

Minimización de costos de aplicación subcutánea o intravenosa de trastuzumab y pertuzumab en pacientes con cáncer mamario

Cost minimization analysis of subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab and pertuzumab in breast cancer patients

Jorge Luis Soriano García^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Iván Ramón Concepción¹ <https://orcid.org/0000-0001-7541-1777>

Isabel Mora Díaz² <https://orcid.org/0000-0002-8974-8087>

Ileana Sonia Fernández Hernández³ <http://orcid.org/0000-0002-6667-9760>

Noyde Batista Albuerne¹ <https://orcid.org/0000-0002-2234-5689>

Miriam Vilaragut García⁴ <https://orcid.org/0000-0001-5625-1659>

Mayté Lima Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6607-3913>

Daines Mariño de la Puente¹ <https://orcid.org/0000-0002-6745-3798>

Jorge Luis Soriano Lorenzo¹ <https://orcid.org/0000-0003-2211-5696>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (HHA), Servicio de Oncología Clínica. La Habana, Cuba.

²Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (HHA), Departamento de Investigaciones. La Habana, Cuba.

³Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (HHA), Departamento de Economía. La Habana, Cuba.

⁴Roche Farma. Representación en Cuba. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: soriano670309@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La evaluación farmacoeconómica es importante para los medicamentos contra el cáncer de mama Her2 positivo debido al alto costo y los

resultados de eficacia y seguridad de trastuzumab y pertuzumab combinado por vía subcutánea no es inferior a los administrados por vía intravenosa.

Objetivo: Comparar costos de tres alternativas de aplicación de la combinación de trastuzumab más pertuzumab: 1) en viales separados, ambos fármacos intravenosos; 2) trastuzumab subcutáneo, y pertuzumab intravenoso; y 3) ambos fármacos en un solo vial subcutáneos.

Métodos: Se desarrolló un análisis de minimización de costos en un horizonte temporal de un año. Se consideraron los costos asociados a la aplicación de los fármacos antiHer2 en esquemas de dieciocho dosis, incluyendo costos de fármacos específicos, consumibles, recursos humanos y exámenes de monitorizaje. Se realizó análisis de sensibilidad univariado, donde el precio de fármacos anti-Her2 se varió entre $\pm 10-30\%$.

Resultados: El costo total del uso de dosis combinada de trastuzumab y pertuzumab a dosis fija por vía subcutánea fue 26 % menos que el esquema de viales separados de fármacos antiHer2 por vía intravenosa, y 6 % menos que el régimen híbrido. El ahorro de tiempo por sesión de tratamiento por paciente obtenido entre el esquema tres en relación al uno fue 83,8 %, y 68 % en relación al dos. El análisis de sensibilidad mostró que el esquema de tratamiento por vía subcutánea fue menos costoso que el esquema por vía intravenosa aun cuando los costos del producto pudieran incrementarse en 30 %.

Conclusiones: La combinación de trastuzumab y pertuzumab a dosis fijas subcutánea es una opción costo-ahorradora y con beneficios organizacionales para los servicios oncológicos frente a otros esquemas, y es una alternativa eficiente y segura para el sistema nacional de salud en pacientes con cáncer de mama Her2 positiva.

Palabras clave: cáncer de mama; farmacoeconomía; trastuzumab; pertuzumab.

ABSTRACT

Introduction: Pharmacoeconomic evaluation of drugs for HER2-positive breast cancer is important, due to the high cost of these medications. Efficacy and safety results of combined subcutaneous administration of trastuzumab and pertuzumab are not lower than those of intravenous administration.

Objective: Compare the costs of three options for the combined administration of trastuzumab and pertuzumab: 1) in separate vials, both intravenous drugs; 2) subcutaneous trastuzumab and intravenous pertuzumab; and 3) both drugs in a single vial, subcutaneous.

Methods: A cost minimization analysis was performed of a one-year period. Attention was paid to costs associated to the administration of anti-HER2 drugs in 18-dose schemes, including the cost of specific drugs, consumables, human resources and monitoring. Univariate sensitivity analysis was carried out, in which the price of anti-HER2 drugs was varied $\pm 10-30\%$.

Results: Total cost of combined subcutaneous administration of trastuzumab and pertuzumab at fixed doses was 26% lower than the separate vials scheme for anti-Her2 intravenous administration and 6% lower than the hybrid regimen. The time saved per treatment session per patient by scheme 3 was 83.8% of scheme 1 and 68% of scheme 2. Sensitivity analysis found that the subcutaneous treatment scheme was less costly than the intravenous scheme even when product costs are increased 30%.

Conclusions: Combined administration of trastuzumab and pertuzumab at fixed subcutaneous doses is more cost-effective and offers more organizational benefits to oncological services than other schemes. It is also a safe and efficient alternative for the national health system in the treatment of patients with HER2-positive breast cancer.

Key words: breast cancer; phamacoeconomics; trastuzumab; pertuzumab.

Recibido: 20/08/2021

Aceptado: 05/09/2021

Introducción

El cáncer de mama constituyó la segunda causa de mortalidad por cáncer en la mujer en Cuba, con poco más de 1700 pacientes en 2020, para una tasa bruta de 30,4 por 100 00 habitantes, y una incidencia de 3886 pacientes que representó

una tasa ajustada de 39,6 por cien mil mujeres.⁽¹⁾ Es el segundo cáncer más común del mundo y el cáncer más frecuente entre las mujeres, siendo la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres de regiones menos desarrolladas, y segundo en los más desarrollados, pero distribuidos más equitativamente en comparación con otros cánceres en todas las regiones.^(2,3)

El cáncer de mama es una enfermedad compleja caracterizada por la aparición de múltiples alteraciones moleculares. Actualmente, algunos marcadores moleculares se utilizan con fines diagnósticos, pronósticos y predictivos.⁽⁴⁾ Las características del tumor, tales como la histología, la presencia de receptores hormonales (receptores de estrógeno y de progesterona) y del receptor 2 del factor humano de crecimiento epidérmico (HER 2), afectan las decisiones y el pronóstico del tratamiento. En relación con esto, se distinguen cuatro subtipos moleculares principales: luminal A, el subtipo menos agresivo; el triple negativo, que tiene un pobre pronóstico; luminal B, que tiende a ser más agresivo que el luminal A, y el subtipo HER 2 positivo, el cual tiende a tener resultados a corto plazo más pobres que otros cánceres de mama con receptores hormonales positivos, pero ha mejorado su pronóstico debido a la incorporación de nuevas estrategias del tratamiento, tales como trastuzumab, y más recientemente, con la introducción del pertuzumab, tanto de pacientes con enfermedad metastásica como de pacientes con cáncer de mama temprano, que suponen el 15-20% de los casos de cáncer de mama, y en las que el tratamiento adyuvante con quimioterapia y trastuzumab, durante un año, es el tratamiento estándar actual.^(5,6,7,8)

