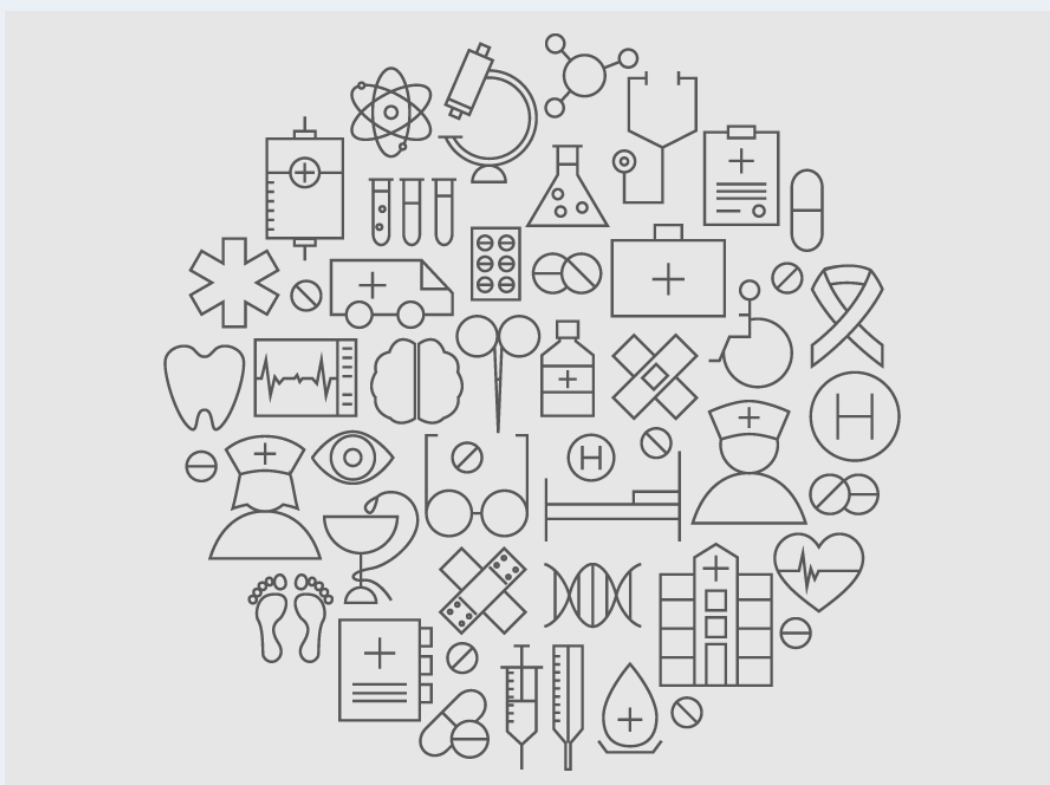


Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Secuquinumabe para adultos com hidradenite supurativa moderada a grave



Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto 'Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar', desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. O *template* foi elaborado a partir do modelo utilizado durante o processo de atualização do rol da ANS 2019/2020, e considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹, de revisões sistemáticas², de avaliações econômicas³ e de análises de impacto orçamentário⁴.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Secuquinumabe para adultos com hidradenite
supurativa moderada a grave

São Paulo - SP

Agosto/2024

SUMÁRIO

1. IDENTIFICAÇÃO	7
2. CONTEXTUALIZAÇÃO	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	14
5. CONDIÇÃO CLÍNICA	16
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	16
5.2. Tratamento recomendado	18
6. TECNOLOGIA.....	21
6.1. Descrição	21
6.2. Ficha técnica	22
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	29
7.1. Pergunta estruturada	29
7.2. Critérios de elegibilidade.....	30
7.3. Busca por evidências	31
7.4. Seleção de estudos e extração de dados	39
7.5. Resultados	44
7.6 Discussão e conclusões.....	15
7.7 Elementos pós-texto	18
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	18
8.1 Métodos	19
8.2 Resultados	21
8.3 Discussão e conclusões.....	23

8.4 Elementos pós-texto	24
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	26
9.1 Métodos	26
9.2 Resultados	30
9.3 Discussão e conclusões.....	35
9.4 Elementos pós-texto	36
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
10.1 Avaliação por outras agências de ATS	37
10.2 Considerações sobre a implementação	39
10.3. Conclusões.....	39
11. REFERÊNCIAS	41
12. ANEXOS.....	15

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

Figura 3. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelos PARECERISTAS

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Quadro 2. Resumo executivo

Quadro 3. Resumo em linguagem acessível

Quadro 4. Ficha técnica da tecnologia

Quadro 5. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 6. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 7. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 8. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 9. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 10. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 11. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 12. Características dos estudos incluídos pelo PROPONENTE.

Quadro 13. Características dos ensaios clínicos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 15. Resultados, por desfecho, para cada estudo incluído na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 16. Resultados da análise das comparações direta e indireta dos diferentes tratamentos.

Quadro 17. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Quadro 18. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PROPONENTE.

Quadro 19. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

Quadro 22. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 23. Componentes dos elementos pós-texto.

Quadro 24. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 25. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 26. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Quadro 27. Componentes da discussão e conclusões

Quadro 28. Elementos pós-texto.

Quadro 29. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 30. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 31. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 32. Resumo dos resultados da AIO.

Quadro 33. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 34. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 35. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 36. Componentes da discussão e das conclusões

Quadro 37. Elementos pós-texto.

Quadro 38. Avaliação de outras agências de ATS.

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. *Checklist* de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 2. *Checklist* de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, a custo-efetividade e ao impacto orçamentário do secuquimumabe (COSENTYX®) para adultos com hidradenite supurativa moderada a grave, visando avaliar sua incorporação no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	PROPONENTE
20242000194	132	Novartis

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Não se aplica.

3. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo

TECNOLOGIA	
Secuquinumabe (COSENTYX®).	
INDICAÇÃO	
Adultos com hidradenite supurativa moderada a grave.	
INTRODUÇÃO	
<p>A hidradenite supurativa (HS), ou acne inversa, é uma doença inflamatória crônica da pele caracterizada por nódulos e abscessos inflamatórios dolorosos e recorrentes que tendem a se romper e levar à formação de tratos sinusais e cicatrizes. O diagnóstico é baseado na avaliação clínica do paciente (exame físico, critérios clínicos e histórico médico familiar) e a ultrassonografia pode auxiliar na avaliação da gravidade da doença. Os tratamentos atuais para HS são baseados em três pilares: 1) educação do paciente; 2) tratamento clínico da inflamação; 3) terapia cirúrgica de fístulas, nódulos e tecido cicatricial. O tratamento com antibióticos orais e tópicos são apropriados para o tratamento da HS leve a moderada. Atualmente, no âmbito da saúde suplementar, para o tratamento da HS moderada a grave está disponível o medicamento imunobiológico adalimumabe (agente bloqueador do fator de necrose tumoral alfa, também conhecido como anti-TNF), destinado a pacientes que falharam, apresentaram intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos.</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p>P (população): Pacientes adultos com hidradenite supurativa moderada a grave que falharam, apresentaram intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos</p> <p>I (intervenção): Secuquinumabe</p> <p>C (comparadores): Adalimumabe</p> <p>O (desfechos): Eficácia: resposta clínica, duração da resposta, dor, gravidade da doença, qualidade de vida</p>	<p>P (população): adultos com hidradenite supurativa moderada a grave que falharam, apresentaram intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos.</p> <p>I (intervenção): secuquinumabe</p> <p>C (comparadores): placebo, nenhum tratamento, ou tecnologia disponível na saúde suplementar (adalimumabe).</p> <p>O (desfechos): <u>Primários</u></p>

<p>Segurança: eventos adversos e eventos adversos sérios</p> <p>S (desenhos de estudos): Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas (com comparação direta ou indireta).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Resposta clínica - Gravidade da doença - Eventos adversos graves <p><u>Secundários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Exacerbação da doença - Qualquer evento adverso - Dor - Qualidade de vida <p>S (desenhos de estudos): ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizado e estudos de braço único (experimentais).</p>
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p>“Não foram encontrados estudos que comparassem diretamente secuquimumabe e adalimumabe em pacientes com HS. Portanto, foi realizada uma metanálise de comparações indiretas utilizando abordagem frequentista para avaliar os desfechos relacionados à resposta clínica (HisCR), taxa de exacerbação, dor e qualidade de vida (DLQI). Não foi possível avaliar o desfecho de contagem de nódulos e abscessos inflamatórios, pois foram relatados de maneiras distintas nos estudos pivotais, dificultando a comparação indireta devido à falta de acesso aos dados brutos. Com base na metanálise, não foi observada diferença estatisticamente significativa para o desfecho primário de resposta clínica HisCR (RR 1,27; IC 95%: 0,84 a 1,91), redução da dor (RR 1,08; IC 95%: 0,62 a 1,86) e</p>	<p>Este relatório de análise crítica incluiu evidências de certeza alta e moderada sobre a eficácia do uso de secuquimumabe em adultos com hidradenite supurativa moderada a grave que falharam, apresentaram intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos quando comparado <u>ao placebo</u>. Esta conclusão é baseada em 2 ECR (SUNRISE e SUNSHINE) com um total de 1084 pacientes que indica que o secuquimumabe, quando comparado ao placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Aumenta a proporção de pacientes com resposta clínica adequada, reduz a taxa de exacerbação da doença, aumenta a proporção de participantes com resolução

<p>qualidade de vida (RR 1,21; IC 95%: 0,90 a 1,60). A qualidade das evidências da metanálise em rede foi considerada moderada, com a classificação da evidência sendo rebaixada devido à imprecisão. Importante destacar que, quando comparados ao placebo, ambos os tratamentos apresentaram melhora na resposta clínica, qualidade de vida, redução da exacerbação e da dor, com magnitude semelhante; além disso, esses resultados levam em consideração apenas um horizonte temporal de 12 semanas, conforme ponto comum de comparação da efetividade em comparação ao placebo de ambos os medicamentos. Em comparação indireta de taxas de resposta a longo prazo (considerando as taxas brutas durante os ensaios clínicos controlados e a extensão dos estudos não-controlados) foi observada uma maior taxa de resposta sustentada com o secuquinumabe, com 55,4% de resposta clínica, em 36 semanas, comparado a 43,4% com adalimumabe ($p=0,028$). Esta maior efetividade de secuquinumabe é observada a partir da semana 24, com significância estatística a partir da semana 32. Resultados semelhantes quanto à taxa de resposta foram observados também nos pacientes que iniciaram o uso dos medicamentos apenas no período de extensão.”</p> <p><i>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000194_PTC - Revisão Sistemática – páginas 7 a 8]</i></p>	<p>da dor e aumenta a qualidade de vida (alta certeza da evidência)</p> <ul style="list-style-type: none"> Provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos (moderada certeza na evidência). <p>Não há ECR comparando diretamente secuquinumabe com a opção já disponível na saúde suplementar (<u>adalimumabe</u>). Os resultados originados de meta-análise em rede indicaram que, quando comparado ao adalimumabe, o secuquinumabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tem efeito incerto na resposta clínica, na redução da dor, na qualidade de vida e no risco de eventos adversos (muito baixa certeza na evidência) Provavelmente aumenta a taxa de exacerbação da doença (moderada certeza da evidência).
AValiação Econômica	

O PROPONENTE apresentou a análise de *custo-minimização* sob a perspectiva da saúde suplementar, em um horizonte temporal de dois anos. Os custos totais ao longo do período do modelo (2 anos), foram de R\$ 248.735,48 e R\$ 498.932,11 para secuquimumabe e adalimumabe, respectivamente. A economia proporcionada pelo secuquimumabe foi de aproximadamente R\$ 250 mil em dois anos, quando comparado ao adalimumabe. As limitações são referentes ao modelo adotado e a inexistência de estudos de comparação direta entre secuquimumabe e adalimumabe (disponível no Rol da ANS).

