



INSTITUTO
UNIVERSITÁRIO
DE LISBOA

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO ECONÔMICO DA UTILIZAÇÃO DO
TRASTUZUMABE SUBCUTÂNEO EM RELAÇÃO AO
INTRAVENOSO, CONSIDERANDO A PREFERÊNCIA DE
PACIENTES E COLABORADORES E A INTRODUÇÃO DOS
BIOSSIMILARES**

Nathalia Fonseca Gambôa

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Gestão de Empresas

Orientador:

Prof. PhD Nuno Crespo, ISCTE Business School, Departamento de
Marketing, Operações e Gestão Geral

Outubro, 2020



BUSINESS
SCHOOL

Departamento de Marketing, Operações e Gestão Geral

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO ECONÔMICO DA UTILIZAÇÃO DO
TRASTUZUMABE SUBCUTÂNEO EM RELAÇÃO AO
INTRAVENOSO, CONSIDERANDO A PREFERÊNCIA DE
PACIENTES E COLABORADORES E A INTRODUÇÃO DOS
BIOSSIMILARES**

Nathalia Fonseca Gambôa

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Gestão de Empresas

Orientador:

Prof. PhD Nuno Crespo, ISCTE Business School, Departamento de
Marketing, Operações e Gestão Geral

Outubro, 2020

Agradecimentos

Agradeço a minha família, mãe, pai, padrasto e avós, que sempre me apoiaram e deram suporte à minha educação permitindo que eu chegasse até aqui, e ao meu namorado Luiz, por toda compreensão e auxílio durante estes anos.

Agradeço ao meu orientador, professor Nuno Crespo, por ter aceitado participar deste projeto e ter sido sempre gentil ao transmitir seus ensinamentos.

Agradeço aos colegas de trabalho e amigos pela participação durante a pesquisa, especialmente ao Fabiano por ter me incentivado e colaborado desde o início.

Agradeço ainda aos companheiros de turma e professores do curso, que tanto me acrescentaram, por todos os momentos vividos durante esta caminhada.

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

Resumo

A avaliação da incorporação de medicamentos biológicos é essencial para assegurar que atenda às necessidades de saúde a custos suportáveis pela sociedade. Na busca pela melhor utilização dos recursos na oncologia, foi realizada análise de custo minimização entre Herceptin[®] subcutâneo (SC), Herceptin[®] intravenoso (IV) e Zedora[®], utilizando dados de uma instituição privada do Rio de Janeiro. Foram considerados Preços Fábrica, descontos aplicados a medicamentos, tempo para manipulação e administração, materiais utilizados e modelos de remuneração. O tratamento com Zedora[®] apresentou menor custo, 23,87% menor que Herceptin[®] SC e 44,99% menor que Herceptin[®] IV, e gerou margem de lucro 13,47% maior que Herceptin[®] SC e 63,31% maior que Herceptin[®] IV. 40 pacientes que realizaram tratamento com as duas apresentações e 53 colaboradores envolvidos na rotina do trastuzumabe responderam questionários para discutir como a preferência destes pode influenciar na escolha. 55% das pacientes entrevistadas escolheram a apresentação subcutânea. 77,36% dos colaboradores escolheram o trastuzumabe SC. Resultados demonstraram que, com a entrada dos biossimilares intravenosos no mercado, não temos mais o cenário em que a via de administração com menor custo era também a via intensamente preferida, como apontavam estudos sobre Herceptin[®] SC. O aumento da competitividade e da capacidade de negociação das instituições com os fabricantes permite imediata redução de custos e possibilita que gestores dos serviços de saúde avaliem com cautela e envolvimento da equipe assistencial qual será o produto e a via de administração mais adequados para cada grupo de pacientes, garantindo melhor qualidade de vida durante o tratamento.

Palavras-chave:

Minimização de custos, Trastuzumabe subcutâneo, Trastuzumabe biossimilar, Economia da saúde, Preferência do paciente, Custo de vias de administração

Classificação JEL

I110 Analysis of Health Care Markets

I130 Health Insurance, Public and Private

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

Abstract

The assessment of incorporation of biological medicines is essential to ensure that it complies with the health needs at costs that are tolerable by society. In the search for the best use of resources in oncology, a minimization cost analysis was carried out between subcutaneous (SC) Herceptin[®], intravenous (IV) Herceptin[®] and Zedora[®], using data from a private institution in Rio de Janeiro. Price ceiling, discounts applied to medicines, time for handling and administration, materials used, and remuneration models were considered. Treatment with Zedora[®] had lower cost, 23.87% less than Herceptin[®] SC and 44.99% less than Herceptin[®] IV and generated a markup 13.47% greater than Herceptin[®] SC and 63.31% greater than Herceptin[®] IV. 40 patients who realized treatment with the two presentations and 53 employees involved in the trastuzumab routine answered questionnaires to discuss how their preference may influence the choice. 55% of interviewed patients chose the subcutaneous presentation. 77.36% of employees chose trastuzumab SC. Results showed that, with the entry of intravenous biosimilars in the market, we no longer have the scenario in which the route of administration with the lowest cost was also the intensely preferred route, as studies on Herceptin[®] SC pointed out. The increase in the competitiveness and negotiation capacity of the institutions with the manufacturers allows immediate cost reduction and enables health service managers to evaluate with prudence and involvement of healthcare team which product and route of administration will be most appropriate for each group of patients, ensuring better quality of life during treatment.

Keywords:

Cost minimization, Subcutaneous trastuzumab, Biosimilar trastuzumab, Health economy, Patient preference, Cost of administration routes

JEL classification

I110 Analysis of Health Care Markets

I130 Health Insurance, Public and Private

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

Índice

Resumo	iii
Palavras-chave	iii
Classificação JEL	iii
Abstract	v
Keywords	v
JEL classification	v
Índice de Quadros	ix
Índice de figuras	xi
Glossário de siglas	xiii
Capítulo 1 – Introdução	1
1.1. Enquadramento	1
1.2. Motivação Pessoal	2
1.3. Problemática da Investigação	4
1.4. Objetivos gerais e específicos	5
1.5. Estrutura da tese	5
Capítulo 2 - Revisão de literatura	7
2.1. Câncer de mama	7
2.2. Trastuzumabe	12
2.3. Eficácia do trastuzumabe subcutâneo	15
2.4. Análise de custos	17
2.5. Avaliação econômica	19
2.6. Biossimilares	21
2.7. Preferência de pacientes	23
2.8. Preferência de colaboradores	25
Capítulo 3 – Metodologia	27
3.1. Caracterização do estudo	27
3.2. Caracterização da amostra	27
Capítulo 4 – Apresentação e análise dos Resultados	31
4.1. Análise de custos	31
4.1.1. Preço Fábrica	31
4.1.2. Valor de compra, Valor recebido e Margem de lucro	31
4.1.3. Materiais para manipulação e administração	32
4.1.4. Tempo de manipulação e administração	33
4.1.5. Custo, Faturamento e Margem de Lucro em Portugal	33

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

4.1.6. Quadro geral de custos	34
4.2. Preferência dos pacientes	35
4.3. Preferência de colaboradores	38
Capítulo 5 – Discussão	43
Capítulo 6 – Conclusão	47
6.1. Considerações finais	47
6.2. Limitações do estudo	49
6.3. Sugestões para futuras investigações	49
Referências Bibliográficas	51
Anexo A	57
Anexo B	59

Índice de Quadros

Quadro 4. 1- Preço fábrica por frasco e por mg de Herceptin® IV, Herceptin® SC e Zedora®.	31
Quadro 4. 2- Faturamento, custo e margem de Herceptin® IV e Herceptin® SC em um período de um ano.	32
Quadro 4. 3- Valores recebidos por seguros de saúde para Herceptin® IV e Herceptin® SC..	32
Quadro 4. 4- Valores de compra de Herceptin® IV, Herceptin® SC e Zedora®	32
Quadro 4. 5- Custo e Valor recebido por seguros de saúde por materiais utilizados.....	32
Quadro 4. 6- Custo, Faturamento e Margem para trastuzumabe SC e IV considerando um dia de tratamento de um paciente de um hospital privado de Lisboa	34
Quadro 4. 7- Valores finais para tratamento de uma paciente em ciclo subsequente, comparando Herceptin® IV, Herceptin® SC e Zedora® em cenário de remuneração FFS. ..	34
Quadro 4. 8- Valores finais para tratamento de uma paciente em ciclo subsequente, comparando Herceptin® IV, Herceptin® SC e Zedora® em cenário de remuneração Capitation.	34
Quadro 4. 9- Informações sobre pacientes entrevistadas e seus tratamentos com Herceptin®	35
Quadro 4. 10- Preferência entre Herceptin® SC ou IV estratificada por protocolo	37
Quadro 4. 11- Preferência entre Herceptin® SC ou IV estratificada por tempo de observação no primeiro ciclo	37
Quadro 4. 12- Preferência entre Herceptin® SC ou IV estratificada por tempo de observação nos ciclos subsequentes.	38
Quadro 4. 13- Preferência de colaboradores estratificados em grupos.	41

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

Índice de figuras

Figura 2. 1- Novos casos de câncer de mama no Brasil para cada ano do triênio 2020/2022 (INCA, 2019)	7
Figura 2. 2- Representação espacial das taxas de incidência de neoplasia maligna da mama por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (INCA, 2019).....	8
Figura 2. 3- Despesa total do SUS com tratamento de câncer em 2017 (Interfarma e IQVIA, 2019).....	9
Figura 2. 4- Custos indiretos associados ao câncer no Brasil (total e por 4 tipos de câncer) – R\$ milhões (Interfarma e IQVIA, 2019).....	10
Figura 2. 5- Complexidade de moléculas pequenas em comparação com moléculas biológicas (Interfarma, 2012)	12
Figura 2. 6- Resumo da resposta patológica completa: Estudo HannaH BO22227 (Ismael et al., 2012).....	16
Figura 4. 1- Preferência entre Herceptin® subcutâneo ou intravenoso	36
Figura 4. 2- Motivos relatados para a preferência pelo trastuzumabe subcutâneo ou intravenoso	36
Figura 4. 3- Sexo dos respondentes.....	38
Figura 4. 4- Idade dos respondentes.....	38
Figura 4. 5- Anos de trabalho na Oncologia	39
Figura 4. 6- Função dos respondentes	39
Figura 4. 7- Preferência dos respondentes	39
Figura 4. 8- Motivos relatados para a preferência pelo trastuzumabe subcutâneo ou intravenoso	40

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

Glossário de siglas

ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BRICS – Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul

CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

COFINS – Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

EMA – Agência Europeia de Medicamentos

FEMAMA – Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama

FFS – Fee For Service

GPBIO - Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos

HER-2 – Fator de crescimento epidérmico humano tipo 2

ICMS – Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços

INCA – Instituto Nacional de Câncer

IV - Intravenoso

kg – quilograma

mg – miligrama

mL – mililitros

PASEP – Programa de Formação do Patrimônio do Servidor Público

PF – Preço Fábrica

PIS – Programa de Integração Social

SC - Subcutâneo

SUS – Sistema Único de Saúde

Capítulo 1 – Introdução

1.1. Enquadramento

O Brasil tem um sistema de saúde muito peculiar, onde a Constituição Federal de 1988 garante que a saúde é um direito de todos e um dever do Estado, porém o acesso não acontece para todos na prática. Esta dificuldade de acesso e a precariedade do sistema levou a um aumento de produtos privados oferecidos por Operadoras de Saúde, Cooperativas de Saúde e Seguradoras, que viram neste mercado uma possibilidade de crescimento circunstancial. Desta forma, o sistema que existe hoje é um sistema misto, dividido em dois grandes grupos: o Sistema Único de Saúde (SUS) e a Saúde Suplementar, sendo este segundo um sistema totalmente privado (Reis *et al.*, 2009).

Para uma nova tecnologia ser incorporada ao SUS, antes deve ser avaliada a capacidade deste sistema de pagar por esta incorporação, e para isto uma minuciosa análise farmacoeconômica é realizada para que seja entendido não somente o impacto financeiro como também o ganho real na população beneficiada. O Governo Federal criou uma comissão própria para este tipo de análise através da Lei nº 12.401 no ano de 2011, que visou regulamentar o conceito de integralidade, assistência terapêutica e incorporação de medicamentos, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) (Souza *et al.*, 2018).

Na regulação da saúde como um todo no Brasil, em 1999 foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, e no ano seguinte, em 2000, é criada a Agência Nacional de Saúde Suplementar, ANS, tendo esta a responsabilidade de regulação do setor privado da saúde. Assim como no SUS, os recursos na Saúde Suplementar também são finitos. Porém, as políticas de reajustes dos contratos definidos e regulados pela ANS não preveem qualquer tipo de análise que tenha como propósito a manutenção saudável do sistema de saúde privado, abrindo margem a distorções nos processos de reajustes que irão impactar de forma relevante e irreversível seja no modelo, seja na capacidade do cliente de arcar (Kornis *et al.*, 2008).

As tecnologias utilizadas para prover a assistência à saúde vêm passando por rápidas mudanças nos últimos anos, e, se por um lado, trazem inegáveis benefícios, relacionados ao aumento da longevidade, à prevenção, à cura de doenças, à proteção, à reabilitação da saúde, por outro, trazem desafios relativos aos riscos e aos custos dos seus usos. No Brasil, a perspectiva de aumento da demanda por serviços de saúde – aliada ao desafio de ampliar o acesso da população a tecnologias – sugere a existência de um grande potencial de ampliação do uso da biotecnologia para saúde. A regulação do desenvolvimento e da incorporação de

novas tecnologias em saúde e, em especial, de medicamentos biológicos é essencial para assegurar que a sua produção atenda às necessidades de saúde a custos suportáveis pela sociedade. (Souza *et al.*, 2018).

1.2. Motivação Pessoal

Quando o mundo passa de forma rápida pela transição demográfica e epidemiológica, com o envelhecimento da população, o aumento da expectativa de vida, o crescimento das doenças crônicas não transmissíveis, aliado à constante incorporação de novas tecnologias em saúde, reveste-se de especial importância a discussão acerca dos modelos de remuneração de prestadores de serviços de saúde e de suas possíveis repercussões no modelo de atenção praticado, nos resultados em saúde e na sustentabilidade do setor (OMS, 2010).

Ainda que a discussão de modelos de remuneração já venha ocorrendo de forma intensiva no mundo, no Brasil esse é um tema ainda bastante controverso tanto no sistema público como no privado, apesar da implementação nos últimos anos de modelos alternativos no sistema público (NORONHA *et al.*, 2004). O Brasil ainda utiliza hegemonicamente o modelo de Pagamento por Procedimento, Fee For Service - FFS, especialmente no setor privado, que induz sobreutilização de procedimentos, sem a devida avaliação dos resultados (BOACHIE, 2014), fato corroborado pelos dados da ANS, os quais apontam que em 2018, na saúde suplementar, apenas 5% dos valores pagos aos prestadores de serviços foram realizados por meio de outros modelos de remuneração alternativos ao FFS (ANS, TISS/2018).

A operacionalização do FFS requer uma lista de procedimentos diagnósticos e terapêuticos que devem ser identificados separadamente. Os valores de remuneração dos itens são pré-determinados, ou seja, é uma modalidade de remuneração na qual o valor do procedimento é estabelecido previamente para serviços posteriormente prestados. Desse modo, os pagamentos são realizados após a execução dos serviços (BOACHIE, 2014; MILLER, 2017). O FFS é caracterizado essencialmente pelo estímulo à competição por usuários e pela remuneração por quantidade de serviços produzidos. Uma das principais críticas a este modelo reside no fato de a demanda ser induzida pela oferta, ou seja, há produção excessiva de procedimentos pelos prestadores de serviços que nem sempre são necessários para o paciente. Desse modo, há estímulo à sobreutilização de serviços, principalmente os que proporcionam remuneração mais elevada. Conseqüentemente, a atenção dos pacientes é afetada negativamente, seja porque pode gerar efeitos adversos, seja por submeter o paciente a desconfortos evitáveis e indesejáveis, levando ao aumento desnecessário no custo da assistência à saúde. O modelo também não

considera os resultados em saúde nem a qualidade dos serviços prestados (ANDREAZZI, 2003; BOACHIE, 2014; MILLER, 2017).

Uma mudança da forma de remunerar prestadores, alternativa ao FFS, que propicie uma forma de racionalização dos custos sem redução da qualidade da assistência, tem sido amplamente discutida. No contexto da saúde suplementar brasileira, a ANS, mediante a convicção de que a sustentabilidade do setor saúde perpassa por avanços necessários na eficiência da gestão dos recursos financeiros e no alcance de melhores resultados, está capitaneando este debate, visando a implementação de novas formas de remunerar baseadas em valor. O valor em saúde prioriza a melhoria da atenção à saúde e, como consequência, a sustentabilidade do sistema (ANS, 2019).

Um dos modelos mais amplamente discutidos é o chamado Capitation, que é definido como um modelo de remuneração de médicos ou outros prestadores de serviços de saúde, por meio do estabelecimento de um valor fixo por paciente cadastrado (per capita) para o fornecimento de serviços de saúde previamente contratados, para uma população definida, em um período de tempo especificado. O prestador recebe um montante de recursos periodicamente, geralmente anual, que equivale ao número de indivíduos a ele adscritos, multiplicado por um valor per capita. Este valor unitário é frequentemente ajustado por risco, considerando, pelo menos, o sexo e a idade da população. A remuneração independe da quantidade de serviços prestados e esse valor fixo é pago antecipadamente (BOACHIE, 2014).