Trastuzumab, un potente receptor anti-HER2 humanizado anticuerpo monoclonal, fue la primera terapia aprobada para el tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo. La amplia experiencia clínica (más de dos millones de pacientes a nivel mundial) ha establecido firmemente su eficacia, donde los regímenes basados en trastuzumab han mejorado sustancialmente la supervivencia de pacientes en comparación con quimioterapia sola, tanto en el escenario temprano como metastásico.⁽⁹⁾ Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al dominio extracelular del factor de crecimiento epidérmico HER2 (subdominio II), bloqueando así la heterodimerización de este receptor con otras proteínas de

la misma familia, incluyendo EGFR, HER3 y HER4. Como consecuencia de este bloqueo, se inhiben las dos principales vías de señalización intracelulares: MAP y PI3K, dando lugar a la inhibición del crecimiento y a la apoptosis celular. Además, pertuzumab produce citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC).⁽¹⁰⁾ El bloqueo dual de HER2 (combinación de pertuzumab y trastuzumab) está indicado en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente recidivante irreseccable o metastásico, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica o tratamiento (neo) adyuvante en pacientes adultos con cáncer de mama temprano HER2 positivo con alto riesgo de recurrencia (enfermedad ganglionar positiva o receptor hormonal negativo).^(11,12)

Con el objetivo de minimizar los recursos de atención médica, el tiempo de tratamiento del paciente y facilitar la administración del fármaco, se han desarrollado formulaciones subcutáneas (SC) de la terapia dirigida contra HER2.⁽¹³⁾ Se encontró que la eficacia de trastuzumab subcutáneo en el contexto neoadyuvante-adyuvante no fue inferior al tratamiento intravenoso en el ensayo fase III (HannaH), que reclutó a 596 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano. Se reportaron tasas de supervivencia global y libre de enfermedad similares en ambos brazos de tratamiento.⁽¹⁴⁾

Además de trastuzumab SC, se ha desarrollado una nueva formulación SC de pertuzumab y trastuzumab con hialuronidasa humana recombinante, que potencia la permeación. Este tipo de tecnología permite la administración de mayores volúmenes del fármaco en un vial de combinación de dosis fija y listo para su uso, que se evaluó en un ensayo internacional fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, de dos brazos, de no inferioridad llamado FeDeriCa, donde se obtuvo que la combinación de dosis fija de pertuzumab y trastuzumab para inyección subcutánea proporciona concentraciones séricas de pertuzumab al ciclo 7 no son inferiores a las de pertuzumab intravenoso (IV) más trastuzumab en el escenario neoadyuvante con tasas de respuesta patológica total y perfil de seguridad comparables entre los grupos de tratamiento.⁽¹⁵⁾

Teniendo en cuenta lo anterior, se realizó el trabajo con el objetivo de comparar costos de tres alternativas de aplicación de la combinación de trastuzumab más

pertuzumab: 1) en viales separados, ambos fármacos intravenosos; 2) trastuzumab subcutáneo, y pertuzumab intravenoso; y 3) ambos fármacos en un solo vial subcutáneos.

Métodos

Se realizó un análisis de minimización de costos, que se desarrolló desde la perspectiva financiera del Sistema Nacional de Salud de Cuba. Se compararon tres alternativas de aplicación de la combinación de terapia anti-Her2 (trastuzumab más pertuzumab) en pacientes con cáncer de mama, denominados esquema 1 (trastuzumab más pertuzumab en viales separados, ambos por vía IV); esquema 2 (trastuzumab más pertuzumab en viales separados, el primero por vía SC, y el segundo por vía IV); y esquema 3 (trastuzumab más pertuzumab en un solo vial, por vía SC).

Los procedimientos relacionados con cada uno de los esquemas fueron identificados y documentados según los procesos de preparación requeridos, dosis de fármacos específicos antiHer2, suministros médicos, exámenes y procedimientos de monitorizaje de la terapia, recursos humanos y tiempo asociado con el tratamiento, así como los costos de cada uno de ellos. Los costes no médicos directos (desplazamientos, cuidados informales, etc.) y los costes indirectos (derivados de la pérdida de horas/días de producción laboral) no fueron evaluados, porque básicamente son similares para todas las alternativas en estudio.

Opciones a comparar

Esquema 1:

- Trastuzumab, con una dosis de carga inicial de 8 mg/kg de peso corporal diluido en 250 mL de solución salina 0,9 %, y en perfusión intravenosa de 90 minutos seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg de peso corporal, que si se tolera bien la primera dosis, las posteriores se podrían administrar en infusión de 30 minutos.

- Pertuzumab, con dosis de carga inicial de 840 mg, diluido en 250 mL de solución salina 0,9 %, y administrada en una perfusión intravenosa de 60 minutos, seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 420 mg administrada durante un periodo de 30 a 60 minutos.

Esquema 2:

- Trastuzumab, en dosis fija (600 mg) en inyección SC cada 3 semanas independientemente del peso corporal de la paciente en un período entre dos a cinco minutos.
- Pertuzumab, con dosis de carga inicial de 840 mg, diluido en 250 mL de solución salina 0,9 %, y administrada en una perfusión intravenosa de 60 minutos, seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 420 mg administrada durante un periodo de 30 a 60 minutos.

Esquema 3:

- Pertuzumab/Trastuzumab, en dosis inicial de carga fija (1200 mg/600 mg) en inyección SC independientemente del peso corporal de la paciente en un período de no menos de ocho minutos; seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de Pertuzumab/Trastuzumab (600 mg/600 mg) administrada durante un periodo no menor de 5 minutos.

Población de pacientes objeto de estudio y horizonte temporal

Pacientes con cáncer de mama en escenario metastásico o temprano de alto riesgo (ganglios positivos y/o receptores hormonales negativos) en régimen neo ± adyuvante, con tumores que sobreexpresen Her2 o tengan amplificación del gen Her2 determinados mediante un método exacto y validado, en laboratorios certificados.

Todas las posibilidades de tratamiento anti-Her2 se basaron en un esquema de dieciocho dosis que tiene que cubrir la institución al utilizar la intervención y/o comparadores a lo largo de un horizonte temporal de 12 meses (un año). Debido

a que el horizonte temporal no fue mayor a un año, no se aplicó tasa de descuento.

Presentación y costos de fármacos anti-Her2

Debido a los cambios de códigos y precios de los fármacos antes y después del ordenamiento monetario realizado y vigente en Cuba a partir del primero de enero de 2021, y para lograr homogeneidad del costo de los diferentes fármacos en diferentes períodos de tiempo se tomó el precio de adquisición de cada uno de ellos en euros por parte de la Empresa Importadora y Exportadora de Medicamentos de Cuba (MEDICUBA), y se le aplicó la tasa de cambio de euro (€) a dólar americano (USD) de 1,21 (actual), y luego, para convertirlo a moneda nacional en pesos cubanos (CUP), el valor obtenido se multiplicó por 25, que es la tasa de cambio actual por el Banco Central de Cuba. Esto arrojó lo siguiente:

- Trastuzumab (150 mg) - Bulbo - IV - 15 250,00.
- Trastuzumab (600 mg) - Bulbo - SC - 21 175,00.
- Pertuzumab (420 mg) - Bulbo - IV- 63 451,50.
- Pertuzumab/Trastuzumab (1200 mg/600 mg) - SC- 141 425,00.
- Pertuzumab/Trastuzumab (600 mg/600 mg) - SC- 77 325,00.