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

PROponente	PARECERISTAS
<p>Por meio de uma abordagem epidemiológica, o PROPONENTE estimou impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do Secuquimumabe foi de -R\$ 473.700.331,02 (economia) em comparação com o cenário atual, em um horizonte de 5 anos, correspondente a uma economia média de -R\$ 94.740.066,20 para o atendimento de 1.922 pessoas, em média, ao ano.</p>	<p>Uma nova análise foi realizada utilizando o instrumento padrão da ANS. Por meio de uma abordagem epidemiológica, estimou-se uma população média anual de 1.818 pessoas elegíveis.</p> <p>O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do secuquimumabe foi de -R\$ 789.205.682,81 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos, correspondente a uma economia média anual de - R\$ 157.841.136,56 para o atendimento de 2.312 pessoas, em média, ao ano.</p>

EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL

PROponente	PARECERISTAS
<p>“As agências internacionais de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) do Reino Unido, Escócia e Austrália avaliaram o uso de secuquimumabe recomendando sua incorporação.”</p> <p><i>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000194_PTC - Revisão Sistemática – página 51]</i></p>	<p>As agências NICE (Reino Unido), PBAC (Austrália) e SMC (Escócia) recomendam o uso de secuquimumabe para o tratamento de hidradenite supurativa ativa moderada a grave em adultos. A agência NICE recomenda a indicação para os casos em que adalimumabe não é uma opção adequada ou não tem eficácia, e, e se adquirido conforme acordo</p>

	<p>comercial.</p> <p>Em agosto de 2024, a agência canadense (CDA) disponibilizou uma prévia do relatório recomendação para avaliação das partes interessadas. Há recomomendação para o reembolso do secuquinumabe para pacientes adultos com hidradenite supurativa moderada a grave, com critérios clínicos e negociação de preço.</p> <p>A Conitec não avaliou a tecnologia até o momento, e a agência francesa HAS não recomenda seu uso para a população proposta.</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
<p>“O secuquinumabe emerge como uma alternativa relevante para o tratamento da HS moderada a grave, com um novo mecanismo de ação (IL-17), preenchendo assim uma lacuna terapêutica na saúde suplementar. Ao oferecer uma opção adicional para pacientes não responsivos aos tratamentos convencionais, como antibióticos sistêmicos, e para aqueles com contraindicações ou intolerância aos agentes anti-TNF, o secuquinumabe permite uma abordagem mais personalizada no manejo da HS. A evidência apresentada demonstrou a eficácia do secuquinumabe no tratamento de HS moderada a grave, resultando na melhora da resposta clínica e qualidade de vida, bem como redução das taxas de exacerbação, dor, e contagem de nódulos e abscessos. Além de trazer uma nova classe terapêutica, com perfil de</p>	<p>Com base em 2 ECR (SUNRISE e SUNSHINE) de evidência alta a moderada, o uso de secuquinumabe em adultos com hidradenite supurativa moderada a grave que falharam, apresentaram intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos, quando comparado ao placebo, aumenta a proporção de pacientes com resposta clínica adequada, reduz a taxa de exacerbação da doença, aumenta a proporção de participantes com resolução da dor e aumenta a qualidade de vida; provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos.</p> <p>Os resultados originados de NMA indicaram que, quando comparado ao adalimumabe, o secuquinumabe tem efeito incerto na resposta clínica, na redução da dor, na qualidade de vida e no risco de eventos adversos;</p>

<p>segurança distinto do imunomodulador atualmente disponível, dados de comparações indiretas sugerem maior taxa de benefício sustentado a longo prazo com o secuquinumabe em relação ao adalimumabe.”</p> <p><i>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000194_PTC - Revisão Sistemática – página 8]</i></p>	<p>provavelmente aumenta a taxa de exacerbação da doença.</p> <p>Os resultados desta análise de impacto orçamentário são similares à estimativa do PROPONENTE, indicando economia com a eventual incorporação do secuquinumabe. O principal motivo da economia projetada pela introdução de secuquinumabe no mercado se deve pelo fato do custo de administração mensal ser menor em comparação com o adalimumabe.</p>
--	--

4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Quadro 3. Resumo em linguagem acessível

Por que este relatório foi feito?

Este relatório foi elaborado para descobrir os benefícios, riscos e custos do secuquinumabe em adultos com hidradenite supurativa moderada a grave que falharam, apresentaram intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos. O medicamento secuquinumabe é indicado para o tratamento de algumas condições autoimunes, incluindo a hidradenite supurativa.

O que é a hidradenite supurativa e como ela é tratada?

- A hidradenite supurativa é uma doença de pele persistente e inflamatória que afeta os folículos pilosos, que são responsáveis por produzir e fazer crescer pelos ou cabelos. Ela geralmente ocorre em áreas onde a pele se dobra e há atrito, como nas axilas, virilhas e nádegas. Também chamada de acne inversa, essa condição causa nódulos dolorosos, pus dentro da pele, lesões inflamadas e cicatrizes na pele afetada.
- O diagnóstico se baseia em três características principais: (i) histórico de lesões dolorosas ou com pus que retornam mais de duas vezes em seis meses; (ii) localização típica em áreas como axilas, virilhas, região perineal, nádegas e dobras sob os seios; (iii) tipos comuns de lesões incluem nódulos inflamados ou não, sozinhos ou múltiplos, profundos e dolorosos, além de abscessos, cravos ou cicatrizes que podem ser vermelhas, elevadas ou lineares. O tratamento da hidradenite supurativa (HS) pode variar dependendo da gravidade dos sintomas e da resposta individual de cada paciente. Entre os medicamentos podemos incluir: antibióticos, imunossupressores e corticoides.

Como este relatório foi feito?

Este relatório envolveu a busca e avaliação das melhores evidências científicas que avaliaram o secuquinumabe para adultos com hidradenite supurativa moderada a grave que falharam, apresentaram intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos, bem como uma avaliação dos custos deste tratamento.

Quais foram os principais resultados encontrados?

Foram consideradas evidências provenientes de dois estudos clínicos que compararam pessoas com HS tratadas com secuquinumabe *versus* placebo, além de uma análise indireta, chamada metanálise em rede, que comparou secuquinumabe ao adalimumabe (medicamento disponível na saúde suplementar para HS).

Quando comparado ao placebo, há alta certeza de que o secuquimumabe resulta em melhora dos sintomas da doença, da dor e da qualidade de vida dos pacientes. Ainda, o tratamento não mostrou aumento ou redução de efeitos colaterais. Quando comparado ao adalimumabe, há certeza moderada a baixa de que o secuquimumabe provavelmente não melhora os sintomas da doença e pode não haver diferença na redução da dor, da qualidade de vida e do risco de efeitos colaterais. O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do secuquimumabe foi de **-R\$ 789.205.682,81** em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos, correspondente a uma economia média anual de **- R\$ 157.841.136,56** para o atendimento de 2.312 pessoas, em média, ao ano.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

A hidradenite supurativa (HS), ou acne inversa, é uma doença inflamatória crônica da pele caracterizada por nódulos e abscessos inflamatórios dolorosos e recorrentes que tendem a se romper e levar à formação de tratos sinusais e cicatrizes (13). Normalmente, a HS envolve as áreas de atrito na pele, principalmente as localizações do corpo ricas em folículos capilares terminais e glândulas apócrinas, como as regiões axilar, inguinal, perianal e glútea (14). Devido ao desconforto físico das lesões, como dor, drenagem, odor e cicatrizes, a HS tem efeito negativo tanto na saúde física, quanto mental e social dos pacientes, diminuindo sua qualidade de vida em todos os seus domínios (15).

[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000194_PTC - Revisão Sistemática – página 23].

5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A causa exata da HS permanece desconhecida. A patogênese da HS é provavelmente multifatorial, envolvendo suscetibilidade genética em alguns pacientes, oclusão do folículo capilar, desregulação hormonal, desregulação do microbioma e desregulação imunológica. Fatores externos como tabagismo, dieta, fricção e forças de cisalhamento na pele também podem desencadear o surgimento da doença em alguns pacientes (23). Outro achado é que a HS não é causada por um gene isolado, mas pela contribuição de diversos genes responsáveis por processos inflamatórios, regulação hormonal e resposta imunológica (16). Por exemplo, genes ligados às vias de comunicação celular, responsáveis pelo desenvolvimento e manutenção tecidual (diferenciação celular, proliferação e morte celular programada) (16). Uma falha no funcionamento dessas vias pode prejudicar a formação de diferentes camadas da pele e favorecer o desenvolvimento da HS (24).

Os sintomas manifestam-se predominantemente em adultos, iniciando-se mais frequentemente na puberdade ou após a adolescência. O início precoce está associado a uma história familiar positiva de HS e a uma doença mais disseminada (25). Sua prevalência é maior em indivíduos do sexo feminino do que do sexo masculino, ainda que o motivo para essa discrepância não seja completamente compreendido (16). Alguns estudos sugerem que as alterações hormonais ao longo da vida de indivíduos do sexo feminino podem estar relacionadas a uma piora dos sintomas da HS. Muitos pacientes, principalmente do sexo feminino, relatam uma piora dos sintomas durante o período peripubertal e pré-menstrual, ao passo que as crises tendem a ser menos frequentes durante a gravidez e na menopausa (26).

Tabagismo, especialmente a nicotina, também tem sido descrito como um importante fator de risco à HS. Uma revisão sistemática com metanálise incluindo 25 estudos indicou que tabagistas têm aproximadamente 4,26 (IC 95%: 3,68 a 9,94) vezes mais chances de desenvolver HS em comparação com indivíduos não fumantes (35). Isso se deve à capacidade da nicotina em induzir hiperplasia epidérmica, isto é, o aumento no número de células na epiderme (36). Esse aumento de células pode provocar o espessamento da parte exterior da epiderme e obstrução dos folículos pilocebáceos, causando inflamação na área e o desenvolvimento da HS (36).

Quanto à fisiopatologia, acredita-se que HS seja iniciada pelo bloqueio dos folículos pilocebáceos, devido a um processo de hiperqueratose folicular, disfunção das glândulas sudoríparas, desregulação imunológica, alteração de microbioma e subsequente cascata inflamatória (37). Embora os principais causadores da inflamação sejam desconhecidos, sabe-se que citocinas pró-inflamatórias são particularmente relevantes no desenvolvimento da HS. Por estar relacionada a respostas imunológicas e inflamatórias, verifica-se o papel da citocina pró-inflamatória interleucina 17-A (IL-17A) na patogênese da HS. A IL-17A é uma citocina de ocorrência natural que se encontra em níveis aumentados em pacientes com a doença, e sua regulação tem se mostrado eficaz para controle da doença (38,39).

Estudos sobre a prevalência de HS apresentam grande variabilidade em sua ocorrência a depender do país investigado. Os dados são predominantemente de países europeus e são complementadas, em menor grau, por contribuições dos Estados Unidos e da Austrália, apresentando uma amplitude que vai de 0,3% na Alemanha à 4,1% na Dinamarca (47–49). A ampla variação na prevalência pode ser atribuída à adoção de diferentes metodologias de pesquisa ou mesmo a disparidades étnicas entre os indivíduos pesquisados (47). Uma revisão sistemática com metanálise estimou que a prevalência global de HS seja de 0,40% (Intervalo de Confiança [IC] 95%: 0,26% a 0,63%) (50). Os autores destacam a escassez de estudos populacionais representativos nas regiões africanas e asiáticas; contudo, não mencionam estudos realizados nas regiões centro-sul da América Latina (50).

No Brasil, a prevalência da doença foi avaliada em estudo de inquérito nacional, realizado via telefone, com uma amostra representativa de mais de 300 mil habitantes, residentes em 87 municípios brasileiros (51). A avaliação da HS foi realizada por um questionário autorreferido pelos chefes de família de cada residência, os quais responderam se algum membro do domicílio havia sido diagnosticado com HS ou estava manifestando regularmente nódulos inflamatórios nas axilas e/ou virilhas. O estudo encontrou uma prevalência de 0,41% (IC 95%: 0,32 a 0,50), sem diferenças entre as

regiões brasileiras. A HS foi mais comum entre adolescentes e adultos (comparados às crianças e idosos) e menos frequente entre cidades com maior ascendência ameríndia autorreferida (51).

Em relação à prevalência de HS de acordo com a gravidade da doença, o estágio mais comumente reportado é de hidradenite leve (Hurley I), afetando 68% dos pacientes. O estágio II ocorre em cerca de 28% dos pacientes. Por fim, o estágio III ocorre em 4% dos pacientes acometidos e é caracterizado pelo comprometimento difuso (44,52).

