.

Espera-se que a mudança da utilização de formulações IV para SC e a combinação de doses fixas de pertuzumabe e trastuzumabe em um único frasco, pronto para uso, economize tempo dos profissionais de saúde e do paciente, libere recursos e reduza a utilização de suprimentos médicos. Além disso, a redução do tempo de cadeira do paciente e do tempo hospitalar melhoraria sua qualidade de vida, ajudaria a reduzir os custos indiretos devido à menor perda de produtividade no trabalho e diminuiria a exposição do paciente a patógenos nosocomiais.

10. REFERÊNCIAS

1. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *The Breast* [Internet]. 2022 Dec;66:15–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977622001448>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação - Diretriz Diagnósticas Terapêuticas. 2022; Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220919_rrcarcinoma_mama.pdf
3. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression As a Prognostic Factor in a Large Tissue Microarray Series of Node-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Dec 10;26(35):5697–704. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.15.8659>
4. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Nov 1;31(31):3997–4013. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.50.9984>
5. Strasser-Weippl K, Horick N, Smith IE, O’Shaughnessy J, Ejlersen B, Boyle F, et al. Long-term hazard of recurrence in HER2+ breast cancer patients untreated with anti-HER2 therapy. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2015 Dec 16;17(1):56. Available from: <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-015-0568-1>
6. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Jan 1;28(1):92–8. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.19.9844>
7. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al.

- Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Nov;31(31):3997–4013.
8. Participa + Brasil - Consulta Pública Conitec/SCTIE nº 65/2022 - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Participa + Brasil.
 9. Rosa DD, Bines J, Werutsky G, Barrios CH, Cronemberger E, Queiroz GS, et al. The impact of sociodemographic factors and health insurance coverage in the diagnosis and clinicopathological characteristics of breast cancer in Brazil: AMAZONA III study (GBECAM 0115). *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Oct;183(3):749–57.
 10. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression As a Prognostic Factor in a Large Tissue Microarray Series of Node-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol*. 2008 Dec;26(35):5697–704.
 11. INCA. Dados e Números sobre Câncer de Mama - Relatório Anual 2020. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2020.
 12. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 20];72(1):7–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21708>
 13. Zhao J, Xu L, Sun J, Song M, Wang L, Yuan S, et al. Global trends in incidence, death, burden and risk factors of early-onset cancer from 1990 to 2019. *BMJ Oncol* [Internet]. 2023 Jul 5;2(1):e000049. Available from: <https://bmjoncology.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjonc-2023-000049>
 14. Nogueira LR, Kluthcovsky ACGC. Análise da mortalidade por câncer de mama no {Brasil} e regiões, 2005 a 2019. *Res Soc Dev* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 20];11(9):e23211931628--e23211931628. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/31628>
 15. Orlandini LF, do Nascimento Antonio MV, Espreadico Jr CR, Bosquesi PL, Poli-Neto OB, de Andrade JM, et al. Epidemiological Analyses Reveal a High Incidence of Breast Cancer in Young Women in Brazil. *JCO Glob Oncol*. 2021 Jan;7:GO.20.00440.

16. Reinert T, Pellegrini R, Rol R, Werutsky G, Barrios CH. Estimation of the Number of Brazilian Women Living With Metastatic Breast Cancer. *JCO Glob Oncol*. 2020 Feb;6:JGO.19.00404.
17. Brasil M da S. DataSUS - Procedimento: 0304020443 - QUIMIOTERAPIA COM DUPLO ANTI-HER-2 DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO - 1ª LINHA). 2023; Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0304020443/10/2023>
18. Mislang AR, Biganzoli L, Brain E. Systemic treatment of metastatic breast cancer in older adults. *Geriatr Oncol*. 2020;643-54.
19. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634-57.
20. Kreutzfeldt J, Rozeboom B, Dey N, De P. The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies. *Am J Cancer Res [Internet]*. 2020;10(4):1045-67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32368385>
21. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Bondarenko I, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). *Ann Oncol [Internet]*. 2019 May;30(5):766-73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419311615>
22. Xu B, Li W, Zhang Q, Li Q, Wang X, Li H, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for Chinese patients with previously untreated HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PUFFIN): final analysis of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Breast Cancer Res Treat [Internet]*. 2023 Feb 4;197(3):503-13. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10549-022-06775-1>
23. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med [Internet]*. 2015 Feb 19;372(8):724-34. Available from:

