

Análise clínica e econômica de “mundo real” da substituição do medicamento Remicade® (infiximabe referência) por Remsima™ (infiximabe biossimilar) em pacientes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e artrite psoriática

Clinical and economic “real world” analysis of the switching from Remicade® (infiximabe reference) by Remsima™ (infiximab biossimilar) in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis

Reynaldo Rocha do Nascimento Júnior¹, Daniela Xavier de Jesus², Nadja Nara Rehen², Daniela dos Santos Andrade Mata Pedra²

DOI: 10.21115/JBES.v11.n2.p119-27

Palavras-chave:

análise econômica, mundo real, infiximabe, biossimilar, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática

RESUMO

Objetivo: O Planserv oferece cobertura à terapia biológica para as patologias de artrite reumatoide (AR), espondilite anquilosante (EA) e artrite psoriática (AP). Em agosto de 2016, 78 pacientes estavam em uso do medicamento Remicade® (infiximabe). Nessa data, o valor do Remicade® foi reduzido para o mesmo valor do Remsima™ (infiximabe biossimilar). Com isso, todos os pacientes que estavam usando o Remicade® trocaram por Remsima™. Conduzimos um estudo para medir a descontinuidade da terapia e a economia. **Métodos:** Estudo de mundo real (coorte prospectiva), não controlado, em pacientes com AR, AP e EA que estavam utilizando Remicade® e trocaram para Remsima™, entre setembro de 2016 e setembro de 2017. O desfecho primário foi o índice de descontinuidade do tratamento (por qualquer causa). O desfecho secundário foi a taxa de “aumento da atividade da doença”, medida por meio dos escores SDAI, BASDAI e CASPAR. Foi considerado como “aumento da atividade da doença” qualquer medida superior à medida inicial e que estivesse acima do limite de remissão da doença. Os valores de referência para “aumento da atividade da doença” foram as medidas históricas. O impacto econômico foi medido por uma análise de custo-minimização. **Resultados:** Em setembro de 2017, 5 (6%) pacientes que realizaram a troca do Remicade® para o Remsima™, descontinuaram a terapia (4 por falhas e 1 perda de acompanhamento). A taxa de descontinuação de referência (Remicade®) foi de 11% (9% de falha e 2% por perda de acompanhamento). As análises de subgrupo (descontinuidade da terapia por tipo de patologia) foram equivalentes. A taxa de “aumento da atividade da doença” ocorreu em 42% dos pacientes para o Remsima™ e em 46% para o Remicade®. As análises de subgrupo (por tipo de patologia) também demonstraram que as taxas de aumento da atividade da doença foram semelhantes entre os grupos. A análise econômica mostrou que a mudança do Remicade® para o Remsima™ trouxe economia de R\$ 1,75 milhão de reais (0,5 milhão de dólares), com 1.689 ampolas de infiximabe dispensadas no período. **Conclusão:** A troca do medicamento Remicade® pelo Remsima™ nos pacientes com AR, EA e AP, no contexto do Planserv, demonstrou ter sido uma medida segura, eficaz e econômica.

Recebido em: 29/06/2019. Aprovado para publicação em: 09/08/2019.

1. Médico, Planserv, Salvador, BA, Brasil.

2. Farmacêutica, Planserv, Salvador, BA, Brasil.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: O estudo não recebeu auxílios e não foi apresentado em congresso.

Autor correspondente: Reynaldo R. Nascimento. E-mail: reynaldo.junior@qualirede.com.br

Keywords:

economic analysis, real world, infliximab, biosimilar, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis

ABSTRACT

Objective: Planserv offers coverage of biological therapy for rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PA). In August 2016, 78 patients were on Remicade® (infliximabe). At this date the value of Remicade® was reduced to the same value as Remsima™ (infliximabe biosimilar), with this all patients who were using Remicade® exchanged for Remsima™. We conducted a study to measure therapy discontinuity, and economics. **Methods:** An uncontrolled real-world study (prospective cohort) these patients who were using Remicade® and switched to Remsima™ between September 2016 and September 2017. The primary outcome was the discontinuation rate of treatment (for any cause). The secondary outcome was the “increased disease activity” rate as measured by the scores SDAI, BASDAI and CASPAR. It was as “increased disease activity”, any measure higher than the initial, and that was above the remission limit of the disease. The reference values for “increased disease activity” were the historical measures. The economic impact measured by a cost minimization analysis. **Results:** In September 2017, 5 (6%) patients who switched from Remicade® to Remsima™, discontinued therapy (4 due to failure and 1 loss of follow-up). The reference discontinuation rate (Remicade®) was 11% (9% failure and 2% loss of follow-up). Subgroup analyzes (discontinuation of therapy by type of pathology) were equivalent. The rate of “increased disease activity” occurred in 42% of patients for Remsima™, and 46% for Remicade®. Subgroup analyzes (by type of pathology) also showed that rates of increase in disease activity were similar between groups. The economic analysis showed that the change from Remicade® to Remsima™ savings of R \$ 1.75 million (US \$ 0.5 million), with 1,689 ampoules of infliximabe dispensed in the period. **Conclusion:** The switching of Remicade® by Remsima™ in patients with RA, SA and PA in the context of Planserv, has been shown to be a safe, effective and economical measure.