A categorização da HS desempenha um papel crucial na avaliação da gravidade da doença e na definição das opções de tratamento mais apropriadas. Embora haja várias abordagens de classificação disponíveis para avaliar a gravidade da HS, o Ministério da Saúde (43) recomenda a utilização de três ferramentas específicas: Estágios de Hurley (44); *The Physician Global Assessment Tool for hidradenitis suppurativa* (HS-PGA) (45); e *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System* (IHS4) (36). Além disso, também é recomendado o uso da ferramenta *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR) que avalia a resposta ao tratamento (46).

O diagnóstico é baseado na avaliação clínica do paciente (exame físico, critérios clínicos e histórico médico familiar) e a ultrassonografia pode auxiliar na avaliação da gravidade da doença (53). Na avaliação clínica são observados três critérios: 1. presença de lesões típicas, avaliadas durante o exame físico, como nódulos (inflamatório ou não, único ou múltiplos, doloroso e/ou profundos), tratos sinusais, abscessos ou cicatrizes (seja atróficas, em malha, vermelha, hipertrófica ou linear); 2. localização anatômica típica, como a presença de nódulos na região da axila, virilha, região perineal e perianal, nádegas ou dobras em torno das mamas; 3. recorrência das lesões, quando ocorrem mais de duas vezes em um período de seis meses (43).

[Trecho transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000194_PTC - Revisão Sistemática – páginas 24 a 30].

5.2. Tratamento recomendado

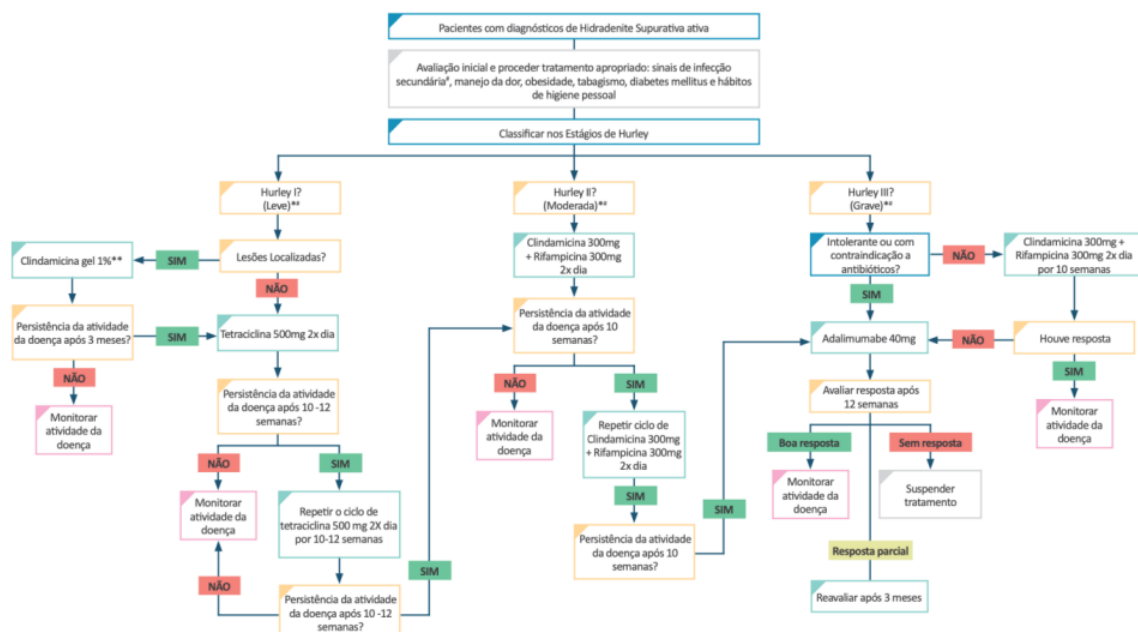
Os tratamentos atuais para HS são baseados em três pilares: 1) educação do paciente; 2) tratamento clínico da inflamação; 3) terapia cirúrgica de fístulas, nódulos e tecido cicatricial (77). Como não há cura para a HS (37), o tratamento correto deve ser estabelecido o quanto antes para minimizar a cronicidade da doença e melhorar a resposta ao tratamento (janela de oportunidade) (6) e tem como objetivo controlar a inflamação e infecções intercorrentes; evitar progressão para estágios avançados com fibrose e cicatrizes e envolvimento de áreas extensas e/ou múltiplas; melhorar a qualidade de

vida, principalmente no que diz respeito à dor e corrimento; preparar para procedimento cirúrgico, diminuindo a inflamação e delimitando a lesão; abordar formas clínicas extensas, disseminadas, ulceradas e/ou de difícil tratamento cirúrgico (78).

A escolha do tratamento adequado é personalizada e varia conforme a gravidade da doença, determinada pela classificação Hurley, de acordo com a extensão das lesões, bem como o manejo adequado da doença que envolve mudanças no estilo de vida, cuidados locais, tratamento medicamentoso (tópico e sistêmico) e cirúrgico (42,78).

Opções de tratamento atualmente incluem uma ampla gama de terapias com eficácias variáveis como medicamentos tópicos e sistêmicos, variando de antibióticos, medicamentos anti-inflamatórios, terapias imunomoduladoras e imunossupressoras, medicamentos hormonais e agentes biológicos que têm sido utilizados para HS, assim como o uso de procedimentos cirúrgicos. Dentre as opções de tratamento, os medicamentos biológicos parecem ser os mais promissores, e eles estão sendo cada vez mais investigados como opção de tratamento (79).

No Brasil, os tratamentos biológicos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e comercializados para uso em pacientes com HS moderada a grave incluem adalimumabe e recentemente secuquinumabe. No Sistema Único de Saúde (SUS), a referência para o tratamento da HS é estabelecida pela Portaria Conjunta nº 14, datada de 11 de setembro de 2019 (43). Essa portaria aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da HS, o qual inclui como tratamento: antibioticoterapia tópica (clindamicina), sistêmica (tetraciclina e clindamicina associada a rifampicina) e medicamento biológico anti-fator de necrose tumoral (adalimumabe) (Figura 5) (7). No arsenal de tratamentos disponíveis pelo SUS, adalimumabe é utilizado para o tratamento da HS ativa em estágios moderados a graves, especialmente quando a terapia antibiótica foi inadequada (90).



Fonte: Brasil, 2020.⁷

A Diretriz de Utilização (DUT) estabelecida para a cobertura de procedimentos no âmbito da saúde suplementar, incorpora a obrigatoriedade da cobertura do adalimumabe nos casos de HS, conforme item 65.8 da diretriz, sendo o único medicamento com cobertura dos planos de saúde disponível para uso. Segundo a DUT 65.8, a cobertura é obrigatória para pacientes adultos com HS ativa moderada a grave que falharam, apresentaram intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos (8).

[Trecho transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000194_PTC - Revisão Sistemática – páginas 33 a 40].

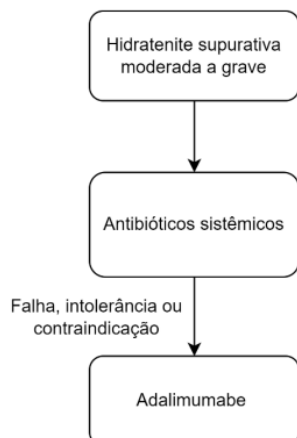
6. TECNOLOGIA

6.1. Descrição

Cosentyx® contém a substância ativa secuquimumabe. O secuquimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano. Anticorpos monoclonais são proteínas que reconhecem e se ligam às proteínas específicas do organismo. Ele pertence ao grupo de medicamentos denominado inibidores da interleucina (IL). Este medicamento funciona neutralizando a atividade de uma proteína denominada IL-17A, que está presente em níveis elevados em doenças como a psoríase, artrite psoriásica, espondiloartrite axial (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) e hidradenite supurativa. Em pacientes com psoríase, artrite psoriásica, espondiloartrite axial (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) e hidradenite supurativa, o organismo produz quantidades elevadas de uma proteína denominada IL-17A. Isso pode causar sintomas como coceira, dor, descamação, inchaço, articulações doloridas e nódulos que podem romper e apresentar pus. Cosentyx® neutraliza a IL-17A, reduzindo assim os sintomas da doença pela diminuição do processo de inflamação.

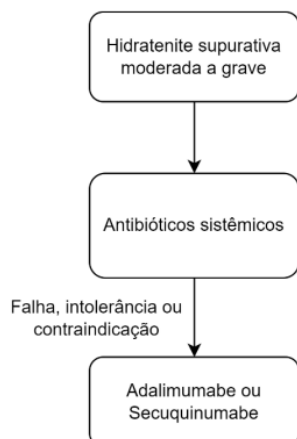
O PROPONENTE apresentou o fluxograma atual para o tratamento de adultos com hidradenite supurativa moderada a grave que falharam, apresentaram intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos, e o fluxograma de tratamento incluindo secuquimumabe como opção terapêutica.

Figura 7: Fluxograma de tratamento atual da hidradenite supurativa, vigente na Saúde Suplementar, conforme DUT 65.8.



Fonte: elaboração própria.

Figura 8: Fluxograma de tratamento proposto para a hidradenite supurativa considerando a incorporação do secuquinumabe.



Fonte: elaboração própria.

6.2. Ficha técnica

Quadro 4. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	Tipo	MEDICAMENTO
2	Princípio ativo	Secuquinumabe
3	Nome comercial	Cosentyx®

4	Fabricante	Novartis Biociências S/A
5	Detentor do registro	Novartis Biociências S/A
6	Apresentação	<ul style="list-style-type: none"> • Cosentyx® 150 mg/mL solução injetável – embalagens contendo 1 ou 2 canetas preenchidas. • Cosentyx® 300 mg/2mL solução injetável – embalagem contendo 1 caneta preenchida.
7	Indicação aprovada na Anvisa	<p>Cosentyx® é indicado para o tratamento de hidradenite supurativa (acne inversa) moderada a grave ativa em pacientes adultos com resposta inadequada à terapia convencional sistêmica.</p> <p>(Bula Anvisa – Cosentyx® (secuquinumabe): Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (www.gov.br))</p>
8	Indicação proposta pelo PROPONENTE	<p>Cosentyx® (secuquinumabe) é indicado para tratamento de hidradenite supurativa ativa moderada a grave em pacientes adultos que falharam, apresentaram intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos.</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000194_PTC - Revisão Sistemática – página 6].</i></p>
9	Posologia e forma de administração	<p>A dose recomendada de Cosentyx® para HS é de 300 mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3, e 4, seguida por administração de manutenção mensal. Baseado na resposta clínica, a dose de manutenção pode ser aumentada para 300 mg a cada 2 semanas. Cada dose de 300 mg é administrada na forma de uma injeção subcutânea de 300 mg ou duas injeções subcutâneas de 150 mg.</p> <p>(Bula Anvisa – Cosentyx® (secuquinumabe): Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (www.gov.br))</p>
10	Patente	<p>O Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) deferiu o pedido nº PI 0513078-6 ao secuquinumabe (em 19/02/2019), depositado em 04/08/2005, e a patente estará vigente no Brasil até 19/02/2029.</p>
11	Requisitos obrigatórios	Não há.

