



# Jornal Brasileiro

## Auditoria em Saúde

*Acesso à saúde de forma ética e sustentável*



## Editorial

*Por Goldete Priszkulnik*

O ano de 2022 foi sem dúvida ímpar com relação a Saúde Suplementar, se focarmos em algumas pautas específicas, aqui falando em critérios de incorporação de tecnologias em saúde e liberação de procedimentos. A lei nº 14.454/2022 que modificou a lei nº 9656/98 no seu artigo 10 acrescentou variáveis inexistentes nas possibilidades de incorporação de tecnologias pelas operadoras não vistas anteriormente, sem que critérios uniformes fossem homologados, que trouxeram no seu arcabouço mais dúvidas do que certezas.

A publicação dos dados econômico-financeiros do 3º trimestre da ANS demonstra que há um déficit importante na equação financeira das operadoras que pode comprometer a solvência do setor. Tudo isso coloca uma forte pressão sobre todos os partícipes do sistema com vistas a sua sustentabilidade e perenidade.

A Auditoria em Saúde tem papel fundamental nessa equação subsidiando a Gestão com seus saberes e especificidades.

### NESTA EDIÇÃO

**TRATAMENTO ADJUVANTE DO CÂNCER DE MAMA HER-2+: INFORMAÇÕES ÚTEIS PARA O GESTOR**

**ATUALIZAÇÃO SOBRE O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA COVID-19**

**A VISÃO DE UM GESTOR DO SISTEMA DE SAÚDE: IMPACTOS, PERSPECTIVAS E GESTÃO DA COVID-19**

**AUDITORIA MÉDICA E A LEI N° 14.454/2022**

**EVOLUÇÃO DO CUSTO DO TRATAMENTO DO CÂNCER NOS ÚLTIMOS 36 MESES EM UMA OPERADORA DE PLANO DE SAÚDE**

**EVOLUÇÃO DO CUSTO DA TERAPIA IMUNOBiolÓGICA NOS ÚLTIMOS 36 MESES EM UMA OPERADORA DE PLANO DE SAÚDE**

**IMPLEMENTAÇÃO DA METODOLOGIA NEWPALEX EM OPERADORA DE AUTOGESTÃO: QUALIDADE DE VIDA E SUSTENTABILIDADE ECONÔMICA QUE VISOU IDENTIFICAR O NÚMERO DE BENEFICIÁRIOS COM CRITÉRIOS DE SUSCEPTIBILIDADE AOS CUIDADOS PALIATIVOS**

Nessa edição teremos:

- Artigo original:

Tratamento adjuvante do câncer de mama HER-2+: informações úteis para o gestor

Trazemos também uma breve comunicação a respeito da COVID-19:

- Atualização sobre o Tratamento Farmacológico da COVID-19
- A visão de um gestor do sistema de saúde: Impactos, perspectivas e gestão da COVID-19

Mais uma vez, como é de praxe, estamos publicando os trabalhos ganhadores do Prêmio UNIDAS 2022, cujo resultado foi divulgado durante o 25º Congresso Internacional Unidas de 2022:

- Evolução do custo do tratamento do câncer nos últimos 36 meses em uma operadora de plano de saúde – Autor: CAPESESP
- Evolução do custo da terapia imunobiológica nos últimos 36 meses em uma operadora de plano de saúde – Autor: CAPESESP
- Implementação da metodologia Newpalex em operadora de autogestão: qualidade de vida e sustentabilidade econômica que visou identificar o número de beneficiários com critérios de susceptibilidade aos cuidados paliativos. – Autor: CEMIG

Finalizamos com um artigo de opinião a respeito da lei nº 14.454 e a interface com a Auditoria Médica.

Além do conteúdo científico publicado, o JBAS construiu um portfólio robusto onde temos vários temas para treinamentos “*in company*” para os diversos *players* do mercado, cursos de curta duração dos mais variados assuntos pertinentes ao sistema de saúde brasileiro, organização de *lives* com geração de comunicações breves no nosso site e, ainda a organização de “*Advisory Board*” com coordenação da temática e relatórios de finalização e fechamento.

Contribuam submetendo seu material para publicação pelo e-mail:

[jbas@jbas.com.br](mailto:jbas@jbas.com.br).

Boa leitura!



### **Goldete Prizskulnik**

Editora

### **GOLDETE PRISZKULNIK**

*Editora Científica*

Médica e Executiva em Gestão em Saúde Suplementar  
 Consultora Sênior para Assuntos de Gestão, Regulação e Auditoria em Saúde  
 Professora convidada dos Cursos do Programa de Educação Continuada da FGV-S.P. – GV Pec e GV in company  
 Vice Presidente da SBAM – Soc. Brasileira de Auditoria Médica

### **JOAO PAULO DOS REIS NETO**

*Publisher*

Médico e Executivo em Gestão em Saúde Suplementar  
 Presidente da CAPESESP  
 Ex-Vice-Presidente da UNIDAS Nacional  
 Ex-professor de MBA em Auditoria  
 Sócio Diretor Analysis Auditoria e Consultoria e da Mobile Saúde



Artigo

## Tratamento adjuvante do câncer de mama HER-2+, informações úteis para o gestor

Por Marcos Santos

### Introdução e epidemiologia

O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do câncer de pele não melanoma. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou que 66.280 novos casos de câncer de mama ocorreriam em cada ano do triênio 2020-2022(1). Estatísticas indicam aumento da incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Acredita-se que o aumento da incidência se deva, em parte se, à introdução do rastreamento por mamografia e, também, ao progressivo envelhecimento da população.

O câncer de mama é, também, aquele que mais mata entre as mulheres (14% das mortes), embora observa-se uma tendência de queda desta cifra nos últimos anos(2). Tal fenômeno explica-se, possivelmente, pelo aumento do número de casos diagnosticados precocemente, mais uma vez, graças aos programas de rastreamento mas, também, pelo aumento do sucesso dos tratamentos adjuvantes (hormonioterapia, quimioterapia, radioterapia), após a abordagem cirúrgica inicial (3).