Introdução

Em 2017, o Brasil apresentava uma população de 207,7 milhões de habitantes, conforme o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2019). Apesar de toda a população ter acesso ao sistema público de saúde (SUS – Sistema Único de Saúde), a assistência deficitária desse sistema fomenta a necessidade de um sistema suplementar de saúde, de iniciativa privada, a fim de assegurar maior acesso a procedimentos e tecnologias que o SUS não oferece.

A saúde suplementar, no Brasil, é regulada por agência governamental, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Segundo a ANS (ANS, 2019), em abril de 2018, 473 milhões de brasileiros dispunham de um plano médico-hospitalar. Alguns brasileiros (servidores públicos e seus dependentes) utilizam outros sistemas de saúde, regulados por leis e decretos estaduais. A entidade que os representa é o Conselho Nacional das Entidades de Saúde de Servidores Públicos (CONESSP). Segundo o CONESSP, 13 milhões de usuários dispõem de sistemas públicos complementares (não vinculados à agência ANS) (CONESSP, 2019).

O Planserv – Sistema de Assistência à Saúde dos Servidores Públicos Estaduais é um sistema de saúde complementar que se enquadra nessa última classificação (Planserv. Sistema de Assistência à Saúde dos Servidores Públicos Estaduais da Bahia, 2019). Trata-se de um sistema de natureza jurídica pública, cuja gestão e administração é realizada diretamente pelo governo do estado da Bahia, mas que utiliza uma rede assistencial privada (contratada). Em março de 2018, o Planserv apresentava uma carteira de aproximadamente 500 mil beneficiários.

O escopo de cobertura e acesso aos procedimentos em saúde do Planserv é regulado por lei e decreto estaduais. Nesse contexto, o Programa de Assistência Farmacêutica e Suporte Medicamentoso assegura e regimenta a cobertura de terapias de alto custo para as patologias: artrite reumatoide (AR), espondilite anquilosante (EA), artrite psoriática (AP), entre outras (Planserv. Protocolo Clínico, 2019).

No contexto do Programa de Assistência Farmacêutica e Suporte Medicamentoso, são oferecidas terapias de alto custo para doenças reumatológicas, como são os casos dos “biológicos” (anticorpos monoclonais, inibidores de tirosina quinase, proteína de fusão etc.). A terapia biológica tem melhorado muito o manejo dos pacientes acometidos com tais doenças, aumentando, assim, o uso desses agentes. Entretanto, os altos custos desses medicamentos dificultam o acesso a essas terapias, além de onerarem bastante o sistema de saúde.

O infliximabe [anticorpo monoclonal “anti-TNF (fator de necrose tumoral)” quimérico], certamente por ter sido o primeiro anticorpo monoclonal aprovado no Brasil para tratamento da AR, AP e EA (entre outras patologias que não estão contempladas no Programa de Suporte Medicamentoso do Planserv), é o biológico mais utilizado pela população de pacientes dessas três patologias em nosso cenário.

O medicamento Remsima™ foi oficialmente aprovado no Brasil como “produto biológico” (uma vez que a Agência de Vigilância Sanitária do Brasil não reconhece o termo “biossimilar”) (Anvisa, 2019), por meio de publicação no Diário Oficial da União de 27 de abril de 2015.

O Remsima™ foi aprovado no Brasil para as seguintes indicações terapêuticas: AR, EA, psoríase, AP, doença de Crohn em adultos, doença de Crohn pediátrica, doença de Crohn

fistulizante, colite e retocolite ulcerativa. A aprovação do Remsima™ para AR foi obtida pela via de aprovação por comparabilidade, conforme o artigo 46 da Resolução Normativa nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Conforme essa resolução, os biossimilares aprovados por comparabilidade, além da demonstração das características químicas habituais e de boas práticas de fabricação, necessitam de estudos clínicos específicos que consigam demonstrar equivalência com o produto de referência ou não inferioridade a ele. As demais indicações foram aprovadas por extrapolação (ainda que estudos posteriores tenham reafirmado sua eficácia e segurança para todas as indicações aprovadas em bula).

Em estudo de fase III – PLANETRA (Yoo, *et al.*, 2013) – envolvendo 606 pacientes, o Remsima™ atingiu seu principal objetivo de equivalência terapêutica com seu produto de referência, o infliximabe – Remicade®. O estudo demonstrou que, após 30 semanas de tratamento, 73,4% dos pacientes que receberam Remsima™ conseguiram melhora maior ou igual a 20% (ACR20) nos sintomas de AR, em comparação com 69,7% dos tratados com Remicade®.

Ainda no mesmo estudo, 42,3% dos pacientes do grupo que receberam Remsima™ apresentaram melhora dos sintomas de AR maior ou igual a 50% (ACR50), comparativamente com 40,6% dos tratados com Remicade®. O perfil de segurança e tolerabilidade também demonstrou equivalência de Remsima™ com o Remicade® (informações baseadas nos critérios do *American College of Rheumatology*).