12	Contraindicações	<p>Cosentyx® é contraindicado em indivíduos com histórico de reações graves de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes (vide “Composição”, “Advertências e precauções” e “Reações adversas”).</p> <p>(Bula Anvisa – Cosentyx® (secuquinumabe): Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (www.gov.br))</p>
13	Precauções	<p><u>Infeções</u></p> <p>Cosentyx® pode aumentar o risco de infecções. Em estudos clínicos, observou-se uma taxa mais elevada de infecções nos pacientes tratados com Cosentyx® em comparação com os pacientes tratado com placebo. Em ensaios clínicos controlados por placebo em doentes com psoríase moderada a grave, taxas mais elevadas de infecções comuns, como nasofaringite (11,4% versus 8,6%), infecção do trato respiratório superior (2,5% versus 0,7%) e infecções mucocutâneas com Candida (1,2% versus 0,3%) foram observados com Cosentyx® em comparação com placebo. Um aumento similar no risco de infecção foi observado em ensaios controlados por placebo em pacientes com artrite psoriásica e espondilite anquilosante (vide “Reações Adversas”). A incidência de alguns tipos de infecções pareceu depender da dose em alguns estudos clínicos (vide “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser orientados a procurar assistência médica caso ocorram sintomas indicativos de infecção. Se um paciente desenvolver uma infecção grave, ele deve ser monitorado atentamente e Cosentyx® não deve ser administrado até que a infecção seja resolvida. Avalie pacientes para infecção por tuberculose (TB) antes de iniciar o tratamento com Cosentyx®.</p> <p>Não administre Cosentyx® a pacientes com infecção ativa por TB. Inicie o tratamento da TB latente antes de administrar o Cosentyx®. Considerar a terapia anti-TB antes do início do tratamento com Cosentyx® em pacientes com história pregressa de tuberculose latente ou ativa, nos quais um curso adequado de tratamento não pode ser confirmado. Os doentes que recebem Cosentyx® devem ser</p>

		<p>cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de TB ativa durante e após o tratamento.</p> <p><u>Doença Inflamatória Intestinal (DII)</u></p> <p>Deve-se ter cautela ao prescrever Cosentyx® para pacientes com doença inflamatória intestinal (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa). Exacerbações, em alguns casos graves, ocorreram em pacientes com psoríase, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. Além disso, novos casos de doença inflamatória intestinal ocorreram em ensaios clínicos com Cosentyx® e casos de novo início de DII foram relatados com a pós-comercialização de Cosentyx®. Os pacientes tratados com Cosentyx® devem ser acompanhados quanto a sinais e sintomas de doença inflamatória intestinal (vide “Reações Adversas”).</p> <p><u>Reações de hipersensibilidade</u></p> <p>Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, a administração de Cosentyx® deve ser descontinuada imediatamente e iniciada a terapia apropriada (Vide “Reações Adversas”). Anafilaxia, casos de urticária e angioedema ocorreram em pacientes Cosentyx® em estudos clínicos (vide “Advertências e Precauções”). Casos de angioedema também foram reportados na experiência pós-comercialização.</p> <p><u>Erupções eczematosas</u></p> <p>Em relatos pós-comercialização, foram notificados casos de erupções eczematosas graves, incluindo erupções semelhantes à dermatite, eczema disidrótico e eritrodermia (dermatite esfoliativa), em pacientes que utilizaram Cosentyx®; alguns casos resultaram em hospitalização (vide “Reações Adversas”). O início das erupções eczematosas foi variável, variando de dias a meses após a primeira dose de Cosentyx®. O tratamento com Cosentyx® pode precisar ser interrompido para tratar a erupção eczematosa. Alguns pacientes foram tratados com sucesso para erupções eczematosas enquanto continuavam com Cosentyx®.</p> <p><u>Indivíduos sensíveis ao látex</u></p>
--	--	--

		<p>A tampa removível da caneta Cosentyx® SensoReady™ contém látex de borracha natural que pode causar uma reação alérgica em indivíduos sensíveis ao látex. O uso seguro da caneta preenchida de Cosentyx® SensoReady™ em indivíduos sensíveis ao látex não foi estudado.</p> <p><u>Vacinações</u></p> <p>Vacinas de vírus vivos não devem ser administradas concomitantemente ao Cosentyx® (vide “Interações medicamentosas”). Os pacientes tratados com Cosentyx® podem receber concomitantemente vacinas inativadas ou não vivas. Em um estudo, após a administração de vacinas meningocócicas e de influenza inativada, voluntários saudáveis tratados com 150 mg de secuquinumabe e tratados com placebo apresentaram uma resposta imunológica adequada em uma proporção semelhante, correspondendo a um aumento mínimo de 4 vezes nos títulos de anticorpos contra vacinas meningocócicas e de influenza. Os dados sugerem que Cosentyx® não compromete a resposta imunológica humoral a vacinas meningocócicas ou de influenza.</p> <p>Antes de iniciar o tratamento com Cosentyx é recomendado que pacientes pediátricos recebam todas as imunizações apropriadas para sua idade, de acordo com os guias de imunização vigentes.</p> <p><u>Imunogenicidade</u></p> <p>Como com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de imunogenicidade. A imunogenicidade do Cosentyx® foi avaliada utilizando um imunoensaio de ligação baseado em eletroquimioluminescência. Menos de 1% dos indivíduos tratados com Cosentyx® desenvolveram anticorpos contra o secuquinumabe em até 52 semanas de tratamento. No entanto, este ensaio tem limitações na detecção de anticorpos anti-secuquinumabe na presença de secuquinumabe; portanto, a incidência do desenvolvimento de anticorpos pode não ter sido determinada com segurança. Dos indivíduos que desenvolveram anticorpos antidrogas, aproximadamente metade tinha anticorpos classificados como neutralizantes. Anticorpos neutralizantes não foram</p>
--	--	--

		<p>associados à perda de eficácia. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia do ensaio, manipulação da amostra, tempo de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos contra Cosentyx® com a incidência de anticorpos contra outros medicamentos pode não ser apropriada.</p> <p><u>Gravidez</u></p> <p>Não há dados adequados sobre o uso do Cosentyx® em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embriofetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Uma vez que estudos de reprodução em animais nem sempre são indicativos da resposta em humanos, Cosentyx® apenas deve ser usado durante a gravidez se os benefícios evidentemente superarem os riscos potenciais. Cosentyx® enquadra-se na categoria B de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.</p> <p><u>Lactação</u></p> <p>Não se sabe se o secukinumab é excretado no leite humano. Considerando que as imunoglobulinas são excretadas no leite humano, deve-se ter cautela ao administrar Cosentyx® em mulheres que estejam amamentando.</p> <p><u>Infertilidade</u></p> <p>Não existem recomendações especiais para mulheres com potencial para engravidar. O efeito do Cosentyx® sobre a fertilidade em humanos não foi avaliado. Não foram observados efeitos indesejáveis de anticorpos anti-IL-17A murino em estudos de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em camundongos. A alta dose usada no estudo foi superior à dose máxima eficaz em termos de supressão e atividade de IL-17A.</p>
--	--	---

		<p><u>Tuberculose</u></p> <p>Medicamentos imunomoduladores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunomodulação devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.</p> <p>(Bula Anvisa – Cosentyx® (secuquinumabe): Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (www.gov.br))</p>
14	Eventos adversos	<p><u>Resumo do perfil de segurança</u></p> <p>As reações adversas ao medicamento provenientes de estudos clínicos muito comuns ($\geq 1/10$) foram as infecções respiratórias do trato respiratório superior, e as comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) foram herpes oral, cefaleia, rinoreia, diarreia, dermatite e fadiga.</p> <p>(Bula Anvisa – Cosentyx® (secuquinumabe): Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (www.gov.br))</p>

Comentários gerais sobre a ficha técnica	
Não há comentários adicionais.	

7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi realizada a partir de elementos do roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas ¹ ou de parecer técnico-científico (PTC) ².

O PROPONENTE apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

(x) Revisão sistemática.

() Parecer técnico-científico (PTC).

() Outra síntese de evidência. Qual? _____.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Não há comentários adicionais.

7.1. Pergunta estruturada

Secuquinumabe é eficaz e seguro para adultos com hidradenite supurativa moderada a grave que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos, quando comparado ao adalimumabe ou nenhuma terapia específica?

Quadro 5. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Componente	PROponente	PARECERISTAS
População	Pacientes adultos com hidradenite supurativa moderada a grave que falharam, apresentaram intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos	Adultos com hidradenite supurativa moderada a grave que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos
Intervenção (tecnologia)	Secuquinumabe	Idem
Comparador	Adalimumabe	Placebo, nenhum tratamento, ou tecnologia disponível na ANS (adalimumabe).

Desfechos (outcomes)	<p>Eficácia: resposta clínica, duração da resposta, dor, gravidade da doença, qualidade de vida.</p> <p>Segurança: eventos adversos e eventos adversos sérios.</p>	<p><i>Primários</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Resposta clínica - Gravidade da doença - Eventos adversos graves <p><i>Secundários</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Exacerbação da doença - Qualquer evento adverso - Dor - Qualidade de vida
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado e revisões sistemáticas (com comparação direta ou indireta).	Ensaio clínico randomizado (ECRs); na ausência seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizado e estudos de braço único (experimentais).

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO
Não há comentários adicionais.

7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, os PARECERISTAS adotaram os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 5**.

Quadro 6. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Critérios	PROponente	PARECERISTAS
Inclusão (PICOS)	Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliando a eficácia e/ou segurança de secuquimumabe em comparação a placebo para HS, publicados no formato de texto completo ou resumo de congresso em qualquer idioma.	<p>P (população): adultos com hidradenite supurativa moderada a grave que falharam, apresentaram intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos.</p> <p>I (intervenção): secuquimumabe</p> <p>C (comparadores): placebo, nenhum tratamento, ou tecnologia disponível na saúde suplementar (adalimumabe)</p>

	<p>Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação. Revisões sistemáticas e estudos de análise dos ECRs foram elegíveis e não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação e ao formato de texto (texto completo ou resumos de congresso).</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000194_PTC - Revisão Sistemática – página 58]</p>	<p>O (desfechos):</p> <p><u>Primários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Resposta clínica - Gravidade da doença - Eventos adversos graves <p><u>Secundários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualquer evento adverso - Dor - Qualidade de vida <p>S (desenhos de estudos): ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizado e estudos de braço único (experimentais).</p>
Exclusão (PICOS)	Não especificado.	Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).
Outros critérios	Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma, formato ou a data de publicação.	Idem

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
Não há comentários adicionais.

7.3. Busca por evidências

Quadro 7. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE (via Pubmed)	<p>PROponente</p> <p>#1 "Hidradenitis Suppurativa"[Mesh] OR "Hidradenitis Suppurativa" OR "Suppurative Hidradenitis" OR "Hidradenitis,</p>	<p>75</p> <p>[10/08/2023]</p>

	<p>Suppurative" OR "Suppurative Hidradenitides" OR "Acne Inversa" OR "Acne Inversas" OR "Inversa, Acne" OR "Inversas, Acne" OR "Hidradenitides, Suppurative" OR "Hidradenitis"</p> <p>#2 "secukinumab" [Supplementary Concept] OR "secukinumab" OR Cosentyx OR "AIN 457" OR "AIN457" OR "AIN-457"</p> <p>#3 "Adalimumab"[Mesh] OR "adalimumab" OR Humira OR "Adalimumab-adbm" OR Amjevita OR "Adalimumab-atto" OR Cyltezo OR "D2E7 Antibody" OR "Antibody, D2E7"</p> <p>#4 "adalimumab biosimilar HS016" [Supplementary Concept] OR "adalimumab biosimilar HS016" OR "adalimumab biosimilar"</p> <p>#5 #2 OR #3 OR #4</p> <p>#6 randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]</p> <p>#7 (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]</p> <p>#8 "Matching-adjusted indirect comparison" OR "multiple comparison" OR "indirect comparison" OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Meta-Analyses, Network" OR "Meta-Analysis, Network" OR "Network Meta Analysis" OR "Network Meta-Analyses" OR "Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis" OR "Multiple Treatment Comparison Meta Analysis" OR "Mixed Treatment Meta-Analysis" OR "Meta-Analysis, Mixed Treatment" OR "Mixed Treatment Meta Analysis" OR "Mixed Treatment Meta-Analyses"</p> <p>#9 #6 OR #7 OR #8</p> <p>#10 #1 AND #5 AND #9</p>	
	<p>PARECERISTAS</p> <p>#1 "Hidradenitis Suppurativa"[Mesh] OR "Hidradenitis Suppurativa" OR "Hidradenitides Suppurativa" OR "Suppurative Hidradenitis" OR "Suppurative Hidradenitides" OR "Acne Inversa" OR "Acne Inversas"</p>	<p>535 [18/06/2024]</p>