Todos os casos de carcinoma invasivo da mama devem ser submetidos a exame imuno-histoquímica para definição do subtipo. O painel deve incluir o receptor de estrogênio, o receptor de progesterona, o HER2 e o KI67. Assim, os subtipos moleculares do câncer de mama na prática clínica podem ser descritos como:

- Tumores hormônio-positivo: são aqueles que expressam o receptor de estrogênio em quantidades > 1%; a positividade do receptor de progesterona tem importância prognóstica. Representam 60-70% dos tumores mamários, sendo, portanto, o subtipo mais comum. Esse subtipo tem o melhor prognóstico quando comparado aos outros subtipos de câncer de mama. Os tumores hormônio-positivos podem ser separados em tumores luminal A e luminal B. Assim, tumores luminais A- símile são caracterizados por alta expressão de RE e progesterona (> 20%) e baixa expressão de KI67 (< 14%). Esse perfil imuno-histoquímica se associa a tumores baixa expressão de genes de proliferação e alta dependência da via do estrogênio. Em contrapartida, tumores luminais B-símile apresentam baixa expressão de RE e progesterona (< 20%) e alta expressão de KI67 (> 14%).

- Tumores HER2-positivos: são aqueles classificados como 3 cruces no exame de imuno-histoquímica; nos casos de exames 2 cruces, o exame de hibridização in situ deve ser realizado para determinar se há amplificação do gene Erbb2 (HER2). Tumores HER2-positivo representam cerca de 15-20% das neoplasias de mama. Esses tumores apresentam comportamento biológico mais agressivo, mas desde o surgimento do trastuzumabe, a sobrevida dos pacientes portadores destes tumores aumentou significativamente.
- Tumores triplo-negativo: são tumores que não apresentam nenhum desses três marcadores positivos. São o subtipo mais agressivo, ou seja, com maior risco de gerar metástases e menor sobrevida. Representam cerca de 15-20% dos casos. Este subtipo é mais frequente entre mulheres mais jovens e portadores de mutações de germinativas de BRCA1 e BRCA2. Em comparação com os outros subtipos de câncer de mama, os tumores TN são mais ricos em linfócitos infiltrantes tumorais e expressam mais frequentemente a proteína PD-L1. Isso confere a estes tumores maior sensibilidade a imunoterapia.

Neste capítulo, discorreremos sobre o tratamento adjuvante da neoplasia de mama HER-2 positiva, com informações relevantes para o médico que se ocupa da auditoria destes casos e para aquele responsável pela gestão de uma Operadora de Saúde

### **Tratamento adjuvante da neoplasia de mama HER-2 positiva**

- Tumores maior que 3 cm e/ou linfonodos comprometidos

A análise combinada dos estudos NSAB-P31 e NCCTG 9831 de quimioterapia com AC-T com ou sem associação de trastuzumabe, analisou no total 3.351 pacientes. Demonstrou redução no risco de recorrência em 52% (HR 0.48) e de risco de morte em 35% (HR 0.65), a favor dos braços com trastuzumabe (4). O estudo HERA demonstrou que a adição de trastuzumabe por 1 ou 2 anos proporciona redução de risco de recorrência em 46% e de morte em 24% quando comparado com grupo que realizou apenas quimioterapia adjuvante(5). Tendo em vista que a cardiotoxicidade é uma preocupação com uso de antraciclinas e trastuzumabe, o estudo BCIRG-006 demonstrou eficácia comparável do esquema “TCH” ao esquema “AC-TH”, sendo uma opção de tratamento adjuvante para pacientes com câncer de mama inicial, HER-2 hiperexpresso (6).

- Tumores de até 3 cm com linfonodo negativo

Mulheres com câncer de mama HER-2 positivo estágio patológico “I” tratadas com esquema adjuvante contendo paclitaxel e trastuzumabe apenas, tiveram risco de recorrência de 2% no estudo de braço único de Tolaney S.M. e cols. Neste grupo de pacientes, é o padrão de tratamento atualmente (7). [2, A]

### **Adição de pertuzumabe na adjuvância**

Sabemos que o pertuzumabe associado ao trastuzumabe aumenta taxa de resposta patológica completa no contexto neoadjuvante, assim como aumenta a sobrevida global de pacientes portadoras de carcinoma HER-2 positivo, estágio IV. Com o objetivo de avaliar papel da adição de pertuzumabe a adjuvância com quimioterapia e trastuzumabe por 1 ano, foi feito um estudo fase 3, incluídas 4805 pacientes com neoplasia de mama HER2 positivo com linfonodo (LND) positivo ou em caso de LND negativo com tumor >1cm ou pTib com fator de risco (8).

Randomizadas a receber quimioterapia (podendo não incluir antracíclico) e trastuzumabe e placebo por 1 ano ou quimioterapia, trastuzumabe e pertuzumabe por 1 ano. Sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) em 3 anos foi de 94,1% no braço pertuzumabe e 93,2% no placebo (HR = 0,81; IC 95% 0,66 – 1,00; p = 0,045). Percebe-se, portanto, um aumento muito discreto da SLDi, um pouco mais pronunciado na população linfonodo positivo (HR = 0,77; IC 95% 0,62 – 0,96, p = 0.019). Já na população LND negativo, não houve ganho em sobrevida. Ao se adicionar pertuzumabe, houve aumento de diarreia durante a quimioterapia. Salientamos ainda que o custo do tratamento é triplicado ao adicionarmos o pertuzumabe (50.000 dólares para 150.000 dólares em 1 ano para cada paciente tratada). [1, B]

### **Adjuvância estendida**

Aproximadamente 25% das pacientes HER-2 positivas, tratadas com trastuzumabe, apresentarão recidiva em um período de 8 a 10 anos(4). O estudo ExteNET avaliou a eficácia do medicamento neratinibe utilizado após adjuvância baseada em trastuzumabe em pacientes com câncer de mama Her-2 positivo. Foram randomizadas 2840 mulheres em 495 diferentes centros na Europa, Asia, Australia, Oceania e Américas do Norte e Sul com neoplasia de mama estágios I as III para receber neratinibe oral, 240 mg ao dia, ou placebo. Após um seguimento médio de 2 anos, observou-se uma melhora da sobrevida livre de doença de 93,9% para as pacientes tratadas e 91,6% para as pacientes que receberam placebo (p=0,0017)(9). Embora haja significância estatística, é legítimo perguntar-se a respeito da relevância clínica de um ganho desta magnitude. É importante observar, porém, que, neste momento, o seguimento médio ainda era considerado curto. E as pacientes continuariam a ser observadas.

Em contraste, o estudo HERA, que avaliou a extensão do tratamento com trastuzumabe para 2 anos, em comparação com o padrão (1 ano) não observou nenhum benefício nas pacientes tratadas por maior período(10). Uma possível explicação para os melhores resultados do neratinibe, considerados todos os cuidados na comparação dos estudos, que tinham populações com algumas diferenças nos critérios de inclusão, pode ser a supressão mais potente da sinalização do HER-2 pelo neratinibe, levando a uma inibição definitiva da quinase(9).