Após as análises de segurança e eficácia, a equipe técnica do Planserv aprovou a incorporação do medicamento Remsima™ em sua tabela de medicamentos, a partir de 1º de julho de 2016.

A despeito da incorporação, não houve aderência à utilização do Remsima™ no cenário Planserv. Questões econômicas influenciaram esse comportamento.

Contudo, entre os meses de agosto e setembro de 2016, tendo avaliado a equivalência entre as apresentações do biológico de referência e o biossimilar, e estando convencido, inclusive, da possibilidade de troca das apresentações (intercambialidade), e baseado em política interna da instituição, que orienta a padronização de preço, pelo menor valor, para produtos equivalentes, o Planserv decidiu padronizar (igualar) o valor de ambas as apresentações do infliximabe (Remicade® e Remsima™).

Nossa expectativa inicial era de que fornecedores do Remicade® e prestadores de saúde conseguissem manter a oferta e a utilização do Remicade® para os pacientes, mesmo com o novo valor. Entretanto, isso não ocorreu, sendo necessária a mudança na utilização do Remicade® para Remsima™ em todos os pacientes que estavam em curso dessa terapia.

Ressalta-se que, a despeito de termos recebido uma manifestação formal de um único prestador, contrário à troca do medicamento, estávamos confiantes de que essa mudança não traria prejuízo aos pacientes. Isso porque estudos já

demonstraram que a intercambialidade entre o Remicade® e o Remsima™ não tem registro de diferenças significativas da eficácia ou de reações adversas entre os grupos dos pacientes que utilizaram apenas o medicamento de referência, em relação aos grupos que realizaram a alternância.

Ressalta-se que a intercambialidade pode ser descrita como a característica que assegura a troca ou a alternância entre medicamentos, sem aumento dos riscos de segurança ou redução de eficácia em comparação com o uso contínuo do produto de referência. Nos casos de biossimilares, essa característica pode ser medida pela falha da terapia, por efeitos adversos e pela dosagem de anticorpos antimedamentos.

Habitualmente, os desenhos de estudos para avaliar a intercambialidade são: estudos de transição (quando os pacientes trocam de um produto biológico de referência para o biossimilar); estudos de troca única (quando pacientes que estavam usando o produto de referência trocam para o biossimilar, e os pacientes que estavam usando o biossimilar trocam para o de referência); e estudo de trocas múltiplas (quando os pacientes são submetidos a uma série de trocas, alternando entre o biológico de referência e o biossimilar).

O estudo PLANETRA Extension2 comprovou que, em pacientes com AR, a taxa de anticorpos contra esses biológicos (ADAs) não mostrou diferença entre os grupos.

O estudo PLANETRA Extension mostrou, em EA, que “as taxas de positividade aos ADAs foram comparáveis entre os grupos (semana 102: 23,3% vs. 27,4%). Os autores desse mesmo estudo concluem que: “Este é o primeiro estudo a mostrar que a mudança do PR para seu biossimilar CT-P13 é possível, sem efeitos negativos sobre a segurança ou a eficácia em pacientes com EA. No grupo de manutenção, o CT-P13 foi eficaz e bem tolerado por mais de dois anos de tratamento (Park *et al.*, 2016).

O estudo NOR-SWITCH também já havia demonstrado que a piora (aumento de atividade) da doença, os níveis de anticorpos antimedamentos e efeitos adversos foram equivalentes em ambos os braços do infliximabe de referência e do biossimilar (Jørgensen *et al.*, 2017).

A publicação dos registros DANBIO demonstraram que, em 802 pacientes com artrite tratados com infliximabe de referência (com uma mediana superior a seis anos), uma mudança nacional (não médica) para CT-P13 (biossimilar) não teve impacto negativo na atividade da doença (Glintborg *et al.*, 2017).

Um estudo italiano demonstrou que a mudança do infliximabe inovador para infliximabe biossimilar em coorte para espondiloartrite não foi associada com quaisquer diferenças estatisticamente significativas na eficácia, eventos adversos ou nível de anticorpos antidrogas (Benucci *et al.*, 2017). Ressalta-se que essa mudança (intercambialidade) foi realizada por motivos fármaco-econômicos e lastreada em lei (Tuscany Law nº 450, of 7 April 2015).

Uma revisão da literatura realizada justamente para responder sobre as expectativas em relação à segurança, em particular a imunogenicidade, na troca do Remicade® pelo biossimilar concluiu que, “embora devam ser utilizadas práticas prudentes de comutação, a experiência crescente de segurança acumulada até agora com o CT-P13 e outros biossimilares é favorável e não suscita preocupações específicas” (Braun & Kudrin, 2016).

Por todos esses motivos, mantivemos a padronização de valor do Remsima™ e Remicade® em nossa tabela de medicamentos. Essa ação conduziu os prestadores de saúde a trocar o infliximabe de referência por seu biossimilar. Com isso, os pacientes que estavam utilizando Remicade® mudaram para o Remsima™.