	<p>#2 "Hidradenitis suppurativa, familial" [Supplementary Concept] OR "familial hidradenitis suppurativa" OR "familial acne inversa" OR "familial acne inversas"</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 "secukinumab" [Supplementary Concept] OR "secukinumab" OR "AIN 457" OR "AIN-457" OR "AIN457" OR "AIN457A" OR "ain 457a" OR "Cosentyx" OR "Interleukin-17A Inhibitor" OR "bat 2306" OR "bat2306" OR "cmab 015" OR "cmab015" OR "kb 03303a" OR "kb03303a" OR "nvp ain 457" OR "nvp ain457" OR "nvpain457" OR "scapho" OR "ts 1808" OR "ts1808" OR "anti-interleukin-17A monoclonal antibody" OR "Interleukin-17A Inhibitor"</p> <p>#5 "Adalimumab"[Mesh] OR "Adalimumab" OR "Humira" OR "Amjevita" OR "Cyltezo" OR "D2E7 Antibody" OR "Adalimumab-atto" OR "Adalimumab-adbm" OR "Hyrimoz" OR "Simlandi" OR "Yusimry" OR "adalimumab-adaz" OR "adalimumab adaz" OR "adalimumab-adbm" OR "adalimumab adbm" OR "adalimumab-afzb" OR "adalimumab afzb" OR "adalimumab-atto" OR "adalimumab atto" OR "adalimumab-bwwd" OR "adalimumab bwwd" OR "adalimumab-fkjp" OR "adalimumab fkjp"</p> <p>#6 "adalimumab biosimilar HS016" [Supplementary Concept] OR "adalimumab biosimilar HS016"</p> <p>#7 #4 OR #5 OR #6</p> <p>#8 #3 AND #7</p>	
Embase	<p>PROPONENTE</p> <p>#1 suppurative hidradenitis'/exp OR 'acne inversa'/exp OR 'apocrinitis'/exp OR 'hidradenitis suppurativa'/exp OR 'suppurativa, hidradenitis'/exp</p> <p>#2 ain 457'/exp OR 'ain 457' OR 'ain457'/exp OR 'ain457' OR 'bat 2306'/exp OR 'bat 2306' OR 'bat2306'/exp OR 'bat2306' OR 'cosentyx'/exp OR 'cosentyx' OR 'kb 03303a'/exp OR 'kb 03303a' OR 'kb03303a'/exp OR 'kb03303a' OR 'scapho'/exp OR 'scapho' OR 'ts 1808'/exp OR 'ts 1808' OR 'ts1808'/exp OR 'ts1808' OR 'secukinumab'/exp OR 'secukinumab'</p> <p>#3 'abp 501'/exp OR 'abp 501' OR 'abp501'/exp OR 'abp501' OR 'abrilada'/exp OR 'abrilada' OR 'abt d2e7'/exp OR 'abt d2e7' OR 'abtd2e7'/exp OR 'abtd2e7' OR 'adalimumab aacf'/exp OR 'adalimumab aacf' OR 'adalimumab adaz'/exp OR 'adalimumab adaz' OR 'adalimumab adbm'/exp OR 'adalimumab adbm' OR 'adalimumab afzb'/exp OR 'adalimumab afzb' OR 'adalimumab aqvh'/exp OR 'adalimumab aqvh' OR 'adalimumab atto'/exp OR 'adalimumab atto' OR 'adalimumab beta'/exp OR 'adalimumab beta' OR 'adalimumab bwwd'/exp OR 'adalimumab bwwd' OR</p>	<p>247</p> <p>[10/08/2023]</p>

	<p>'adalimumab fkjp'/exp OR 'adalimumab fkjp' OR 'adalimumab-aacf'/exp OR 'adalimumab-aacf' OR 'adalimumab-adaz'/exp OR 'adalimumab-adaz' OR 'adalimumab[1]adbm'/exp OR 'adalimumab-adbm' OR 'adalimumab-afzb'/exp OR 'adalimumab-afzb' OR 'adalimumab-aqvh'/exp OR 'adalimumab[1]aqvh' OR 'adalimumab-atto'/exp OR 'adalimumab-atto' OR 'adalimumab-bwwd'/exp OR 'adalimumab-bwwd' OR 'adalimumab[1]fkjp'/exp OR 'adalimumab-fkjp' OR 'adaly'/exp OR 'adaly' OR 'amgevita'/exp OR 'amgevita' OR 'amjevita'/exp OR 'amjevita' OR 'amsparity'/exp OR 'amsparity' OR 'avt 02'/exp OR 'avt 02' OR 'avt02'/exp OR 'avt02' OR 'bat 1406'/exp OR 'bat 1406' OR 'bat1406'/exp OR 'bat1406' OR 'bax 2923'/exp OR 'bax 2923' OR 'bax 923'/exp OR 'bax 923' OR 'bax2923'/exp OR 'bax2923' OR 'bax923'/exp OR 'bax923' OR 'bcd 057'/exp OR 'bcd 057' OR 'bcd057'/exp OR 'bcd057' OR 'bi 695501'/exp OR 'bi 695501' OR 'bi695501'/exp OR 'bi695501' OR 'bmo 2'/exp OR 'bmo 2' OR 'bmo2'/exp OR 'bmo2' OR 'bxt 2922'/exp OR 'bxt 2922' OR 'bxt2922'/exp OR 'bxt2922' OR 'chs 1420'/exp OR 'chs 1420' OR 'chs1420'/exp OR 'chs1420' OR 'cinnora'/exp OR 'cinnora' OR 'ct p17'/exp OR 'ct p17' OR 'ctp17'/exp OR 'ctp17' OR 'cyltezo'/exp OR 'cyltezo' OR 'da 3113'/exp OR 'da 3113' OR 'da3113'/exp OR 'da3113' OR 'dmb 3113'/exp OR 'dmb 3113' OR 'dmb3113'/exp OR 'dmb3113' OR 'exemptia'/exp OR 'exemptia' OR 'fkb 327'/exp OR 'fkb 327' OR 'fkb327'/exp OR 'fkb327' OR 'fyzoclad'/exp OR 'fyzoclad' OR 'gp 2017'/exp OR 'gp 2017' OR 'gp2017'/exp OR 'gp2017' OR 'hadlima'/exp OR 'hadlima' OR 'halimatoz'/exp OR 'halimatoz' OR 'hefiya'/exp OR 'hefiya' OR 'hlx 03'/exp OR 'hlx 03' OR 'hlx03'/exp OR 'hlx03' OR 'hs 016'/exp OR 'hs 016' OR 'hs016'/exp OR 'hs016' OR 'hukyndra'/exp OR 'hukyndra' OR 'hulio'/exp OR 'hulio' OR 'humira'/exp OR 'humira' OR 'hyrimoz'/exp OR 'hyrimoz' OR 'ibi 303'/exp OR 'ibi 303' OR 'ibi303'/exp OR 'ibi303' OR 'idacio'/exp OR 'idacio' OR 'imraldi'/exp OR 'imraldi' OR 'jy 026'/exp OR 'jy 026' OR 'jy026'/exp OR 'jy026' OR 'kromeya'/exp OR 'kromeya' OR 'libmyris'/exp OR 'libmyris' OR 'lu 200134'/exp OR 'lu 200134' OR 'lu200134'/exp OR 'lu200134' OR 'm 923'/exp OR 'm 923' OR 'm923'/exp OR 'm923' OR 'mabura'/exp OR 'mabura' OR 'monoclonal antibody d2e7'/exp OR 'monoclonal antibody d2e7' OR 'msb 11022'/exp OR 'msb 11022' OR 'msb11022'/exp OR 'msb11022' OR 'myl 1401a'/exp OR 'myl 1401a' OR 'myl1401a'/exp OR 'myl1401a' OR 'ons 3010'/exp OR 'ons 3010' OR 'ons3010'/exp OR 'ons3010' OR 'pbp 1502'/exp OR 'pbp 1502' OR 'pbp1502'/exp OR 'pbp1502' OR 'pf 06410293'/exp OR 'pf 06410293' OR 'pf 6410293'/exp OR 'pf 6410293' OR 'pf06410293'/exp OR 'pf06410293' OR 'p6410293'/exp OR 'p6410293' OR 'qletli'/exp OR 'qletli' OR</p>	
--	--	--

	<p>'raheara'/exp OR 'raheara' OR 'sb 5'/exp OR 'sb 5' OR 'sb5'/exp OR 'sb5' OR 'solymbic'/exp OR 'solymbic' OR 'sulinno'/exp OR 'sulinno' OR 'trudexa'/exp OR 'trudexa' OR 'tur 01'/exp OR 'tur 01' OR 'tur01'/exp OR 'tur01' OR 'yuflyma'/exp OR 'yuflyma' OR 'yusimry'/exp OR 'yusimry' OR 'zrc 3197'/exp OR 'zrc 3197' OR 'zrc3197'/exp OR 'zrc3197' OR 'adalimumab'/exp OR 'adalimumab'</p> <p>#4 #2 OR #3</p> <p>#5 randomized controlled trial':it OR randomized:ti,ab OR placebo:ti,ab</p> <p>#6 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'systematic reviews' OR 'systematic reviews as topic' OR 'network meta-analysis'/exp OR 'network meta-analyses' OR 'network meta-analysis' OR 'network metaanalyses' OR 'network metaanalysis' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)' OR 'meta-analysis as topic' OR 'metaanalyses' OR 'mixed treatment comparison'</p> <p>#7 matching adjusted indirect comparison'/exp OR 'matching adjusted indirect comparison' OR "multiple comparison" OR "indirect comparison"</p> <p>#8 #5 OR #6 OR #7</p> <p>#9 #1 AND #4 AND #8</p>	
	<p style="text-align: center;">PARECERISTAS</p> <p>#1 'suppurative hidradenitis'/exp OR 'Hidradenitis Suppurativa' OR 'Hidradenitides Suppurativa' OR 'Suppurative Hidradenitis' OR 'Suppurative Hidradenitides' OR 'Acne Inversa' OR 'Acne Inversas'</p> <p>#2 'familial hidradenitis suppurativa' OR 'familial acne inversa' OR 'familial acne inversas'</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 'secukinumab'/exp OR 'secukinumab' OR 'AIN 457' OR 'AIN-457' OR 'AIN457' OR 'AIN457A' OR 'ain 457a' OR 'Cosentyx' OR 'Interleukin-17A Inhibitor' OR 'bat 2306' OR 'bat2306' OR 'cmab 015' OR 'cmab015' OR 'kb 03303a' OR 'kb03303a' OR 'nvp ain 457' OR 'nvp ain457' OR 'nvpain457' OR 'scapho' OR 'ts 1808' OR 'ts1808' OR 'anti-interleukin-17A monoclonal antibody' OR 'Interleukin-17A Inhibitor'</p> <p>#5 'adalimumab'/exp OR 'Adalimumab' OR 'Humira' OR 'Amjevita' OR 'Cyltezo' OR 'D2E7 Antibody' OR 'Adalimumab-atto' OR 'Adalimumab-adbm' OR 'Hyrimoz' OR 'Simlandi' OR 'Yusimry' OR 'adalimumab-adaz' OR 'adalimumab adaz' OR</p>	<p style="text-align: center;">787 [18/06/2024]</p>

	'adalimumab-adbm' OR 'adalimumab adbm' OR 'adalimumab-afzb' OR 'adalimumab afzb' OR 'adalimumab-atto' OR 'adalimumab atto' OR 'adalimumab-bwwd' OR 'adalimumab bwwd' OR 'adalimumab-fkjp' OR 'adalimumab fkjp' #6 'adalimumab biosimilar HS016' #7 #4 OR #5 OR #6 #8 #3 AND #7 #9 #8 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
Cochrane Library	PROPONENTE	58 [10/08/2023]
	#1 MeSH descriptor: [Hidradenitis Suppurativa] explode all trees #2 "Inversa, Acne" OR "Hidradenitides, Suppurative" OR "Suppurative Hidradenitis; Inversas" OR "Acne" OR "Acne Inversas" OR "Suppurative Hidradenitides" OR "Hidradenitis, Suppurative" OR "Acne Inversa" #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees #5 adalimumab #6 "exemptia" OR "fyzoclad" OR "hadlima" OR "halimatoz" OR "hefiya" OR "hukyndra" OR "hulio" OR "humira" OR "hyrimoz" OR "idacio" OR "imraldi" OR "kromeya" OR "libmyris" OR "mabura" OR "qletli" OR "raheara" OR "solymbic" OR "sulinno" OR "trudexa" OR "yuflyma" OR "yusimry" OR "Cyltezo" #7 secukinumab #8 cosentyx #9 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 #10 #3 AND #9	
	PARECERISTAS	143 [18/06/2024]
	#1 MeSH descriptor: [Hidradenitis Suppurativa] explode all trees	