Para calcular la dosis total del trastuzumab por vía IV, tanto en la dosis de carga como en la de mantenimiento se utilizó el peso promedio de las pacientes que participaron en el estudio observacional de uso del trastuzumab en adyuvancia realizado en el servicio de oncología clínica del Hospital Hermanos Ameijeiras (HHA), que fue 68 kg.⁽¹⁶⁾ Por lo que el mg de trastuzumab tiene un costo de 101,70 pesos en MN. En el resto de las presentaciones no fue necesario realizar cálculo alguno al tratarse de presentaciones con dosis fijas que su administración no depende del peso corporal del paciente. El resto de los fármacos, generalmente citostáticos que pueden combinarse a los medicamentos antiHer2, no se tuvieron en cuenta, pues está declarado en el objetivo del trabajo que es comparar las alternativas específicas antiHer2.

Costos de recursos humanos y consumibles

Todos los costos (excepto el de los medicamentos anti-Her2 descritos anteriormente) utilizados en la investigación se obtuvieron del registro de costos de la Subdirección Económica del HHA.

Los costos de los profesionales de salud se calcularon teniendo en cuenta el salario del profesional involucrado en las actividades observadas. Para estimar los costos de administración y de tiempo para las actividades específicas y categorizadas por profesión, fueron evaluados en horas, y estas estimaciones de tiempo fueron valoradas por los salarios nacionales aprobados por el Ministerio de Trabajo y Seguridad Social, promedio y por hora. Como diferentes departamentos participaron en el estudio, las estimaciones de tiempo se evaluaron como un promedio ponderado según posible número de pacientes en tratamiento. Los costos de consumibles, exámenes de laboratorio y procedimientos de monitorizaje se determinaron utilizando los costes unitarios de los contratos de suministros hospitalarios que consta en el registro de costos referido anteriormente.

Variabilidad e incertidumbre

Se realizó un análisis de sensibilidad (AS) univariado. Para efectuar el mismo se asumió el costo de los diferentes fármacos utilizados en los esquemas de tratamiento denominados uno y tres, como la variable de mayor peso e incertidumbre y el resto de los costos se mantuvieron constantes. El precio de los fármacos anti-Her2 se varió entre $\pm 10\%$ y $\pm 30\%$, y se consideró el valor anual del coste total de los dieciocho ciclos por un paciente. Las cifras obtenidas se compararon en los diferentes escenarios según esquema de tratamiento utilizado y de esta forma se evaluó la influencia de esta variable. El análisis de sensibilidad se realizó para los esquemas 1 (IV) y 3 (SC). Todo el análisis se realizó con Microsoft Excel.

Aspectos éticos

La investigación estuvo avalada y autorizada por el Consejo Científico del HHA, y cumplió con las recomendaciones establecidas para garantizar aspectos éticos en

estudios biomédicos. No se requirió la solicitud de consentimiento informado, ni la aprobación de Comité de Ética para la Investigación Clínica, al no utilizar bases de datos de pacientes, ni sujetos de investigación.

Resultados

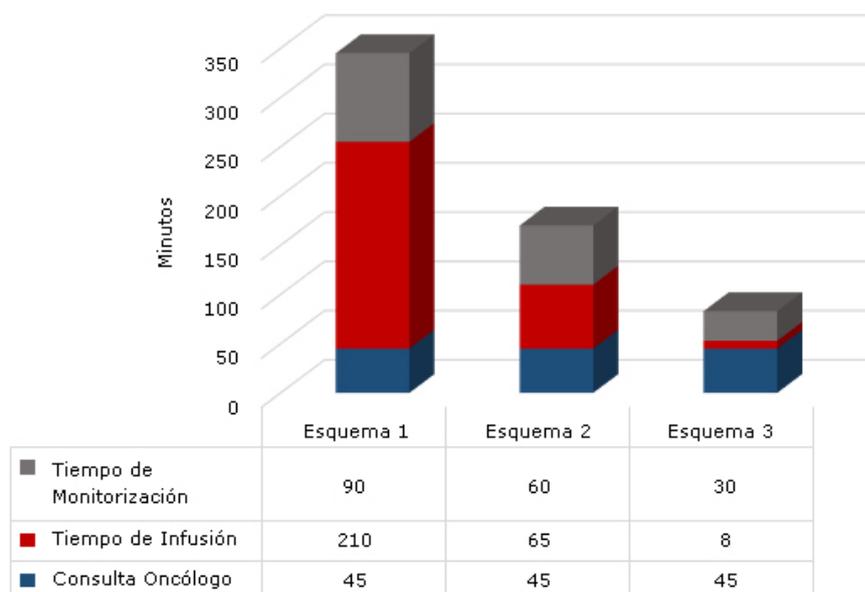
En la tabla 1 se reflejan los costos directos de los fármacos específicos anti Her2 (trastuzumab y pertuzumab), según el tipo de esquema y vía de administración utilizada, donde se aprecia que existe una diferencia de 26 % menos de costos de la vía subcutánea (SC) de la combinación de ambos fármacos en comparación con la administración de cada fármaco por vía intravenosa (IV), y de un 8 % menos que el uso del esquema 2 (híbrido).

Tabla 1- Estimado de costo directo (en MN) de los fármacos anti-Her2 para un año (18 dosis) de tratamiento para un paciente según tipo de esquema y vías de administración

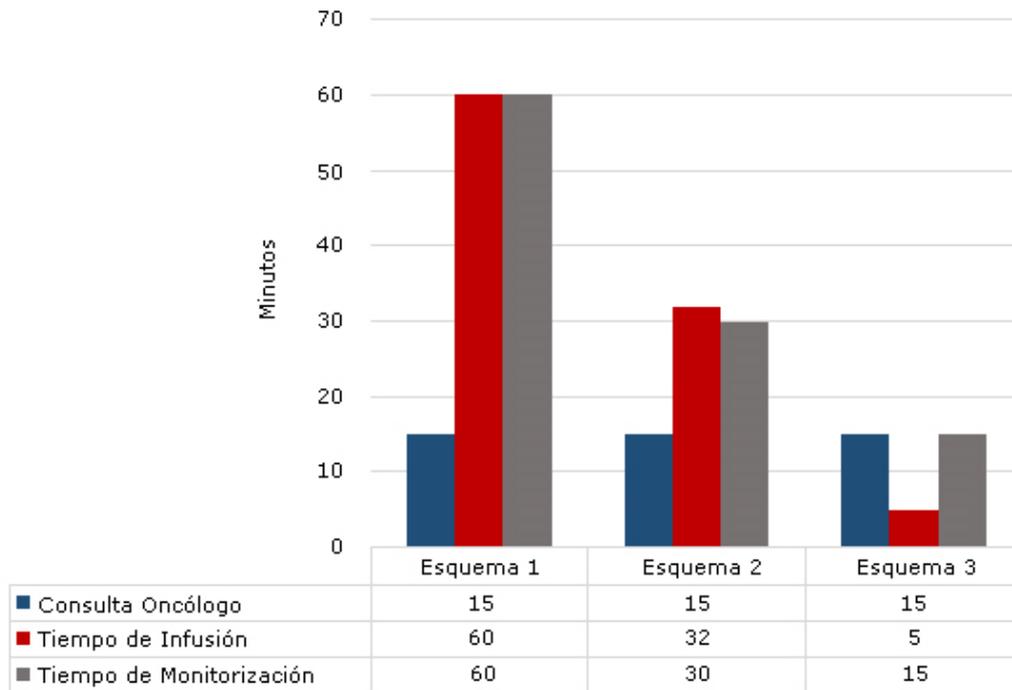
Fármacos anti-Her2	Esquema 1	Esquema 2	Esquema 3
<i>Primera administración (1 ciclo)</i>			
Trastuzumab (150 mg) IV dosis de carga a 8 mg/kg peso corporal*	55 300,00	-	-
Pertuzumab (420 mg) IV - 2 bb a completar dosis total de 840 mg	126 950,00	126 950,00	-
Trastuzumab (600 mg) SC	-	21 175,00	-
Pertuzumab (1200 mg)/Trastuzumab (600mg) SC	-	-	141 425,00
Sub-Total	182 250,00	148 125,00	141 425,00
<i>Administración subsecuente (x 17 ciclos)</i>			
Trastuzumab (150 mg) IV dosis de mantenimiento a 6 mg/kg peso corporal*	705 075,00	-	-
Pertuzumab (420 mg) IV	1 079 075,00	1 079 075,00	-
Trastuzumab (600 mg) SC	-	359 975,00	-
Pertuzumab (600 mg)/Trastuzumab (600 mg) SC	-	-	1 314 525,00
Sub-Total	1 784 150,00	1 439 050,00	1 314 525,00
Total	1 966 400,00	1 587 175,00	1 455 950,00
Diferencia	-	-379 225,00	-510 450,00(**) -131 225,00(***)