Em publicação posterior do estudo ExteNET, agora com 5 anos de seguimento, observou-se que a sobrevida livre de progressão da enfermidade foi de 90,2% no grupo de pacientes tratados com neratinibe e de 85,7% no grupo de pacientes tratados com placebo (p=0,0083). A superioridade do tratamento com neratinibe se deu, sobretudo na redução do número de recidivas locorregionais ou à distância (excluídas recaídas na mama ipsilateral). Em análise exploratória, as pacientes com RH positivo com ausência de resposta patológica completa após tratamento neoadjuvante e tratadas com neratinibe adjuvante em  $\leq 1$  ano após o uso de trastuzumabe apresentaram benefício em sobrevida global (HR=0,47; IC de 95%: 0,22-0,92). Outro dado que merece destaque é a menor taxa de recorrência de doença no sistema nervoso central (SNC) em pacientes tratadas com neratinibe (incidência cumulativa de 0,7% versus 2,1% aos 5 anos)(11). Posteriormente, com o seguimento médio de 8 anos, observou-se que a redução do risco de recidiva, em 5 anos, foi de 5,1% enquanto o risco de morte foi diminuído numericamente em 2,1% nas pacientes submetidas ao tratamento ativo. E, se consideradas somente as pacientes com doença residual após tratamento neoadjuvante, os ganhos absolutos com neratinibe foram de 7,4 e 9,1%, respectivamente(12).

O principal efeito secundário do tratamento com neratinibe era o aparecimento de diarreia (grau III: 40%). A introdução do escalonamento de dose no primeiro mês de tratamento (3 comprimidos – 120mg – primeira semana, 4 comprimidos – 160mg – na segunda semana e 6 comprimidos – 240mg – na terceira semana) com/sem profilaxia com loperamida mostrou-se seguro e eficaz, mostrando que deve fazer, necessariamente, parte do protocolo de tratamento(13).



### Algoritmo de tratamento

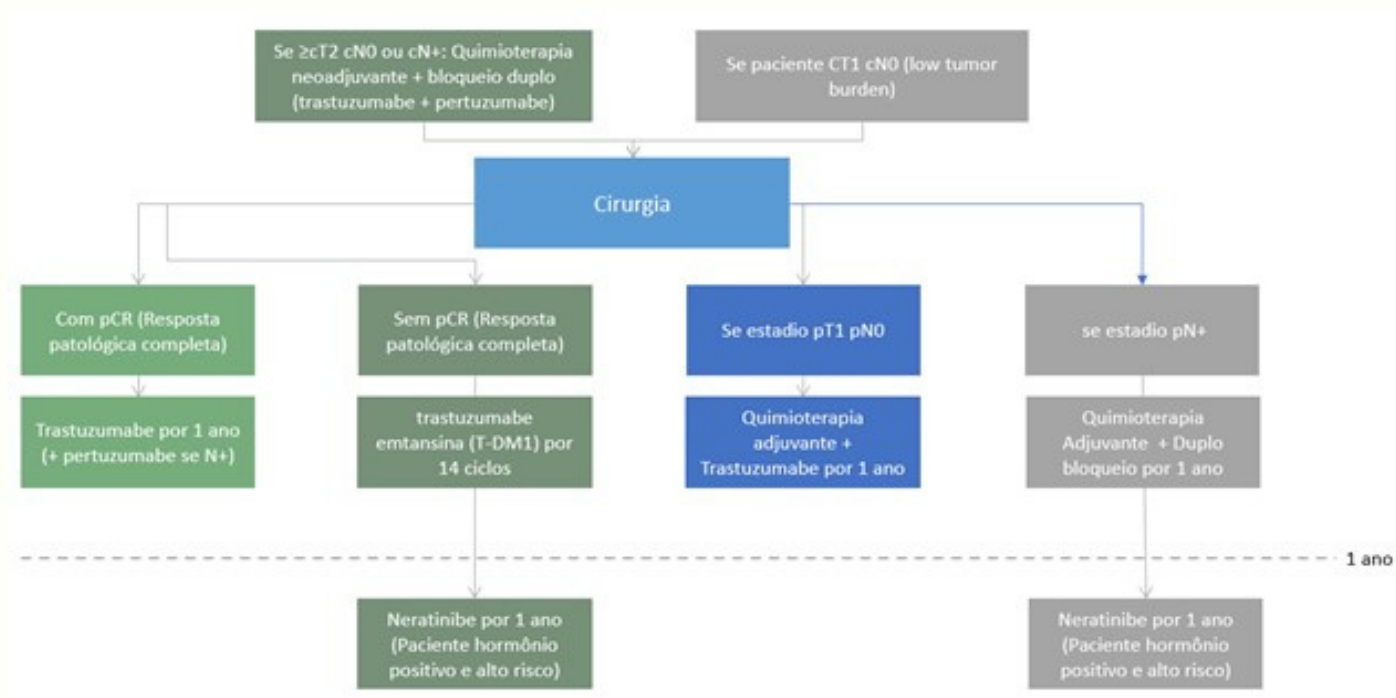


Figura 1: protocolo de tratamento Her-2+ / HR+

Para pacientes que obtiveram resposta completa ao tratamento neoadjuvante, submetidas a adjuvância com trastuzumabe por 1 ano (associado a pertuzumabe se N+), o tratamento pode ser interrompido neste momento. Caso a paciente não tenha tido resposta completa, recebe trastuzumabe emtansina (T-DM1) por 14 ciclos seguido de neratinibe por 1 ano. Caso seja estágio I (pT1 pN0), recebe quimioterapia com trastuzumabe por 1 ano. Caso tenha diagnóstico de comprometimento axilar (N+), recebe quimioterapia adjuvante associada a duplo bloqueio HER-2 (trastuzumabe + pertuzumabe) e, em seguida, neratinibe por 1 ano(14).

### Na ocorrência da recidiva

Nos dias atuais, na ocorrência da recidiva, a paciente que recebeu adjuvância com trastuzumabe tem, fundamentalmente, 3 opções de tratamento: pertuzumabe, trastuzumabe emtansina ou trastuzumabe deruxtecan, conhecido como Enhertu(15-17). Se a paciente recebeu duplo bloqueio, no cenário adjuvante, pode receber trastuzumabe emtansina ou trastuzumabe deruxtecan(16, 17). E, caso tenha sido tratada com trastuzumabe emtansina, tem, ainda, a opção do trastuzumabe deruxtecan(17). Assim sendo, considerando-se os custos envolvidos no tratamento da recidiva, a adjuvância estendida com neratinibe, cujo custo do tratamento anual (6 cp ao dia, por 1 ano) situa-se ao redor dos R\$ 370 mil reais (considerando-se PF + 18%), e a depender do subgrupo avaliado, pode ser vantajoso para a Operadora de Saúde, uma vez que houve redução significativa das recidivas, evitando-se, em número considerável de pacientes, a necessidade de tratamentos suplementares. Isso sem ser considerado todo o desgaste físico e emocional que envolve uma recidiva tumoral, com aumento objetivo do risco de falecimento pela enfermidade.