Desse modo, o prestador de serviços absorve parte do risco, uma vez que concorda em fornecer serviços de saúde a uma determinada população segurada independentemente do custo real dos serviços. O custo poderá ser menor ou exceder os valores recebidos previamente, tornando o prestador em uma espécie de “mini seguro”, pois recebe um “prêmio” garantido para fornecer serviços cujo custo e valor reais não são conhecidos inicialmente. Embora apresente a vantagem da previsibilidade do gasto do órgão pagador e da receita do prestador de serviço e possa restringir custos, o Capitation pode afetar o acesso, a qualidade e quantidade dos serviços, podendo impactar negativamente nos resultados em saúde, caso o valor pactuado seja muito baixo. (BOACHIE, 2014).

Já no setor público brasileiro, uma das modalidades que vem sendo cada vez mais implementada pelos gestores é o pagamento por Orçamento Global ou Transferência Orçamentária. Em geral, essa modalidade de remuneração não é implementada isoladamente, estando com frequência associada à outra modalidade, dado que se caracteriza primordialmente pelo pagamento de valores adicionais dependentes do desempenho do prestador, de forma a evitar algumas das desvantagens apresentadas pelo modelo, como por exemplo, o potencial

incentivo à subutilização dos serviços e à seleção adversa de risco (NORONHA *et al.*, 2004; LIMA e RIVERA, 2012).

Atualmente, os prestadores de serviços de saúde podem ser penalizados financeiramente por prestarem serviços de melhor qualidade, uma vez que a redução de erros e complicações podem reduzir os gastos com saúde, mas também podem reduzir as margens operacionais dos prestadores de serviços e sua capacidade de permanecerem financeiramente viáveis. Desse modo, os prestadores de serviços podem sofrer queda na sua remuneração se o paciente se mantiver saudável. Portanto, as formas de contratualização e de alocação de recursos a prestadores de serviços de saúde também devem ter o papel de induzir a utilização de tecnologias mais custo efetivas e seguras para os pacientes (MILLER, 2017).

1.3. Problemática da Investigação

Como exposto, o aumento dos custos médico-hospitalares resulta de múltiplos fatores. Entre eles, o aumento da frequência de utilização, principalmente pelo envelhecimento da população, e o aumento dos preços unitários de materiais e medicamentos, devido à incorporação de novas tecnologias. O modelo de saúde suplementar atual parece fadado a ruir em poucos anos por falta de capacidade de financiamento, seja pelas empresas, pelos indivíduos ou pelos planos de saúde.

O modelo de remuneração de serviços de saúde FFS, um dos mais comuns no mundo, parece contribuir para este cenário de insustentabilidade da saúde suplementar, oferecendo incentivos negativos para o setor, premiando o desperdício e a ineficiência e contribuindo para o aumento dos custos. Apesar de não existir ainda uma única solução completamente eficaz para substituir este modelo, estão cada vez mais fortes os modelos que estabelecem um valor fixo e pré determinado para o tratamento de cada condição de saúde. Dessa forma, se os prestadores forem mais eficientes, terão uma remuneração proporcionalmente maior. Se houver falhas na eficiência, o prestador será prejudicado financeiramente.

Diante da realidade que já está se concretizando, os gestores de serviços de saúde precisarão se antecipar e assumir a responsabilidade de estudar quais são as opções de tratamento mais custo efetivas, para que consigam atender todos os pacientes com qualidade, sem prejudicar a resolução do problema de saúde, e tentando também não interferir negativamente na comodidade dos pacientes e dos colaboradores da instituição.

A oncologia exerce forte influência no aumento dos gastos com saúde, principalmente com a crescente utilização e importância dos medicamentos biológicos para tratamento do câncer. Um dos medicamentos desta classe de custo elevado é o trastuzumabe. Este anticorpo

monoclonal é utilizado no tratamento do câncer de mama, o mais incidente em mulheres no mundo, causando mais de 600 mil mortes por ano. O interesse em realizar análises econômicas com o trastuzumabe se dá a partir do surgimento de nova apresentação com via de administração diferente e, posteriormente, com o vencimento da patente do originador Herceptin[®] e a introdução dos biossimilares, grande promessa de redução de custos por aumento de concorrência.

1.4. Objetivos gerais e específicos

Na busca pela melhor utilização dos recursos, o objetivo deste estudo foi comparar o impacto econômico da utilização de Herceptin[®] subcutâneo, Herceptin[®] intravenoso e trastuzumabe biossimilar. Adicionalmente, o trabalho possui o propósito de considerar a preferência de pacientes e colaboradores por cada apresentação e via de administração, e discutir como esta preferência pode influenciar na análise econômica.

Há na bibliografia estudos de comparação econômica entre o trastuzumabe intravenoso e subcutâneo, porém estudos brasileiros são escassos e com foco direcionado para o impacto nas operadoras de saúde, e sob forma de remuneração FFS. O foco deste estudo é analisar o impacto para instituições de saúde privadas, utilizando dados de uma instituição do Rio de Janeiro que já atua parcialmente sob nova forma de remuneração.

Além disso, os estudos de avaliação econômica entre as duas apresentações foram realizados sem considerar a entrada dos biossimilares no mercado farmacêutico. O presente trabalho objetiva analisar a mudança de cenário que esta entrada pode ocasionar. Para expandir esta compreensão, também se adiciona a finalidade de comparação com dados de um hospital privado de Portugal, país que já possui os biossimilares em seu mercado há mais tempo.

1.5. Estrutura da tese

Esta tese foi dividida em capítulos para melhor apresentação e alcance da proposta do trabalho. O Capítulo I traz a introdução, contendo nela o enquadramento do tema, a motivação pessoal, a problemática de investigação, os objetivos, bem como a estrutura da tese.

No Capítulo II está apresentada uma revisão de literatura levantada a partir da problemática de investigação e trazendo material que substanciará e norteará o estudo para que seja possível construir toda a estrutura de análise e conseqüentemente ajudar a responder as questões centrais deste estudo. Inicia-se expondo as questões relacionadas ao câncer de mama e explica o papel do trastuzumabe nesta doença, sempre considerando o cenário financeiro. Após, apresenta-se a comprovação de eficácia do trastuzumabe subcutâneo, os aspectos da comparação de custos e

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

o modelo de avaliação econômica escolhido. Por fim, é evidenciada a importância de se considerar a introdução dos biossimilares no cenário e a preferência de pacientes e colaboradores.

O Capítulo III é dedicado a apresentação da metodologia utilizada, discutindo o modelo de investigação e as caracterizações das amostras, englobando a análise de minimização de custos, a comparação com a instituição portuguesa e a aplicação dos questionários à pacientes e colaboradores.

No Capítulo IV foram apresentados os resultados e suas análises, sendo divididos em três aspectos: comparação de custos, preferência dos pacientes e preferência dos colaboradores.

O Capítulo V traz a discussão sobre os resultados obtidos, ajudando nas respostas para as perguntas propostas no Capítulo I.

No Capítulo VI são apresentadas as conclusões extraídas deste estudo, trazendo considerações finais, limitações do estudo e sugestão para futuras investigações.

Capítulo 2 - Revisão de literatura

2.1. Câncer de mama

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que para cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados no Brasil 66.280 novos casos de câncer de mama (figura 2.1), com um risco estimado de 61,61 casos a cada 100 mil mulheres. O tipo histológico mais comum de câncer de mama é o carcinoma de células epiteliais, que se divide em lesões in situ e invasoras. Os carcinomas mais frequentes são os ductais ou lobulares (INCA, 2019).

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%	Homens	Mulheres	Mama feminina	66.280	29,7%
Côlon e reto	20.520	9,1%			Côlon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

Figura 2. 1- Novos casos de câncer de mama no Brasil para cada ano do triênio 2020/2022 (INCA, 2019)

No mundo, o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres. Em 2018, ocorreram 2,1 milhões de casos novos, o equivalente a 11,6% de todos os cânceres estimados. Esse valor corresponde a um risco estimado de 55,2 por 100 mil. As maiores taxas de incidência esperadas foram na Austrália e Nova Zelândia, nos países do Norte da Europa e na Europa Ocidental. Independentemente da condição socioeconômica do país, a incidência desse câncer se coloca entre as primeiras posições das neoplasias malignas femininas (INCA, 2019).

As taxas de incidência no Brasil ajustadas por idade são consideradas intermediárias e compatíveis com as apresentadas para países em desenvolvimento. Os cânceres de próstata e mama feminina apresentaram as maiores taxas ajustadas para todas as regiões geográficas do país e sua magnitude é cerca de duas a três vezes maior que a segunda mais frequente, exceto na Região Norte onde as taxas ajustadas para mama e colo do útero são muito próximas (INCA,

2019). A figura 2.2 apresenta a distribuição geográfica das taxas de incidência de câncer de mama.

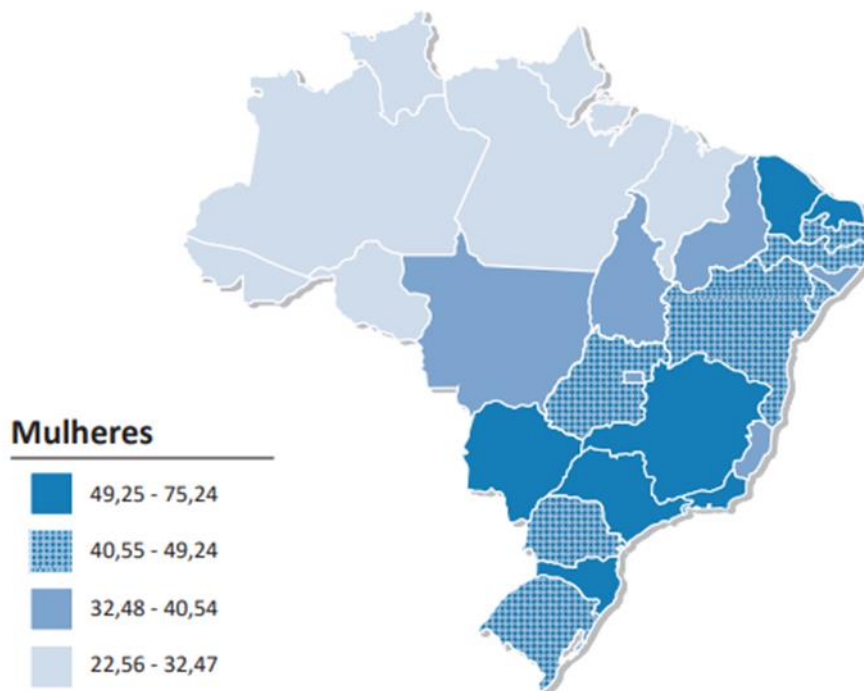


Figura 2. 2- Representação espacial das taxas de incidência de neoplasia maligna da mama por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (INCA, 2019).

No Brasil ocorreram, em 2017, 16.724 óbitos por câncer de mama feminina, o equivalente a um risco de 16,16 por 100 mil. Não existe somente um fator de risco para câncer de mama, no entanto a idade acima dos 50 anos é considerada o mais importante. Outros fatores que contribuem para o aumento do risco de desenvolver a doença são fatores genéticos (mutações dos genes BRCA1 e BRCA2) e fatores hereditários, além da menopausa tardia, obesidade, sedentarismo e exposições frequentes às radiações ionizantes (INCA, 2019).

O câncer possui impactos financeiros que se refletem diretamente nos custos com a saúde. Em 2017, estima-se que, no Brasil, tenham sido gastos R\$ 18,9 bilhões com o tratamento da doença, sendo 41% do valor destinado à quimioterapia e 33% a procedimentos hospitalares (figura 2.3). Esses valores consideram os gastos do sistema de saúde brasileiro tanto público quanto privado. Apesar do SUS ter uma proposta de universalização do acesso à saúde no Brasil, menos da metade dos gastos em saúde são financiados pelo sistema público. O sistema de saúde no País conta com uma participação importante do setor de saúde suplementar, responsável pela cobertura de cerca de 24% da população, sendo a maioria coberta por planos empresariais. A análise de despesas com o tratamento do câncer em 2017 mostra que 77% delas

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos bioequivalentes

provém do setor de saúde suplementar, enquanto apenas 23% dos gastos são originados do SUS (INTERFARMA e IQVIA, 2019).

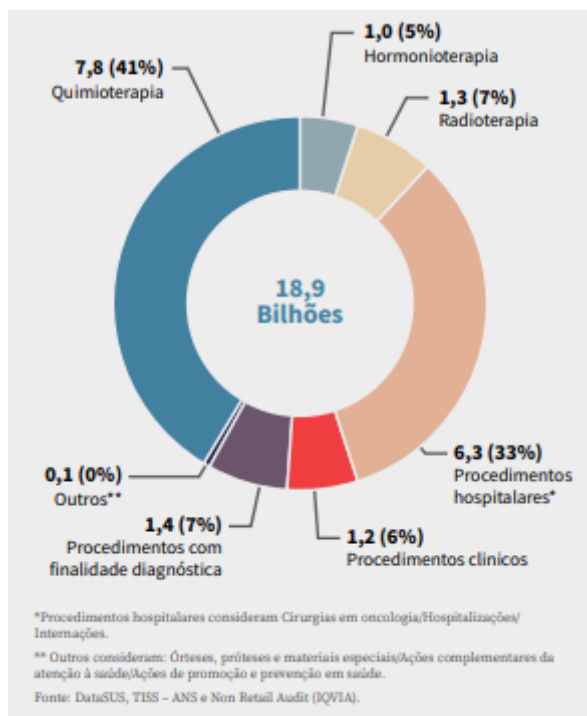


Figura 2. 3- Despesa total do SUS com tratamento de câncer em 2017 (Interfarma e IQVIA, 2019)

Por meio de dados obtidos no sistema do DataSUS e de informações da demanda de medicamentos auditados pela IQVIA, estima-se que o custo total do tratamento do câncer no SUS tenha sido da ordem de R\$ 4,5 bilhões no ano de 2017, sendo que quimioterapia representou 48% dos gastos, radioterapia 10% e hormonioterapia 7%. Os gastos com esses tratamentos totalizaram R\$ 2,9 bilhões nesse ano, enquanto procedimentos hospitalares chegaram a R\$ 1,1 bilhão, representando 25% das despesas (INTERFARMA e IQVIA, 2019).

No âmbito da saúde suplementar, os custos totais com o tratamento do câncer foram estimados em R\$ 14,5 bilhões para o ano de 2017. Os gastos com quimioterapia e hormonioterapia foram de R\$ 5,6 bilhões e R\$ 0,7 bilhões – respectivamente – no entanto, representam menos da metade do total dos custos com a doença. A representatividade das despesas com procedimentos hospitalares no sistema privado (35%) é maior do que no SUS (25%). Além disso, observa-se também uma proporção maior de gastos com procedimentos de finalidade diagnóstica, representando 9% dos custos totais (INTERFARMA e IQVIA, 2019).

Além dos custos diretos já considerados, o câncer também é associado a custos indiretos significativos, resultantes de perdas de produtividade devido à morbidade e mortalidade prematura. Os custos de morbidade e incapacidade consideram o tempo e a produção econômica

perdida pelo paciente devido ao câncer e seu tratamento, assim como os benefícios previdenciários concedidos por decorrência da doença. Os custos de mortalidade, os quais consideram o valor dos bens e serviços que seriam produzidos durante a vida útil das pessoas que morreram prematuramente caso elas tivessem sobrevivido até a idade da expectativa de vida de seu sexo no país, são expressos como o valor presente da produtividade futura perdida por decorrência da morte prematura. Deste modo, estimou-se que os custos associados à morte prematura por câncer no Brasil representaram R\$ 47,8 bilhões em 2017 (figura 2.4) (INTERFARMA e IQVIA, 2019).

Estimou-se que, em 2017, os custos por absenteísmo relacionados ao câncer no Brasil foram da ordem de R\$ 1,3 bilhão. Segundo pesquisa realizada pelo Instituto Oncoguia em 2018, focada em pacientes com câncer de mama metastático, das mulheres que trabalhavam quando foram diagnosticadas com o câncer, apenas 19% continuaram trabalhando. Cerca de 45% das entrevistadas foram afastadas pelo INSS e 20% se aposentaram por doença. Em 2017, as despesas com auxílio-doença (INSS) foram de R\$ 114,6 milhões, enquanto a aposentadoria por invalidez somou R\$ 21,6 milhões (INTERFARMA e IQVIA, 2019).

Origem	Pulmão	Mama	Colorreto	Próstata	Outros cânceres	Total
Mortes prematuras	R\$ 5.171 M	R\$ 3.984 M	R\$ 4.028 M	R\$ 1.925 M	R\$ 32.656 M	R\$ 47.764 M
Absenteísmo	R\$ 22 M	R\$ 274 M	R\$ 119 M	R\$ 272 M	R\$ 640 M	R\$ 1.327 M
Aposentadoria por Invalidez	R\$ 1 M	R\$ 4 M	R\$ 3 M	R\$ 2 M	R\$ 12 M	R\$ 22 M
Auxílio-Doença	R\$ 3 M	R\$ 29 M	R\$ 12 M	R\$ 10 M	R\$ 61 M	R\$ 115 M
Total	R\$ 5.197 M	R\$ 4.291 M	R\$ 4.162 M	R\$ 2.209 M	R\$ 33.368 M	R\$ 49.227 M

Fonte: DataPrev, 2019 / IBGE, 2018 / GBD, 2017 / The Economist Intelligence Unit, 2018³⁴ (para maior detalhamento consultar a seção "Metodologia").