MN: pesos cubanos en moneda nacional; IV: intravenosa; SC: subcutánea; mg: miligramos; kg: kilogramo; *calculado a razón de 68 kg como promedio de peso corporal. ** Comparación de esquema tres versus uno; *** Comparación de esquema tres versus dos.

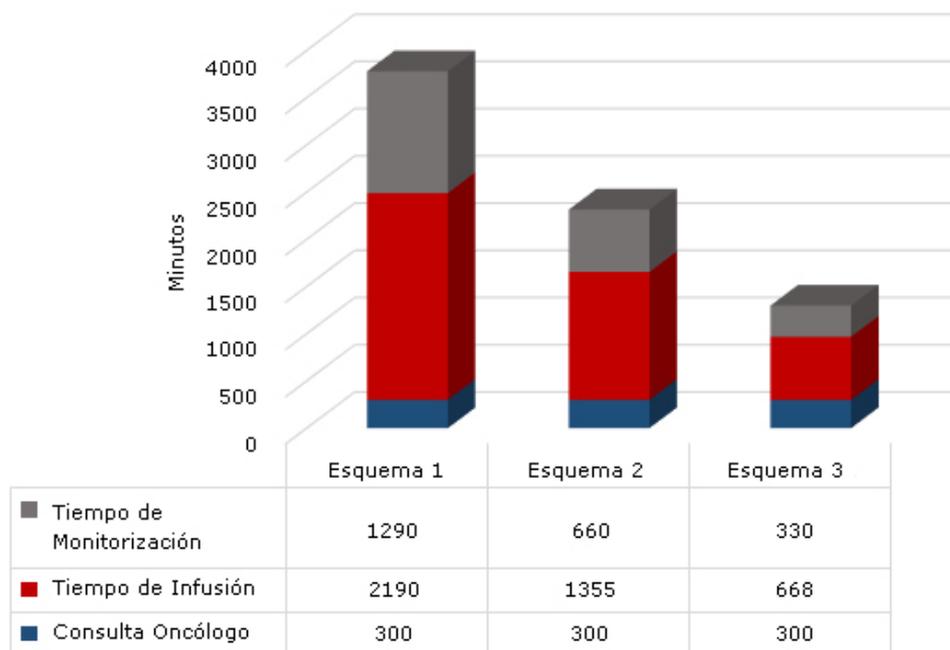
Se observó que el mayor tiempo consumido por los pacientes que son atendidos en el hospital de día onco-hematológico (HDOH) fue en el primer ciclo tanto en la consulta con el oncólogo médico, como en la infusión del medicamento, así como en la monitorización. Estos tiempos se reducen en los ciclos subsecuentes de administración de los fármacos anti-Her2. En la figura 1A se observó que el tiempo de infusión fue la variable que más influyó en la dinámica de reducción de los tiempos de ejecución, ya que el esquema tres requiere 26 veces de menos tiempo para infundir el fármaco que el esquema 1, y ocho veces menos en relación al esquema dos. La monitorización de la paciente posterior a la infusión en vigilancia de alguna reacción aguda fue tres veces mayor con el esquema uno en relación al tres, y 1,5 veces mayor en relación al esquema dos. En la figura 1B, se observó que el esquema uno consume doce veces y tres veces más tiempo en la infusión y monitorización, respectivamente, que en el esquema tres. Cuando se suman todos los tiempos (ciclos 1-18), cada paciente consume 2340, 1179, y 378 minutos por sesión de tratamiento de los esquemas uno, dos y tres, respectivamente. Los tiempos utilizados en consulta por el oncólogo médico son invariables e independientes del esquema utilizado, pero si sumamos los tiempos de infusión y monitorización consumidos por paciente en cada esquema tipo, el esquema tres consume 6,2 veces menos que el esquema uno, y 3,2 veces menos que el esquema dos, mientras que la aplicación del esquema dos reduce el tiempo a la mitad en relación al esquema uno (Fig. 1C).



A



B



C

Fig. 1- Consumo de tiempo promedio (en minutos) en hospital de día onco-hematológico por paciente según tipo de esquema. A) Sesión de tratamiento en ciclo 1. B) Sesión de tratamiento promedio en un ciclo (de los ciclos 2-18). C) Total por paciente en 18 sesiones de tratamiento.

La preparación de inyectables, y la administración de fármacos por vía IV fueron los factores que más influyeron en el tiempo consumido por farmacéuticos y enfermeros, y por ende, en las variaciones de los costos por recursos humanos según tipo de esquema. La diferencia entre el esquema uno y tres en cuanto a costos de enfermería y farmacéuticos fue 2,9 y 10,1 veces mayor para el esquema uno, respectivamente. Globalmente, por concepto de ahorro, el esquema tres consume por paciente, 377,39 pesos y 267,29 pesos menos, que los esquemas uno y dos, respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2- Estimado de costo (en pesos cubanos) de recursos humanos necesarios para la atención de un año de tratamiento para un paciente según tipo de esquema y vías de administración

Actividad	Esquema 1	Esquema 2	Esquema 3
<i>Primera administración</i>			
Especialista en oncología	16,43	16,43	16,43
Enfermería especializada en oncología	38,69	31,44	18,14
Farmacéuticos	1,71	1,71	0,17
Especialista en cardiología	9,15	9,15	9,15
Sub-Total	65,98	58,73	43,89
<i>Administración subsecuente (x 17 ciclos)</i>			
Especialista en oncología	92,99	92,99	92,99
Enfermería especializada en oncología	493,51	390,66	164,39
Farmacéuticos	29,07	29,07	2,89
Especialista en cardiología	36,6	36,6	36,6
Sub-Total	652,17	549,32	296,87
Total	718,15	608,05	340,76
Diferencia	-	-110,10	-377,39(*) -267,29(**)

* Comparación de esquema tres versus uno; ** Comparación de esquema tres versus dos.