	<p>#2 "Hidradenitis Suppurativa" OR "Hidradenitides Suppurativa" OR "Suppurative Hidradenitis" OR "Suppurative Hidradenitides" OR "Acne Inversa" OR "Acne Inversas"</p> <p>#3 "familiar hidradenitis suppurativa" OR "familiar acne inversa" OR "familiar acne inversas"</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 "secukinumab" OR "AIN 457" OR "AIN-457" OR "AIN457" OR "AIN457A" OR "ain 457a" OR "Cosentyx" OR "Interleukin-17A Inhibitor" OR "bat 2306" OR "bat2306" OR "cmab 015" OR "cmab015" OR "kb 03303a" OR "kb03303a" OR "nvp ain 457" OR "nvp ain457" OR "nvpain457" OR "scapho" OR "ts 1808" OR "ts1808" OR "anti-interleukin-17A monoclonal antibody" OR "Interleukin-17A Inhibitor"</p> <p>#6 "Adalimumab" OR "Humira" OR "Amjevita" OR "Cyltezo" OR "D2E7 Antibody" OR "Adalimumab-atto" OR "Adalimumab-adbm" OR "Hyrimoz" OR "Simlandi" OR "Yusimry" OR "adalimumab-adaz" OR "adalimumab adaz" OR "adalimumab-adbm" OR "adalimumab adbm" OR "adalimumab-afzb" OR "adalimumab afzb" OR "adalimumab-atto" OR "adalimumab atto" OR "adalimumab-bwwd" OR "adalimumab bwwd" OR "adalimumab-fkjp" OR "adalimumab fkjp"</p> <p>#7 "adalimumab biosimilar HS016"</p> <p>#8 #5 OR #6 OR #7</p> <p>#9 #4 AND #8</p>	
BVS	PROPONENTE	
	Não realizada	-
	<p>Paraceristas</p> <p>#1 MH:"Hidradenite Supurativa" OR MH:"Hidradenitis Supurativa" OR MH:"Hidradenitis Suppurativa" OR MH:C01.150.252.819.420\$ OR MH:C01.800.720.420\$ OR MH:C01.830.499\$ OR MH:C17.800.838.765.420\$ OR MH:C17.800.946.315.320\$ OR "Hidradenite Supurativa" OR "Hidradenitis Supurativa" OR "Hidradenitis Suppurativa" OR "Acne Inversa" OR "Hidradenitis Suppurativa" OR "Hidradenitides Suppurativa" OR "Suppurative Hidradenitis" OR "Suppurative Hidradenitides" OR "Acne Inversa" OR "Acne</p>	<p>25 [18/06/2024]</p>

	<p>Inversas" OR "familiar hidradenitis suppurativa" OR "familiar acne inversa" OR "familiar acne inversas"</p> <p>#2 MH:"Adalimumab" OR "Adalimumab" OR "Adalimumabe" OR MH:D12.776.124.486.485.114.224.060.250\$ OR MH:D12.776.124.790.651.114.224.060.250\$ OR MH:D12.776.377.715.548.114.224.200.250\$ OR "Humira" OR "Adalimumab-adbm" OR "Amjevita" OR "Adalimumab-atto" OR "Cyltezo" OR OR "Hyrimoz" OR "Simlandi" OR "Yusimry"</p> <p>#3 "secukinumab" OR "Secuquinumabe" OR "Cosentyx" OR "Interleukin-17A Inhibitor" OR "anti-interleukin-17A monoclonal antibody"</p> <p>#4 #2 OR #3</p> <p>#5 #1 AND #4</p> <p>#6 #5 in LILACS</p>	
--	---	--

Quadro 8. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Fonte	PROponente	PARECERISTAS
Busca manual	<p>“Listas de referências de revisões sistemáticas de interesse, identificadas na busca na literatura, também foram revisadas.”</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000194_PTC - Revisão Sistemática – página 54].</p> <p>Total de referências não informado [Data não informada]</p>	<p>Busca manual</p> <p>0 referências</p> <p>[10/07/2024]</p>
ClinicalTrials.gov	<p>Secuquinumabe</p> <p>26 referências [Data não informada]</p>	<p>"Hidradenitis Suppurativa" OR (Hidradenitis suppurativa, familiar) OR (Acne Inversa) AND "secukinumab" OR "AIN 457" OR "AIN-457" OR "AIN457" OR "AIN457A" OR "ain 457a" OR "Cosentyx"</p> <p>7 referências [13/06/2024]</p>
WHO/ICTRP	Não realizada.	<p>"Hidradenitis Suppurativa" OR (Hidradenitis suppurativa, familiar) OR (Acne Inversa) AND "secukinumab" OR "AIN 457" OR "AIN-457" OR</p>

		"AIN457" OR "AIN457A" OR "ain 457a" OR "Cosentyx" 27 referências [13/06/2024]
Literatura cinzenta (DANS EASY Archive)	Não realizada.	"secukinumab" OR "Cosentyx" 21 referências [13/06/2024]
Anais de congresso	Não realizada.	Busca por resumos realizada nas bases de dados (Pubmed, LILACS, Cochrane Library e Embase).

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
Considerando a possibilidade de novos estudos sobre o tema e as inconsistências entre as estratégias de busca do PROPONENTE e dos PARECERISTAS, os PARECERISTAS refizeram o processo de seleção dos estudos a partir de novas estratégias de busca, considerando os termos e sinônimos referentes à intervenção e aos comparadores disponíveis no rol da ANS para a condução de revisão sistemática com metanálise em rede.

7.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 9. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Seleção de estudos			
Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
Plataforma	Rayyan	Adequado	Rayyan https://rayyan.ai/users/sign_in
Revisores envolvidos	Dois revisores independentes	Adequado	Dois revisores em duplicata.
Resolução divergências	Terceiro revisor	Adequado	Terceiro revisor
Extração de dados			
Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS

Organização dos dados	Formulário padronizado no Excel	Adequado	Formulário padronizado no Excel
Revisores envolvidos	Realizada por um revisor e conferida por segundo revisor	Inadequado	Dois revisores
Resolução divergências	Não informado	Inadequado	Terceiro revisor

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
Não há comentários adicionais.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

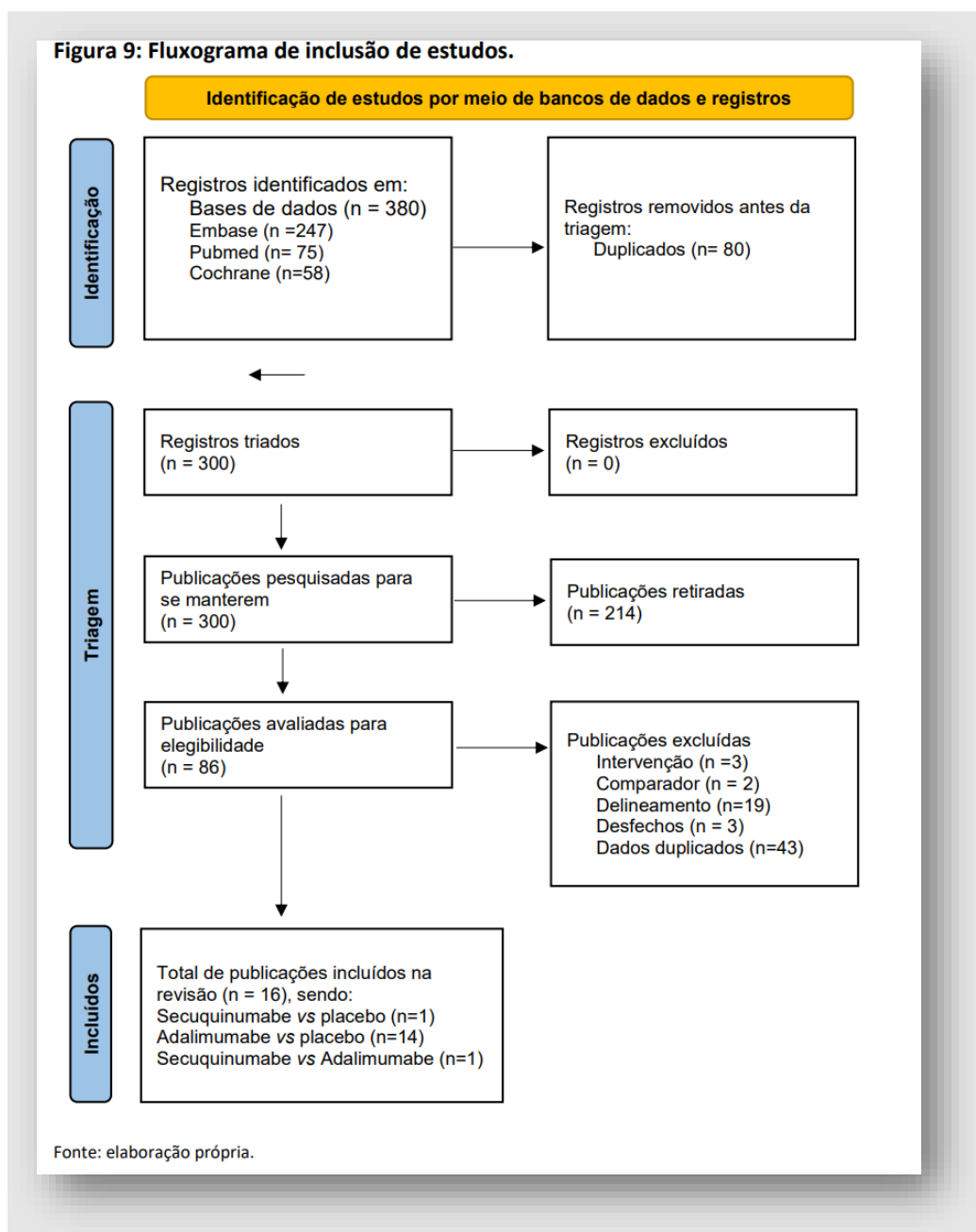
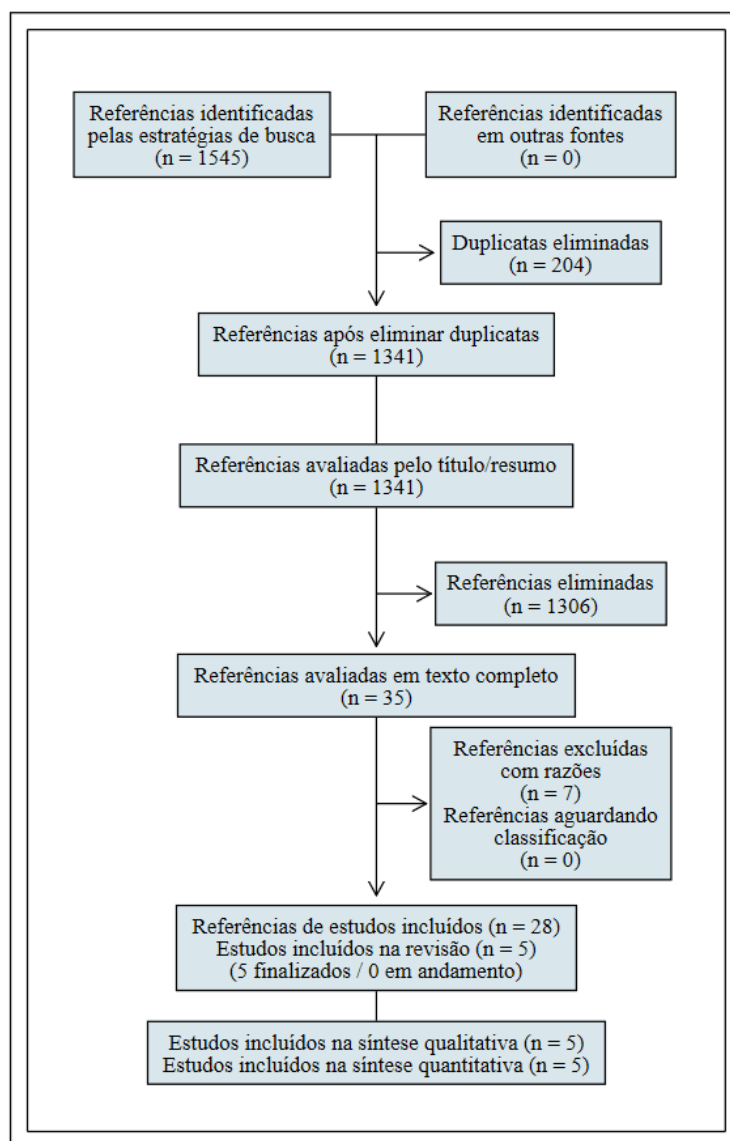


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

Não há comentários adicionais.