Figura 2. 4- Custos indiretos associados ao câncer no Brasil (total e por 4 tipos de câncer) – R\$ milhões (Interfarma e IQVIA, 2019)

Considerando todos os custos diretos e indiretos mencionados, incluindo as despesas do SUS e as da saúde suplementar, estima-se que em 2017, o custo do câncer no Brasil tenha sido da ordem de R\$ 68,2 bilhões, sendo 28% em custos diretos e 72% em custos indiretos. Desta forma, os custos diretos e indiretos com câncer representaram 1% do PIB do Brasil em 2017 (INTERFARMA e IQVIA, 2019).

Um outro estudo já havia analisado também o impacto econômico das perdas causadas pelo câncer à economia dos BRICS (grupo de emergentes composto por Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul), utilizando dados equalizados de 2012 e analisando o impacto econômico da doença para além dos indicadores triviais de incidência, mortalidade e sobrevivência. Mais de

dois terços das 8,2 milhões de mortes anuais por câncer no mundo ocorrem em países de renda média e baixa - só os BRICS concentram 42% desse total, ou seja, quatro em cada dez casos. Levando em conta apenas o recuo na produtividade causado pelos 87 mil óbitos registrados na população economicamente ativa - ou seja, pessoas com idade entre 15 a 65 anos, os prejuízos às economias desses países somam US\$ 46,3 bilhões (aproximadamente R\$ 150 bilhões) por ano, segundo os parâmetros da pesquisa. O cálculo considerou a renda média dos profissionais, quantos anos deixaram de ser trabalhados e com quanto eles poderiam ter contribuído economicamente por meio de salário e emprego até o final da carreira. Não foram incluídas crianças, pessoas que estavam em idade de aposentadoria e os gastos de saúde com os doentes. A diferença de participação entre homens e mulheres no mercado de trabalho também foi considerada no estudo, revelando diferenças nas perdas econômicas de acordo com o gênero. Na média, cada vida perdida por câncer no Brasil na população economicamente ativa gera uma perda média de US\$ 53,3 mil (R\$ 176 mil). Mas no caso das mulheres, são US\$ 44 mil (R\$ 145 mil), e no dos homens, US\$ 60 mil (R\$ 197 mil) (Pearce *et al.*, 2018).

Apesar dos avanços na detecção precoce e na compreensão das bases moleculares da doença, 10% das pacientes com câncer de mama possuem metástase à distância no momento do diagnóstico. Além disso, de 20 a 30% das pacientes diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial apresentam recorrência na forma de metástase à distância. O câncer de mama metastático é uma doença heterogênea, com grande variabilidade em relação às manifestações clínicas, órgãos acometidos, tratamento e sobrevida e representa a principal causa de óbito nas mulheres com neoplasia mamária. A metástase óssea é a mais frequente no câncer de mama e, embora acarrete considerável morbidade e redução da qualidade de vida, apresenta, em geral, sobrevida longa. Estudos mostraram que o uso de anticorpos monoclonais reduz as complicações esqueléticas associadas à metástase óssea, apresentando melhores resultados se iniciados precocemente e mantidos por tempo prolongado (Brum *et al.*, 2017).

Aproximadamente 20% das mulheres com câncer de mama possuem o status HER-2 (fator de crescimento epidérmico humano tipo 2) positivo, característica de tumores que está associada a maior agressividade da doença, maior taxa de recorrência e maior índice de mortalidade (Arias *et al.*, 2017). O status de HER-2 positivo indica a probabilidade de resposta a certos agentes quimioterápicos, contribui para determinar o prognóstico da paciente e identifica as mulheres que podem responder ao tratamento com trastuzumabe. A escolha do tratamento deve ter em conta, pelo menos, estes fatores: expressão de receptores hormonais, HER-2, terapias e toxicidades anteriores, intervalo livre de doença, carga tumoral, idade biológica, comorbidades, estado menopausal, necessidade de um controle rápido de

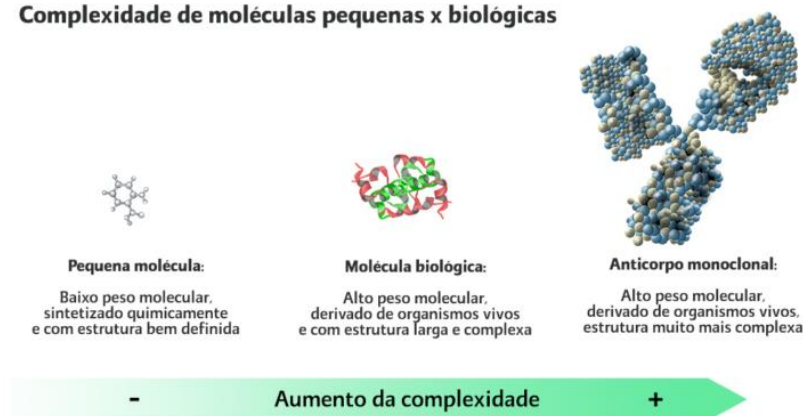
doença/sintomas, fatores socioeconômicos e psicológicos, terapias disponíveis no país do paciente e preferência do paciente (Ministério da Saúde, 2017).

2.2. Trastuzumabe

Medicamentos biológicos são medicamentos produzidos por biossíntese em células vivas, ao contrário dos sintéticos que são produzidos por síntese química. Assim, a química orgânica dá lugar à biologia molecular e aos processos biotecnológicos. Sob o ponto de vista industrial, a maioria dos produtos farmacêuticos biológicos é produzida em cultura de células geneticamente modificadas. Os biológicos representam atualmente a maior fonte de inovação da indústria farmacêutica e soluções para inúmeras doenças, até então não tratadas eficazmente com as terapias tradicionais. Os biológicos são uma classe diversa e heterogênea de produtos. Existem hormônios, fatores de crescimento e de diferenciação celular, enzimas capazes de dissolver coágulos, anticoagulantes para prevenir a sua formação e os modernos anticorpos monoclonais que vêm revolucionando o tratamento do câncer e doenças autoimunes (Interfarma, 2012).

Os medicamentos sintéticos tradicionais são em geral pequenas moléculas, constituídas de algumas dezenas ou poucas centenas de átomos e têm estrutura química bem conhecida. São moléculas estáveis e, dada sua natureza, podem ser replicadas de forma idêntica. Os medicamentos biológicos são formados por moléculas grandes, complexas e construídas de milhares de átomos (figura 2.5). São em geral instáveis e suscetíveis a alterações quando submetidas ainda que a pequenas variações das condições de conservação e armazenamento. Raramente estão disponíveis para uso oral, pois são inativados pelas enzimas digestivas e, por isso, necessitam ser administrados por via injetável ou por inalação (Interfarma, 2012).

Complexidade de moléculas pequenas x biológicas



Fonte: Adaptado de MABXIENCE.

Figura 2. 5- Complexidade de moléculas pequenas em comparação com moléculas biológicas (Interfarma, 2012)

Diversos anticorpos monoclonais murinos contra o domínio extracelular da proteína HER-2 inibem a proliferação de células cancerígenas humanas que superexpressam o HER-2. Para minimizar a imunogenicidade, a região de ligação ao antígeno de um dos anticorpos mais eficazes foi fundida à região estrutural da imunoglobulina humana e testado contra células de câncer de mama que superexpressam HER-2. Esse anticorpo, chamado trastuzumabe, inibiu o crescimento do tumor quando usado sozinho, e teve efeito sinérgico quando usado em combinação com agentes quimioterápicos (Pegram *et al.*, 1999).

Herceptin[®], produto referência do trastuzumabe, é registrado na ANVISA desde 1999. É indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama inicial HER-2 positivo após cirurgia, quimioterapia e radioterapia, em combinação com quimioterapia e posteriormente em terapia isolada para câncer de mama localmente avançado ou tumores com mais de 2 centímetros de diâmetro (Roche, 2013).

Em 2005, o estudo HERA revolucionou o uso do trastuzumabe no câncer de mama, ao demonstrar que um ano de tratamento com trastuzumabe após quimioterapia significativamente melhora a sobrevida livre de doença entre mulheres com câncer de mama HER-2 positivo. Trastuzumabe administrado após terapia primária reduziu a taxa de recorrência, particularmente recorrência distante (metástases), em aproximadamente 50%. A quantidade e frequência de uso do medicamento se intensificou. O estudo também apresentou a posologia de trastuzumabe, que deve ser administrado em uma dose de 8 miligramas (mg) por quilograma (kg) de peso corporal por via intravenosa uma vez (dose de ataque) e, em seguida, a uma dose de 6mg/kg a cada três semanas. Se a administração de trastuzumabe atrasar por mais de sete dias, o tratamento deve ser reiniciado ao nível da dose inicial de 8mg/kg, seguida pela dose de manutenção habitual (Piccart-Gebhart *et al.*, 2005).

Herceptin[®] também é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores com superexpressão do HER-2, em monoterapia para o tratamento de pacientes que já tenham recebido um ou mais tratamentos quimioterápicos para suas doenças metastáticas, e em combinação com quimioterapia para o tratamento de pacientes que ainda não tenham recebido quimioterapia anteriormente para suas doenças metastáticas (Roche, 2013).

Trastuzumabe demonstrou beneficiar pacientes com câncer de mama metastático positivo para HER-2 quando administrado semanalmente ou a cada três semanas, isoladamente ou em combinação com quimioterapia (Vogel *et al.*, 2002; Baselga *et al.*, 2005; Marty *et al.*, 2005). A adição de trastuzumabe à quimioterapia foi associada a um maior tempo para progressão da doença, maior taxa de resposta objetiva, maior duração da resposta, menor taxa de óbito em 1

ano, maior sobrevida e uma redução de 20% no risco de morte. O evento adverso mais importante foi a disfunção cardíaca. Embora a cardiotoxicidade seja potencialmente grave, os sintomas geralmente melhoram com o tratamento médico padrão (Slamon *et al*, 2001).

O SUS fornece trastuzumabe para câncer de mama inicial em associação a outro quimioterápico ou em monoterapia. Em 2017, a CONITEC também emitiu parecer favorável à inclusão do trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER-2 positivo metastático em primeira linha de tratamento (Ministério da Saúde, 2017).

Em 2017, a Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama (FEMAMA) realizou uma campanha para incentivar a inclusão dos medicamentos trastuzumabe e pertuzumabe para câncer de mama metastático no SUS. Segundo a instituição, muitas vezes os gestores públicos, no momento de avaliar a inclusão de novos medicamentos no SUS, acabam por focar a análise em custos econômicos diretos, ou seja, os impactos que eles irão trazer no orçamento da União. No entanto, essa pode ser uma análise incompleta, pois um tratamento que gera mais qualidade de vida aumenta a capacidade da pessoa de resistir à doença, permite que o paciente siga trabalhando ou reduz sua dependência de um familiar que eventualmente deixaria o seu emprego para acompanhá-lo, evitando outros impactos do câncer. O câncer de mama na fase metastática permite o controle da doença através do tratamento, evitando sua progressão e manejando seus impactos na vida do paciente. Os medicamentos trastuzumabe e pertuzumabe permitem que uma mulher com câncer de mama viva por mais tempo, com mais qualidade de vida, e com a possibilidade de continuar trabalhando. Ou seja, apesar de representar um custo econômico direto, a oferta desses medicamentos gera impactos positivos que reduzem os impactos negativos. O retorno nesse caso não é a cura em si, mas todos os benefícios que o medicamento pode trazer para a vida das pessoas e a economia (FEMAMA, 2018).

Até dezembro de 2013, o trastuzumabe estava disponível apenas em forma de pó para reconstituição e administração intravenosa, quando então surgiu a apresentação subcutânea. Em 2008, o trastuzumabe havia sido identificado com risco médio através da ferramenta de avaliação de risco da Agência Nacional de Segurança do Paciente devido à necessidade de diluição, cálculo complexo e o número de materiais necessários na manipulação. A utilização de faixas de dose e estudos de estabilidade estendida resultaram em uma redução significativa no desperdício de medicamentos, na redução do tempo de espera dos pacientes e no aproveitamento de doses não utilizadas (Mitchell & Morrissey, 2019).

Os frascos de trastuzumabe intravenoso (IV) contêm 150mg ou 440mg de um pó liofilizado. Para a sua preparação, a formulação de 150mg deve ser reconstituída com 7,2mL de água para

injetáveis e a de 440mg com 20mL da mesma. Posteriormente, a dose prescrita deve ser diluída em 250mL de cloreto de sódio 0,9%. Este procedimento pode ser realizado em aproximadamente 10 minutos. Os frascos para injetáveis de Herceptin[®] subcutâneo (SC) contêm 600 mg de trastuzumabe e hialuronidase humana recombinante em um volume de 5mL, que está pronto para ser administrado. A dose é preparada aspirando o conteúdo do frasco em uma seringa, o que leva cerca de 2 minutos. O tempo de administração para a formulação IV é de 90 minutos para a primeira infusão e 30 minutos para as doses subsequentes. O tempo de administração para a formulação SC é de 5 minutos (Cebas *et al*, 2016; Roche, 2013).

Antes de aberto, Herceptin[®] IV deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8 °C). A solução reconstituída com a água bacteriostática é estável durante 28 dias, quando conservada sob refrigeração. A solução reconstituída contém conservante, por isso, ela pode ser destinada para uso múltiplo. A solução para infusão de cloreto de sódio a 0,9% é física e quimicamente estável durante 24 horas, desde que conservada em temperaturas abaixo de 30 °C. Do ponto de vista microbiológico, a solução para infusão deve ser aplicada imediatamente. Se isso não ocorrer, não deve ultrapassar 24 horas em temperatura entre 2 e 8 °C.

Herceptin[®] SC deve ser mantido sob refrigeração (entre 2 e 8 °C) e armazenado em sua embalagem original para protegê-lo da luz. O frasco não deve ser mantido por mais de 6 horas em temperatura ambiente. Do ponto de vista microbiológico, uma vez que a solução injetável for transferida do frasco-ampola para a seringa, o medicamento deve ser utilizado imediatamente, considerando que não contém conservantes em sua formulação. Do ponto de vista físico-químico, uma vez que a solução injetável for transferida do frasco-ampola para a seringa, o produto é estável por 48 horas entre 2°C e 8°C e por mais 6 horas em temperatura ambiente. Esse tempo de exposição em temperatura ambiente não deve ser cumulativo a outro tempo de exposição anterior do produto em temperatura ambiente (Roche, 2013).

2.3. Eficácia do trastuzumabe subcutâneo

O trastuzumabe subcutâneo tem um perfil farmacocinético e eficácia não inferiores à administração intravenosa, com um perfil de segurança semelhante ao trastuzumabe intravenoso e, portanto, oferece uma alternativa de tratamento válida. O estudo BO22227 foi desenhado para demonstrar a não inferioridade de Herceptin[®] SC versus Herceptin[®] IV em relação à farmacocinética e eficácia. Pacientes com câncer de mama HER-2 positivo operável ou localmente avançado receberam oito ciclos de Herceptin[®] IV ou Herceptin[®] SC concomitantemente com quimioterapia, seguido por cirurgia e tratamento contínuo com

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

Herceptin® SC ou Herceptin® IV por 10 ciclos adicionais até que se complete um ano de tratamento (Ismael *et al.*, 2012).

No estudo BO22227, a análise da eficácia, que verifica a ausência de células neoplásicas na mama, resultou em valores de 40,7% no braço com Herceptin® IV e 45,4% no braço com Herceptin® SC, uma diferença de 4,7% a favor do braço com Herceptin® SC (figura 2.6), estabelecendo a não inferioridade deste (Ismael *et al.*, 2012).

	Herceptin® (via intravenosa) (N = 263)	Herceptin® SC (N=260)
RpC (ausência de células neoplásicas invasivas na mama)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Não respondedores	156 (59,3%)	142 (54,6%)
IC 95% exato para taxa de RpC¹	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Diferença na RpC (braço SC menos braço IV)		4,70
Limite inferior do intervalo de confiança 97,5% unilateral para a diferença dos valores de RpC²		-4,0

¹ Intervalo de confiança para uma amostra binomial utilizando o método Pearson-Clooper.

² Foi utilizada a correção de continuidade de Anderson e Hauck (1986) para esse cálculo.

Figura 2. 6- Resumo da resposta patológica completa: Estudo HannaH BO22227 (Ismael *et al.*, 2012).

Análises com um tempo de acompanhamento maior, de duração superior a 40 meses, deram suporte à eficácia não inferior de Herceptin® SC. A taxa de sobrevida livre de doença em 3 anos foi de 73% para Herceptin® IV e de 76% para Herceptin® SC. A taxa de sobrevida global em 3 anos foi de 90% para Herceptin® IV e de 92% para Herceptin® SC. A análise final com mediana de acompanhamento excedendo 70 meses demonstrou sobrevida livre de doença de 65% e sobrevida global de 84% para ambas as apresentações (Roche, 2017).

A farmacocinética de trastuzumabe quando administrado a uma dose fixa de 600mg de Herceptin® SC a cada três semanas foi comparada à do Herceptin® IV a uma dose de ataque de 8mg/kg, com base no peso do paciente, seguida por doses de manutenção de 6mg/kg, administradas a cada três semanas. Os resultados farmacocinéticos demonstraram exposição de trastuzumabe não inferior para Herceptin® SC. A análise dos níveis séricos de trastuzumabe no ciclo 1 confirmou que não é necessária uma dose de ataque quando se administra uma dose fixa de 600mg de Herceptin® SC, ao contrário do que acontece quando se administra uma dose de Herceptin® IV, ajustada ao peso corpóreo do paciente (Ismael *et al.*, 2012).