En la tabla 3 se muestra que el costo de los exámenes de monitorizaje (cinco en un año) fue invariable e independiente del esquema de administración de los fármacos utilizados. Una vez más, la vía IV produjo un mayor gasto de consumibles. El esquema uno gastó 139 pesos más que el esquema tres y 62 pesos más que el esquema 2, y este a su vez, 77 pesos más que el esquema tres.

Tabla 3- Estimado de costo de consumibles y procedimientos de monitorizaje (en pesos cubanos) para la atención de un ciclo y un año de tratamiento para un paciente según tipo de esquema y vías de administración

Consumibles	Esquema 1	Esquema 2	Esquema 3
Guantes (2)	1,14	1,14	1,14
Jeringa de 20 cc	0,88	0,88	0,88
Jeringa de 5 cc	0,04	0,04	-
Jeringa de 10 cc	0,10	-	-
Aguja no. 18	0,54	0,54	0,54
Aguja hipodérmica o de tuberculina	-	0,40	0,40
Torundas	0,54	0,54	0,54
Esparadrapo	0,64	0,64	0,64
Algodón para curaciones	11,55	11,55	11,55
Trócar 22	0,21	0,21	-
Set de venoclisis	2,04	1,02	-
Solución salina 250 cc	5,46	2,73	-
Agua estéril - ampula de 10 cc	0,28	0,28	-
Total por paciente por ciclo	23,42	19,97	15,69
Total de 18 ciclos por paciente	421,56	359,46	282,42
Diferencia	-	-62,10	- 139,14(*) - 77,04(**)
Exámenes de Monitorizaje			
Hemograma Completo (x5)	616,55	616,55	616,55
Química sanguínea (x5)	720,40	720,40	720,40
Electrocardiograma (x5)	62,90	62,90	62,90
Ecocardiograma (x5)	139,85	139,85	139,85
Total	1539,70	1539,70	1539,70
Diferencia	-	-	-

cc: centímetro cúbico o mL; *Comparación de esquema tres versus uno; **Comparación de esquema tres versus dos.

El costo de los fármacos específicos anti-Her2 (trastuzumab y pertuzumab) en cualquiera de sus presentaciones e independientemente del esquema utilizado, representó el 99,8 % del costo total por esquemas. La utilización del esquema tres en comparación con el esquema uno produjo por paciente un ahorro de poco más de medio millón de pesos, y de 131 569 pesos en comparación con el esquema dos, mientras que este en comparación con el uno obtuvo un ahorro de cerca de 380 mil pesos (Tabla 4).

Tabla 4- Costo total estimado (en pesos cubanos) de preparación para un año (18 dosis) de tratamiento por paciente según tipo de esquema y vías de administración

Acápites	Esquema 1	Esquema 2	Esquema 3
Recursos humanos	718,15	608,05	340,76
Consumibles	421,56	359,46	282,42
Fármacos específicos anti-Her2	1 966 400,00	1 587 175,00	1 455 950,00
Exámenes y procedimientos de monitorizaje	1539,70	1539,70	1539,70
Total	1 969 079,41	1 589 682,21	1 458 112,88
Diferencia	-	-379 397,20	- 510 966,53(*) - 131 569,33(**)

* Comparación de esquema tres versus uno; ** Comparación de esquema tres versus dos.

En la tabla 5 se presentan los datos de los costos totales por los diferentes acápites y global por cada esquema con pauta de administración de dieciocho ciclos bajo el supuesto de tratamiento de 100 pacientes, donde se observa que de utilizarse el esquema tres de administración SC de trastuzumab más pertuzumab en un solo vial, el ahorro sería de poco más de 51 millones de pesos en comparación al esquema de administración por vía IV de ambos fármacos, mientras que el esquema híbrido de trastuzumab SC más pertuzumab por vía IV obtuvo un ahorro de cerca de 38 millones de pesos en comparación a la utilización del esquema uno.

Tabla 5- Costo global estimado (en pesos cubanos) de preparación para un año (18 dosis) de tratamiento para 100 pacientes según tipo de esquema y vías de administración

Acápites	Esquema 1	Esquema 2	Esquema 3
Recursos humanos	71 815,00	60 805,00	34 076,00
Consumibles	42 156,00	35 946,00	28 242,00
Fármacos específicos anti-Her2	196 640 000,00	158 717 500,00	145 595 000,00
Exámenes y procedimientos de monitorizaje	153 970,00	153 970,00	153 970,00
Total	196 907 941,00	158 968 221,00	145 811 288,00
Diferencia	-	-37 939 720,00	- 51 096 653,00(*) - 13 156 933,00(**)

(*) Diferencia entre esquema tres y esquema 1. (**) Diferencia entre esquema 3 y esquema 2.

La magnitud del tiempo consumido en la atención de las pacientes con cáncer de mama Her2 positivas bajo tratamiento con fármacos específicos anti-Her2 se muestra en la figura 2. Por cada cien pacientes atendidas, se observa que el número de horas dejadas de consumir cuando se utiliza el esquema tres es de 2537 horas en relación al esquema uno (3,3 veces menos), y de 1392 horas o 1,6 veces menos cuando se usa el esquema dos en relación al uno.

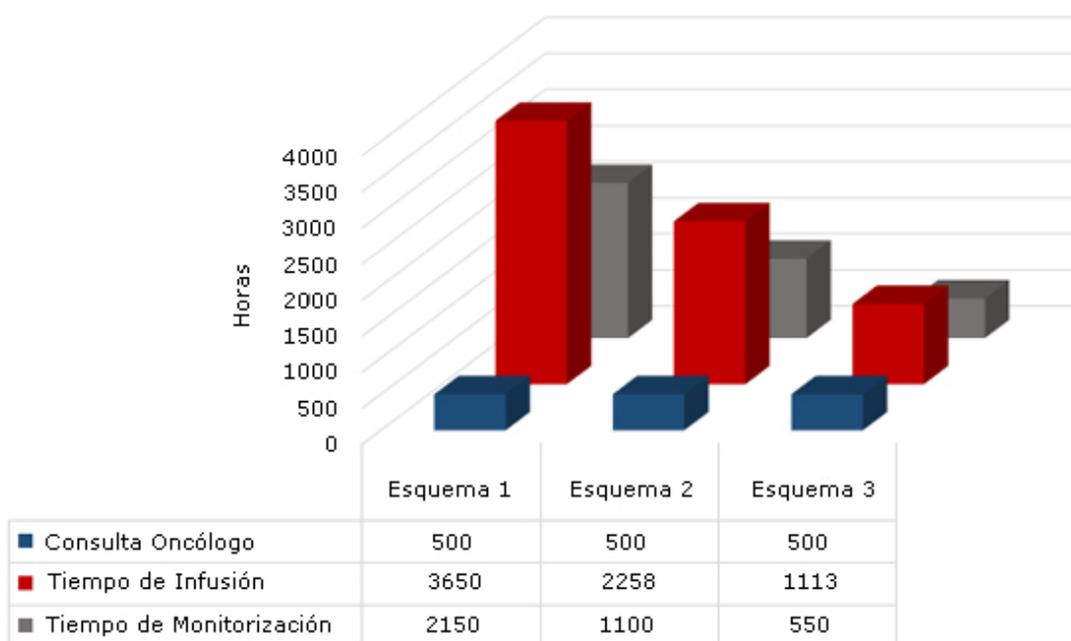


Fig. 2- Consumo de tiempo total (en horas) en hospital de día onco-hematológico por cada cien pacientes según tipo de esquema de administración por dieciocho ciclos.