Quadro 10. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente	
O PROPONENTE relata a exclusão de 70 estudos após leitura em texto completo. A lista de estudos incluídos e as razões para exclusão estão apresentadas no Apêndice 1 do documento submetido [20242000194_PTC - Revisão Sistemática, páginas 142 a 146].	
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
Foram excluídas sete publicações, todas protocolos de estudos já identificados na revisão sistemática.	

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
A maioria dos estudos excluídos pelo PROPONENTE na segunda etapa da seleção forneceu informações no resumo que os classificariam como eliminados na análise por título e resumo (primeira etapa da seleção).

Quadro 11. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente	
Estudo	PICO
O PROPONENTE identificou 26 protocolos de ensaios clínicos, seis para secuquimumabe; contudo, todos os protocolos que atendem aos critérios de inclusão já foram identificados na revisão sistemática das bases de dados e estão descritos neste relatório NCT03713619, NCT03713632, NCT00918255, NCT01468207 e NCT01468233. [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000194_PTC - Revisão Sistemática – página 59].	
PARECERISTAS	
Estudo	PICO
Não foram encontrados estudos em andamento sobre secuquimumabe para hidradenite supurativa.	

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
Não há comentários adicionais.

7.5. Resultados

7.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE incluiu um artigo que relatou dois ensaios clínicos randomizados (ECR) idênticos SUNSHINE (NCT03713619) e SUNRISE (NCT03713632), comparando secuquimumabe *versus* placebo. Além disso, incluiu seis estudos diferentes: um estudo randomizado fase 2; um estudo incluindo dois ECRs fase 3 (PIONEER I e PIONEER II); e 4 revisões sistemáticas, comparando adalimumabe *versus* placebo.

Os PARECERISTAS identificaram os mesmos ECR (SUNSHINE e SUNRISE), publicados em 7 referências⁶, comparando secuquimumabe *versus* placebo. Diante da ausência de ECR de comparação direta (*head-to-head*) entre secuquimumabe e adalimumabe (disponível na saúde suplementar), os PARECERISTAS incluíram os mesmos ECRs (NCT00918255, PIONEER I e PIONEER II)^{7,8} comparando adalimumabe *versus* placebo, publicados em 20 referências, considerando a realização de metanálise em rede. Ressalta-se que os PARECERISTAS não tiveram acesso a uma publicação do estudo NCT00918255, de Gottlieb et al.2016, citado pelo PROPONENTE. No entanto, essa publicação incluiu apenas um subgrupo de mulheres e não apresentou dados de toda a população do estudo.

O PROPONENTE apresentou as características dos estudos incluídos nas páginas 68 a 118 do documento 20242000194_PTC - Revisão Sistemática.

Quadro 12. Características dos estudos incluídos pelo PROPONENTE.

[Quadros apresentados no documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000194_PTC - Revisão Sistemática, página 61 e 62, 90 e 117]

Tabela 9: Principais características dos estudos incluídos para comparação de secuquinumabe e placebo do estudo SUNSHINE e SUNRISE.

SUNSHINE		SUNRISE
Desenho e população		
Desenho do estudo	ECR de Fase 3, duplo cego, controlado por placebo	ECR de Fase 3, duplo cego, controlado por placebo
Locais	111 centros da América do Norte, América do Sul, Europa, Ásia e Oceania	108 centros da América do Norte, América do Sul, Europa, Ásia, Oceania e África
Data de inclusão dos pacientes	FPFV: 15 de fevereiro de 2019 LPLV: 19 de julho de 2022	FPFV: 21 de janeiro de 2019 LPLV: 26 de julho de 2022
Número de pacientes randomizados	N = 541 Grupo secuquinumabe Q2W n = 181 Grupo secuquinumabe Q4W n = 180 Grupo Placebo: n = 180	N = 543 Grupo secuquinumabe Q2W n = 180 Grupo secuquinumabe Q4W n = 180 Grupo Placebo: n = 183
Medicamentos		
Intervenção	Secuquinumabe, administração subcutânea, dose inicial de 300 mg por cinco semanas, seguido de 300 mg a cada quatro ou duas semanas	
Comparador	Placebo	
Duração do estudo		
Fase de screening	Até quatro semanas	Até quatro semanas
Fase de tratamento	16 semanas (Período 1) 36 semanas (Período 2)	16 semanas (Período 1) 36 semanas (Período 2)
Fase de acompanhamento	Acompanhamento de oito semanas pós-tratamento ou entrada na extensão de quatro anos	Acompanhamento de oito semanas pós-tratamento ou entrada na extensão de quatro anos
Desfechos		
Desfechos primários	HISCR50 na semana 16	HISCR50 na semana 16
Desfechos secundários e exploratórios	<u>Secundários (na semana 16):</u> <ul style="list-style-type: none">Contagem de nódulos inflamatóriosExacerbaçõesDor na pele (NRS30) <u>Exploratórios</u> <ul style="list-style-type: none">Resposta clínica definida por HISCR, contagem de nódulos, exacerbações, NRS30 na semana 52mHSS na semana 16DLQI na semana 16EQ-5D-3L na semana 16	<u>Secundários (na semana 16):</u> <ul style="list-style-type: none">Contagem de nódulos inflamatóriosExacerbaçõesDor na pele (NRS30) <u>Exploratórios</u> <ul style="list-style-type: none">Resposta clínica definida por HISCR, contagem de nódulos, exacerbações, NRS30 na semana 52mHSS na semana 16DLQI na semana 16EQ-5D-3L na semana 16
	<ul style="list-style-type: none">PGI-s na semana 16PGI-c na semana 16Segurança	<ul style="list-style-type: none">PGI-s na semana 16PGI-c na semana 16Segurança
Publicações	Kimball et al., 2023 ⁹⁸ NCT03713632	Kimball et al., 2023 ⁹⁸ NCT03713619

ECR: ensaio clínico randomizado; DLQI: *Dermatology Life Quality Index score*; EQ-5D-3L: *EuroQol 5-Dimensions 3-Levels questionnaire*; FPFV: primeira visita do primeiro paciente (*First patient first visit*); HS: hidradenite suprativa; HISCR: *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*; LPLV: última visita do último paciente (*last patient last visit*); mHSS: *Modified Hidradenitis Suppurative Score*; NRS: *Numeric Rating Scale*; PGI-c: impressão global de mudança do paciente (*Patient Global Impression of change*); PGI-s: impressão global de gravidade do paciente (*Patient Global Impression of severity*); Q2W: a cada 2 semanas; Q4W: a cada 4 semanas.
Fonte: elaboração própria.

Tabela 15: Principais características dos estudos incluídos.

Estudo	Desenho	População	N participantes ^b	Duração do estudo (semanas)			Estágio Hurley II, n (%)	Estágio Hurley III, n (%)	Número total de lesões
				Período 1	Período 2	Total seguimento			
PIONEER I ⁸⁷	ECR	Pacientes 18 anos ou mais com HS moderada a grave ^a por pelo menos 1 ano	ADA: 153 PBO: 154	12	24	36	ADA: 80 (52,3) ^e PBO: 81 (52,6) ^e	ADA: 73 (47,7) ^e PBO: 73 (47,4)	ADA: 14,3 ±11,9 PBO: 14,4 ±14,8
PIONEER II ⁸⁷	ECR	Pacientes 18 anos ou mais com HS moderada a grave ^a por pelo menos 1 ano	ADA: 163 PBO: 163	12	24	36	ADA: 86 (52,8) ^e PBO: 89 (54,6) ^e	ADA: 77 (47,2) PBO: 74 (45,4) ^e	ADA: 10,7 ±8,1 PBO: 11,9 ±11
NCT00918255 ¹¹⁷	ECR fase II	Pacientes 18 anos ou mais com HS moderada a grave ^c e que não respondiam ou eram intolerantes aos antibióticos orais.	ADA: 51 PBO: 51	16	36 ^d	52 ^d	ADA: 36 (70,6) ^f PBO: 36 (70,6) ^f	ADA: 15 (29,4) PBO: 15 (29,4)	NR

ADA: adalimumabe; ECR: ensaio clínico randomizado; HS: hidradenite supurativa; HS-PGA: Escala de avaliação global do médico de hidradenite supurativa; PBO: placebo

^acontagem total de abscessos e nódulos inflamatórios, ≥3. ^breportado na tabela apenas os participantes da posologia ADA semanal pois é a posologia atualmente aprovada para uso no Brasil pela ANVISA. ^cHS-PGA escore moderado ou grave ^dPeríodo open-label e com posologia EOW. ^ePeríodo 1 = 12 semanas. ^fHurley I ou II. ^gabscessos ou nódulos inflamatórios.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 20: Resumo das revisões sistemáticas identificadas, incluindo principais resultados relacionados a adalimumabe e placebo.

Autor, ano	Características	Principais resultados
Gupta et al., 2022 ¹²¹	Delineamento: Revisão sistemática com metanálise de comparações indiretas (método bayesiano) População: Pacientes com HS Intervenções avaliadas: ADA, clindamicina, tetraciclina, infliximabe, anakinra, toxina botulínica, bimequimabe, bimequimabe e placebo Número de estudos incluídos: n = 10 estudos	Em comparação a placebo, ADA Q1W (40 mg e/ou 80 mg): <ul style="list-style-type: none"> • Apresentou diferenças significativas na taxa resposta clínica (OR: 3.3 [IC 95% 1,09 a 11,29]; p< 0,05) • Não apresentou diferenças significativas nos desfechos de dor (OR: -9,011 [IC 95% -43,11 a 24,91] e qualidade de vida em estágio moderado (Hurley II/III) (OR: -2,8 [IC 95% -22,92 a 9,12])
Ingram et al., 2015 ¹²³	Delineamento: Metanálise com metanálise de pares População: Pacientes com HS Intervenções avaliadas: ADA, infliximabe, etanercepte, clindamicina tópica, tetraciclina oral, etinilestradiol e acetato de ciproterona, esponja de gentamicina, luz intensa pulsada, Nd:YAG laser, gel azul de metileno niossomal, lisado de estafago e placebo Número de estudos incluídos: n = 26 estudos (análise qualitativa); n = 2 estudos (análise quantitativa)	Em comparação a placebo, ADA Q1W (40 mg e/ou 80mg): <ul style="list-style-type: none"> • Apresentou diferenças significativas na taxa de resposta clínica (MD -4 [IC 95% -6,49 a -1,51], mudança no escore DLQI (DM -4,1 [IC 95% -6,59;-1,61], melhora na dor (RR: 1,77 [IC 95% 1,02 a 3,07]. • Não apresentou diferenças significativas na proporção de pacientes com eventos adversos sérios, descontinuação do tratamento ou infecções durante tratamento.
Tchero et al., 2019 ¹⁴⁰	Delineamento: Metanálise com metanálise de pares População: Pacientes com HS Intervenções avaliadas: ADA, reconstrução por plastia de retalho, terapia a laser, tetraciclina, excisão total, cicatrização por segunda intenção, infliximabe, clindamicina, excisão/curetagem de lesões individuais, fechamento primário/enxerto de pele, gluconato de zinco/resorcinol, acitretina/etretinato, derofing (usually referred to as "derofing" in portuguese as well), luz pulsada intensa, corticosteroides, colchicina, toxina botulínica, isotretinoína, dapsona, ciclosporina, hormônios e placebo Número de estudos incluídos: n = 13 estudos (análise qualitativa); n = 3 estudos (análise quantitativa)	Em comparação ao placebo, ADA Q1W (40 mg) : <ul style="list-style-type: none"> • Foi superior em termos de diminuição do escore de Sartorius (diferença média padronizada = -0,32, IC -0,46, -0,18, p < 0,0001). • Foi superior em termos de redução ≥30% no escore de dor (taxa de risco = 1,42, IC 95% 1,07 a 1,9, p= 0,02). • Foi superior em termos de DLQI (diferença média padronizada = -0,63, IC 95% -1,03 a -0,23, p= 0,002) • Não demonstrou diferença significativa na incidência de eventos adversos graves (taxa de risco = 0,9, IC 95% 0,37, 2,18, p= 0,81) e nem na incidência de infecção (taxa de risco = 0,84, IC 95% 0,67 a 1,06, p= 0,14).
Tsentemiedu et al., 2022 ¹⁴²	Delineamento: Revisão sistemática com metanálise de pares População: Pacientes com HS Intervenções avaliadas: ADA e placebo Número de estudos incluídos: n = 4 estudos (548 pacientes)	Em comparação ao placebo, ADA Q1W (40 mg): <ul style="list-style-type: none"> • Trouxe redução significativa de 0,418 no escore médio de dor no seu pior nível, com IC de 95% [-0,588, -0,248]

ADA: Adalimumabe; DLQI: Qualidade de Vida em Dermatologia (*Dermatology Life Quality Index score*); HS: hidradenite supurativa; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; DM: diferença média; OR: razão de chances; RR: risco relativo; Q1W: semanalmente; YAG: neodymium-doped yttrium aluminium garnet.