<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1413513>

24. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero JM, Verrill M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol* [Internet]. 2018 Mar;29(3):646–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092375341935495X>
25. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive ea. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018 Jan;89:27–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804917313618>
26. Shao Z, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Patients With Early or Locally Advanced ERBB2-Positive Breast Cancer in Asia. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020 Mar 12;6(3):e193692. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2753172>
27. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Jun;17(6):791–800. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204516001637>
28. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 Jan;13(1):25–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204511703369>

29. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023. J Natl Compr Cancer Netw [Internet]. 2023 Jun 13;21(6):594–608. Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/21/6/article-p594.xml>
30. Landeiro L, Martins T, Monteiro I, Grigolon R, Balardin J, Padilha AE, et al. The Economic Burden of Systemic Drug Therapy Administration Route in Treating HER2-Positive Breast Cancer for Patients, Healthcare Professionals, and Healthcare System: A Systematic Literature Review. ISPOR [Internet]. 2023; Available from: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2023-3787/130254>
31. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*. 2007 Oct;26(45):6469–87.
32. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021 May;39(13):1448–57.
33. Heald A, Bramham-Jones S, Davies M. Comparing cost of intravenous infusion and subcutaneous biologics in COVID-19 pandemic care pathways--A brief UK stakeholder survey. 2021;
34. Kolberg HC, Jackisch C, Hurvitz SA, Winstone J, Barham H, Hanes V, et al. Is weight-based IV dosing of trastuzumab preferable to SC fixed-dose in some patients? A systematic scoping review. *The Breast*. 2021;57:95–103.
35. Batista DRR, de Mattos M, da Silva SF. Convivendo com o câncer: do diagnóstico ao tratamento. *Rev Enferm da UFSM*. 2015;5(3):499–510.
36. Thompson B, Hohl SD, Molina Y, Paskett ED, Fisher J, Baltic R, et al. Breast Cancer Disparities Among Women in Underserved Communities in the USA. *Physiol Behav*. 2017;176(1):139–48.
37. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer*

- Netw [Internet]. 2020 Apr;18(4):452–78. Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/18/4/article-p452.xml>
38. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment. JAMA [Internet]. 2019 Jan 22;321(3):288. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.19323>
39. CONITEC CNDIDTNS. Ata da 12ª Reunião Extraordinária da Conitec - 29/11/2022 [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2022/20230330_ata_12_reuniao_extraordinaria_conitec
40. CONITEC CNDIDTNS. 12ª Reunião Extraordinária da Conitec dia 29/11/2022 - Manhã [Internet]. Brasil; 2022. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=E5dl0fzmb4U>
41. SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC Mama: doença metastática. São Paulo; 2023.
42. Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018 Mar 15;2018(3). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011276.pub2>
43. Marsland T, Robbins G, Marks A, Cassell R, Philips DG, King K. Reducing Cancer Costs and Improving Quality Through Collaboration With Payers: A Proposal From the Florida Society of Clinical Oncology. J Oncol Pract [Internet]. 2010 Sep;6(5):265–9. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.000062>
44. Anderson KC, Landgren O, Arend RC, Chou J, Jacobs IA. Humanistic and economic impact of subcutaneous versus intravenous administration of oncology biologics. Futur Oncol [Internet]. 2019 Oct;15(28):3267–81. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2019-0368>
45. De Cock E, Pivot X, Hauser N, Verma S, Kritikou P, Millar D, et al. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. Cancer Med [Internet]. 2016 Mar;5(3):389–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26806010>

46. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com Anemia por Deficiência de Ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro. 2022; Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20221205_relatorio_carboximaltose_ferrica_adf_cp_82_2022.pdf
47. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Dec;31(12):1623–49. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420424603>
48. SBOC SB de OC. Diretrizes de tratamentos oncológicos - Mama: doença metastática. 2023; Available from: https://sbo.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023---Mama-avanada-v5-FINAL.pdf
49. Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, Anders CK, Chandarlapaty S, Crews JR, et al. Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022 Aug 10;40(23):2612–35. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.00519>
50. Gagliato D, Kaliks R, Barrios CH, Salles A, Zapata L, Buzaid A. Manual de Oncologia Clínica do Brasil - Mama. Doença Metastática. 2023; Available from: <https://mocbrasil.com/>
51. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023. *J Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 2023 Jun;21(6):594–608. Available from: <https://jncn.org/view/journals/jncn/20/6/article-p691.xml>
52. Souza Júnior PRB de, Szwarcwald CL, Damacena GN, Stopa SR, Vieira MLFP, Almeida W da S de, et al. Cobertura de plano de saúde no Brasil: análise dos dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013 e 2019. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2021 Jun;26(suppl