O estudo MO22982 investigou a troca de Herceptin® IV para Herceptin® SC e vice-versa, em pacientes HER-2 positivo para câncer de mama inicial. Os pacientes foram randomizados para receber Herceptin® IV nos ciclos 1 a 4 e Herceptin® SC nos ciclos 5 a 8 ou Herceptin® SC nos ciclos 1 a 4 e Herceptin® IV nos ciclos 5 a 8. Em geral, a troca de Herceptin® IV para Herceptin® SC e vice-versa foi bem tolerada. As frequências das reações adversas graves pré-

troca, eventos adversos de grau 3 e descontinuações de tratamento devido a eventos adversos foram menores (< 5%) e similares às pós-trocas. Nenhum evento adverso de graus 4 e 5 foi reportado. Ainda assim, conforme bula, os pacientes devem ser observados quanto a sinais e sintomas relacionados à administração por 6 horas após a primeira injeção e por 2 horas após injeções subsequentes de Herceptin® SC (Roche, 2013).

Os pacientes com câncer de mama metastático devem ser tratados com Herceptin® SC até à progressão da doença. Os pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados com Herceptin® SC durante 1 ano ou até à recorrência da doença, o que acontecer primeiro. Não é recomendada a extensão do tratamento além de 1 ano no câncer da mama em estágios precoces (Roche, 2013).

2.4. Análise de custos

O mercado de medicamentos no Brasil é regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), órgão responsável por coordenar as ações relacionadas à regulação econômica do mercado de medicamentos no país, com a finalidade de promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor. Preço Fábrica (PF) é o preço máximo que as empresas produtoras, importadoras ou distribuidoras podem praticar na venda de medicamentos para as farmácias e drogarias (ANVISA, 2019).

Os preços dos medicamentos são ajustados anualmente pela CMED, na data base de 31 de março, e o teto de reajuste é de 4,33%. De acordo com as regras de regulação econômica do mercado farmacêutico brasileiro, as empresas produtoras de medicamentos devem informar à CMED sempre que pretenderem comercializar produtos novos e novas apresentações, conforme dispõe a Resolução nº 2, de 5 de março de 2004. Após análise de preço feita pela CMED, a empresa pode comercializar o medicamento e o consumidor pode comprá-lo com a garantia de que o preço definido para as novas apresentações de medicamentos não será superior aos já comercializados no país e que o preço dos produtos novos não será superior aos preços encontrados para o mesmo medicamento nos países utilizados como referência para o Brasil (Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos da América, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia, Portugal) e ao preço fábrica praticado no país de origem do produto (ANVISA, 2019).

Os tributos incidentes sobre os preços dos medicamentos comercializados no Brasil são o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS), a Contribuição para os Programas de Integração Social e de Formação do Patrimônio do Servidor Público (PIS/PASEP) e a Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social (COFINS). As alíquotas do ICMS são

estabelecidas por cada Unidade Federativa e não pelo Governo Federal. No Rio de Janeiro, a alíquota é de 20%. Em outros estados, ela pode ser de 18%, 17% ou até de 12%. A lista de preços máximos apresenta os medicamentos por princípio ativo, empresa e apresentação do produto, de acordo com a alíquota praticada do ICMS (ANVISA, 2019).

O PIS/PASEP e o COFINS são tributos federais, sendo que a incidência da tributação varia de acordo com a classificação fiscal dos medicamentos em lista positiva, negativa ou neutra. Os medicamentos de lista positiva têm a alíquota de PIS/PASEP e COFINS anulada pelo chamado crédito presumido, que é conferido ao produtor ou importador dos medicamentos, conforme especifica a Lei nº 10.147, de 21 de dezembro de 2000. Como resultado desse benefício fiscal, os preços dos medicamentos são isentos dos tributos PIS/PASEP e COFINS. Atualmente, mais de 70% dos medicamentos vendidos no mercado brasileiro são isentos desses tributos, incluindo o trastuzumabe (ANVISA, 2019).

Os medicamentos que constam do Convênio CONFAZ nº 87/2002 são isentos de ICMS quando vendidos para órgãos da Administração Pública Direta e Indireta Federal, Estadual e Municipal e a suas fundações públicas. A lista do referido Convênio é composta por medicamentos dos Componentes da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde, bem como alguns medicamentos para tratamento do câncer (incluindo o trastuzumabe), vacinas que estão no Programa Nacional de Imunizações e alguns para tratamento do vírus da imunodeficiência humana. A aquisição dos medicamentos do Convênio CONFAZ nº 87/2002 é responsabilidade do Ministério da Saúde, sendo realizada de forma centralizada. Após a aquisição, esses medicamentos são repassados aos estados para que eles distribuam aos municípios. As legislações tributárias dos estados também podem isentar outros medicamentos do ICMS (ANVISA, 2019).

A terapia com trastuzumabe SC apresentou menor custo se comparado ao trastuzumabe IV no tratamento de câncer de mama inicial e metastático no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro, com economia potencial de até 962,7 milhões ao longo de cinco anos. Entre os custos avaliados, a taxa de sala e honorários médicos foram alguns dos fatores que mais contribuíram para essa economia. Esse resultado propôs que a utilização do trastuzumabe SC seria uma importante estratégia a ser considerada para a redução do custo do tratamento de câncer de mama HER-2 positivo, principalmente no cenário econômico atual e a necessidade de uso racional de recursos (Kashiura *et al.*, 2019).

Alguns estudos europeus realizaram a comparação de custos entre as duas vias de administração. Em estudo espanhol, a transição de trastuzumabe IV para SC levou a uma redução de 50% no tempo ativo do profissional (27,2 minutos e 13,2 minutos por ciclo). A

economia de tempo resultou de evitar a instalação e remoção do cateter IV, cuidados com o acesso venoso e reconstituição do medicamento. A administração SC levou a uma redução de cinco vezes (78-85%) no tempo de cadeira e uma redução de quatro vezes (59-81%) no tempo de sala de tratamento do paciente, resultando em um tempo de liberação de 24 horas no curso total de tratamento (18 ciclos). Os custos diretos totais estimados foram de €29.431,75 e €28.452,12 para IV e SC, respectivamente, uma economia de €979,60 ao longo de um curso de tratamento completo. Foi apresentado que a redução do uso de instalações hospitalares pode resultar em mais economia e melhoria da qualidade do atendimento médico (Lopez-Vivanco *et al*, 2017).

A administração intravenosa apresentou tempo de infusão maior (25 a 85 minutos) e foi associada a maior custo em 17 ciclos (€1858 - €887 = €971) em estudo dinamarquês. A administração SC apresentou custos de administração mais baixos e sugeriu-se que a mudança da via de administração de intravenosa para subcutânea poderia tornar possível tratar mais pacientes sem aumentar os recursos de pessoal (Olsen *et al*, 2018).

Na Irlanda, a média de tempo total economizado do profissional por ciclo de tratamento com trastuzumabe SC em relação ao ciclo de tratamento com trastuzumabe IV foi de 59,21 minutos. A economia de tempo em favor do trastuzumabe SC resultou da reconstituição mais rápida do medicamento, ausência de necessidade de instalação e remoção do cateter IV e menos tempo de monitoramento do profissional. Ao longo de um curso completo de tratamento de 17 ciclos, o tempo médio do profissional economizado foi de 16,78 horas, com uma economia de custos diretos estimada em €1.609,99. Concluiu-se que deve ser considerada a substituição do trastuzumabe IV pelo tratamento com trastuzumabe SC em todos os pacientes elegíveis (O'Brien *et al*, 2019).

No estudo transversal realizado entre fevereiro de 2015 e fevereiro de 2016 por Cebas *et al*, o custo total do trastuzumabe SC durante o período de estudo foi de 924€. Um hipotético uso da via intravenosa em vez da via SC custaria 954€, com base no preço do trastuzumabe IV por mg, um regime posológico de 8 mg/kg para a dose inicial e 6 mg/kg para as doses subsequentes. No entanto, o autor destaca que estudos futuros devem ser realizados quando os biossimilares do trastuzumabe chegarem ao mercado, uma vez que provavelmente ocorrerá redução do custo da formulação intravenosa (Cebas *et al*, 2016).

2.5. Avaliação econômica

Os estudos de custo e das implicações econômicas relacionadas as chamadas avaliações econômicas vem sendo objeto de muita atenção tanto por parte dos planejadores de saúde como

das agências e demais organismos responsáveis pela avaliação de tecnologias em saúde em diversos países. Esse interesse tem sido alimentado pelas preocupações com a elevação dos gastos em saúde, pelas pressões sobre os gestores nas decisões sobre a alocação de recursos e pela necessidade dos produtores de demonstrar os benefícios de suas tecnologias. Como resultado, observa-se significativo incremento no número de avaliações econômicas na literatura, bem como tem existido um refinamento dos métodos envolvidos com sua execução. Os resultados das avaliações econômicas não devem servir como único ou principal determinante nas decisões em saúde e no difícil processo de planejar serviços e sistemas de saúde. Entretanto, considerando que esses processos de análise buscam estruturar o problema, forçando um tratamento explícito das questões chave e permitindo uma melhor consideração dos vários aspectos relevantes para uma decisão, eles podem ser úteis nos processos de incorporação e gestão das tecnologias de saúde (Ministério da Saúde, 2009).

É uma questão central no pensamento econômico o fato de que os recursos da sociedade são, em todos os lugares, sempre finitos frente à sua demanda. No caso do setor saúde, essa demanda encontra-se em contínuo crescimento, dado o alto grau de inovação tecnológica que caracteriza a área. Como consequência, existe um permanente conflito entre uso de recursos e necessidade de escolher entre alocações alternativas. Um dos instrumentos utilizados para auxiliar nessas decisões são as avaliações econômicas em saúde: técnicas analíticas formais para comparar propostas alternativas de ação, tanto em termos de custos como de consequências, positivas e negativas. Essas análises comparativas ponderam os “valores” dos recursos aplicados e dos resultados obtidos, ajudando nas decisões sobre o uso dos recursos. Avaliação econômica compreende, frequentemente, uma síntese da informação de várias disciplinas, tais como epidemiologia, pesquisa clínica e economia (Ministério da Saúde, 2009).

As principais diferenças entre as abordagens residem no tipo de consequências consideradas, nas implicações dos diferentes métodos desta avaliação e no alcance da análise. A escolha entre elas dependerá do propósito da avaliação e da disponibilidade de dados e outros recursos. Enquanto o uso dos recursos é sempre mensurado em unidades monetárias, as formas de mensuração das consequências diferem, definindo os quatro tipos de análise existentes: custo-minimização, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício (Ministério da Saúde, 2009).

Não se trata de simples comparações entre preços, mas sim, de análises multifatoriais complexas, baseadas em modelos econômicos, que tentam chegar a um valor real para o custo de um tratamento por determinado período. Dentre as variadas comparações de farmacoeconomia, a análise de custo-minimização é uma das mais simplificadas, e baseia-se

no pressuposto de que as duas drogas comparadas tenham a mesma eficácia clínica (Kotze *et al.*, 2009). Estudos de custo-minimização são indicados quando há forte evidência de efetividade equivalente entre alternativas concorrentes, e apenas quando não se espera que a valoração de outros parâmetros (efeitos adversos leves, método de uso) afete significativamente a qualidade de vida dos usuários (Ministério da Saúde, 2009).

2.6. Bioequivalentes

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) define um bioequivalente como “um medicamento biológico que contém uma versão da substância ativa de um medicamento biológico original já autorizado no Espaço Econômico Europeu” (EMA, 2014). Os medicamentos biológicos, e os medicamentos biológicos anticâncer, em particular, representam um crescente ônus financeiro para os orçamentos de saúde. A perda dos direitos de exclusividade dos medicamentos biológicos originais permitiu a entrada de medicamentos bioequivalentes no mercado. Os bioequivalentes oferecem opções de tratamento com boa relação custo-benefício que podem ajudar a conter o aumento dos gastos com saúde (Cornes, 2012).

O número de bioequivalentes aprovados crescerá substancialmente nos próximos anos, acompanhado por uma crescente perda de exclusividade de produtos de referência biológica, especialmente em oncologia. Ao oferecer opções de tratamento mais acessíveis e introduzir concorrência de preços no mercado, os medicamentos bioequivalentes podem gerar economias significativas. Estima-se que as economias acumuladas entre 2016 e 2020 na UE e nos EUA estejam entre 49 e 98 bilhões de euros. As economias derivadas da entrada bioequivalente no mercado podem aliviar os orçamentos onerosos da saúde e abrir espaço orçamentário para novas opções de tratamento. Além disso, a entrada bioequivalente pode aumentar o acesso do paciente a terapias biológicas (IMS Institute for Healthcare Informatics, 2016).

Devido à variabilidade intrínseca inerente a todos os medicamentos biológicos e ao complexo processo de fabricação desses produtos, um bioequivalente não pode ser considerado uma cópia idêntica do produto biológico originalmente aprovado (o produto de referência ou o originador). Pequenas diferenças podem existir entre o bioequivalente e o medicamento de referência, mas é necessário demonstrar que essas diferenças não são clinicamente significativas, ou seja, que há similaridade em termos de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia. (Declerck *et al.*, 2017).

Os produtos bioequivalentes são registrados no Brasil pela via de desenvolvimento por comparabilidade, preconizada pela Resolução da Diretoria Colegiada número 55/2010. O objetivo principal da comparabilidade é demonstrar que não existem diferenças significativas

em termos de qualidade, eficácia e segurança entre ambos os produtos. Dessa forma, o produto biossimilar não precisa estabelecer a eficácia e segurança da molécula, uma vez que estas já foram estabelecidas pelo produto biológico comparador. A realização de estudos específicos para demonstração de intercambialidade, por sua vez, não é um requerimento regulatório para a aprovação de um biossimilar. Portanto, entende-se não ser cabível a definição sobre a intercambialidade no momento do registro sanitário do produto (ANVISA, 2018).

A intercambialidade pode ser definida como a prática médica de troca de um medicamento por outro equivalente, em um determinado contexto clínico, sob a iniciativa ou com o consentimento do prescritor. No caso da utilização de produtos biossimilares e produto biológico comparador de forma intercambiável, a Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO) entende ser essencial a avaliação e o acompanhamento pelo médico responsável, que poderá decidir sobre o produto ideal a ser utilizado em cada situação, de acordo com as características do produto, patologia existente, resposta individual, histórico de tratamento de cada paciente e demais diretrizes aplicáveis. Importante ressaltar que a avaliação médica e a adequada atenção farmacêutica são imprescindíveis no caso de trocas de produtos biossimilares e seus comparadores, tanto para fins de prescrição e uso adequado do produto quanto para fins de farmacovigilância e acompanhamento pós-mercado desses produtos. A GPBIO também entende não serem adequadas múltiplas trocas entre produtos biossimilares e o produto biológico comparador, ficando a rastreabilidade e monitoramento do uso bastante dificultados nestes casos (ANVISA, 2018).

Como o primeiro anticorpo monoclonal terapêutico direcionado ao HER-2, o trastuzumabe revolucionou o tratamento do câncer de mama HER-2 positivo. No entanto, seu alto custo pressiona orçamentos de assistência médica e pode restringir o acesso de pacientes em países onde a cobertura de seguro de saúde é limitada ou inexistente. O custo chega a aproximadamente 30.500 euros por 12 meses de tratamento em câncer de mama inicial e 41.500 euros por um período médio de tratamento de 18,5 meses em câncer de mama metastático, com base em preços belgas para um paciente com 67 kg. O Herceptin® teve vendas globais de 6,6 bilhões de euros em 2017 e, com a expiração da patente do produto de referência na União Europeia em 2014 e nos EUA em 2019, várias empresas têm buscado o desenvolvimento de versões biossimilares do trastuzumabe (Barbier *et al.*, 2019).

Vários candidatos biossimilares foram desenvolvidos, com pelo menos sete deles entrando no desenvolvimento clínico. A chegada de biossimilares pode potencialmente incentivar os fabricantes a investir no desenvolvimento de novos produtos. Apesar dessas inovações, o trastuzumabe provavelmente permanecerá sendo fundamental no tratamento do câncer de HER-

2 positivo e biossimilares de trastuzumabe podem ter um papel significativo na redução de custos. Os descontos para os biossimilares podem atingir 60-90% do preço de tabela do medicamento referência. Além disso, o aumento da concorrência pode reduzir os preços não apenas do produto de referência, mas também do segmento total da área de terapia, conforme previamente identificado pela IMS Health para outras classes de biossimilares (Barbier *et al.*, 2019).

Zedora[®] foi o primeiro biossimilar de trastuzumabe aprovado pela ANVISA no Brasil. O estudo MYL-Her-3001, multicêntrico, duplo-cego e randomizado, realizou comparabilidade de eficácia e segurança entre Zedora[®] com quimioterapia e Herceptin[®] com quimioterapia em mulheres com câncer de mama metastático HER-2 positivo, sem tratamento anterior, com continuação do tratamento com Zedora[®] e Herceptin[®], ambos em monoterapia, a fim de avaliar a segurança e a imunogenicidade. A análise de eficácia mostrou que tempo para progressão, sobrevida livre de progressão e sobrevida global na semana 24 foram semelhantes entre os grupos. Com Zedora[®] 35 pacientes (15,2%) tiveram progressão do tumor em comparação com 44 pacientes (19,3%) de Herceptin[®]. 189 pacientes (82,2%) que receberam Zedora[®] estavam livres de progressão na semana 24 e 180 pacientes (78,9%) que receberam Herceptin[®] não tinham doença na semana 24. A sobrevida global também não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos de estudo, sendo de 97% para Zedora[®] e 96,1% para Herceptin[®] (Libbs, 2019).