El análisis de sensibilidad muestra que el esquema de tratamiento (tres) por vía SC es menos costoso que el esquema uno por vía IV aun cuando los costos del producto se pudieran incrementar en un 30 % (Fig. 3).

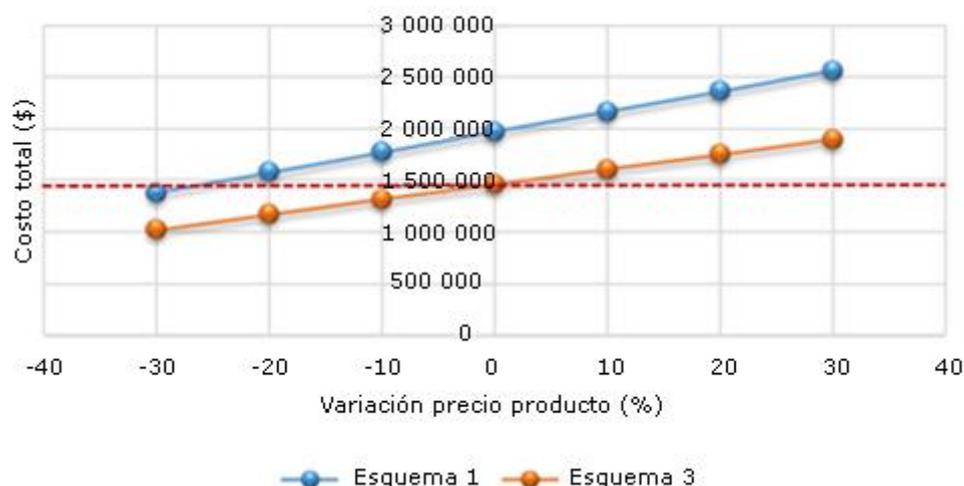


Fig. 3- Análisis de sensibilidad univariado.

Discusión

La evaluación de tecnologías en salud se ha convertido en una herramienta para que los responsables en la toma de decisiones valoren las consecuencias a corto y largo plazo en relación con la adopción de esas tecnologías. El proceso de evaluación involucra la evidencia científica de eficacia, efectividad, seguridad, costo-efectividad, resultados en salud reportados por los pacientes, consideraciones éticas, e impacto presupuestal, social y legal. En consecuencia, la evaluación económica de tecnologías en salud determina un papel importante en la formulación e implementación de políticas públicas y asignación de recursos.⁽¹⁷⁾

El uso de las terapias dirigidas en cáncer requiere de evaluación económica con el fin de conocer qué alternativa terapéutica de todas las disponibles, es la que presenta una mejor relación costo/efectividad (más eficiente) y así determinar en qué invertir y dónde asignar los recursos disponibles.^(17,18) Esto está en correspondencia con la actualización del modelo económico cubano, y el reordenamiento monetario actualmente en implementación para elevar la calidad del servicio que se brinda, lograr satisfacción de la población, así como garantizar el uso racional y eficiente de recursos, el ahorro y eliminación de gastos innecesarios.

Los análisis de minimización de costos (AMC) se utilizan cuando la efectividad clínica de las alternativas que se comparan tienen resultados similares en salud, y cuyo objetivo principal es hallar la alternativa menos costosa, dado que las consecuencias para la salud son las mismas, por lo que es suficiente comparar los costos de cada opción y elegir la de menor costo.⁽¹⁹⁾

La combinación de pertuzumab intravenoso con trastuzumab y quimioterapia para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo obtiene una supervivencia global significativamente mejor en CLEOPATRA (metastásico), mejores tasas de respuesta patológica completa en NeoSphere (neoadyuvante) y una mejora clínicamente significativa en supervivencia libre de enfermedad invasiva en pacientes con alto riesgo de recurrencia en APHINITY (adyuvante curativo).^(20,21,22)

Por lo tanto, pertuzumab más trastuzumab y quimioterapia es el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de mama temprano y metastásico HER2 positivo. Los datos disponibles de los estudios de anticuerpos monoclonales administrados por vía SC (trastuzumab subcutáneo/hialuronidasa humana) han demostrado que un cambio en la vía de infusión da como resultado una concentración mínima sérica no inferior, actividad antitumoral constante y seguridad comparable.^(14,23,24) El pertuzumab intravenoso con inyección subcutánea de trastuzumab en el muslo ofrece una opción más conveniente (tiempo de administración de 2 a 5 min), al tiempo que mantiene una eficacia y seguridad similar al pertuzumab intravenoso más trastuzumab.⁽²⁵⁾ La combinación de dosis fija de pertuzumab y trastuzumab por vía SC proporciona concentraciones séricas de pertuzumab no inferiores a las de pertuzumab intravenoso más trastuzumab en el entorno neoadyuvante con eficacia y seguridad similar a otros ensayos de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia.^(14,26,27)

En la investigación, el costo total del uso de dosis combinada de trastuzumab y pertuzumab a dosis fija por vía SC fue 26 % menos que la del esquema de viales separados de los fármacos antiHer2 por vía IV, y 6 % menos que el régimen híbrido, lo cual reproduce los ahorros observados en otros estudios realizados con el cambio de vías de administración intravenosas a subcutáneas de pacientes con cáncer de mama con trastuzumab en diferentes países europeos que van de 67 a 87 %, donde un por ciento importante corresponde a colocación y eliminación de

catéteres IV, lavado de líneas, y reconstitución de fármacos.^(28,29,30) En esto se diferencia sustancialmente de este trabajo, en el que la mayoría de las pacientes en el ámbito nacional utilizan canalización por vena periférica y excepcionalmente se realiza a través de catéteres centrales, ya sea de reservorios cutáneos o de inserción periférica. Por otra parte, no es igual la administración de un solo fármaco a la combinación de dos fármacos, en la que uno de ellos es más novel que el otro, por lo que el precio del pertuzumab es mucho más alto que el trastuzumab, y donde el costo de los fármacos constituye el peso fundamental del costo total de la intervención (99,8 %).

El ahorro de tiempo obtenido en sesiones de tratamiento entre el esquema tres en relación al uno fue de 83,8 % y de 68 % en relación al dos, lo cual es comparable a lo reportado por otros autores en relación al uso de trastuzumab, donde reportan un ahorro de tiempo de 51 % en España, 48 % en Canadá y Rusia, 36 % en Francia, 31 % en Dinamarca y 15 % en Suiza.⁽³¹⁾ Este resultado es consistente con los estudios internacionales realizados con trastuzumab subcutáneo.^(32,33)