## **Estudos de custo-efetividade de neratinibe em pacientes com tumores de mama HER-2 positivos e receptor hormonal positivo**

Em estudo ainda não publicado, apresentado como poster no Simpósio de Câncer de Mama de San Antonio/TX, em 2019, foi criado um diagrama de Markov considerando os possíveis estados de saúde (sem doença, recorrência local, remissão e recorrência à distância, além de óbito) segundo a perspectiva do sistema de saúde norte-americano. Os anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) foram estimados por estado de saúde e as desutilidades foram aplicadas por evento adverso, independente do tratamento. Os valores de utilidade para o estado de saúde, considerando-se a sobrevida livre de enfermidade e a ocorrência de diarreia foram estimados usando os dados EQ-5D-3L coletados no estudo ExteNET(11). Utilidades de estado de saúde adicionais e desutilidades de eventos adversos foram estimados considerando-se dados da literatura. Com base no aumento do risco de recorrência a longo prazo, relatado na literatura e no efeito do tratamento a longo prazo, observado para terapias anteriores direcionadas a HER2, a duração do efeito do tratamento foi mantida até que os riscos de recorrência fossem iguais à mortalidade geral da população. Os resultados mostraram que o aumento dos custos com o uso do neratinibe foram parcialmente compensados pelos custos das terapias subsequentes, dado a melhora do prognóstico das pacientes. Os resultados mostraram um ICER de aproximadamente 62 mil dólares para as pacientes que se encaixavam nos critérios de inclusão do estudo ExteNET. Este valor, no entanto, ficava próximo de 30 mil dólares por QALY ganho se considerado o subgrupo de pacientes com receptores hormonais positivos que não obtiveram resposta completa ao tratamento neoadjuvante, posicionando esta tecnologia, segundo os valores de limiar normalmente considerados na quele país, na categoria de custo-efetiva. Análises de sensibilidade mostraram robustez nos resultados, nos múltiplos cenários estudados(18).

### **Conclusão**

Neratinibe é uma terapia custo-efetiva para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama e HER-2 hiperexpresso, que finalizaram, em até um ano, uma terapia adjuvante a base de trastuzumabe. Para pacientes com HER-2 superexpresso/amplificado, receptores hormonais positivos que finalizaram, em até um ano, uma terapia adjuvante a base de trastuzumabe que não alcançaram um pCR após o tratamento neoadjuvante, a análise atual mostra que o custo-benefício do neratinibe seria mais favorável, indicando que esta pode ser uma alternativa válida de tratamento para estas pacientes, no sistema de saúde suplementar brasileiro.

### **Referências**

1. Brasil. Estimativa 2016: Incidência do Câncer no Brasil: Ministério da Saúde; 2016 [Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>].
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.
3. Hoff PMG. Câncer de Mama. Tratado de Oncologia. 2. Brasil: Atheneu; 2013.
4. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(33):3744-52.
5. 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. The Lancet. 2017;389(10075):1195-205.

6. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(14):1273-83.
7. Tolane SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(2):134-41.
8. 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. *The New England journal of medicine*. 2017.
9. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):367-77.
10. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1659-72.
11. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1688-700.
12. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlertsen B, Holmes FA, Chia S, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(1):80-91.e7.
13. Barcenas CH, Hurvitz SA, Di Palma JA, Bose R, Chien AJ, Iannotti N, et al. Improved tolerability of neratinib in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: the CONTROL trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020;31(9):1223-30.
14. Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. *Breast*. 2022;62 Suppl 1(Suppl 1):S12-s6.
15. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(8):724-34.
16. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(19):1783-91.
17. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;382(7):610-21.
18. Brodtkorb T-H, McDade C, Lalla D, Holmes FA. Abstract PS9-33: Cost-effectiveness of neratinib for the extended adjuvant treatment of adult patients with early-stage, HR+, HER2-overexpressed/amplified breast cancer who initiated neratinib within 1 year of completing trastuzumab in the US. *Cancer Research*. 2021;81(4\_Supplement):PS9-33-PS9-.



## MARCOS SANTOS

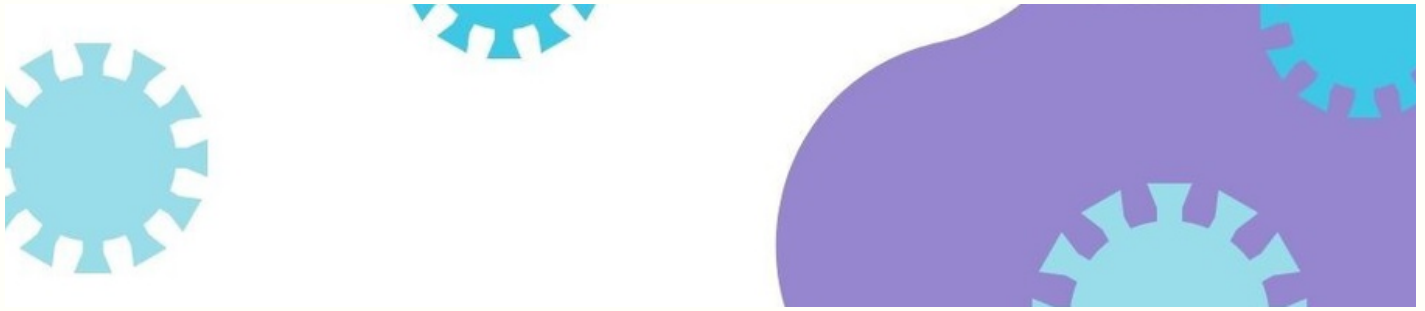
Médico Radio-Oncologista – GRUPO CONFIAR, Goiânia/GO