Este estudo teve como finalidade acompanhar prospectivamente uma coorte de pacientes do Programa de Suporte Medicamentoso do Planserv que estavam em tratamento para AR, EA ou AP com o infliximabe de referência (Remicade®) e que realizaram uma transição para o infliximabe biossimilar (Remsima™), por um período de 12 meses, a fim de observar descontinuação da terapia, por todas as causas. Também foram analisados o índice de aumento de atividade da doença e o impacto econômico dessa transição.

Métodos

Conduzimos um estudo de transição, de mundo real, de uma coorte prospectiva não controlada, com pacientes adultos do Programa de Suporte Medicamentoso do Planserv, diagnosticados com AR, AP e EA, em tratamento com o infliximabe de referência – Remicade® e que trocaram para o infliximabe biossimilar – Remsima™, em agosto de 2016. Esses pacientes foram acompanhados entre setembro de 2016 e setembro de 2017.

O *desfecho primário* analisado foi a descontinuidade do tratamento por todas as causas (com particular interesse na falha terapêutica). O desfecho foi considerado por intenção de tratar. Portanto, qualquer paciente que já estivesse em terapia com o Remicade® e que tivesse recebido pelo menos uma dose do Remsima™ foi incluído no estudo.

Em caso de descontinuação da droga, o médico prescritor era solicitado a registrar o motivo. A informação do *status* clínico do paciente durante o curso do estudo também foi objeto de registro pelo médico assistente.

Período de referência: Como o estudo é de transição e não tínhamos um braço comparador, foi necessário definir um valor de referência para que pudéssemos comparar a Taxa de Descontinuidade da Terapia encontrada no estudo. Esse valor de referência foi definido pela mesma Taxa de Descontinuidade da Terapia avaliada nos pacientes dos mesmos programas (AR, EA e AP), um ano antes do estudo. Portanto, avaliamos retrospectivamente, entre setembro de 2015 e agosto de 2016, a taxa de descontinuidade da terapia desses pacientes, quando eles estavam utilizando o Remicade®.

A Figura 1 apresenta esquematicamente o desenho e a amostragem do estudo, com as inclusões e exclusões, do período de referência e do período da intervenção.

Conforme pode ser observado, no período de referência, 10 (11%) pacientes descontinuaram a terapia. Desses, 8 (9%) pacientes tiveram falha da terapia e trocaram o protocolo para outro biológico e 2 (2%) descontinuaram a terapia, sem retorno ao programa.

Vale ressaltar que os índices de descontinuação da terapia com infliximabe apresentados nos estudos pivotais (que aprovaram o biossimilar) foram superiores aos números en-

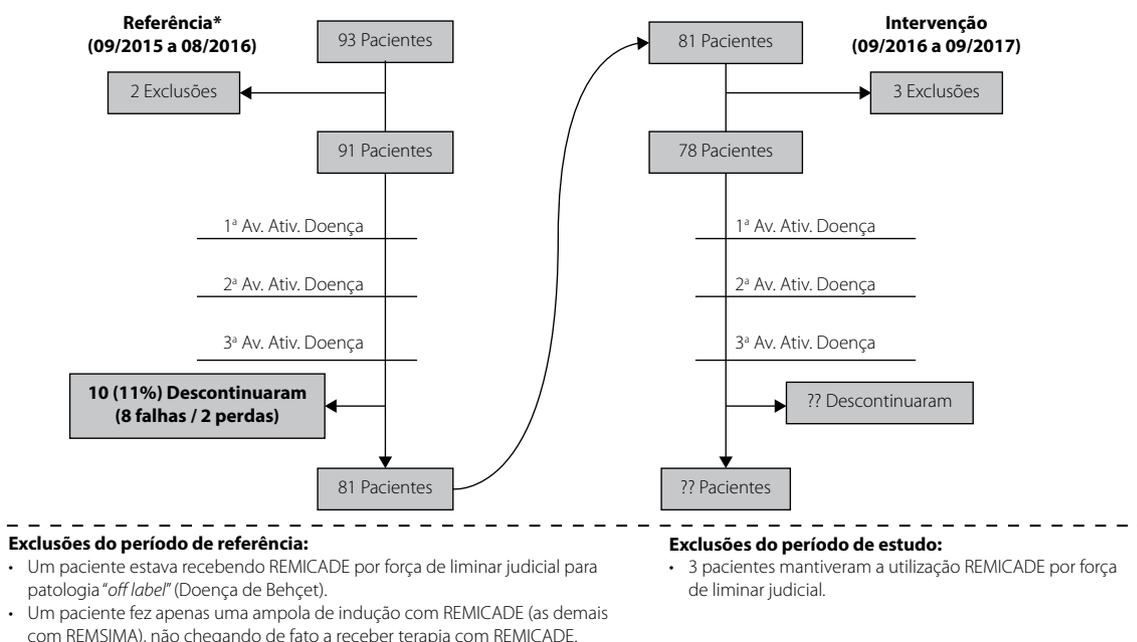


Figura 1. Desenho e amostra do estudo.

contrados em nossa realidade, seja com os pacientes que estavam usando o Remicade®, seja com os pacientes que passaram a usar o Remsima™. A Tabela 1 mostra as taxas (e motivos) da descontinuação nos referidos estudos.