La reducción en el tiempo de tratamiento del paciente en sala, conlleva a una diferencia en los costos indirectos por tratamiento a favor de la vía SC, una estimación conservadora que considera pérdida de productividad entre la entrada y salida del paciente a sala de tratamiento. Por otra parte, esta reducción en el tiempo de tratamiento de pacientes y ocupación de la habitación permite tratar el mismo número de pacientes con menos recursos o más pacientes con los mismos recursos, y además de las implicaciones económicas, la calidad de vida puede mejorar con el ahorro de tiempo asociado con el solo hecho de cambiar la vía de administración.⁽³⁴⁾ Una de las principales limitantes del estudio es el hecho de no poder contar con cálculo de costos indirectos de este tipo, los cuales habría de realizarse de forma prospectiva con pacientes reales, y no de forma simulada, lo cual añadiría una nueva perspectiva a este tipo de evaluación, mucho más integral y holística, que incorporara la visión de sociedad. De hecho, un hallazgo clave del estudio PrefHer fue que las pacientes favorecían el uso de trastuzumab SC, ya que acumulaban más tiempo para ellas en relación al tratamiento IV, teniendo en cuenta que la calidad de vida es especialmente importante para aquellas

pacientes con cáncer de mama metastásico, y minimizar el tiempo utilizado en el hospital es un factor importante en la supervivencia.⁽²³⁾

A pesar que desde hace muchos años han estado disponibles presentaciones SC de diferentes terapias oncológicas para los pacientes, solo recientemente es que se evalúan los beneficios más relevantes para el hospital y el paciente en términos de ahorro de tiempo/costes y de preferencia, respectivamente.⁽³⁵⁾

En un informe de ISPOR (por sus siglas en inglés, de la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía y Resultados) se identifica y define una serie de elementos que merecen consideración en las evaluaciones de valor de tecnologías médicas, tales como programas de dosificación más simples, rutas alternativas de administración o tratamientos combinados, y en la medida en que estos mejoran la adherencia del paciente y los resultados de salud, afectan la estimación del valor agregado tanto en costos como en eficacia asociados con la tecnología médica.⁽³⁶⁾ Por el lado de la eficacia, las tecnologías que promueven una mayor adherencia pueden aumentar directamente en beneficio para la salud de la tecnología y fomentar una mayor aceptación en la población, mientras que por el lado de los costos, existe un impacto directo e inmediato del aumento de costos de la nueva tecnología, pero indirectamente y a más largo plazo, se reduce la utilización y costos de los recursos médicos producto de una mejoría de resultados de salud.^(36,37)

En la única publicación encontrada en PUBMED de evaluaciones económicas de la combinación de trastuzumab más pertuzumab a dosis fija fue presentada en el último congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) se realiza un análisis de minimización de costos basado en modelos para cuantificar las diferencias en costos no relacionados con los medicamentos por paciente durante un ciclo completo de terapia (18 ciclos), obteniéndose que el uso de este esquema puede potencialmente resultar en ahorros de costos relacionados por tiempo de utilización del sillón del paciente que representan hasta 62 % del ahorro total de costos no relacionados con los medicamentos, y un 11 % a pérdidas de productividad de los pacientes. En general, se obtienen ahorros sustanciales de costos netos para el sistema de atención médica, que contribuyen a la sostenibilidad a largo plazo del gasto en atención médica, al mismo tiempo que

brindan una terapia segura y efectiva.⁽³⁸⁾ En el estudio, el ahorro de costos no relacionados con fármacos (teniendo en cuenta las variables evaluadas), fue solo 19,8 % de forma global, muy inferior a lo reportado en el estudio citado, pero fundamentalmente porque no se evaluaron los costes indirectos que constituyen poco más de 70 % del ahorro de costos en el trabajo de *Manevy* y otros.⁽³⁸⁾ No obstante, en esta investigación se obtuvieron ahorros de 52,6 % y 37 % en el uso de tiempo de los recursos humanos y consumibles con el trastuzumab y pertuzumab a dosis fijas por vía SC en comparación con estos fármacos por vía IV, respectivamente.

El análisis de sensibilidad es una técnica de evaluación de incertidumbre, que se utiliza para comprobar el grado de estabilidad de los resultados de un análisis y hasta qué punto pueden verse estos afectados cuando se modifican, dentro de unos límites razonables, las variables principales o las estimaciones efectuadas.⁽¹⁹⁾ En este caso, la variable de mayor peso en el análisis lo constituyeron los costos de los fármacos antiHer2, y mostró que el resultado obtenido fue sólido, ya que a pesar de que se incrementa el costo del fármaco utilizado en el esquema tres por vía SC en un 30 % (peor escenario para este esquema), esta estrategia sigue siendo menos costosa que la utilizada en el esquema uno por vía IV. No obstante, en el mejor escenario de costo de los fármacos utilizados en el esquema uno por vía IV, al reducir su costo en un 30 %, es cuando único esta estrategia de tratamiento resultó menos costosa que la obtenida en el trabajo a los costos actuales para el esquema tres (SC), aunque dejaría de tener los beneficios organizacionales para los servicios oncológicos y las pacientes referidos anteriormente, incluyendo los costos indirectos que lamentablemente no fue posible medir en este estudio.⁽¹⁹⁾ De ahí, que sea muy importante para tomar buenas decisiones, tener en cuenta todos los aspectos de la evaluación, y no referirse al aspecto solo de costo *per se*.

Los datos de costos son esenciales para garantizar que los servicios de cáncer sean eficaces, eficientes y equitativos, y contar con esta información debe utilizarse para orientar las políticas, planificación e implementación en este campo. Los datos presentados aquí constituyen el primer estudio en el ámbito nacional que evalúa el impacto económico del cambio de la terapia específica antiHer2 de una

vía IV a SC en Cuba, y están disponibles para evaluaciones futuras de costo-efectividad de estos o de nuevos medicamentos, tecnologías y modelos de atención en este subgrupo de pacientes. Los resultados del análisis de minimización de costos, indican que la combinación de trastuzumab y pertuzumab a dosis fijas por vía SC es una opción costo-ahorradora frente a estos mismos fármacos por vía IV, y puede ser considerado como una alternativa eficiente y segura para el sistema nacional de salud en pacientes con cáncer de mama Her2 positiva tanto en escenario temprano de alto riesgo como metastásico.

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Cuba 2020. MINSAP, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud: La Habana. 2021 [acceso 11/08/2021]. Disponible en: [https://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/Anuario-Estadistico-Espa%*c3*%*b1*ol-2020-Definitivo.pdf](https://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/Anuario-Estadistico-Espa%c3%b1ol-2020-Definitivo.pdf)
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laverssane M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimate of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. DOI:10.3322/caac.21660.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
4. Godone RLN, Leitão GM, Araújo NB, Castelletti CHM, Lima-Filho JL, Martins DBG, et al. Clinical and molecular aspects of breast cancer: Targets and therapies. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:14-34. DOI:10.1016/j.biopha.2018.06.066.
5. Schick J, Ritchie RP, Restini C. Breast cancer therapeutics and biomarkers: past, present, and future approaches. *Breast Cancer (Auckl).* 2021;15:1178223421995854. DOI: 10.1177/1178223421995854.