2.7. Preferência de pacientes

A via de administração do medicamento deve ser decidida primeiro pela segurança e eficácia e em seguida pela preferência do paciente e farmacoeconomia. Se a segurança e eficácia de duas vias de injeção forem equivalentes, a preferência do paciente deve ser considerada, pois pode melhorar a qualidade de vida durante o tratamento. Um estudo de Jin *et al.* sugere que compreender as preferências do paciente e envolvê-lo nas decisões do tratamento melhora a experiência, satisfação e adesão (Jin *et al.*, 2015).

Estima-se que as preferências do paciente influenciam consideravelmente a tomada de decisão, principalmente quando as opções de tratamento têm a mesma eficácia, porém são muito diferentes em termos de esquemas de tratamento e eventos adversos. Vários estudos avaliaram fatores psicossociais em pacientes que determinam a escolha de um determinado regime de quimioterapia. É demonstrado que os pacientes que preferem a via de administração que estão realizando apresentaram estado físico e psicológico mais favorável durante a

quimioterapia do que aqueles que estavam realizando tratamento com a via de menor preferência (Ishitobi *et al*, 2013).

A preferência do paciente pode orientar seu comportamento e influenciar sua disposição de tomar medicamentos ou se submeter a tratamentos, afetando desfechos, como qualidade de vida relacionada à saúde ou sobrevivência. A importância de entender as preferências do paciente dentro da oncologia não é clara e existem poucos estudos em comparação com outras áreas terapêuticas. Melhorar nossa compreensão da preferência do paciente pode melhorar os resultados clínicos em pacientes oncológicos (Shingler *et al*, 2014).

Além disso, questões relacionadas à injeção (dependendo da via de administração e do tipo de agente) mostraram influenciar a utilização de terapias biológicas pelos pacientes. Pesquisas anteriores sugerem que variações na frequência de administração e tamanho da agulha podem influenciar a descontinuação dos pacientes usando um agente biológico específico. Um estudo demonstrou que a via de administração era a característica mais importante para os pacientes na escolha de uma terapia biológica. Este estudo também descobriu que a via de administração subcutânea era a preferida tanto por aqueles que a recebiam como por aqueles que ainda não estavam recebendo terapias biológicas (Bolge *et al*, 2016).

A preferência dos pacientes para administração intravenosa ou subcutânea de trastuzumabe foi previamente explorada pelo grupo de estudo PrefHer em 2013. Dos 236 pacientes incluídos na população avaliada, que receberam o medicamento subcutâneo seguido de tratamento intravenoso ou vice-versa, apenas 6,8% (16 pacientes) preferiram administração intravenosa e 4 pacientes não tiveram preferência. Neste estudo, 88,9% dos pacientes relataram preferência pela via SC (Pivot *et al.*, 2013).

Um estudo transversal foi realizado entre fevereiro de 2015 e fevereiro de 2016 com pacientes que receberam trastuzumabe IV isolado ou em combinação com outras drogas citotóxicas e iniciaram tratamento com trastuzumabe SC. Dos 64 que responderam ao questionário, 93,8% declararam estar satisfeitos com a administração por via subcutânea, sendo os principais motivos a economia de tempo (48,3%), conveniência (28,3%) e evitar o acesso venoso (21,7%). A dor pós-injeção no local foi sentida por 77% dos pacientes, embora a intensidade da dor tenha sido considerada leve em 61% desses casos. Inflamação, vermelhidão/prurido no local da injeção e dor no membro foram relatados por 56, 55 e 36% dos pacientes, respectivamente. Nenhum evento adverso foi relatado por 19% dos pacientes. 87,5% dos pacientes relataram que prefeririam a via subcutânea se tivessem que escolher entre a administração IV ou SC, economia de tempo (44,7%) sendo o motivo mais comum para justificar essa preferência. A via intravenosa foi preferida por 6 pacientes (9,4%), dos quais 3

indicaram evitar a injeção dupla (uma necessária para outra finalidade e outra para administração de trastuzumabe SC) como principal motivo para justificar essa escolha (Cebas *et al*, 2016).

2.8. Preferência de colaboradores

Em um sistema de saúde cada vez mais complexo, parceria, cooperação, coordenação e tomada de decisão compartilhada são importantes para aumentar a eficiência da equipe e garantir a boa qualidade da assistência de equipes multiprofissionais (Shiao *et al*, 2019). Os executivos da área de saúde que desejam cultivar uma força de trabalho eficaz podem garantir sua satisfação criando uma organização que envolve lideranças nos processos de tomada de decisão e garante a transparência sobre como as decisões que afetam a equipe assistencial são tomadas (Djukic *et al*, 2017).

A gestão de serviços de saúde é uma prática administrativa complexa em função da amplitude desse campo e da necessidade de conciliar interesses individuais, corporativos e coletivos nem sempre convergentes. O processo avaliativo deve buscar que as decisões tomadas levem em consideração as necessidades de saúde da população, as metas definidas pelos serviços e que envolvam todos os interessados de forma a tornar viável a implementação das decisões tomadas. É interessante privilegiar a construção de um processo avaliativo onde todos aqueles que participam ou que serão afetados pelas ações desencadeadas pela tomada e implementação da decisão, tornem-se interessados pelos resultados da avaliação (Tanaka e Tamaki, 2012).

No estudo transversal realizado entre fevereiro de 2015 e fevereiro de 2016 por Cebas *et al*, dois questionários foram utilizados para avaliar opiniões e preferência de profissionais de enfermagem em relação ao preparo e administração de trastuzumabe. O trastuzumabe SC foi preferido por 100% (n = 10) da equipe de enfermagem responsável pelo preparo do tratamento oncológico, principalmente pela rapidez e simplicidade do preparo. Além disso, todos os enfermeiros responsáveis pela administração entrevistados (n = 13) preferiram administrar o trastuzumabe pela via SC devido à economia de tempo e conveniência (Cebas *et al*, 2016).

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

Capítulo 3 – Metodologia

3.1. Caracterização do estudo

Um estudo transversal foi realizado entre junho e agosto de 2020.

Análise de custo minimização entre Herceptin[®] intravenoso e Herceptin[®] subcutâneo foi desenvolvida. Utilizou-se inicialmente dados de Preço Fábrica de ambas as apresentações disponíveis na Lista de Preços de Medicamentos do portal da ANVISA on-line. Adicionalmente foram analisados dados de faturamento, custo e margem anuais de ambas as apresentações de uma clínica oncológica privada do Rio de Janeiro.

Para estudar o impacto da entrada dos biossimilares neste contexto foi avaliado Preço Fábrica de Zedora[®] através da Lista de Preços de Medicamentos do portal da ANVISA on-line e preço de compra proposto pelo fabricante de Zedora[®]. Foram apresentados também dados de um hospital privado de Lisboa, incluindo custo, faturamento e margem de um dia de tratamento de um paciente com trastuzumabe SC e IV.

Para análise da preferência das pacientes, estas responderam questionário físico após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. A identificação das pacientes e a coleta de dados foram realizadas no sistema de gestão informatizado Tasy[®] Philips de uma clínica oncológica privada do Rio de Janeiro. Foram coletadas variáveis demográficas, diagnósticas e terapêuticas. A análise descritiva foi realizada no Microsoft Excel 2010[®]. Foram calculadas variáveis qualitativas e quantitativas. Além das informações fornecidas pelo próprio paciente, foi realizada busca ativa em prontuário eletrônico das seguintes informações: sexo, data de nascimento/idade, datas de realização de cada tratamento, protocolo e peso.

Para avaliação da preferência dos colaboradores, estes responderam, após concordância com o termo de consentimento livre e esclarecido, questionário eletrônico que foi divulgado para instituições diversas do Brasil. A análise descritiva foi realizada no Microsoft Excel 2010[®]. Foram calculadas variáveis qualitativas e quantitativas.

Conforme a Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde/MS, o presente estudo foi aprovado em 21/06/2020 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Pró Cardíaco – ESHO Empresa de Serviços Hospitalares. Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE): 30991620.9.0000.5533 e número do parecer: 4.101.186.

3.2. Caracterização da amostra

Na análise de custo, foi calculada a média de peso das pacientes incluídas no estudo e foi considerado que um ano de tratamento com Herceptin[®] significam 17 ciclos, com intervalo de

21 dias entre os ciclos. Foi realizado cálculo de tempo utilizado pelos profissionais de saúde responsáveis pela manipulação e administração das diferentes apresentações, considerando a situação em que o paciente permanece na instituição pelo tempo de observação preconizado, e a situação em que o paciente não permanece. Não foram consideradas diferenças relacionadas aos processos de armazenamento, manipulação, administração e tempo de estabilidade físico-química entre Herceptin® e Zedora®. Adicionalmente, foram considerados custos e faturamento de materiais utilizados para manipulação e administração do trastuzumabe IV.

A elegibilidade para inclusão no estudo de preferência foi de pacientes entre 25 e 85 anos que recebiam trastuzumabe intravenoso e trocaram para trastuzumabe subcutâneo, ou vice-versa, e que ainda estavam comparecendo à clínica para tratamento ou acompanhamento oncológico. Após identificação das pacientes elegíveis, 40 delas foram escolhidas aleatoriamente e entrevistadas. Elas responderam a um questionário físico com pergunta direta sobre sua preferência entre as duas apresentações e o(s) motivo(s). As respondentes também confirmaram ter consciência sobre ter realizado tratamento com as duas apresentações, e informaram sobre o tempo de observação após cada dia de administração. Inicialmente foram fornecidas 3 opções de motivos para a preferência escolhida: menos incômodo durante a punção/administração, menos tempo de permanência na instituição e menos desconforto nos dias seguintes (Anexo A). Os respondentes poderiam escolher de 0 a 3 opções. Além disso, poderiam acrescentar outros motivos em campo de texto livre. Devido a isso, os motivos foram reorganizados nos seguintes seis grupos: possui cateter venoso, considera o tratamento mais rápido, apresenta menos reação, apresenta dificuldade de acesso venoso, relata menos dor na aplicação e realiza outro medicamento por acesso venoso no mesmo dia.

53 colaboradores envolvidos na rotina de prescrição, manipulação e administração do trastuzumabe responderam a um questionário eletrônico com pergunta direta sobre sua preferência entre trastuzumabe intravenoso e trastuzumabe subcutâneo e o(s) motivo(s). Os colaboradores informaram também sua instituição, sexo, idade, tempo em faixa de anos que trabalha na oncologia e sua função profissional. Inicialmente foram fornecidas 6 opções de motivos para a preferência escolhida: maior facilidade na manipulação, presença ou não de dose fechada, melhor controle da estabilidade, maior facilidade no armazenamento, necessidade ou não de dose de ataque e maior facilidade na administração (Anexo B). Os respondentes poderiam escolher de 0 a 6 opções. Além disso, poderiam acrescentar outros motivos em campo de texto livre. Devido a isso, foram citados um total de 14 motivos diferentes. Os 8 motivos adicionados foram: maior conforto para o paciente, procedimento menos invasivo, menor tempo do paciente na instituição, preservação da rede venosa, menos demanda de tempo da

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos bioequivalentes

enfermagem, menos reações adversas, maior acesso para o serviço público, maior tempo de interação da equipe com o paciente.

Foram excluídos deste estudo colaboradores que não possuem envolvimento com a rotina do trastuzumabe e pacientes que não receberam infusões das duas vias de administração.

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

Capítulo 4 – Apresentação e análise dos Resultados

4.1. Análise de custos

4.1.1. Preço Fábrica

O Herceptin® SC tem o preço fábrica 15,01% menor do que o Herceptin® IV e do que o trastuzumabe biossimilar Zedora®. No Quadro 4.1 é apresentado também o preço praticado nos estados que estão sob ICMS de 20%, que é o caso do Rio de Janeiro, onde a instituição analisada se encontra.

Quadro 4. 1- Preço fábrica por frasco e por mg de Herceptin® IV, Herceptin® SC e Zedora®.

Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

Produto	Via de administração	Apresentação	PF sem impostos (R\$)	PF 20% (R\$)	Preço por mg (R\$)
Herceptin®	IV	150 MG	3557,56	4446,95	29,65
Herceptin®	IV	440 MG	10435,50	13044,38	29,65
Herceptin®	SC	600 MG	8869,20	11086,50	18,48
Zedora®	IV	150 MG	3557,34	4446,68	29,64
Zedora®	IV	440 MG	10434,88	13043,60	29,64

A média de peso das pacientes entrevistadas durante o período em que receberam tratamento com Herceptin® IV é de 71,3kg, o que significa que a média de quantidade de Herceptin® IV utilizada por paciente é de 570mg no primeiro ciclo (8mg/kg) e 428mg nos ciclos subsequentes (6mg/kg). Em valores monetários (R\$) e sem considerar possíveis descontos fornecidos pelo fabricante, o primeiro ciclo de Herceptin® IV custa R\$16.900,50 e os ciclos subsequentes custam R\$12.690,20. Para o Herceptin® SC todos os ciclos custam 11.086,50.

Em um ano de tratamento (17 ciclos), o valor gasto com Herceptin® IV seria de R\$219.943,70 e com Herceptin® SC seria de R\$188.470,50, 14,31% menor. Para as pacientes com doença metastática, que podem receber o medicamento até a progressão de doença, esta diferença anual se somará a cada ano de tratamento.

4.1.2. Valor de compra, Valor recebido e Margem de lucro

Além de o preço fábrica ser menor, a margem de lucro para a instituição se demonstrou 13,7% maior para o Herceptin® SC. O Quadro 4.2 apresenta os valores de faturamento, custo e margem considerando o período de um ano, de janeiro a dezembro de 2019.

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

Quadro 4. 2- Faturamento, custo e margem de Herceptin® IV e Herceptin® SC em um período de um ano.

Produto	Via de administração	Apresentação	Faturado (R\$)	Custo (R\$)	Margem (R\$)	Margem%
Herceptin®	IV	440mg	22.100.117	11.175.661	10.924.456	49,43%
Herceptin®	SC	600mg	10.454.810	4.579.190	5.875.620	56,20%

O Quadro 4.3 demonstra valores recebidos pela instituição por seguros de saúde pelo tratamento de uma paciente com Herceptin® SC e Herceptin® IV dentro do modelo FFS.

Quadro 4. 3- Valores recebidos por seguros de saúde para Herceptin® IV e Herceptin® SC.

Seguro de saúde	Medicamento	Via de administração	Quantidade (mg)	Valor recebido (R\$)
X	Herceptin®	IV	384	11.308 (29,45/mg)
Y	Herceptin®	SC	600	13.151 (21,92/mg)

O Quadro 4.4 apresenta os valores de compra de Herceptin® IV, Herceptin® SC e Zedora® e evidencia o impacto relacionado aos descontos fornecidos pelas indústrias farmacêuticas a partir da entrada dos biossimilares. Com os descontos, Zedora® é 22,90% mais barato que Herceptin® SC e 45,21% mais barato que Herceptin® IV.

Quadro 4. 4- Valores de compra de Herceptin® IV, Herceptin® SC e Zedora®.

Produto	Via de administração	Apresentação	Preço de compra (R\$)
Herceptin®	IV	440mg	7708,09
Herceptin®	SC	600mg	5477,2
Zedora®	IV	440 mg	4223,16

4.1.3. Materiais para manipulação e administração

Para administração do trastuzumabe IV é necessária maior quantidade de materiais do que para administração do trastuzumabe SC. Para o trastuzumabe SC é necessário seringa e agulhas. Para o trastuzumabe IV, além destes, são necessários outros materiais que apresentam custo maior, sendo os principais: solução de cloreto de sódio 0,9% 250mL, equipo e cateter jelco. O Quadro 4.5 demonstra custo para a instituição destes itens e exemplos de valores recebidos pela instituição por seguros de saúde dentro do modelo FFS.

Quadro 4. 5- Custo e Valor recebido por seguros de saúde por materiais utilizados.

Material	Custo (R\$)	Valor recebido (R\$)	Lucro (R\$)
Cloreto de sódio 0,9% 250mL	1,73	5,65	3,92
Equipo	32,1	272,73	240,63
Cateter jelco	2,76	6,19	3,43

4.1.4. Tempo de manipulação e administração

Para manipulação do trastuzumabe IV são necessários 10 minutos e para trastuzumabe SC são necessários 2 minutos, de forma que demanda para o profissional 8 minutos a menos para cada paciente. Em 17 ciclos realizados por um paciente, seriam economizados 2,26 horas do profissional. Em um ano são realizadas aproximadamente 2000 administrações de trastuzumabe, causando redução de aproximadamente 266 horas do profissional. Considerando que a hora do farmacêutico custa à empresa aproximadamente 60 reais, há uma economia de 15.960 reais em um ano.

O tempo de administração para a formulação IV é de 90 minutos para a primeira infusão e 30 minutos para as subsequentes. O tempo de administração para a formulação SC é de 5 minutos. Em 17 ciclos realizados por um paciente, seriam economizados 8,08 horas do profissional. Em um ano são realizadas aproximadamente 2000 administrações de trastuzumabe (aproximadamente 118 iniciais e 1882 subsequentes), causando redução de aproximadamente 951 horas do profissional. Considerando que a hora do enfermeiro custa à empresa aproximadamente 60 reais, há uma economia de 57.060 reais em um ano.