Conforme observado na Figura 1, no período da intervenção, 81 pacientes com as patologias já referidas estavam no programa, em uso do infliximabe de referência (Remicade®). Desses, 78 pacientes trocaram para o infliximabe biossimilar (Remsima™) e foram incluídos no estudo. Três pacientes permaneceram recebendo o Remicade® por força de liminar judicial. Como não houve troca do infliximabe de referência pelo biossimilar, esses pacientes foram excluídos do estudo. Um acompanhamento paralelo mostrou que esses três pacientes utilizaram o Remicade® até a data-fim de acompanhamento do estudo, em setembro de 2017.

No período de referência, foram excluídos dois pacientes. Um deles estava recebendo Remicade® por força de liminar judicial para uma indicação *off-label* (doença de Behçet). Como não se tratava de uma patologia prevista na proposição do estudo, esse caso foi excluído. Um segundo paciente iniciou terapia com biológico em agosto de 2016. Das três doses de indução, ele utilizou apenas a primeira dose do Remicade® e as seguintes com Remsima™. E utilizou o Remsima™ até a data-fim de acompanhamento deste estudo. Considerando que o paciente só havia recebido uma única dose do Remicade®, não seria possível avaliar os impactos de uma troca do medicamento de referência pelo seu biossimilar.

O *desfecho secundário* analisado foi o registro de aumento na atividade da doença, representado por aumento dos escores habituais de controle. Os parâmetros utilizados para análise clínica levaram em consideração o protocolo da instituição Planserv (que, por sua vez, leva em consideração

protocolos internacionais). Os escores de avaliação para medir a piora clínica ou indicadores de atividade da doença foram os mesmos utilizados pelo médico assistente [SDAI (*Simplified Disease Activity Index*), para os pacientes de AR; BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), para a EA; e CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*), para a AP].

Todos os pacientes tiveram seus escores de atividade da doença medidos no momento da troca do Remicade® pelo Remsima™. Essa medida foi considerada em nosso estudo como monitoramento zero (M0). Esses pacientes tiveram seus escores recalculados em três vezes ao longo dos 12 meses de monitoramento, de acordo com o médico assistente (e conferidos pela equipe de auditoria técnica do Planserv). O primeiro monitoramento (M1) após a troca dos medicamentos ocorreu com aproximadamente três meses após o M0 (variando de 2 a 6 meses). O segundo monitoramento (M2) ocorreu aproximadamente sete meses após o M0 (variando de 4 a 10 meses). O terceiro monitoramento (M3) ocorreu aproximadamente nove meses após o M0 (variando de 6 a 13 meses).

Foi considerado aumento da atividade da doença todo e qualquer paciente que, em uma das três medidas (M1, M2 ou M3), apresentou elevação do escore em relação ao M0 e cujo valor fosse superior ao limite de remissão da doença. Esse limite foi considerado SDAI 5 para AR e BASDAI 4 para EA. Considerando o aspecto qualitativo do escore de CASPAR para os pacientes de AP, foi considerado aumento da atividade da doença em todo e qualquer paciente que, em uma das três medidas, apresentou elevação do escore em relação ao M0, independentemente do limite de remissão.

Também aqui, para a avaliação do *desfecho secundário*, a fim de definir uma taxa de referência do estudo para o aumento da atividade da doença, coletamos retroativamente em 12 meses (setembro de 2015 a agosto de 2016 – período

Tabela 1. Índice (em %) de descontinuação da terapia com infliximabe em estudos pivotais, segundo o estudo e o motivo da descontinuação

Estudos	PLANETRA Inicial		PLANETRA Extensão		PLANETRA Inicial		PLANETRA Extensão	
	Remsima™	Remicade®	Remsima™	Remicade®	Remsima™	Remicade®	Remsima™	Remicade®
Motivo da descontinuação↓								
Por todas as causas	22,8	27,0	15,8	11,1	15,2	16,8	8,0	10,5
Evento adverso	11,9	15,8	10,1	5,6	10,4	8,0	3,4	4,7
Suspensão do consentimento	5,3	6,9	2,5	3,5	2,4	4,8	2,3	1,2
Falta de eficácia	3,3	2,0	0,6	0,7	1,6	-	-	-
Violação do protocolo	1,0	1,0	-	-	0,8	-	-	-
Perda de acompanhamento	-	0,7	1,3	1,4	-	1,6	2,3	1,2
Morte	-	0,3	0,6	-	-	1,6	-	-
Decisão do investigador	-	0,3	0,6	-	-	0,8	-	3,5
Todas as causas, menos efeito adverso	10,9	11,2	5,7	5,6	4,8	8,8	4,5	5,8

de referência) os valores dos escores-padrão (SDAI, BASDAI e CASPAR) exclusivamente dos mesmos 78 pacientes enquanto estavam usando o Remicade®.

Os escores registrados 12 meses antes da troca do Remicade® pelo Remsima™ foram considerados controle zero (C0). Da mesma forma, coletamos os escores recalculados três vezes ao longo dos 12 meses (C1, C2 e C3), com a mesma metodologia utilizada para monitorar a atividade da doença após a troca do infliximabe de referência pelo biossimilar.