Especialista em Farmacoconomia pela Université Paris-Descartes, Paris, França

Doutor em Bioética – Cátedra UNESCO de Bioética – Universidade de Brasília

Presidente da Sociedade Brasileira de Auditoria Médica – SBAM





Artigo

# Atualização sobre o Tratamento Farmacológico da Covid-19

Por Alexandre Naime Costa

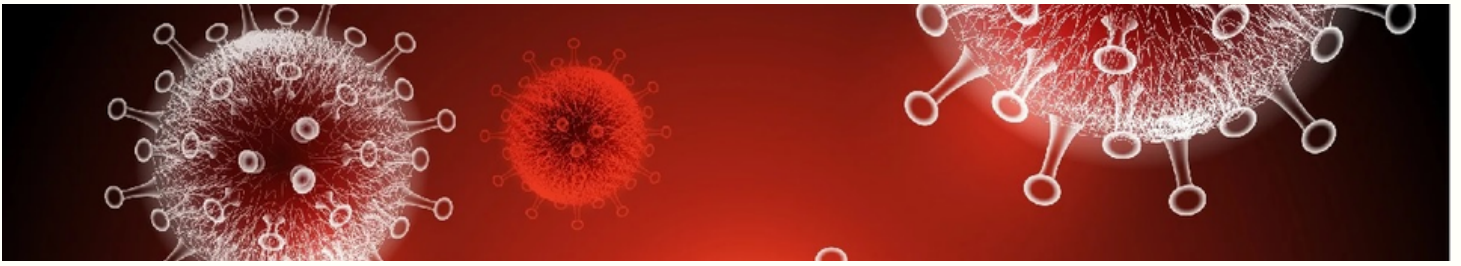
Atualmente diversas medicações estão aprovadas pelas agências regulatórias e disponíveis no mercado público e ou privado em diversos países para o tratamento da covid-19 em suas diferentes fases de evolução. Fármacos de diferentes classes, como antivirais, anticorpos monoclonais e imunomoduladores foram estudados em diversos ensaios clínicos randomizados duplo cegos, e mostraram eficácia no uso dessas opções terapêuticas em reduzir os desfechos grave da doença, principalmente no que se refere a hospitalizações e óbitos por covid-19.

Em pacientes com covid-19 leve a moderada, aqueles que estão nos primeiros dias de sintomas e podem ser manejados ambulatorialmente por não apresentarem necessidade de uso de oxigênio suplementar, quatro medicações tiveram êxito em exibir eficácia na redução dos desfechos graves: três antivirais, a saber Nirmatrelvir/ritonavir (NMV/r), Molnupiravir (MOV) e Rendesevir (RDV), além de uma associação de anticorpos monoclonais, denominada Tixagevimabe/Cilgavimabe (Tixa/Cilga).

Já em pacientes com covid-19 grave a crítica, que são aqueles indivíduos que demandam internação hospitalar por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) sendo imperativo a oxigenioterapia suplementar ou mesmo a necessidade de cuidados em leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), três opções de tratamento farmacológico demonstraram benefício clínico em reduzir a chance de óbitos nessa população: o antiviral RDV, e os imunobiológicos baracitinibe (BNB) e tocilizumabe (TCZ).

O antiviral RDV se destaca por ser uma opção de tratamento indicados nas mais diferentes fases da covid-19, desde casos leves à moderados, bem como em pacientes hospitalizados com a forma grave da doença. Além disso, RDV é o antiviral com maior número de estudos pivotais (fase 3) e também de efetividade em vida real (fase 4), formando um corpo de evidências bastante robusto que demonstra o benefício desse fármaco, situação que levou à recomendação de uso por diversas entidades científicas e órgãos sanitários, incluindo a Organização Mundial de Saúde.

Ainda observando a linha de cuidados em relação à covid-19, a estratégia de prevenção pré-exposição ao SARS-COV-2 se utilizando anticorpos monoclonais em indivíduos de alto risco de evolução para doença grave também atingiu benefício de eficácia se utilizando a combinação Tixa/Cilga na forma de imunização passiva. Dessa forma, a o manejo clínico da infecção pelo SARS-COV-2 nos dias de hoje conta com diversas opções em diferentes fases, sendo possível beneficiar o paciente desde antes da exposição a esse vírus, bem como nas fases leves a moderadas (ambulatorial) e mesmo em casos graves/críticos (hospitalar).



Artigo

## **Covid 19 – A visão de um gestor do sistema de saúde: Impactos, perspectivas e gestão**

*Por João Paulo dos Reis Neto*

Em janeiro de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) sinalizou a emergência de um surto do novo coronavírus na China. Dois meses depois, após muitos debates e busca de evidências, foi declarada Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional. O vírus SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave-corona vírus/COVID-19), responsável pela pandemia de proporções mundiais sem precedentes, constitui um dos maiores desafios sanitários já enfrentados pelos governos, com impacto socioeconômico de difícil mensuração e risco significativo de colapso do sistema de saúde público e privado.

Com o risco de colapso do atendimento e da disponibilidade de leitos, diversas ferramentas foram desenvolvidas com o objetivo de identificar pacientes infectados de maior risco cuja hospitalização deveria ser priorizada em detrimento dos casos menos graves.

Com relação aos pacientes que sobreviviam às internações, estes passaram a ser acompanhados de perto em função das diversas possibilidades de complicações e sequelas após a alta. Preocupados com esse grupo de indivíduos e com a impossibilidade de monitorar um grupo tão grande de pessoas, nossa equipe desenvolveu uma ferramenta, inédita no país, que utiliza recursos de inteligência artificial e aprendizado de máquina, cujo objetivo era de estimar a sobrevida e o risco de morte após alta devido à infecção por COVID-19. Com isso, seria possível realizar a triagem de beneficiários do plano de saúde que necessitariam de cuidados especiais após a hospitalização.

Para tanto, procedemos uma análise retrospectiva do banco de dados administrativos de 37.462 beneficiários vinculados ao plano de saúde\* no período de março de 2020 a maio de 2021. A análise incluiu 810 pacientes internados com COVID-19 e acompanhados mensalmente durante o período do estudo em relação à sobrevida após a alta hospitalar. A análise de sobrevivência utilizou Cox Ridge Penalized Regression (CRPR), Gradient Boost Survival (GBS) and Random Survival Forest (RFS) da biblioteca Python scikit-survival. Os dados foram separados em conjuntos de treinamento e de base de teste com as proporções de 75% e 25%, respectivamente. As variáveis preditivas foram idade, sexo, presença de comorbidade anterior à internação, histórico positivo para neoplasia, hospitalização por mais de 14 dias ou permanência na unidade de terapia intensiva (UTI).