Se o tempo de observação for considerado, a administração da formulação SC terá duração total de 6 horas e 5 minutos (365 minutos) na primeira administração e 2 horas e 5 minutos (125 minutos) nas subsequentes. Esse fator inverte o cálculo e a economia de horas do profissional na administração intravenosa em 17 ciclos realizados por um paciente seria de 29,9 horas.

4.1.5. Custo, Faturamento e Margem de Lucro em Portugal

O Quadro 4.6 apresenta custo, faturamento e margem para trastuzumabe IV e SC de um dia de tratamento de um paciente em um hospital privado de Lisboa. Foi considerado que para cada dia de tratamento de cada paciente são utilizados 3 frascos de 150mg, ou seja, 450mg. O valor de faturamento corresponde ao valor recebido em euros do principal seguro de saúde, que realiza a cobertura do tratamento oncológico de aproximadamente 30% dos pacientes da instituição. No Quadro é evidenciado que a margem para o trastuzumabe IV é de 79,51% enquanto a margem para o trastuzumabe SC é de 33,57%, o que resulta em diminuição da rentabilidade para a instituição no tratamento com trastuzumabe SC.

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

Quadro 4. 6- Custo, Faturamento e Margem para trastuzumabe SC e IV considerando um dia de tratamento de um paciente de um hospital privado de Lisboa

Produto	Via de administração	Apresentação	Faturado (€)	Custo (€)	Margem (€)	Margem%
Trastuzumabe	IV	150mg(x3)	2.172,27	445,20	1.727,07	79,51%
Herceptin®	SC	600mg	2.169,41	1.441,11	728,30	33,57%

4.1.6. Quadro geral de custos

Os Quadros 4.7 e 4.8 demonstram os valores finais para tratamento de uma paciente em ciclo subsequente, comparando Herceptin® IV, Herceptin® SC e Zedora®, evidenciando os cenários distintos para a instituição que é remunerada pelo modelo FFS e para aquela que é remunerada por modelo de Capitation (valor fixo anual), respectivamente. Os cálculos foram realizados sem considerar tempo de observação para trastuzumabe SC, e considerando valor de compra sob descontos dos fabricantes, economia de tempo na manipulação e administração em valores monetários, custos adicionais de materiais e utilização média de 428mg de trastuzumabe.

Quadro 4. 7- Valores finais para tratamento de uma paciente em ciclo subsequente, comparando Herceptin® IV, Herceptin® SC e Zedora® em cenário de remuneração FFS.

Produto	Apres.	Via de adm.	Custo(R\$)	Custo(R\$) ad. de mat.	Economia (R\$) manip. e admin.	Recebido (R\$) pelo seguro	Margem (R\$)
Herceptin®	440mg	IV	7.497,87	36,59	Não se aplica	12889,17	5354,71
Herceptin®	600mg	SC	5.477,20	Não se aplica	33	13151	7706,8
Zedora®	440mg	IV	4.107,98	36,59	Não se aplica	12889,17	8744,6

Quadro 4. 8- Valores finais para tratamento de uma paciente em ciclo subsequente, comparando Herceptin® IV, Herceptin® SC e Zedora® em cenário de remuneração Capitation.

Produto	Apresentação	Via de adm.	Custo(R\$)	Custo(R\$) adicional de mat.	Economia(R\$) na manip. e admin.	Custo final
Herceptin®	440mg	IV	7.497,87	36,59	Não se aplica	7534,46
Herceptin®	600mg	SC	5.477,20	Não se aplica	33	5.444,20
Zedora®	440mg	IV	4.107,98	36,59	Não se aplica	4144,57

No cenário de remuneração pelo modelo FFS é importante avaliar a margem de lucro que beneficia a instituição. Neste caso, o tratamento com Zedora® gera margem de lucro 13,47% maior que Herceptin® SC e 63,31% maior que Herceptin® IV (Quadro 4.7).

No cenário de remuneração pelo modelo Capitation é importante avaliar o custo final, já que o pagamento foi realizado antecipadamente por um valor global fixo. Neste caso, o tratamento com Zedora® apresenta o menor custo, 23,87% menor que Herceptin® SC e 44,99% menor que Herceptin® IV (Quadro 4.8).

4.2. Preferência dos pacientes

Entre 27/6/2020 e 31/7/2020, 40 pacientes responderam ao questionário (anexo A). 100% dos respondentes são do sexo feminino, consentiram em participar do estudo e relatam se recordar de ter realizado tratamento com as duas apresentações de Herceptin[®], intravenosa e subcutânea. No Quadro 4.9 estão apresentadas informações sobre a idade das pacientes, a data de início do tratamento com Herceptin[®], a situação atual do tratamento e a quantidade de tempo em meses que as pacientes receberam de cada apresentação. O tratamento pode ter sido interrompido por algum(ns) período(s) durante esta duração total apresentada. As pacientes que não estão mais em tratamento com Herceptin[®] podem estar realizando outros protocolos/medicamentos ou estar apenas em acompanhamento médico. Das 23 pacientes ainda em tratamento com Herceptin[®] SC, 7 delas (30,43%) preferem a via intravenosa, ou seja, não estão em tratamento com sua via de administração de preferência. As duas pacientes que seguem tratamento com Herceptin[®] IV, receberam o SC, porém não toleraram e solicitaram o retorno para a via intravenosa.

Quadro 4. 9- Informações sobre pacientes entrevistadas e seus tratamentos com Herceptin[®]

Idade das pacientes	
Média	57 anos
Mais jovem	25 anos
Mais idosa	80 anos

Início de tratamento	
Mais antigo	29/08/2011
Mais recente	21/02/2020

Tempo de tratamento com Herceptin [®] IV	
Média	11,1 meses
Menor duração	0,7 meses
Maior duração	74,6 meses

Tempo de tratamento com Herceptin [®] SC	
Média	9,5 meses
Menor duração	0 (realizou apenas um dia de tratamento)
Maior duração	12,6 meses

Momento atual do tratamento	
Ainda estão em tratamento com Herceptin [®] IV	2 pacientes
Ainda estão em tratamento com Herceptin [®] SC	23 pacientes
Não estão mais em tratamento com Herceptin	15 pacientes

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

A maioria (55%) das pacientes entrevistadas declararam preferência pela apresentação subcutânea, conforme figura 4.1.

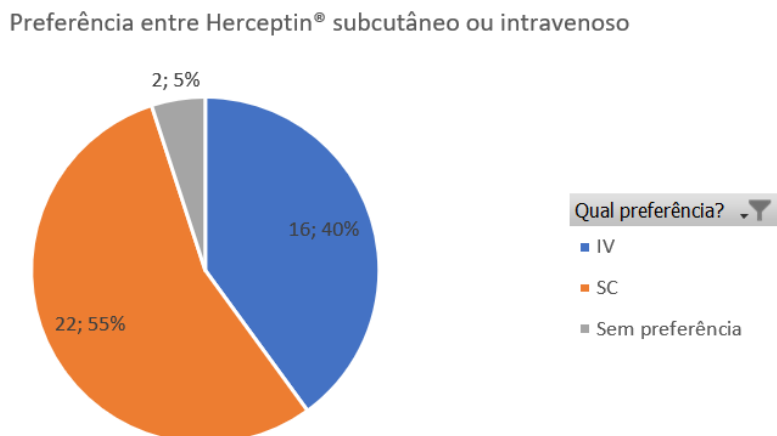


Figura 4. 1- Preferência entre Herceptin® subcutâneo ou intravenoso

Os dois principais motivos para a escolha da apresentação subcutânea são dificuldade de acesso venoso e considerar o tratamento mais rápido. Já para a escolha da apresentação intravenosa, os dois principais motivos são sentir menos dor na administração e realizar outro medicamento por acesso venoso no mesmo dia (Figura 4.2).

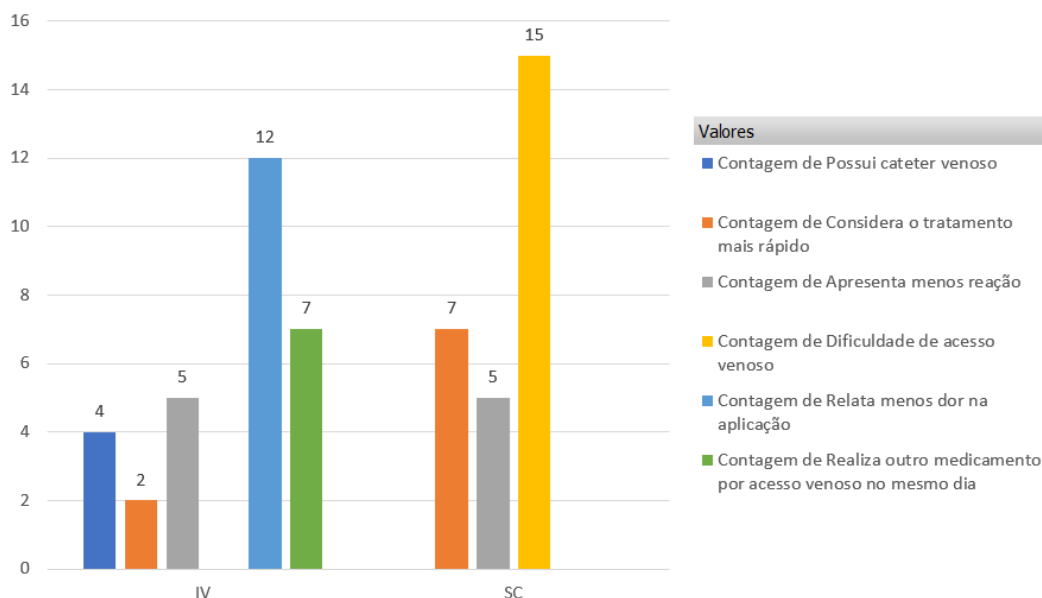


Figura 4. 2- Motivos relatados para a preferência pelo trastuzumabe subcutâneo ou intravenoso

Foi observada uma inversão de preferência dependendo do protocolo que a paciente realiza. Aquelas que realizam apenas o Herceptin®, possuem preferência pela apresentação subcutânea,

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

e aquelas que realizam tratamento com outros medicamentos além do Herceptin® possuem preferência pela apresentação intravenosa (Quadro 4.10).

Quadro 4. 10- Preferência entre Herceptin® SC ou IV estratificada por protocolo

Herceptin isolado		
Preferência	Quantidade (pacientes)	Porcentagem
IV	5	20,8%
SC	18	75,0%
Sem preferência	1	4,2%
Total	24	
Herceptin combinado com Docetaxel e/ou Pertuzumabe		
Preferência	Quantidade (pacientes)	Porcentagem
IV	11	68,8%
SC	4	25,0%
Sem preferência	1	6,3%
Total	16	

Não foi observada relação direta clara entre a preferência relatada e o tempo de observação que a paciente permaneceu na instituição, tanto no primeiro ciclo quanto nos ciclos subsequentes (Quadros 4.11 e 4.12).

Quadro 4. 11- Preferência entre Herceptin® SC ou IV estratificada por tempo de observação no primeiro ciclo

Tempo de observação no 1º ciclo e preferências	Quantidade	Porcentagem
Não permaneceu	2	
IV	2	100,0%
Permaneceu por 2 horas	7	
IV	2	28,6%
SC	4	57,1%
Sem preferência	1	14,3%
Permaneceu por 4 horas	3	
SC	2	66,7%
Sem preferência	1	33,3%
Permaneceu por 6 horas	28	
IV	12	42,9%
SC	16	57,1%

Quadro 4. 12- Preferência entre Herceptin® SC ou IV estratificada por tempo de observação nos ciclos subsequentes.

Tempo de observação nos ciclos subsequentes e preferências	Quantidade	Porcentagem
Não permaneceu	2	
SC	2	100,0%
Não realizou ciclos subsequentes	1	
IV	1	100,0%
Permaneceu por 2 horas apenas nos primeiros dias	4	
IV	1	25,0%
SC	3	75,0%
Permaneceu por 2 horas apenas nos primeiros dias; após, 30 minutos	3	
SC	3	100,0%
Permaneceu por 2 horas apenas nos primeiros dias; após, 60 minutos	3	
IV	2	66,7%
SC	1	33,3%
Permaneceu por 30 minutos	1	
SC	1	100,0%
Permaneceu por 60 minutos	5	
IV	2	40,0%
SC	2	40,0%
Sem preferência	1	20,0%
Permaneceu por 2 horas em todos os ciclos subsequentes	21	
IV	10	47,6%
SC	10	47,6%
Sem preferência	1	4,8%

4.3. Preferência de colaboradores

Entre 27/6/2020 e 04/7/2020, 53 colaboradores de 14 diferentes instituições responderam ao questionário (anexo B). 100% dos respondentes consentiram em participar do estudo e confirmaram executar algum processo com trastuzumabe subcutâneo e intravenoso. Aproximadamente 85% deles declararam ser do sexo feminino e 15% do sexo masculino (figura 4.3). 50,94% têm idade entre 31 e 40 anos (figura 4.4).



Figura 4. 4- Sexo dos respondentes

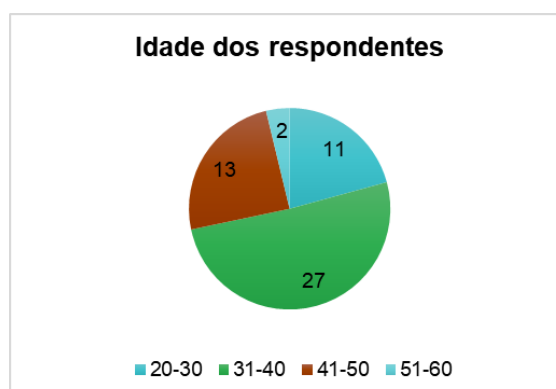


Figura 4. 3- Idade dos respondentes

A maioria dos respondentes têm de 1 a 10 anos de trabalho na Oncologia. 32,08% têm entre 1 e 5 anos e 35,85% têm entre 6 e 10 anos de experiência (figura 4.5). 56,60% são enfermeiros, 30,19% são farmacêuticos, 9,43% são assistentes de farmácia e 3,77% são gestores de enfermagem (figura 4.6).

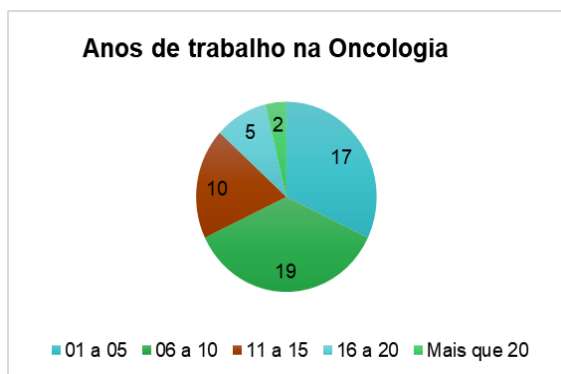


Figura 4. 5- Anos de trabalho na Oncologia

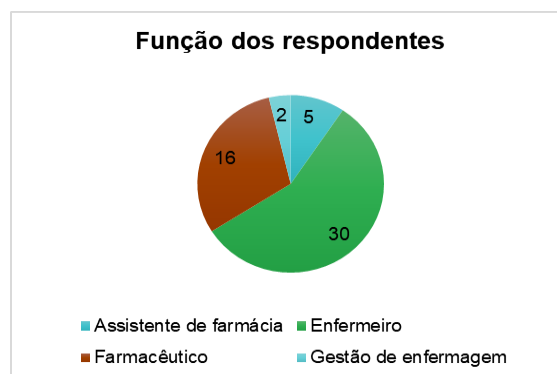


Figura 4. 6- Função dos respondentes

Em relação à preferência entre a apresentação intravenosa e subcutânea do medicamento trastuzumabe, 77,36% declararam preferência pela subcutânea e 22,64% pela intravenosa (figura 4.7).

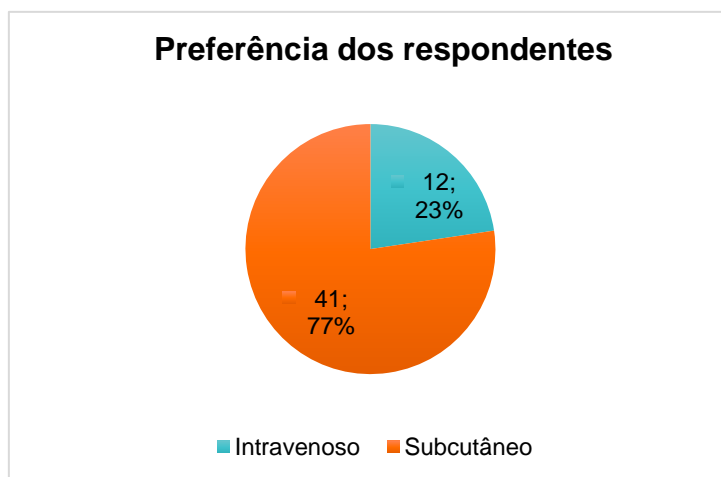


Figura 4. 7- Preferência dos respondentes

Os quatro motivos mais citados para a escolha do trastuzumabe intravenoso são: facilidade na administração (7), conforto para o paciente (4), menor tempo do paciente na instituição (4) e controle de estabilidade (3) (Figura 4.8).