Essa estratégia (para medir o aumento da atividade da doença) nos pareceu mais adequada e justa, pois o mesmo método foi usado antes e depois da troca do infliximabe, no mesmo grupo de pacientes. As avaliações de aumento de atividade de doença realizadas nos estudos pivotais utilizaram métodos que não estavam disponíveis para nossa equipe (por exemplo, a medida das taxas de ADAs ou anticorpos antimitocondriais (AMAs) contra o medicamento). Por esse motivo, não foram utilizados os indicadores dos estudos pivotais como balizadores de aumento da atividade da doença em nosso estudo.

O instrumento de coleta dos dados foi o formulário de protocolo terapêutico (Planserv. Protocolo Clínico, 2019), documento obrigatório preenchido pelo médico assistente do paciente em tratamento no Programa de Suporte Medicamentoso, encaminhado mensalmente para o Planserv, para que o medicamento possa ser autorizado. Eventualmente, foram realizados contatos da equipe técnica do Planserv com médicos assistentes e pacientes para a coleta de informações e esclarecimentos de dúvidas.

Foi determinado o período mínimo, de 12 meses, de acompanhamento para cada paciente. Contudo, o período completo do estudo foi de 13 meses, pois um pequeno grupo de pacientes (acompanhados pelo prestador que contestou inicialmente nossa medida) realizou a troca do medicamento com um mês de atraso em relação aos demais.

Também foi conduzida ainda uma *análise econômica* de custo-minimização, uma vez que já tínhamos como premissa que os desfechos clínicos eram equivalentes. Por considerarmos que os demais custos de infusão e acompanhamento são igualmente equivalentes – pois utilizam a mesma estrutura e recursos –, a análise de custo-minimização se resumiu à análise comparativa de custo droga a droga.

Resultados e comentários

Foram acompanhados 78 pacientes que estavam utilizando Remicade® e trocaram por Remsima™. Desses, 38 eram portadores de AR, 32, de EA, e 8 de AP (Tabela 2).

Análise do desfecho primário

De toda a amostra acompanhada, 5 (6,4%) pacientes descontinuaram a terapia com o Remsima™. Quatro (5,1%) pacientes tiveram falha da terapia e trocaram o protocolo para outro biológico e 1 (1,3%) descontinuou a terapia sem retorno ao programa (perda de acompanhamento). A análise desses pacientes por subgrupo (patologia) mostrou que 3 (8%) pacientes eram portadores de AR, 1 (3%) era portador de EA e 1 (13%) era portador de AP (Tabela 3).

Considerando o índice limiar de referência estabelecido previamente para o estudo, de 11%, observamos que a taxa de descontinuação do Remsima™ (6,4%) ficou dentro do estimado, atendendo satisfatoriamente às expectativas.

Dos cinco casos que descontinuaram a terapia com Remsima™, quatro foram por falhas terapêuticas, seguidas de troca de protocolo (troca do biológico). Já dos 10 casos que descontinuaram a terapia com o Remicade®, oito foram por falha, seguida de troca de protocolo (troca do biológico). Todos os oito casos que falharam a terapia com o Remicade® eram portadores de AR.

Tabela 2. Número e proporção (%) de pacientes arrolados no estudo segundo, sexo, faixa etária e patologia

	Todos		AR		EA		AP	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Todos	78	100	38	49	32	41	8	10
<i>Sexo</i>								
Feminino	46	59	32	84	8	25	6	75
Masculino	32	41	6	16	24	75	2	25
<i>Faixa etária</i>								
20-50 anos	26	33	8	21	17	53	1	13
51-80 anos	51	65	29	76	15	47	7	88
81-100 anos	1	1	1	3	-	-	-	-

Tabela 3. Número e proporção (%) de pacientes total e que descontinuaram a terapia, segundo o medicamento e a patologia

	Todos		AR		EA		AP	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Remsima™ – Toda a amostra (09/2016 a 09/2017) Período da Intervenção	78	100	38	49	32	41	8	10
Remsima™ – Descontinuação ou troca de protocolo	5	6	3	8	1	3	1	13
Remicade® – Toda a amostra (09/2015 a 08/2016) Período de Referência	91	100	49	63	34	44	8	10
Remicade® – Descontinuação ou troca de protocolo	10	11	9	18	1	3	-	-

A análise de subgrupo (por patologia) também demonstrou equivalência entre os resultados encontrados do Remsima™ em comparação ao Remicade®. Em AR, a taxa de descontinuidade da terapia com Remsima™ foi de 8%, enquanto com o Remicade® foi de 18%. Em EA, a taxa de descontinuidade da terapia foi exatamente a mesma (3%) entre os pacientes que usaram Remsima™ ou Remicade®. Já em AP, não houve caso que tenha descontinuado a terapia entre os pacientes do Remicade®, enquanto a taxa de descontinuidade entre os pacientes que usaram Remsima™ foi de 13%. Entretanto, é importante lembrar que esses 13% equivalem a apenas um paciente. Acreditamos que o pequeno tamanho da amostra interferiu no julgamento desse subgrupo. Contudo, os resultados obtidos nos parecem suficientes para reconhecer a equivalência de resultados entre Remicade® e Remsima™, também nas análises de subgrupo (por patologia).