Dos 810 pacientes acompanhados, 125 faleceram após a alta hospitalar, em média, 9,3 meses depois. O desempenho do modelo foi avaliado por meio da métrica Índice de Concordância (Índice C). CRPR teve melhor desempenho com um Índice C de 0,74, enquanto RFS e GBS tiveram um Índice C de 0,73. O risco de morte em qualquer momento durante o período de acompanhamento foi significativamente maior quando na presença de comorbidades anteriores ( $p = 0,020$ ), idade superior a 60 anos ( $p < 0,001$ ), permanência na UTI durante a internação por COVID-19 ( $p < 0,001$ ) e tempo médio de internação acima do padrão ( $p = 0,001$ ).

Em que pese as várias ferramentas desenvolvidas para calcular o risco absoluto ou as chances de precisar ser atendido no hospital ou morrer por COVID-19 durante a internação, a calculadora de risco que desenvolvemos demonstrou ser única e adequada para prever qual beneficiário do plano de saúde apresenta alto risco de morte após a alta hospitalar por COVID-19 e, ainda, para identificar indivíduos que devem prioritariamente receber cuidados especiais durante a fase de convalescença.

Posteriormente, fizemos também um segundo estudo, esse prospectivo longitudinal que analisou o impacto da doença na saúde de pacientes que foram hospitalizados por COVID 19 e tiveram alta. Verificamos que a maioria das pessoas se recuperou completamente em poucas semanas. Porém, alguns pacientes, mesmo aqueles que tiveram versões leves da doença, continuaram apresentando sintomas após a recuperação inicial. Fadiga, problemas de saúde mental, insônia, dispneia e disfunção olfativa/gustativa foram os sintomas mais comuns. Nossa equipe de saúde continua monitorando de perto a recuperação dessas pessoas, afinal, os potenciais efeitos de longo prazo do COVID-19 na saúde e suas implicações financeiras ainda são um desafio adicional no sistema de saúde brasileiro.

Finalmente, um estudo mais recente que conduzimos quantificou os procedimentos médicos de rastreamento e o número de casos novos de câncer antes e durante a era COVID. Verificamos que, comparado ao período pré-pandêmico, houve redução do número de taxas de rastreamento de câncer, particularmente colposcopia, mamografia e colonoscopia, com reduções subsequentes no diagnóstico de novos cânceres. Isso deveu-se provavelmente ao fechamento de serviços de diagnóstico durante os meses iniciais da pandemia, bem como pelo medo dos pacientes em procurar atendimento médico. Concluímos, então, pela necessidade de definirmos estratégias para garantir que as medidas de rastreamento e prevenção do câncer fossem implementadas o mais rápido possível, a fim de evitar um aumento significativo da doença em estágio avançado no momento do diagnóstico e, conseqüentemente, taxas mais altas de morbidade e mortalidade por câncer em um futuro próximo.

(\*) Fonte: Trabalho desenvolvido pela CAPESESP, tendo como autores J P Reis Neto e Juliana M Busch, publicado na Value Health – ISPOR



## JOÃO PAULO DOS REIS NETO

Médico e Executivo em Gestão em Saúde Suplementar

Presidente da CAPESESP

Ex-Vice-Presidente da UNIDAS Nacional

Ex-professor de MBA em Auditoria

Sócio Diretor Analysis Auditoria e Consultoria e da Mobile Saúde

Publisher do JBAS



Opinião

## Auditoria Médica e a Lei nº 14.454/2022

*Por Goldete Prizskulnik*

A prescrição compreende a receita escrita de um plano terapêutico elaborado por profissionais legalmente habilitados. Profissionais médicos têm autonomia para prescrever tratamentos que acharem mais adequados para o paciente. No entanto, é necessário que o médico procure embasamento científico para tomar as decisões. Caso fira a ética da profissão, prescreva tratamentos ineficazes e cause danos à saúde do paciente, ele pode ser punido administrativa, civil e até criminalmente.

A Lei nº 14.454 de 21 de setembro de 2022 que entrou em vigor no dia da publicação, altera a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, que dispõe sobre os planos privados de assistência à saúde, para estabelecer critérios que permitam a cobertura de exames ou tratamentos de saúde que não estão incluídos no rol de procedimentos e eventos em saúde suplementar.

A lei determina que o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde será apenas a “referência básica” para a cobertura dos planos de saúde.

Um tratamento fora da lista deverá ser aceito desde que cumpra uma das seguintes condições:

- tenha eficácia comprovada cientificamente;
- seja recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec); ou
- seja recomendado por pelo menos um órgão de avaliação de tecnologias em saúde com renome internacional.

A crítica que podemos fazer é que não foram determinados pela lei quais serão os padrões científicos aceitos que regerão os critérios e níveis de eficiência e efetividade nos estudos apresentados e nem quais serão as agências de avaliação de tecnologia internacionais que serão consideradas para fins de avaliação de possíveis incorporações.

Tradicionalmente incorporações via CONITEC levam em consideração o total da população brasileira quanto a análise do impacto orçamentário. Dependendo da patologia a ser considerada, o impacto orçamentário na Saúde Suplementar será diferente e ocasionalmente inexequível.

Podemos considerar que agora temos um Rol Taxativo mitigado, com algumas possibilidades de avaliação de coberturas que deverão ser consideradas, mas sem que as regras delimitadoras estejam alinhadas entre todos os atores do sistema.

Esta condição atual, coloca sobre a prescrição/solicitação médica um poder ainda maior. Quando da prescrição/solicitação de procedimentos fora do ROL, o médico assistente deverá junto com o pedido, apresentar as provas cabais que deverão nortear a operadora de planos de saúde a considerar a possibilidade de cobertura do evento, que pode ser um procedimento médico, ou uma quimioterapia oral domiciliar extra rol e no caso da assistência odontológica uma cobertura para patologias orofaciais não previstas no rol odontológico.

Nesse contexto podemos considerar o papel fundamental e estratégico da auditoria médica nos processos de autorização e regulação dentro da operadora de planos de saúde. Perseguir o melhor desfecho ao melhor custo tem sido o alicerce preponderante do papel desse novo auditor. Tínhamos, há tempos atrás, uma preocupação mais contábil e fiscalizatória, mas diante desse novo contexto e cenário a ação de auditar tornou-se estratégica e desafiadora. A auditoria é uma ferramenta de gestão com vistas ao aperfeiçoamento dos sistemas de saúde

A Auditoria Médica é um ato médico e deve ser entendido como tal na sua essência com vistas a melhoria da qualidade da assistência e sustentabilidade dos sistemas de saúde. Nesse novo contexto devemos considerar o Auditor Médico um dos principais atores desses novos tempos da saúde suplementar.