Os quatro motivos mais citados para a escolha do trastuzumabe subcutâneo são: facilidade na administração (27), facilidade na manipulação (25), presença de dose fechada (13) e ausência de dose de ataque (13) (Figura 4.8).

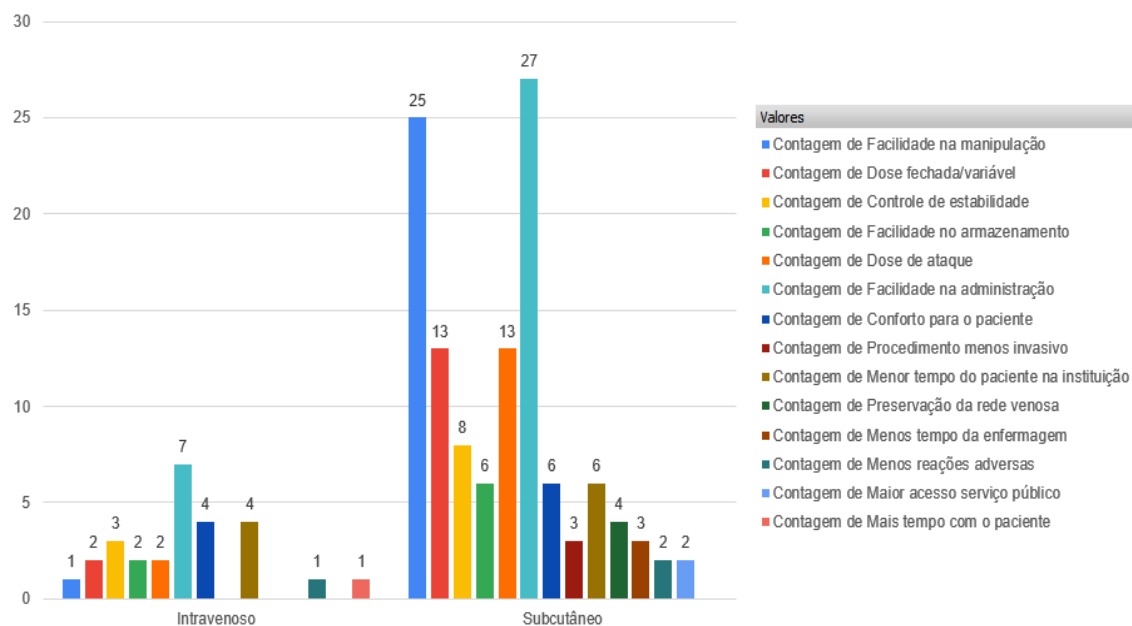


Figura 4. 8- Motivos relatados para a preferência pelo trastuzumabe subcutâneo ou intravenoso

Após estratificação das respostas em grupos de acordo com instituição, sexo, idade, tempo de trabalho e função, o único grupo que relatou preferência pelo trastuzumabe intravenoso foi aquele composto por 5 pessoas que trabalham com Oncologia entre 16 e 20 anos (Quadro 4.13). Os motivos relatados pelas 4 pessoas que preferem o intravenoso foram:

“Tenho receio de esquecer de retirar o medicamento da geladeira no tempo preconizado, antes da administração.” (Maior facilidade no armazenamento).

“Devido a observação necessária de 6 horas após a administração, há o desconforto da espera para o paciente e a ocupação do leito.” (Maior facilidade na administração).

“O IV estamos vendo o paciente e conversando mais tempo, podemos ajudar ele nas suas necessidades.” (Necessidade ou não de dose de ataque; Melhor controle da estabilidade).

“Acredito que dose deve ser individualizada.” (Presença ou não de dose fechada).

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

Quadro 4. 13- Preferência de colaboradores estratificados em grupos.

Instituição	Respondentes	Preferência	Quantidade	% dos respondentes
Américas Oncologia	36	Intravenoso	8	22,22%
		Subcutâneo	28	77,78%
Outros	17	Intravenoso	4	23,53%
		Subcutâneo	13	76,47%

Sexo	Respondentes	Preferência	Quantidade	% dos respondentes
Feminino	45	Intravenoso	9	20,00%
		Subcutâneo	36	80,00%
Masculino	8	Intravenoso	3	37,50%
		Subcutâneo	5	62,50%

Idade	Respondentes	Preferência	Quantidade	% dos respondentes
20-30	11	Intravenoso	2	18,18%
		Subcutâneo	9	81,82%
31-40	27	Intravenoso	4	14,81%
		Subcutâneo	23	85,19%
41-50	13	Intravenoso	6	46,15%
		Subcutâneo	7	53,85%
51-60	2	Intravenoso	0	0,00%
		Subcutâneo	2	100,00%

Tempo de trabalho	Respondentes	Preferência	Quantidade	% dos respondentes
01 a 05	17	Intravenoso	3	17,65%
		Subcutâneo	14	82,35%
06 a 10	19	Intravenoso	3	15,79%
		Subcutâneo	16	84,21%
11 a 15	10	Intravenoso	2	20,00%
		Subcutâneo	8	80,00%
16 a 20	5	Intravenoso	4	80,00%
		Subcutâneo	1	20,00%
Mais que 20	2	Intravenoso	0	0,00%
		Subcutâneo	2	100,00%

Função	Respondentes	Preferência	Quantidade	% dos respondentes
Assistente de farmácia	5	Intravenoso	1	20,00%
		Subcutâneo	4	80,00%
Enfermeiro	30	Intravenoso	7	23,33%
		Subcutâneo	23	76,67%
Farmacêutico	16	Intravenoso	3	18,75%
		Subcutâneo	13	81,25%
Gestão de enfermagem	2	Intravenoso	1	50,00%
		Subcutâneo	1	50,00%

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

Nove colaboradores que declararam preferência pelo trastuzumabe subcutâneo fizeram ressalvas. Dois citaram que a necessidade de retirar o frasco da geladeira 60 minutos antes da administração pode impactar nas rotinas. Um citou receio devido à apresentação do subcutâneo ser dose fechada, e não calculada pela superfície corporal do paciente. Três citaram que o subcutâneo é melhor apenas quando o paciente não realiza outro tratamento intravenoso na mesma data. Quatro citaram que um dos pontos negativos da apresentação subcutânea é a necessidade de observação após administração.

Um colaborador que declarou preferência pelo trastuzumabe intravenoso fez ressalva. Apesar de preferir o intravenoso, acredita que o subcutâneo apresenta menor chance de erro de administração por ser dose fechada.

Capítulo 5 – Discussão

Nesse estudo evidenciou-se que o Herceptin[®] SC tem o Preço Fábrica 15,01% menor do que o Herceptin[®] IV e que a margem de lucro para a instituição se demonstrou 13,7% maior para o Herceptin[®] SC. Além disso, para administração do Herceptin[®] SC é necessária menor quantidade de materiais e menos tempo para manipulação e administração, se não for considerado o tempo de observação. É interessante notar que os estudos utilizados como referência bibliográfica para este trabalho não consideram o tempo de observação nos cálculos, apesar de ele estar previsto na bula do medicamento. Esta desconsideração se deve a muitos médicos assistentes liberarem os pacientes da observação devido à baixa incidência de eventos adversos após administração, principalmente nos ciclos subsequentes. Avaliando todos esses fatores, Herceptin[®] SC demonstrou ser uma opção mais econômica e rentável do que Herceptin[®] IV, conforme anteriormente relatado por Lopez-Vivanco et al (2017), Olsen et al (2018) e O'Brien et al (2019).

Porém, conforme Cebas et al (2016), estudos futuros precisavam ser realizados quando os biossimilares do trastuzumabe chegassem ao mercado. O presente trabalho realizou esta análise e destacou que, a partir da entrada dos biossimilares e com os consequentes descontos dos fabricantes, Zedora[®] é 22,90% mais barato que Herceptin[®] SC e 45,21% mais barato que Herceptin[®] IV. O quadro final de custos demonstra que o tratamento com Zedora[®] gera margem de lucro 13,47% maior que Herceptin[®] SC e 63,31% maior que Herceptin[®] IV e que o tratamento com Zedora[®] apresenta o menor custo total, 23,87% menor que Herceptin[®] SC e 44,99% menor que Herceptin[®] IV, de forma que a via intravenosa retorna a ser a mais econômica.

Para confiabilidade dos cálculos, é importante ressaltar que devido ao tempo elevado de estabilidade do trastuzumabe (28 dias), não é necessário considerar possíveis perdas físico-químicas do medicamento. Da mesma forma, também não é necessário considerar possíveis ganhos financeiros por sobras devido ao produto subcutâneo ser utilizado em dose fechada e ao produto intravenoso se apresentar em forma de pó liofilizado. Quando um medicamento é líquido, é comum que em cada frasco venham alguns mililitros a mais, por segurança, e as instituições podem se beneficiar disto. Por ser um pó, o trastuzumabe IV não possui esta sobra nos frascos e este benefício não ocorre.

Também é imprescindível ter ciência de que os seguros de saúde realizam o pagamento da quantidade de trastuzumabe utilizada por cada paciente considerando a quantidade de

miligrama. Se o pagamento fosse realizado considerando a quantidade de frascos utilizados para cada paciente, a análise precisaria considerar este fato, já que o prestador poderia se beneficiar do aproveitamento de sobras do medicamento de um paciente para outro.

Os Quadros 4.7 e 4.8 apresentaram algumas diferenças entre os modelos de remuneração. Em um modelo de Capitation, onde a instituição recebe um valor fixo do seguro de saúde, é mais interessante gastar menos, tanto utilizando o medicamento com o menor custo, quanto utilizando a menor quantidade de material possível. Porém, em um modelo FFS, onde o convênio realiza o pagamento por conta de paciente, pode ser vantajosa a inclusão dos materiais, porque a instituição ganhará margem de lucro sobre eles também. Este pode ser um exemplo de desvantagem do FFS, em que perdemos a chance de economizar recursos do sistema de saúde, porque a instituição ganha rentabilidade, mas o seguro de saúde perde.

No modelo FFS, os seguros de saúde realizam o pagamento à instituição considerando o Preço Fábrica do medicamento e acrescentando porcentagens e taxas previamente acordadas. A chamada “taxa de sala” pode ser ausente ou menor para tratamentos com medicamentos subcutâneos devido ao menor tempo de ocupação de poltrona comparado com medicamentos intravenosos. Esta diferença não foi incluída nos cálculos devido à grande variabilidade entre os acordos com os seguros de saúde e os baixos valores das taxas, que não impactariam no resultado deste estudo, que avalia o ponto de vista das instituições. Porém, do ponto de vista dos seguros, a taxa de sala ausente ou menor pode ser um fator favorável da utilização do trastuzumabe SC, assim como relatou Kashiura et al (2019).

Conforme apresentado, no Brasil há basicamente dois cenários, o SUS e a Saúde Suplementar. Neste segundo, o paciente realiza pagamento de mensalidade ao seguro de saúde e este, por sua vez, realiza a cobertura integral do tratamento que o paciente precisar, conforme contrato, sendo raro o paciente realizar pagamento particular, ficando a negociação de valores do tratamento apenas entre instituição e seguro de saúde. Em Portugal há maior quantidade de seguros que cobrem apenas uma porcentagem previamente acordada do tratamento do paciente, sendo então mais comum o paciente realizar pelo menos parte do pagamento diretamente relacionado àquele tratamento. Nesta situação, o paciente fica também exposto aos valores dos medicamentos e materiais utilizados, sendo mais um fator importante que exige a escolha dos produtos com maior adequação de custo. Em Portugal, o trastuzumabe intravenoso se tornou mais barato pela entrada dos biossimilares e dos consequentes descontos concedidos pelas indústrias. A margem de lucro para o trastuzumabe IV é de 79,51% enquanto para o trastuzumabe SC é de 33,57%, o que resulta em diminuição da rentabilidade para a instituição no tratamento com trastuzumabe SC.

Verifica-se claramente neste estudo que a análise econômica de medicamentos é muito variável conforme a negociação de descontos com a indústria farmacêutica. Essa negociação depende da relação de parceria entre as partes, da presença de competitividade no setor e, geralmente, quanto maior a quantidade de produtos diferentes adquiridos do mesmo fabricante e maior o volume de compra de cada um deles, maior será também o desconto fornecido pela indústria.

A maioria (55%) das pacientes entrevistadas neste estudo declararam preferência pela apresentação subcutânea, porcentagem que está abaixo da exposta por Pivot et al (2013), onde 88,9% dos pacientes relataram preferência pela via SC, e por Cebas et al (2016), onde 87,5% dos pacientes relataram que prefeririam a via subcutânea se tivessem que escolher.

A baixa porcentagem de preferência do trastuzumabe SC demonstrada neste estudo se deve a grupos específicos de pacientes que sentem muita dor com a aplicação subcutânea e/ou que já fazem outro medicamento por via intravenosa e não querem ter duas vias diferentes acessadas no mesmo dia. Este fato foi evidenciado por uma inversão de preferência dependendo do protocolo que a paciente realiza. Aquelas que realizam apenas o Herceptin® possuem preferência pela apresentação subcutânea, e aquelas que realizam tratamento com outros medicamentos além do Herceptin® possuem preferência pela apresentação intravenosa.

Os dois principais motivos para a escolha da apresentação subcutânea são dificuldade de acesso venoso e considerar o tratamento mais rápido. Estes relatos estão de acordo com os apresentados por Pivot et al (2013) e Cebas et al (2016). Não foi observada relação direta clara entre a preferência relatada e o tempo de observação que a paciente permaneceu na instituição, tanto no primeiro ciclo quanto nos ciclos subsequentes.

77,36% dos colaboradores entrevistados declararam preferência pela via subcutânea e 22,64% pela intravenosa. Outros estudos para comparação são escassos. Cebas et al (2016) realizou entrevistas com número reduzido de colaboradores, e apenas com a equipe de enfermagem, e mostrou que 100% dos respondentes preferem a via subcutânea.

Principalmente pelos comentários inseridos no campo de texto livre, foi percebido que alguns profissionais realizaram suas escolhas baseados no que eles acreditam que as pacientes preferem, e não necessariamente pelo que é mais confortável para a rotina assistencial deles. Os três principais motivos para escolha da via intravenosa envolvem o bem estar dos pacientes - facilidade na administração, relacionado à menor queixa de dor; conforto para o paciente; e menor tempo do paciente na instituição, devido ao longo tempo de observação a que alguns são submetidos com a apresentação subcutânea. Os principais motivos para escolha da via subcutânea foram maior facilidade de manipulação e administração e presença de dose fixa.

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

Os resultados deste estudo expõem que, a partir da entrada dos biossimilares intravenosos no mercado, já não temos mais o cenário em que a via de administração com menor custo era também a via intensamente preferida pelos pacientes e colaboradores, como apontavam as bibliografias consultadas em relação ao trastuzumabe subcutâneo.

Capítulo 6 – Conclusão

6.1. Considerações finais

O câncer de mama possui alta prevalência em todo mundo, com as estimativas de incidência na população feminina crescendo a cada ano, e a oncologia exerce forte influência no aumento dos gastos com saúde, principalmente com a maior utilização e importância dos medicamentos biológicos. Dentro deste contexto, o trastuzumabe é um medicamento biológico com crescente utilização em diferentes estágios do câncer de mama, inclusive o metastático. A procura por opções financeiramente mais viáveis e confortáveis para os pacientes e para a equipe assistencial é necessária para mitigar a pressão nos sistemas de saúde e aumentar acesso dos pacientes aos melhores tratamentos.

O tratamento com Herceptin[®] SC demonstrou custo menor comparado ao tratamento com Herceptin[®] IV, porém este cenário foi modificado a partir da entrada dos biossimilares na competição. Mesmo considerando a economia de tempo para manipulação e administração e a menor quantidade de materiais utilizados para a via subcutânea, Zedora[®] apresentou menor custo comparado com Herceptin[®] SC e Herceptin[®] IV, de forma que a via intravenosa retorna como a mais barata.

Diante das análises realizadas considerando dois modelos de remuneração diferentes, FFS e Capitation, Zedora[®] apresentou menor custo inicial, menor custo final e maior rentabilidade, se demonstrando a melhor opção para as instituições em relação à economia financeira independentemente do modelo de remuneração a que estão submetidas.

Os dados apresentados evidenciam um cenário que está se iniciando no Brasil e deve se intensificar nos próximos anos. Eles são corroborados pelo cenário que já acontece em Portugal, que possui os biossimilares inseridos no mercado farmacêutico há mais tempo. Atualmente neste país, o trastuzumabe IV também apresenta custo menor e maior rentabilidade/margem de lucro em modelo de remuneração FFS.

O número de biossimilares aprovados crescerá substancialmente, acompanhado por uma sequência de perda de exclusividade de produtos de referência biológica, especialmente em oncologia. Ao oferecer opções de tratamento mais acessíveis e introduzir concorrência de preços no mercado, os medicamentos biossimilares podem gerar economias significativas, com possibilidade de aliviar os orçamentos onerosos da saúde e abrir espaço orçamentário para novas opções de tratamento.

Os resultados obtidos na análise de preferência das pacientes demonstram que a via subcutânea foi escolhida pela maioria das respondentes, apesar de a porcentagem de pacientes

que escolheram a via intravenosa ter sido maior do que as apresentadas nas bibliografias consultadas. Foi possível observar que as pacientes podem ser divididas em dois grandes grupos. Há as que preferem a via subcutânea porque tem dificuldade de acesso venoso; e há as que preferem a via intravenosa porque já fazem outro medicamento por essa via ou porque sentem muita dor com a aplicação subcutânea.