- 1):2529-41. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232021001502529&tlng=pt
53. McCloskey C, Ortega MT, Nair S, Garcia MJ, Manevy F. A Systematic Review of Time and Resource Use Costs of Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Oncology Biologics in a Hospital Setting. *PharmacoEconomics - open* [Internet]. 2023 Jan;7(1):3-36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35996066>
54. Pivot X, Spano JP, Espie M, Cottu P, Jouannaud C, Pottier V, et al. Patients' preference of trastuzumab administration (subcutaneous versus intravenous) in HER2-positive metastatic breast cancer: Results of the randomised MetaspHer study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017 Sep;82:230-6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804917309607>
55. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 Sep;14(10):962-70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204513703838>
56. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Ann Oncol* [Internet]. 2014 Oct;25(10):1979-87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419366232>
57. Meirelles I, Nogueira Bezerra G, Monteiro I MT. Evaluation of Resource Use and Costs of Pertuzumab and Trastuzumab Formulations in HER2- Positive Breast Cancer. Poster (abstract ID 129272) [Internet]. ISPOR Europe 2023. Copenhagen; 2023. Available from: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2023-3788/129272>

58. Roche PR. Bula Perjeta.
59. Roche PR. Bula Herceptin. 2020;1-122.
60. Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. *BioDrugs* [Internet]. 2018 Oct 24;32(5):425-40. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40259-018-0295-0>
61. Lebeaux D, Fernández-Hidalgo N, Chauhan A, Lee S, Ghigo JM, Almirante B, et al. Management of infections related to totally implantable venous-access ports: challenges and perspectives. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014 Feb;14(2):146-59. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309913702664>
62. Ponzetti C, Canciani M, Farina M, Era S, Walzer S. Potential resource and cost saving analysis of subcutaneous versus intravenous administration for rituximab in non-Hodgkin's lymphoma and for trastuzumab in breast cancer in 17 Italian hospitals based on a systematic survey [Corrigendum]. *Clin Outcomes Res* [Internet]. 2017 Jan;Volume 9:75-6. Available from: <https://www.dovepress.com/corrigendum-potential-resource-and-cost-saving-analysis-of-subcut-peer-reviewed-article-CEOR>
63. Lopez-Vivanco G, Salvador J, Diez R, López D, De Salas-Cansado M, Navarro B, et al. Cost minimization analysis of treatment with intravenous or subcutaneous trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer in Spain. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2017 Dec 2;19(12):1454-61. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-017-1684-4>
64. Jackisch C, Müller V, Dall P, Neumeister R, Park-Simon TW, Ruf-Dördelmann A, et al. Subcutaneous Trastuzumab for HER2-positive Breast Cancer - Evidence and Practical Experience in 7 German Centers. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 2015 Jun;75(6):566-73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26166837>
65. Favier M, Le Goc-Sager F, Vincent-Cantini I, Launay V, Giroux EA, Lièvremon K, et al. Bénéfices médicoéconomiques des formes sous-cutanées de trastuzumab et de rituximab en hospitalisation de jour (étude SCuBA). *Bull Cancer* [Internet]. 2018

- Oct;105(10):862–72. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007455118302352>
66. Rojas L, Muñiz S, Medina L, Peña J, Acevedo F, Pinto MP, et al. Cost-minimization analysis of subcutaneous versus intravenous trastuzumab administration in Chilean patients with HER2-positive early breast cancer. Buyukhatipoglu H, editor. PLoS One [Internet]. 2020 Feb 5;15(2):e0227961. Available from:
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0227961>
67. DuMond B, Patel V, Gross A, Fung A, Weber S. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive breast cancer: A multidisciplinary approach. J Oncol Pharm Pract [Internet]. 2021 Jul 9;27(5):1214–21. Available from:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155221999712>
68. Roche PR. Bula PHESGO®.
69. Haller MF. Peer-Reviewed Research-PARENTAL FORMULATIONS-Converting Intravenous Dosing to Subcutaneous Dosing-The author details the use of rHuPH20 as a technology for potentially altering the dosing. Pharm Technol. 2007;31(10):118–33.
70. NICE TNI for H and CE. Pertuzumab with trastuzumab and docetaxel for treating HER2-positive breast cancer [Internet]. London, UK; 2018. Available from:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta509/resources/pertuzumab-with-trastuzumab-and-docetaxel-for-treating-her2positive-breast-cancer-pdf-82606727940037>
71. SMC SMC. pertuzumab and trastuzumab 600mg/600mg and 1,200mg/600mg solution for injection (PHESGO®) [Internet]. 2021. Available from:
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6111/pertuzumab-plus-trastuzumab-PHESGO®-abbreviated-final-june-2021-amended-for-website.pdf>
72. HAS HA de S. pertuzumab/trastuzumab - PHESGO® 1,200 mg/600 mg solution for injection and PHESGO® 600 mg/600 mg solution for injection. 2021; Available from:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/PHESGO®_240321_summary_ct19122.pdf

73. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210.
74. Ministério da Saúde - Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Secr Ciência, Tecnol Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. 2021;
75. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 28;l4898. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l4898>
76. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):401–6.
77. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar;372:n160.
78. Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 Jan;22(1):85–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204520305362>
79. O’Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, et al. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2021 Jul;152:223–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804921002148>
80. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, et al. Patients’ preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of {HER2}-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort {PrefHer} study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med*

- Oncol. 2014;25(10):1979–87.
81. Ciruelos EM, Montañó A, Rodríguez CA, González-Flores E, Lluch A, Garrigós L, et al. Phase III study to evaluate patient's preference of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: Results from the ChangHER study (GEICAM/2012-07). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020;29(4):e13253.
 82. Kashiura D, Santos P, Yoshida L, Garrido S, Nardi E, Alves M. Modelo de impacto orçamentário do trastuzumabe subcutâneo comparado com o intravenoso no tratamento de câncer de mama HER-2 positivo no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *J Bras Econ da Saúde*. 2018;10(3):269–77.
 83. Hedayati E, Fracheboud L, Srikant V, Greber D, Wallberg S, Linder Stragliotto C. Economic benefits of subcutaneous trastuzumab administration: A single institutional study from Karolinska University Hospital in Sweden. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211783.
 84. Martins T de C, Grigolon RB, Monteiro I, Balardin JB, Padilha E, Amorim G, et al. A preferência de profissionais de saúde e pacientes pela via de administração da terapia sistêmica no tratamento do câncer de mama HER2 positivo: uma revisão sistemática da literatura. *J Assist Farm e Farm* [Internet]. 2023;8. Available from: <https://ojs.jaff.org.br/ojs/index.php/jaff/issue/view/40>
 85. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1979–87.
 86. Reinisch M, Untch M, Mahlberg R, Reimer T, Hitschold T, Marmé F, et al. Subcutaneous injection of trastuzumab into the thigh versus abdominal wall in patients with HER2-positive early breast cancer: Pharmacokinetic, safety and patients' preference - Substudy of the randomised phase III GAIN-2 study. *Breast*. 2022;66(October):110–7.
 87. O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, et al. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous

- injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): a randomised, open-label phase II study. *Eur J Cancer*. 2021;152:223–32.
88. Ciruelos EM, Montañó A, Rodríguez CA, González-Flores E, Lluch A, Garrigós L, et al. Phase III study to evaluate patient's preference of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: Results from the ChangHER study (GEICAM/2012-07). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020;29(4):1–8.
89. Anschau F, Martins T d. C, Grigolon RB, Monteiro I, Luz R, Varolli G d. C, et al. Breast cancer assistance journey from the perspective of the Public Healthcare Service of Rio Grande do Sul. 2023; Available from: <https://www.congressosboc.com.br/trabalhos/aprovados2023.php>
90. González-Santiago S, López-Miranda E, Escrivá-De-Romaní S, Jiménez-Rodríguez B, Antolín-Novoa S, González-Cortijo L, et al. 116P Time and motion randomised study of a subcutaneous (SC) pertuzumab and trastuzumab fixed-dose combination (PH FDC) for the treatment of HER2-positive early breast cancer (HER2 EBC): PHaTiMa. *ESMO Open* [Internet]. 2023 May;8(1):101340. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059702923005665>
91. Munsat TL, Davies KE. International SMA Consortium Meeting (26–28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord* [Internet]. 1992 Jan;2(5–6):423–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896606800155>
92. Wardley A, Canon JL, Elsten L, Peña Murillo C, Badovinac Crnjevic T, Fredriksson J, et al. Flexible care in breast cancer. *ESMO Open* [Internet]. 2021 Feb;6(1):100007. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059702920328696>
93. Mooney K, Titchener K, Haaland B, Coombs LA, O'Neil B, Nelson R, et al. Evaluation of Oncology Hospital at Home: Unplanned Health Care Utilization and Costs in the Huntsman at Home Real-World Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021 Aug 10;39(23):2586–93. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.03609>
94. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement.