Vale comentar que um paciente do subgrupo de AR que foi considerado falha terapêutica vinha utilizando Remicade® e não estava apresentando melhoras satisfatórias. O médico assistente informou que faria uma última tentativa, com mais três meses de Remicade® e, caso não houvesse resposta satisfatória, trocava para outro biológico. Esse paciente recebeu mais uma dose de Remicade® e, nesse momento, ocorreu a troca pelo Remsima™. O paciente recebeu uma única dose de Remsima™ e, como não estava apresentando melhoras, o médico assistente indicou a troca para golimumabe. Por critérios clínicos, nem nós nem o médico assistente atribuímos a falha terapêutica ao Remsima™. Entretanto, para fins deste estudo, como o desfecho foi medido pela intenção de tratar e como o paciente chegou a receber uma dose do Remsima™, o caso foi contabilizado como falha terapêutica.

Análise do desfecho secundário (aumento de atividade da doença)

De toda a amostra de pacientes que realizaram a troca do Remicade® pelo Remsima™, 92% tiveram as quatro medidas de escores (M0, M1, M2 e M3) calculadas ao longo dos 12 meses (91,4% dos pacientes com AR; 94,5% dos pacientes com EA; 81,3% dos pacientes com AP).

Já no período de referência ou controle (quando os pacientes estavam usando o Remicade®), 96% dos pacientes tiveram as quatro medidas (C0, C1, C2 e C3) de escores calculadas (96,1% dos pacientes com AR; 95,3% dos pacientes com EA; 96,9% dos pacientes com AP) (Tabela 4).

Como pode ser observado, o resultado encontrado de índice de aumento de atividade da doença foi: da amostra total dos pacientes que realizaram a troca do Remicade® por Remsima™, 42% apresentaram registro de pelo menos um aumento da atividade da doença no período de acompanhamento, isto é, durante os 12 meses que utilizaram o Remsima™ (período de intervenção). Já no período de controle (referência), no qual utilizaram o Remicade®, o percentual de pacientes que apresentaram pelo menos um aumento de atividade da doença foi de 46%.

As análises de subgrupo (por tipo de patologia) indicaram que:

- Dos pacientes portadores de AR, 55% apresentaram, em algum momento, registro de pelo menos um aumento da atividade da doença no período de acompanhamento dos 12 meses que utilizaram o Remsima™ (período de intervenção). Já no período em que utilizaram o Remicade® (referência), o índice de aumento de atividade da doença desse mesmo subgrupo de pacientes foi de 63%;
- Dos pacientes portadores de EA, 25% apresentaram, em algum momento, registro de pelo menos um aumento da atividade da doença no período em que utilizaram o Remsima™ (período de intervenção) – o mesmo índice (25%) que apresentaram os pacientes que utilizaram o Remicade® (período de referência);
- Dos pacientes portadores de AP, 50% apresentaram, em algum momento, registro de pelo menos um aumento da atividade da doença no período em que utilizaram o Remsima™ (período de intervenção) – mesmo índice (50%) que apresentaram os pacientes que utilizaram o Remicade® (período de referência).

Tabela 4. Número e proporção (%) de pacientes segundo o resultado do tratamento, a patologia e o medicamento utilizado

Evolução clínica	Todos		AR		EA		AP	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Remsima™								
Todos que fizeram a troca	78	100	38	49	32	41	8	10
Estável	45	58	17	45	24	75	4	50
Registro de aumento na atividade da doença	33	42	21	55	8	25	4	50
Remicade®								
Todos que fizeram a troca	78	100	38	49	32	41	8	10
Estável	42	54	14	37	24	75	4	50
Registro de aumento na atividade da doença	36	46	24	63	8	25	4	50

Os resultados encontrados no índice de aumento de atividade da doença demonstram que é bastante frequente que pacientes portadores dessas patologias, apresentem, ao longo de sua evolução, períodos em que registram alguma elevação dos escores, demonstrando um aumento na atividade da doença. Contudo, essa elevação nem sempre é acompanhada de sintomas relevantes e nem sempre reflete uma real piora clínica. Fatores externos à doença de base (como processos infecciosos, por exemplo) podem elevar esses escores e não guardam relação direta com a piora da doença de base.

Essa afirmação se alicerça no alto índice de aumento de atividade da doença em oposição às baixas taxas de falha terapêutica, pois, a despeito de muitos pacientes terem aumento eventual de seus escores, para a enorme maioria deles, não foi necessária a troca do biológico ou mesmo a realização de ajustes de doses do medicamento.

Contudo, o mais importante desse achado é que os índices de aumento de atividade da doença encontrados no período de utilização do Remsima™ foram equivalentes aos encontrados no período de utilização do Remicade® para a mesma população de pacientes, demonstrando que a troca do infliximabe de referência por seu biossimilar não agravou o índice de aumento de atividade da doença.