Os pacientes que preferem a via de administração que estão realizando devem apresentar estado físico e psicológico mais favorável durante o tratamento. A preferência do paciente pode orientar seu comportamento, influenciar sua disposição de se submeter a tratamentos e afetar desfechos, como qualidade de vida e sobrevivência. Devido a isso é imprescindível entender as preferências do paciente dentro da oncologia e considerá-las sempre que possível durante o processo de tomada de decisão.

Em relação à preferência dos colaboradores, os resultados demonstram que a maioria dos respondentes escolheram a via subcutânea, devido principalmente à maior facilidade de manipulação e administração, presença de dose fixa e por acreditarem ser a preferência das pacientes. Esses relatos exibiram o alto grau de conhecimento que os profissionais de saúde da ponta assistencial possuem sobre os impactos das decisões e mudanças organizacionais para os pacientes e evidenciaram a grande preocupação dos colaboradores com a qualidade de vida dos doentes. Estes fatos levam a acreditar que a inserção dos profissionais em determinadas escolhas pode ser de grande valor, evitando situações desconfortáveis que podem comprometer o sucesso dos tratamentos.

A gestão de serviços de saúde é uma prática administrativa complexa em função da amplitude desse campo e da necessidade de conciliar interesses individuais, corporativos e coletivos nem sempre convergentes. Na tentativa de mitigar esta dificuldade, o processo avaliativo deve buscar que as decisões tomadas levem em consideração as necessidades de saúde da população e as metas definidas pelos serviços, privilegiando a construção de um processo decisório onde todos aqueles que participam ou que serão afetados pelas ações desencadeadas tornem-se interessados pelos resultados dessa avaliação, de forma que entendam as razões das mudanças e contribuam para uma implementação eficiente.

Conclui-se que, com o crescente aumento de competitividade no setor de biológicos oncológicos, há uma diversificação de opções que aumenta a capacidade de negociação das instituições com os fabricantes. Essa flexibilização, ao mesmo tempo que permite a imediata redução de custos com essa classe de medicamentos, possibilita que os gestores dos serviços de saúde avaliem com mais cautela e envolvimento da equipe assistencial qual será o produto e a

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

via de administração mais adequados para cada grupo de seus pacientes, garantindo melhor qualidade de vida durante o tratamento.

6.2. Limitações do estudo

Não foi calculado o valor agregado que o menor tempo de ocupação de poltrona para administração do trastuzumabe SC pode trazer para a instituição, por abrir possibilidade de tratar mais pacientes.

Foram considerados apenas valores e descontos praticados em duas instituições privadas, não sendo considerados cenários reais de instituições públicas.

Foi realizado cálculo do impacto econômico apenas para instituições prestadoras de serviço assistencial, não sendo considerado o impacto para outras instituições, como seguros de saúde.

6.3. Sugestões para futuras investigações

Avaliação da preferência dos pacientes e colaboradores entre Herceptin® IV, Zedora® e outros biossimilares de trastuzumabe.

Avaliação do impacto da entrada dos biossimilares para instituições públicas e o Sistema Único de Saúde.

Estudo do resultado a longo prazo da utilização dos biossimilares em diferentes modelos de remuneração, para as instituições assistenciais e para os seguros de saúde.

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

Referências Bibliográficas

- Agência Nacional De Saúde Suplementar - ANS. 2018. Projetos piloto em modelos de remuneração do cuidado em saúde - gerência de estímulo à inovação e avaliação da qualidade setorial. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/comite_de_qualidade_setorial/cotaq_reuniao8_apresentacaoanapcavalcante.pdf. Acesso em 14/03/2020.
- Agência Nacional De Saúde Suplementar - ANS. 2019. Guia para implementação de modelos de remuneração baseados em valor. Disponível em: [ans.gov.br/images/Guia_-_Modelos_de_Remuneracao_Baseados_em_Valor.pdf](http://www.ans.gov.br/images/Guia_-_Modelos_de_Remuneracao_Baseados_em_Valor.pdf). Acesso em: 14/03/2020.
- Andreazzi, M. 2003. Formas de remuneração de serviços de saúde. Disponível em: http://epsm.nescon.medicina.ufmg.br/dialogo06/Biblioteca/Artigos_pdf/Formas%20de%20remuneracao%20nos%20servicos%20de%20saude.pdf. Acesso em: 27/06/2020.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos – GPBIO. 2018. Nota de esclarecimento Nº 003. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33840/324536/Nota+de+esclarecimento+N%C2%B0+003-2017-GPBIO+Intercambialidade+de+Biossimilares/c0ab22df-c2e7-4b28-a37d-2b80ffc18f33>. Acesso em: 18/07/2020.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. 2019. ANVISA esclarece: regulação de preços de medicamentos. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/anvisa-esclarece?p_p_id=baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_asuntoId=22&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_conteudoId=2594&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_view=detalhamentos. Acesso em: 05/07/2020.
- Arias, V.E.A. *et al.* 2017. Assessment of HER-2 status in invasive breast cancer in Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, 63 (7).
- Barbier, L., Declerck, P., Simoens, S., Neven, P., Vulto, A. G., & Huys, I. The arrival of biosimilar monoclonal antibodies in oncology: Clinical studies for trastuzumab biosimilars. 2019. **British Journal of Cancer**, 121: 199–210.
- Baselga, J., Carbonell, X., Castañeda-Soto, N. J., Clemens, M., Green, M., Harvey, V., Morales, S., Barton, C., & Ghahramani, P. 2005. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. **Journal of Clinical Oncology**, 23: 2162-71.
- Boachie, M. K. 2014. Healthcare provider - payment mechanisms: A review of literature. **Journal of Behavioural Economics, Finance, Entrepreneurship, Accounting and Transport**, 2 (2): 41-46.
- Bolge, S., Goren, A., Brown, D., Ginsberg, S., & Allen, I. 2016. Openness to and preference for attributes of biologic therapy prior to initiation among patients with rheumatoid arthritis: Patient and

- rheumatologist perspectives and implications for decision making. *Patient Prefer Adherence*, 10: 1079-1090.
- Cebas, A. L., Cascajares, S. C., Bravo, S.P., Goñi, M. D. P. G., Monterrubio, G. G., Cardenas, M. D. P., & Piquero, J. M. F. 2016. Subcutaneous versus intravenous administration of trastuzumab: preference of HER2+ breast cancer patients and financial impact of its use. *JBUON*, 22(2): 334-339.
- Cornes, P. 2012. The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine. *Targeted Oncology*, 7: S57–S67.
- Declerck, P., Danesi, R., Petersel, D., & Jacobs, I. 2017. The language of biosimilars: Clarification, definitions, and regulatory aspects. *Drugs*, 77(6): 671–677.
- Djukic, M., Jun, J., Kovner, C., Brewer, C., & Fletcher, J. 2017. Determinants of job satisfaction for novice nurse managers employed in hospitals. *Health Care Management Review*, 42(2): 172-183.
- European Medicines Agency. 2014. Guideline on similar biological medicinal products. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf. Acesso em: 18/07/2020.
- Femama. 2018. Custo do Câncer: muito além do preço, a necessidade de considerar o impacto de novas tecnologias na vida dos pacientes. Disponível em: <https://www.femama.org.br/site/br/noticia/custo-do-cancer-muito-alem-do-preco-a-necessidade-de-considerar-o-impacto-de-novas-tecnologias-na-vida-dos-pacientes>. Acesso em: 11/07/2020.
- Herceptin® [bula de medicamento]. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A; 2013.
- Institute for Healthcare Informatics - IMS. 2016. Delivering on the potential of biosimilar medicines: The role of functioning competitive markets introduction. Disponível em: <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf>. Acesso em: 18/07/2020.
- Instituto Nacional de Câncer. INCA. 2019. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 11/07/2020.
- Interfarma. 2012. Entendendo os medicamentos biológicos. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/34-biologicos-site.pdf>. Acesso em: 02/08/2020.
- Interfarma e IQVIA. 2019. Câncer no Brasil. A jornada do paciente no sistema de saúde e seus impactos sociais e financeiros. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/cancer-no-brasil-n-a-jornada-do-paciente-no-sistema-de-saude-e-seus-impactos-sociais-e-financeiros-interfarma.pdf>. Acesso em: 19/07/2020.
- Ishitobi, M., Shibuya, K., Komoike, Y., Koyama, H., & Inaji, H. 2013. Preferences for oral versus intravenous adjuvant chemotherapy among early breast cancer patients. *Patient Prefer Adherence*, 7: 1201-1206.
- Ismael, G., Hegg, R., Muehlbauer, S., Heinzmann, D., Lum, B., Kim, S. B., Pienkowski, T., Lichinitser, M., Semiglazov, V., Melichar, B., & Jackisch, C. 2012. Subcutaneous versus intravenous administration

- of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *The Lancet Oncology*, 13(9): 869-78.
- Jin, J-F., Zhu, L-L., Chen, M., Xu, H-M., Wang, H-F., Feng, X-Q., Zhu, X-P., & Zhou, Q. 2015. The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. *Patient Prefer Adherence*, 9: 923-942.
- Kashiura, D., Souza, P. V. S. S., Yoshida, L. F., Garrido, S. D. D., Nardi, E. P., & Alves, M. R. D. 2018. 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. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, 10(3): 269-77.
- Kornis, G. E. M., Braga, M. H., & Zaire, C. E. F. 2008. Os marcos legais das políticas de medicamentos no Brasil contemporâneo (1990-2006). *Revista de Atenção Primária a Saúde*, 11(1): 85-99.
- Kotze, P. G., Albuquerque, I. C., Moraes, A. C., Vieira, A., & Souza, F. Cost-minimization analysis with infliximab (ifx) and adalimumab (ada) for the treatment of crohn's disease (CD). 2009. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, 29(2): 158-168.
- Lima, S. M. L & Rivera, F. J. U. 2012. A contratualização nos hospitais de ensino no Sistema Único de Saúde brasileiro. *Ciência e saúde coletiva*, 17(9).
- Lopez-Vivanco, G., Salvador, J., Diez, R., López, D., De Salas-Cansado, M., Navarro, B., & De la Haba-Rodríguez, J. 2017. Cost minimization analysis of treatment with intravenous or subcutaneous trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer in Spain. *Clinical Translational Oncology*, 19(12): 1454-1461.
- Marty, M. *et al.* 2005. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 23: 4265-74.
- Miller, H. D. 2017. Why value-based payment is not working, and how to fix it. Creating a patient-centered payment system to support higher-quality, more affordable health care. Disponível em: <https://wrhapgroup.org/pdfs/backgrounders/Why%20Value-Based%20Payment%20Is%20Not%20Working%20and%20How%20to%20Fix%20It.pdf>. Acesso em: 11/07/2020.
- Ministério da Saúde. 2009. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/dirtrizes_de_avaliacao_economica.pdf. Acesso em: 11/07/2020.
- Ministério da Saúde. 2017. Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_Trastuzumabe_CA_MamaMetastatico_CP14_2017.pdf. Acesso em: 18/07/2020.

- Mitchell, H., & Morrissey, D. 2019. Intravenous versus subcutaneous trastuzumab: An economic and patient perspective. *The British Journal of Nursing*, 28(10): S15-S20.
- Noronha, M. F., Portela, M. C., & Lebrao, M. L. 2004. Potenciais usos dos AP-DRG para discriminar o perfil da assistência de unidades hospitalares. *Cadernos de Saúde Pública Rio de Janeiro*, 20: S242-S255.
- O'Brien, G. L., O'Mahony, C., Cooke, K., Kinneally, A., Sinnott, S. J., Walshe, V., Mulcahy, M., & Byrne, S. 2019. Cost minimization analysis of intravenous or subcutaneous trastuzumab treatment in patients with HER2-positive breast cancer in Ireland. *Clinical Breast Cancer*, 19(3): e440-e451.
- Olsen, J., Jensen, K. F., Olesen, D. S., & Knoop, A. 2018. Costs of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab for patients with HER2-positive breast cancer. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 7(5): 411-419.
- Organização Mundial De Saúde - OMS. Relatório Mundial da Saúde: Financiamento dos sistemas de saúde: o caminho para a cobertura universal. 2010. Disponível em: who.int/eportuguese/publications/WHR2010.pdf?ua=1. Acesso em: 14/03/2020.
- Pearce, A., Sharp, L., Hanly, P., Barchuk, A., Bray, F., Cancela, M. C., Gupta, P., Meheus, F., Qiao, Y., Sitas, F., Wang, S., & Soerjomataram, I. 2018. Productivity losses due to premature mortality from cancer in Brazil, Russia, India, China, and South Africa (BRICS): A population-based comparison. *Cancer Epidemiology*, 53: 27-34.
- Pegram, M. *et al.* 1999. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene*, 18: 2241-2251.
- Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., & Leyland-Jones, B. 2005. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 353(16).
- Pivot, X., Gligorov, J., Müller, V., Barrett-Lee, P., Verma, S., Knoop, A., Curigliano, G., Semiglazov, V., López-Vivanco, G., Jenkins, V., Scotto, N., Osborne, S., & Fallowfield, L. 2013. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): An open-label randomised study. *The Lancet Oncology*, 14: 962-970.
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. 2017. A study to compare subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) administration of Herceptin® (trastuzumab) in women with human epidermal growth factor receptor (HER) 2-positive early breast cancer. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00950300>. Acesso em: 11/07/2020.
- Reis, D. O., Araujo, E. C., & Cecílio, L. C. O. 2009. Políticas públicas de saúde no Brasil: SUS e pactos pela saúde. Disponível em: https://www.unasus.unifesp.br/biblioteca_virtual/esf/1/modulo_politico_gestor/Unidade_4. Acesso em: 14/03/2020.
- Shiao, T-H., Yang, Y-Y., Wu, C-Y., Yang, L-Y., Hwang, S-J., Huang, C-C., Liang, J-F., Kao, S-Y., & Lee, F-Y. 2019. Creation of nurse-specific integrated interprofessional collaboration and team-

- efficiency scenario/video improves trainees' attitudes and performances. *Journal of the Chinese Medical Association*, 82(7): 546-553.
- Shingler, S. L., Bennett, B. M., Cramer, J. A., Towse, A., Twelves, C., & Lloyd, A. J. 2014. Treatment preference, adherence and outcomes in patients with cancer: literature review and development of a theoretical model. *Current Medical Research and Opinion*, 30: 2329-2341.
- Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., Fleming, T., Eiermann, W., Wolter, J., Pegram, M., Baselga, J., & Norton, L. 2001. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*, 344: 783-792.
- Souza, K. A. O., Souza, L. E. P. F., & Lisboa, E. S. 2018. Ações judiciais e incorporação de medicamentos ao SUS: a atuação da Conitec. *Saúde Debate Rio de Janeiro*, 42(119): 837-848.
- Tanaka, O. Y., & Tamaki, E. M. 2012. The role of evaluation in decision-making in the management of health services. *Ciência e saúde coletiva*, 17(4).
- Vogel, C. L. *et al.* 2002. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 20: 719-26.
- Zedora® [bula de medicamento]. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda; 2019.
- Brum, I. V., Guerra, M. R., Cintra, J. R. D., & Bustamante-Teixeira, M. T. 2017. Câncer de mama metastático: aspectos clinicopatológicos e sobrevida segundo o sítio de metástase. *Medicina (Ribeirão Preto, Online)*, 50(3): 158-68.

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

Anexo A

QUESTIONÁRIO PARA PACIENTES

Você realizou tratamento com Herceptin® intravenoso?

Sim Não

Você realizou tratamento com Herceptin® subcutâneo?

Sim Não

No primeiro dia de tratamento com Herceptin® subcutâneo você permaneceu na instituição pelo período de observação de 6 horas?

Sim Não

Permaneci por período menor que 6 horas Quantas horas? _____

Nos dias subsequentes de tratamento com Herceptin® subcutâneo você permaneceu na instituição pelo período de observação de 2 horas?

Sim Não

Permaneci por período menor que 2 horas Quantos minutos? _____

Permaneci por 2 horas apenas nos primeiros dias Quantos dias? _____

Outro Especifique: _____

Você prefere realizar o tratamento com Herceptin® intravenoso ou subcutâneo?

Intravenoso Subcutâneo

Qual(is) o(s) motivo(s) da sua preferência?

Menos incômodo durante a punção/administração Menos tempo de permanência na instituição Menos desconforto nos dias seguintes Outros

Comentários:

Questionário elaborado pelo investigador principal.

Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares

Anexo B

QUESTIONÁRIO PARA PROFISSIONAIS/COLABORADORES

Qual a sua instituição? (O nome da instituição não será divulgado)

Sexo: Feminino Masculino

Idade: 20 – 30 anos 31 – 40 anos 41 a 50 anos 51 a 60 anos ≥ 61 anos

Há quantos anos trabalha com Oncologia? 1–5 6–10 11-15 16-20 ≥ 21

Qual a sua função na instituição?

Enfermeiro Técnico de enfermagem Farmacêutico Assistente de farmácia
Médico

Administrativo – Central de autorização Outro Especifique: _____

Você executa processos que envolvem o trastuzumabe?

Sim Não

Você prefere trabalhar com o Herceptin® intravenoso ou subcutâneo?

Intravenoso Subcutâneo

Qual(is) o(s) motivo(s) da sua preferência?

Maior facilidade na manipulação Possui dose fechada Não precisa de dose de ataque Melhor controle da estabilidade Armazenamento mais fácil Outros

Comentários:

Questionário elaborado pelo investigador principal.