## **GOLDETE PRISKULNIK**

Médica e Executiva em Gestão em Saúde Suplementar

Consultora Sênior para Assuntos de Gestão, Regulação e Auditoria em Saúde

Professora convidada dos Cursos do Programa de Educação Continuada da FGV-S.P. – GV Pec e GV in company

Vice Presidente da SBAM – Sociedade Brasileira de Auditoria Médica

Editora científica do Jornal Brasileiro de Auditoria em Saúde – JBAS





Artigo

## Evolução do custo do tratamento do câncer nos últimos 36 meses em uma operadora de plano de saúde

*Por João Paulo dos Reis Neto*

Esse trabalho, desenvolvido no âmbito da **CAPESESP**, filiada da **UNIDAS**, tem a coautoria da Dra. Juliana Martinho Busch e obteve o primeiro lugar no **Prêmio Saúde Unidas 2022**

**OBJETIVOS:** No Brasil, o câncer além de ser uma das principais causas de adoecimento e morte, representa um dos maiores gastos assistenciais, público e privado. Independente do perfil populacional da operadora de plano de saúde, os custos diretos do câncer representam uma ameaça concreta à sustentabilidade do sistema. O objetivo desse estudo é analisar a evolução da utilização e os custos das terapias farmacológicas, que inclui a quimioterapia, terapia-alvo, hormonioterapia e imunoterapia, em uma autogestão.

**MÉTODOS:** Estudo de coorte retrospectiva a partir de banco de dados administrativos, que consiste em todos os beneficiários do plano de saúde diagnosticados com câncer e que receberam tratamento farmacológico nos últimos 36 meses (setembro/2019 a agosto/2022). Tendo como base o Período 1 (P1, set/2019 a ago/2020), analisamos a evolução nos demais períodos (P2 e P3, set/2020 a ago/2021 e set/2021 a ago/2022, respectivamente) da taxa de utilização de quimioterápicos e os custos envolvidos (per capita e por paciente tratado). Também acompanhamos a evolução das despesas com antineoplásicos orais e a proporção dessas em relação às demais vias de administração. Avaliamos, ainda, os princípios ativos mais prescritos no período. Microsoft Excel® v2010 e Qlik Sense® v13.21 foram utilizados para frequências relativas e absolutas, médias e desvio padrão (intervalos de confiança de 95%, significância quando  $p < 0,05$ ).

**RESULTADOS:** No período do estudo, 982 beneficiários (683, 601 e 572, respectivamente em P1, P2 e P3) foram submetidos a tratamento com antineoplásicos (média etária 68 anos, 50,7% mulheres). No P1, 1,6% do total de expostos recebeu algum tipo de quimioterapia. Nos intervalos seguintes, o percentual aumentou: P2=1,7% e P3=2,1%. Embora o custo por paciente tratado tenha aumentado apenas 4,7% em 36 meses, a despesa anual por exposto, ou seja, toda a carteira do plano e não somente os diagnosticados com câncer, aumentou 40,5%. Cabe ressaltar que a variação ocorrida no P2 em relação ao P1 foi de 7,8%, porém, no P3 em comparação ao P2, 30,3%. A proporção de pacientes recebendo antineoplásicos orais em relação aos tratados se manteve relativamente estável (P1=53,6%, P2=54,7% e P3=52,3%). Os dez princípios ativos de maior consumo financeiro e correspondente a mais da metade do total de despesas foram: nivolumabe, daratumumabe, bevacizumabe, trastuzumabe, pembrolizumabe, pertuzumabe, enzalutamida, atezolizumabe, paclitaxel e brentuximabe vedotina.

**CONCLUSÕES:** As terapias moleculares e imunológicas revolucionaram o tratamento do câncer e melhoraram os resultados e a sobrevida dos pacientes, porém, o advento dessas novas opções de tratamento representa um desafio adicional para o sistema de saúde. Apenas nos últimos 36 meses, como demonstrado nesse estudo, o custo per capita do tratamento do câncer aumentou cerca de 40%, com destaque para o último período, que coincide com a ampliação do rol de coberturas obrigatórias e a retomada de procedimentos em decorrência do controle da pandemia pelo novo coronavírus. No período, a proporção de pacientes recebendo drogas orais na oncologia se manteve, e, apenas uma dessas moléculas está entre os dez medicamentos de maior consumo financeiro. Minimizar o impacto financeiro das novas tecnologias usadas para o tratamento do câncer, através de uma gestão responsável voltada para o paciente e pautada nas melhores evidências científicas, é fundamental para manutenção da sustentabilidade do sistema, em particular, nas autogestões, cujo perfil etário populacional é o mais elevado de todos os segmentos da saúde suplementar.



## **JOÃO PAULO DOS REIS NETO**

Médico e Executivo em Gestão em Saúde Suplementar

Presidente da CAPESESP

Ex-Vice-Presidente da UNIDAS Nacional

Ex-professor de MBA em Auditoria

Sócio Diretor Analysis Auditoria e Consultoria e da Mobile Saúde

Publisher do JBAS



Artigo

## Evolução do custo da terapia imunobiológica nos últimos 36 meses em uma operadora de plano de saúde

*Por João Paulo dos Reis Neto*

Esse trabalho, desenvolvido no âmbito da **CAPESESP**, filiada da **UNIDAS**, tem a coautoria da Dra. Juliana Martinho Busch e obteve o segundo lugar no **Prêmio Saúde Unidas 2022**

**OBJETIVOS:** No decorrer da última década, várias terapias imunobiológicas foram desenvolvidas para inibir a progressão de danos estruturais e melhorar a função física em pacientes portadores de doenças autoimunes e inflamatórias. Essas condições estão presentes em cerca de 5% a 7% da população mundial, constituindo-se em importante causa de mortalidade. Desde 2012 os imunobiológicos foram incorporados gradativamente na saúde suplementar. Entretanto, nos últimos anos, os gastos com estes medicamentos aumentaram dramaticamente devido ao alto custo e a ampliação das indicações clínicas com cobertura obrigatória. Este estudo tem por objetivo analisar a evolução da utilização e os custos desses produtos em uma autogestão.

**MÉTODOS:** Estudo de coorte retrospectiva a partir de banco de dados administrativos que consiste em todos os beneficiários do plano de saúde que receberam tratamento com imunobiológicos em variadas indicações nos últimos 36 meses (setembro/2019 a agosto/2022). Tendo como base o Período 1 (P1, set/2019 a ago/2020), analisamos a evolução nos demais períodos (P2 e P3, set/2020 a ago/2021 e set/2021 a ago/2022, respectivamente) da taxa de utilização de imunobiológicos e os custos envolvidos (per capita e por paciente tratado). Também analisamos a evolução das despesas com estes produtos e a proporção deles em relação às demais classes farmacológicas. Avaliamos, ainda, os princípios ativos mais prescritos no período. Microsoft Excel® v2010 e Qlik Sense® v13.21 foram utilizados para frequências relativas e absolutas, médias e desvio padrão (intervalos de confiança de 95%, significância quando  $p < 0,05$ ).