Análise econômica (custo-minimização)

Como já mencionado, o Planserv aprovou a incorporação do medicamento Remsima™ em sua tabela de medicamentos, a partir do mês de julho de 2016, com a apresentação “Remsima™ – 1 frasco-ampola contendo pó liofilizado para solução concentrada de 100 mg, para infusão venosa”. O valor da ampola do Remsima™ representava, na época, R\$ 2.679,66 (ou US\$ 845,96 – utilizada a cotação do dólar comercial para venda de 30/09/2017 – Fonte Thomson Reuters) (UOL, 2019).

Nessa mesma época, o medicamento Remicade® constava em nossa tabela com a apresentação “Remicade® – 1 frasco-ampola contendo pó liofilizado para solução concentrada de 100 mg, para infusão venosa”, com valor de R\$ 3.715,65 (ou US\$ 1.173,02 – utilizada a cotação do dólar comercial para venda de 30/09/2017 – Fonte Thomson Reuters) (UOL, 2019).

Com a padronização dos valores, ambas as apresentações do infliximabe (de referência e biossimilar) passaram a ter um único preço, de R\$ 2.679,66 (ou US\$ 845,96 – utilizada a cotação do dólar comercial para venda de 30/09/2017 – Fonte Thomson Reuters) (UOL, 2019).

Durante o período de setembro de 2016 a setembro de 2017, o Planserv aprovou 1.689 ampolas do Remsima™ (uma vez que a indústria farmacêutica/fornecedor do Remicade® não assegurou aos prestadores a redução do valor realizada pelo Planserv).

O impacto (economia) da incorporação do Remsima™ e a padronização de valor do Remicade®, baseado no valor do Remsima™, gerou economia de aproximadamente 28%, ape-

nas com esse produto, equivalente a mais de 1,75 milhão de reais no período avaliado (com economia média mensal de R\$ 134.599,01) (Tabela 5).

Tabela 5. Valores (em R\$ e USD\$) da ampola e do conjunto de ampolas consumidas, segundo o medicamento, e economia obtida com a substituição

	Valor de 1 ampola		Valor de 1.689 ampolas	
	Em R\$	Em USD\$	Em R\$	Em USD\$
Remicade®	3.715,65	1.173,02	6.275.732,85	1.981.226,43
Remsima™	2.679,66	845,96	4.525.945,74	1.428.824,90
Economia	1.035,99	327,06	1.749.787,11	552.401,54

Cotação do dólar comercial para venda de 30/09/2017 – Fonte Thomson Reuters (UOL, 2019).

Conclusão

Esta coorte prospectiva de mundo real demonstrou que a transição do infliximabe de referência Remicade® pelo seu biossimilar Remsima™ nos 78 pacientes do Programa de Suporte Medicamentoso do Planserv se apresentou como uma medida segura e eficaz, com o biossimilar mostrando-se equivalente ao produto de referência, e trouxe economia extremamente significativa para o sistema de saúde.

Entendemos que medidas como esta, que asseguram a mesma eficácia clínica e segurança, associadas a uma importante redução de custo, se traduzem em eficiência alocativa de recursos da saúde. Ações semelhantes a esta devem ser perseguidas por gestores de instituições da saúde, principalmente de instituições públicas, como é o caso do Planserv.

Referências bibliográficas

- ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS Tabnet. [Internet]. 2019 Available from: http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_br.def.
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). [Internet]. 2019 Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmed>. Accessed on: Jun 17, 2019.
- Conesp – Conselho Nacional de Entidades de Saúde dos Servidores Públicos. [Internet]. 2019. Available from: <http://conesp.org.br/estrutura/>. Accessed on: Jun 17, 2019.
- Benucci M, Gobbi FL, Bandinelli F, Damiani A, Infantino M, Grossi V, et al. Safety, efficacy and immunogenicity of switching from innovator to biosimilar infliximab in patients with spondyloarthritis: a 6-month real-life observational study. *Immunol Res.* 2017;65(1):419-22.
- Braun J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologicals.* 2016;44(4):257-66.
- Glintborg B, Sørensen JJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1426-31.

- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas da População. 2019. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?=&t=o-que-e>. Accessed on: Jun 17, 2019.
- Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304-16.
- Park W, Yoo DH, Jaworski J, Brzezicki J, Gnylorybov A, Kadinov V, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:25.
- Planserv. Protocolo Clínico. [Internet]. 2019. Available from: <http://www.planserv.ba.gov.br/prestador/protocolo-clinico/Planserv>. Accessed on: Jun 17, 2019.
- Sistema de Assistência à Saúde dos Servidores Públicos Estaduais da Bahia. [Internet]. 2019. Available from: <http://www.planserv.ba.gov.br/>. Accessed on: Jun 17, 2019.
- UOL. Economia. Câmbio. Dólar comercial. [Internet]. 2019. Available from: <https://economia.uol.com.br/cotacoes/cambio/dolar-comercial-estados-unidos/?historico>. Accessed on: Jun 17, 2019.
- Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramittere E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1613-20.