6. Zubair M, Wang S, Ali N. Advanced approaches to breast cancer classification and diagnosis. *Front Pharmacol.* 2021;11:632079. DOI:10.3389/fphar.2020.632079.
7. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017;389:1195-205. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
8. Larionov AA. Current therapies for human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer patients. *Front Oncol.* 2018;8:89. DOI: 10.3389/fonc.2018.00089.
9. Heo YA, Syed YY. Subcutaneous Trastuzumab: A review in HER2-positive breast cancer. *Target Oncol.* 2019;14(6):749-58. DOI:10.1007/s11523-019-00684-y.
10. Harbeck N, Beckmann MW, Rody A, Schneeweiss A, Müller V, Fehm T, et al. HER2 dimerization inhibitor pertuzumab - mode of action and clinical data in breast cancer. *Breast Care (Basel).* 2013;8(1):49-55. DOI:10.1159/000346837.
11. Ishii K, Morii N, Yamashiro H. Pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: an evidence-based review of its safety, efficacy, and place in therapy. *Core Evid.* 2019;14:51-70. DOI: 10.2147/CE.S217848.
12. Brandão M, Pondé NF, Poggio F, Kotecki N, Salis M, Lambertini M, et al. Combination therapies for the treatment of HER2-positive breast cancer: current and future prospects. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(7):629-49. DOI: 10.1080/14737140.2018.1477596.
13. Jagosky M, Tan AR. Combination of pertuzumab and trastuzumab in the treatment of HER2-positive early breast cancer: a review of the emerging clinical data. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2021;13:393-407. DOI:10.2147/BCTT.S176514.
14. Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivot X, Ahn JS, Melichar B, Chen SC, et al. Subcutaneous vs intravenous trastuzumab for patients with erbb2-positive early breast cancer: final analysis of the HannaH phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(5):e190339. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0339.

15. Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):85-97. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30536-2.
16. Ramón I, Soriano JL, Valenciano ML, Batista N, Lima M, Duvergel D, et al. Supervivencia de pacientes con cáncer mamario temprano Her-2 positivo tratadas con trastuzumab endovenoso en adyuvancia. *Rev. Cubana de Onc.* 2021 [acceso 11/08/2021];19(1):e_91. Disponible en: <http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/91/50>
17. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol.* 2015;33(23):2563-77. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6706.
18. Iskrov G, Dermendzhiev S, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. Health economic data in reimbursement of new medical technologies: importance of the socio-economic burden as a decision-making criterion. *Front Pharmacol.* 2016;7:252. DOI: 10.3389/fphar.2016.00252.
19. Soto J. Fundamento e introducción a la evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias. En: *Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias*. Madrid: Springer SBM, Spain, S.A.U; 2012.
20. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-30. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
21. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25-32. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.

22. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1703643.
23. Pivot X, Verma S, Fallowfield L, Müller V, Lichinitser M, Jenkins V, et al. Efficacy and safety of subcutaneous trastuzumab and intravenous trastuzumab as part of adjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the randomised, two-cohort PrefHer study. *Eur J Cancer*. 2017;86:82-90. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.08.019.
24. Gligorov J, Ataseven B, Verrill M, De Laurentiis M, Jung KH, Azim HA, et al. Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for the adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: SafeHer phase III study's primary analysis of 2573 patients. *Eur J Cancer*. 2017;82:237-46. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.05.010.
25. Kuemmel S, Tondini CA, Abraham J, Nowecki Z, Itrych B, Hitre E, et al. Subcutaneous trastuzumab with pertuzumab and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer: Final analysis of MetaPHER, a phase IIIb single-arm safety study. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;187(2):467-76. DOI: 10.1007/s10549-021-06145-3.
26. Kirschbrown WP, Wynne C, Kågedal M, Wada R, Li H, Wang B, et al. Development of a subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab: results from the Phase Ib dose-finding study. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(5):702-16. DOI: 10.1002/jcph.1362.
27. DuMond B, Patel V, Gross A, Fung A, Weber S. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive breast cancer: A multidisciplinary approach. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;27(5):1214-21. DOI: 10.1177/1078155221999712.
28. Lázaro-Cebas A, Cortijo Cascajares S, Pablos-Bravo S, Del Puy Goyache-Goñi M, González-Monterrubio G, Pérez-Cárdenas MD, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of trastuzumab: preference of HER2+ breast cancer patients and financial impact of its use. *J BUON*. 2017;22(2):334-9.

29. Olsen J, Jensen KF, Olesen DS, Knoop A. Costs of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab for patients with HER2-positive breast cancer. *J Comp Eff Res.* 2018;7(5):411-9. DOI: 10.2217/ce-2017-0048.
30. Farolfi A, Silimbani P, Gallegati D, Petracci E, Schirone A, Altini M, et al. Resource utilization and cost saving analysis of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in early breast cancer patients. *Oncotarget* 2017;8:81343-9. DOI:10.18632/oncotarget.18527.
31. De Cock E, Pivot X, Hauser N, Verma S, Kritikou P, Millar D, et al. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. *Cancer Med.* 2016;5(3):389-97. DOI: 10.1002/cam4.573.
32. Papadimitriou K, Trinh XB, Altintas S, Van Dam PA, Huizing MT, Tjalma WA, et al. The socio-economical impact of intravenous (IV) versus subcutaneous (SC) administration of trastuzumab: future perspectives. *Facts Views Vis Obgyn.* 2015;7(3):176-80.
33. Lieutenant V, Toulza É, Pommier M, Lortal-Canguilhem B. Is Herceptin® (trastuzumab) by subcutaneous a mini revolution? Pharmaco-economic study. *Bull Cancer.* 2015;102(3):270-6. DOI: 10.1016/j.bulcan.2015.01.007.
34. O'Brien GL, O'Mahony C, Cooke K, Kinneally A, Sinnott SJ, Walshe V, et al. Cost minimization analysis of intravenous or subcutaneous trastuzumab treatment in patients with HER2-positive breast cancer in Ireland. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(3):e440-e451. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.01.011.
35. Ponzetti C, Canciani M, Farina M, Era S, Walzer S. Potential resource and cost saving analysis of subcutaneous versus intravenous administration for rituximab in non-Hodgkin's lymphoma and for trastuzumab in breast cancer in 17 Italian hospitals based on a systematic survey. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:227-33. DOI: 10.2147/CEOR.S97319.
36. Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison LP Jr, Phelps CE, Basu A, Danzon PM, et al. Defining elements of value in health care—a health economics approach: An ISPOR special task force report [3]. *Value Health.* 2018;21(2):131-9. DOI:10.1016/j.jval.2017.12.007.

37. Hughes D, Cowell W, Koncz T, Cramer J, International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research Economics of Medication Compliance Working Group. Methods for integrating medication compliance and persistence in pharmacoeconomic evaluations. *Value Health*. 2007;10(6):498-509. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00205.x.
38. Manevy F, Filkauskas G, Levy P, Fredriksson J, Sussell J. Potential non-drug cost differences associated with the use of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection (PH FDC SC) in the treatment of HER2-positive early breast cancer patients in Western Europe and the United States. *J Clin Oncol*. 2021;39:(suppl 15) 544. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.544

Conflicto de intereses

Miriam Vilaragut-García es empleada de Roche. Jorge Luis Soriano García, Iván Ramón Concepción, Noyde Batista Albuerne y Daines Mariño de la Puente participan en investigaciones clínicas internacionales patrocinadas por Roche. El resto de los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Jorge Luis Soriano-García: Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Iván Ramón Concepción: análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Isabel Mora-Díaz: Curación de datos, análisis formal, metodología, supervisión estadística, investigación, redacción, revisión y edición.

Ileana Sonia Fernández-Hernández: Curación de datos, análisis formal, metodología, supervisión estadística, investigación, redacción, revisión y edición.

Noyde Batista-Albuerne: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Miriam Vilaragut-García: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Mayté Lima-Pérez: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Daines Mariño-de-la-Puente: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Jorge Luis Soriano-Lorenzo: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.