**RESULTADOS:** No período do estudo, 201 beneficiários (79, 67 e 72, respectivamente no P1, P2 e P3) foram submetidos à terapia imunobiológica (média etária 62 anos, 72,6% mulheres). No P1, 0,18% do total de expostos recebeu algum tipo de tratamento. Nos intervalos seguintes, o percentual aumentou: P2=0,19% e P3=0,26%. O custo por paciente tratado aumentou 37,7% em 36 meses, enquanto a despesa anual por exposto, ou seja, toda a carteira do plano e não somente os que receberam imunobiológicos, dobrou (+101,0%). A proporção de gastos com imunobiológicos em relação à despesa assistencial geral se manteve relativamente estável (1,2%, 1,7% e 1,6%, no P1, P2 e P3, respectivamente). Os sete princípios ativos de maior consumo financeiro e correspondente a 2/3 do total de despesas foram: infliximabe, tocilizumabe, golimumabe, bevacizumabe, adalimumabe, vedolizumabe e secuquimumabe.

**CONCLUSÕES:** Com a chegada dos imunobiológicos, o tratamento de algumas patologias, até então de difícil controle, vislumbrou a possibilidade de modificação no curso natural da doença. Entretanto, conforme demonstrado nesse estudo, observamos que o custo por paciente tratado aumentou cerca de 38% e o impacto sobre o per capita da carteira dobrou. A expectativa quanto à introdução de novos medicamentos e dos biossimilares era de que impulsionasse a competição econômica, levando a uma economia total por medicamento, mas que, infelizmente, na prática não foi observado, tornando-se assim, um grande desafio no cotidiano dos gestores da saúde, que devem repensar os modelos de remuneração utilizados atualmente, de modo a permitir a sustentabilidade do setor e a ampliação do acesso a essas tecnologias.



## **JOÃO PAULO DOS REIS NETO**

Médico e Executivo em Gestão em Saúde Suplementar

Presidente da CAPESESP

Ex-Vice-Presidente da UNIDAS Nacional

Ex-professor de MBA em Auditoria

Sócio Diretor Analysis Auditoria e Consultoria e da Mobile Saúde

Publisher do JBAS



Artigo

## Implementação da metodologia Newpalex em operadora de autogestão: qualidade de vida e sustentabilidade econômica

*Por João Paulo dos Reis Neto*

Esse trabalho, desenvolvido no âmbito da **CEMIG Saúde**, filiada da **UNIDAS**, tem a autoria de Nathalia Marques Alves; Costa, R C O V; Albuquerque, J P e Xavier, J A S, obtendo o terceiro lugar no **Prêmio Saúde Unidas 2022**

**OBJETIVOS:** Identificar o número de beneficiários com critérios de susceptibilidade aos cuidados paliativos em uma operadora de autogestão, calcular os custos gerais relacionados ao consumo de recursos e utilizações no período de 12 meses que antecederam cada óbito, bem como por nível de atenção, identificar o impacto na saúde com a implementação da metodologia Newpalex.

**METODOLOGIA:** Estudo observacional, descritivo, exploratório em uma operadora de autogestão, com amostra de 514 beneficiários falecidos em 2021 com idade  $\geq 18$  anos, ou seja, 100% dos óbitos do período na população estudada. Desses, foram excluídos 116 óbitos por Covid que não eram susceptíveis aos Cuidados Paliativos. Para calcular os custos em fim de vida, sendo esse um ano antes da data do óbito, foi considerada a diferença em dias entre a data da utilização até a data do óbito. Para minimizar valores atípicos, foi realizado estudo de detecção de outliers. Para o impacto na saúde, foi calculado controle de dor, bem-estar, satisfação do paciente/família e qualidade de vida na situação real do óbito em comparação ao óbito conduzido na metodologia Newpalex.

**RESULTADOS:** A Newpalex foi desenvolvida pela New Health Foundation com recomendações para gestão e organização de serviços integrados aos Cuidados Paliativos. A certificação na metodologia proporciona resultados na qualidade de vida dos pacientes/família, bem como economia para a operadora. Em 2021, a operadora tinha população de 57.853 beneficiários, sendo 33% idosos ( $\geq 60$  anos). Desses, 398 pessoas faleceram, das quais 245 (61,6%) possuíam critérios de susceptibilidade ao programa de Cuidados Paliativos, sendo 38% oncológicos e 62% não oncológicos. O custo total das mortes susceptíveis ao paliativo no último ano de vida representou mais de 41 milhões de reais e custo médio por pessoa de R\$161.598,00. O custo total de falecidos no último trimestre de vida, representou mais de R\$21,7 milhões e média por pessoa de R\$89.679,00. O custo no último mês de vida representou mais de R\$14,4 milhões com média de R\$59.676,00 per capita. Os custos por níveis de atenção no último trimestre de vida para os susceptíveis, está distribuído em 81% em nível hospitalar, 15,6% ambulatorial e 3,4% domiciliar. Dos custos totais identificados na análise dos 398 óbitos, 83,1% advêm do consumo de recursos dos 245 falecidos susceptíveis aos cuidados paliativos. Foram identificados três outliers entre os óbitos susceptíveis, portanto, não considerados no estudo de impacto sobre custos e consumo de recursos. Dentre os indicadores de impacto na saúde, é possível aumentar, em um ano, a diferença percentual de 22,78% no controle da dor se implementados os cuidados paliativos, 22,4% de melhoria na sensação de bem-estar, 18,5% na satisfação do paciente/família e 34,35% na qualidade de vida.

**CONCLUSÃO:** A população que foi a óbito com critérios de susceptibilidade ao paliativo e a representatividade na condução dos óbitos nos custos, bem como a prospecção realizada no impacto na saúde por análise de indicadores, indica benefícios na implementação da linha de cuidados paliativos na metodologia Newpalex. Assim, será possível promover qualidade de vida ao beneficiário e familiares, bem como sustentabilidade da operadora mediante redistribuição dos custos por níveis de atenção, com tendência a reduzir a nível hospitalar e aumentar a nível domiciliar.





**Jornal Brasileiro**

**Auditoria em Saúde**

*Acesso à saúde de forma ética e sustentável*

[www.jbas.com.br](http://www.jbas.com.br)