- BMC Med [Internet]. 2013 Dec 25;11(1):80. Available from: <http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-80>
95. Antonini Ribeiro R, Lavanholi Neyeloff J, Itria A, Cristina Canuto Santos V, Manso de Mello Vianna C, Nunes da Silva E, et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. J Bras Econ da Saúde [Internet]. 2016 Dec;8(3):174–84. Available from: <http://www.jbes.com.br/images/v8n3/174.pdf>
96. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preço em Saúde [Internet]. 2023. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
97. Brasil M da S. 2023. Contrato nº 113/2022 - Processo nº 25000.145370/2021-39. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2022/contrato-no-113-2022-processo-no-25000-145370-2021-39>
98. Brasil. Ministério da Saúde. BPS - Banco de Preços em Saúde. 2023. Pregão Eletrônico - SRP n. ° 56/2023; Processo: 25000.091279/2023-58. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
99. IBGE IB de G e E. 2008. Pesquisa de Orçamento Familiares.
100. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. [Internet]. 2023. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
101. Brasil. Ministério da Saúde. Piso nacional da enfermagem. 2023;
102. Vicente AB, Decimoni TC, Quero AA. Análise de custominimização da carboximaltose férrica (ev) em comparação com sacarato de ferro (ev) no tratamento da anemia ferropriva na perspectiva da saúde suplementar. J Bras Econ Saúde. 2015;7(1):28–37.
103. Tenorio G, Moscatelli A. UM OLHAR SOBRE O CÂNCER DE MAMA NO BRASIL. Veja Saúde. :1–3.
104. Hosni M, Cequetin G, Hernandez M. Jornada de qualidade de vida no câncer de mama. Estudo qualitativo. IPJ – Inception Patient Journey. 2023 Mar.

APÊNDICE I: LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS DA RSL APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA

Tabela 29. Lista de estudos excluídos após a leitura na íntegra

Autor, ano	Título	Razão de Exclusão
Carvalho et al., 2018	Cost-effectiveness analysis of pertuzumab plus trastuzumab for advanced HER2-positive breast cancer in Brazil: A public health system perspective	Desfecho incorreto
Chambers et al., 2019	A Multicentre Study of Pathological Complete Response in HER2-positive Early Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab	Sobreposição de referência [Gianni et al., 2016]
Guevara-Cuellar et al., 2022	Cost-Effectiveness Analysis of Pertuzumab Plus Trastuzumab and Docetaxel Compared With Trastuzumab and Docetaxel in the Adjuvant Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer in Colombia.	Desfecho incorreto
Hall et al., 2022	Neoadjuvant Trastuzumab and Pertuzumab for Early HER2-Positive Breast Cancer: A Real World Experience.	Ausência de comparador
Jayasekera et al., 2020	Systematic review of the cost effectiveness of breast cancer prevention, screening, and treatment interventions	Desfecho incorreto
Kerr et al., 2022	Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality	Desfecho incorreto
Ma et al., 2022	Real-world study of trastuzumab and pertuzumab combined with chemotherapy in neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer.	Ausência de comparador
McCloskey et al., 2022	A Systematic Review of Time and Resource Use Costs of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Oncology Biologics in a Hospital Setting	Evidência adicional
Medina et al., 2023	Neoadjuvant Trastuzumab and Pertuzumab in Combination with Standard Chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer: Real-World Practice in Cuba.	Intervenção incorreta
Saad et al., 2019	Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis.	Intervenção incorreta
van der Voort et al., 2022	Efficacy of neoadjuvant treatment with or without pertuzumab in patients with stage II and III HER2-positive breast cancer: a nationwide cohort analysis of pathologic response and 5-year survival.	Intervenção incorreta
Zhang et al., 2021	Efficacy and Safety of Anti-HER2 Agents in Combination With Chemotherapy for Metastatic HER2-Positive Breast Cancer Patient: A Network Meta-Analysis	População incorreta
Zhang et al., 2021	Efficacy and safety of neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: a network meta-analysis.	População incorreta
Liu et al., 2022	Pertuzumab combined with trastuzumab compared to trastuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	População incorreta
Yu et al., 2020	Dual HER2 Blockade vs. a Single Agent in Trastuzumab-Containing Regimens for HER2-Positive Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	População incorreta
Swain et al., 2022	Event-Free Survival in Patients with Early HER2-Positive Breast Cancer with a Pathological Complete Response after HER2-Targeted Therapy: A Pooled Analysis	População incorreta
Gianni et al., 2012	Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive	População incorreta

	breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial.	
Gianni et al., 2016	5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial.	População incorreta
Schneeweiss et al., 2018	Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer.	População incorreta
Swain et al., 2018	Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study.	População incorreta
Shao et al., 2020	Efficacy, Safety, and Tolerability of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Patients With Early or Locally Advanced ERBB2-Positive Breast Cancer in Asia: The PEONY Phase 3 Randomized Clinical Trial.	População incorreta