Fonte: elaboração própria.

Quadro 13. Características dos ensaios clínicos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financiamento
Kimball 2023 [estudo SUNSHINE] ⁶	40 países 111 centros	Ensaio clínico randomizado, fase IIIb	Adultos ≥ 18 anos com HS moderada a grave (definida como um total de ≥5 lesões afetando ≥2 áreas anatômicas distintas) por pelo menos 1 ano. Pacientes previamente tratado com inibidores de TNFα ou antibióticos selecionados. (n = 541) Tempo de acompanhamento de 16 semanas (período 1, curto prazo), 52 semanas (período 2, longo prazo) e 60 semanas (acompanhamento)	Secuquinumabe 300mg a cada 2 semanas, administração subcutânea (n=181) Secuquinumabe 300mg a cada 4 semanas, administração subcutânea (n=180)	Placebo (n=180)	Resposta clínica (HiSCR50) Nº abscessos ou nódulos inflamatórios Exacerbações Dor na pele (NRS30) Qualidade de vida (DLQI e EQ-5D VAS) Eventos adversos	Novartis
Kimball 2023 [estudo SUNRISE] ⁶	40 países 108 centros	Ensaio clínico randomizado, fase IIIb	Adultos ≥ 18 anos com HS moderada a grave (definida como um total de ≥5 lesões afetando ≥2 áreas anatômicas distintas) por pelo menos 1 ano. Pacientes previamente tratados com inibidores de TNFα ou antibióticos selecionados. (n = 543)	Secuquinumabe 300mg a cada 2 semanas, administração subcutânea (n=180) Secuquinumabe 300mg a cada 4 semanas, administração subcutânea	Placebo (n=183)	Resposta clínica (HiSCR50) Nº abscessos ou nódulos inflamatórios Exacerbações Dor na pele (NRS30)	Novartis

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financiamento
			Tempo de acompanhamento de 16 semanas (período 1, curto prazo), 52 semanas (período 2, longo prazo) e 60 semanas (acompanhamento)	(n=180)		Qualidade de vida (DLQI e EQ-5D VAS) Eventos adversos	
Kimball 2012 [estudo NCT00918255] ⁸	USA, Dinamarca, Holanda e Alemanha 26 centros	Ensaio clínico randomizado, fase II	Adultos ≥ 18 anos com HS moderada a grave (HS-PGA maior que moderada afetando ≥2 áreas anatômicas distintas) Pacientes não responsivos ou intolerantes a antibióticos selecionados. Pacientes previamente tratados com inibidores de TNFα foram excluídos. (n = 154) Tempo de acompanhamento de 16 semanas (período 1) e 36 semanas (período 2, aberto)	Adalimumabe 40kg/semanal administração subcutânea (n=51) Adalimumabe 40kg a cada 2 semanas, administração subcutânea (n=52)	Placebo (n=51)	Resposta clínica (HS-PGA) Dor na pele (VAS) Melhora em abscessos, fístulas ou nódulos inflamatórios Gravidade da doença (<i>modified Sartorius score</i>) Qualidade de vida (DLQI) Produtividade no trabalho Eventos adversos	Abbott Laboratories

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financiamento
Kimball 2016 [estudo PIONEER I] ⁷	14 países	Ensaio clínico randomizado, fase III	Adultos ≥ 18 anos com HS moderada a grave (≥3 abscessos ou nódulos) ou resposta inadequada. Pacientes não responsivos a antibióticos. Pacientes previamente tratados com inibidores de TNFα foram excluídos. (n = 307) Tempo de acompanhamento de 12 semanas (período 1) e 36 semanas (período 2)	Adalimumabe 40mg/sem administração subcutânea (n=153)	Placebo (n=154)	Resposta clínica (HiSCR50) Melhora em abscessos, fístulas ou nódulos inflamatórios Dor na pele (NRS30) Gravidade da doença (<i>modified Sartorius score</i>) Qualidade de vida (DLQI) Eventos adversos	AbbVie
Kimball 2016 [estudo PIONEER II] ⁷	14 países	Ensaio clínico randomizado, fase III	Adultos ≥ 18 anos com HS moderada a grave (≥3 abscessos ou nódulos) ou resposta inadequada. Pacientes não responsivos a antibióticos. Pacientes previamente tratados com inibidores de TNFα foram excluídos. (n = 326)	Adalimumabe 40mg/sem administração subcutânea (n=163)	Placebo (n=163)	Resposta clínica (HiSCR50) Melhora em abscessos, fístulas ou nódulos inflamatórios Dor na pele (NRS30)	AbbVie

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financiamento
			Tempo de acompanhamento de 12 semanas (período 1) e 36 semanas (período 2)			Gravidade da doença (<i>modified Sartorius score</i>) Qualidade de vida (DLQI) Eventos adversos	

HiSCR: Hidradenitis Suppurativa clinical response, NRS30: Numerical Rating Scale score of 30, DLQI: Dermatology Life Quality Index, EQ-5D: Euro Quality of Life five dimensions VAS: Visual analogue scale, PGA: Physician's Global Assessment, Modified Sartorius score: 4 pontos indicam a doença menos grave e pontuações maiores [sem limite superior] indicam doença cada vez mais grave.

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

- Nos estudos SUNSHINE e SUNRISE, o período de tratamento controlado por placebo foi de 16 semanas, seguido por um período de tratamento de até a semana 52, onde os pacientes dos grupos placebo foram redistribuídos para receber secuquimumabe. Os estudos tiveram ainda um período de acompanhamento até a semana 60, sem tratamento.
- Nos estudos PIONEER I e II, o período de tratamento controlado por placebo foi de 12 semanas, seguido por um período de 24 semanas, onde pacientes anteriormente tratados com placebo passaram a receber adalimumabe semanalmente no PIONEER I e foram mantidos em placebo no PIONEER II.
- Uma vez que após as semanas 12 (para adalimumabe) e 16 (para secuquimumabe) não houve comparação com o placebo, o PROPONENTE relata que utilizou apenas os dados referentes a este período para análise, considerando a posologia semanal conforme a bula. Os PARECERISTAS seguiram a mesma premissa.
- O estudo NCT00918255 apresenta análise post-hoc conduzida por Gottlieb et al. (2016) que buscou avaliar eficácia e segurança do tratamento com adalimumabe vs placebo em um subgrupo de pacientes mulheres. O PROPONENTE apresentou dados deste estudo em suas análises. Os PARECERISTAS não utilizaram o dado por não terem acesso ao estudo e por serem dados de uma subpopulação, não sendo do interesse deste relatório.

7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE descreveu os resultados individuais dos estudos incluídos de forma narrativa disponível no documento submetido [20232000127_PTC - Revisão Sistemática, páginas 63 a 126]. Os resultados das metanálises em rede para cada desfecho foram descritos de forma narrativa [20232000127_PTC - Revisão Sistemática, páginas 123 a 126] e estão apresentados no **Quadro 14**.

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

[Quadro apresentado no documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000127_PTC - Revisão Sistemática, página 124]

Tabela 26: Resumo dos resultados da análise de comparação em 12 semanas.

Desfecho	SEC vs. PBO (comparação direta) ^b	ADA vs. PBO (comparação direta)	ADA vs. SEC (comparação indireta)	Certeza da evidência
HiSCR	RR 1,61 (IC 95% 1,31 a 1,99)	RR 2,08 (IC 95% 1,56 a 2,79)	RR 1,27 (IC 95% 0,84 a 1,91)	Moderada ^a
Taxa de exacerbação	RR 0,70 (IC 95% 0,55 a 0,90)	RR 0,35 (IC 95% 0,25 a 0,49)	RR 0,5 (IC 95% 0,33 a 0,75)	Moderada ^a
Dor	RR 1,59 (IC 95% 1,22 a 2,07)	RR 1,72 (IC 95% 1,12 a 2,64)	RR 1,08 (IC 95% 0,62 a 1,86)	Moderada ^a
DLQI	RR 1,21 (IC 95% 0,99 a 1,47)	RR 1,45 (IC 95% 1,19 a 1,78)	RR 1,21 (IC 95% 0,90 a 1,60)	Moderada ^a

Para fins de demonstração, os dados apresentados na tabela demonstram o sumário de resultados encontrados na comparação direta de SEC vs PBO e ADA vs PBO em 12 semanas, e também da comparação indireta SEC vs ADA.

^aReduzida a certeza da evidência em um nível devido a imprecisão.

^bDados são referentes aos resultados de 12 semanas, e não 16 semanas conforme o tempo de seguimento total dos ensaios SUNISHE/SUNRISE.

ADA: Adalimumabe; DLQI: Qualidade de Vida em Dermatologia (*Dermatology Life Quality Index score*); HiSCR: resposta clínica a hidradenite supurativa (*hidradenitis suppurativa clinical response*); IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo; SEC: secuquimumabe.

Fonte: elaboração própria.

Os PARECERISTAS analisaram os dados dos ECR incluídos comparando secuquimumabe *versus* placebo (Quadro 15) (comparação direta) e adalimumabe *versus* placebo por meio de uma metanálise em rede (comparação indireta) (Quadro 16).

Quadro 15. Resultados, por desfecho, para cada estudo incluído na análise dos PARECERISTAS.

Desfecho	Kimball 2023 [estudo SUNSHINE]	Kimball 2023 [estudo SUNRISE]	Kimball 2012 [estudo NCT00918255]	Kimball 2016 [estudo PIONEER I]	Kimball 2016 [estudo PIONEER II]
	Secuquinumabe <i>versus</i> placebo		Adalimumabe <i>versus</i> placebo		
Resposta clínica (HiSCR: redução de pelo menos 50% na contagem de abscessos e nódulos inflamatório, sem aumento no número de abscessos e/ou no número de fístulas de drenagem em comparação com o valor basal)	Avaliada pelo HiSCR <u>A cada 2 semanas:</u> 45% (n=81/181) no grupo secuquinumabe <i>versus</i> 34% (n=60/180) no placebo teve resposta clínica da HS em 16 semanas <u>A cada 4 semanas:</u> Desfecho não foi alcançado no grupo de secuquinumabe a cada 4 semanas (42% (n=76/180) no grupo de secuquinumabe <i>versus</i> 34% (n=61/180) no placebo)	Avaliada pelo HiSCR <u>A cada 2 semanas:</u> 42% (n=76/180) no grupo secuquinumabe <i>versus</i> 31% (n=57/183) no placebo teve resposta clínica da HS em 16 semanas <u>A cada 4 semanas:</u> 46% (n=83/180) no grupo secuquinumabe <i>versus</i> 31% (n=57/183) no placebo teve resposta clínica da HS em 16 semanas	Avaliada pelo HS-PGA <u>A cada 2 semanas:</u> 9,6% (n=5/52) no grupo adalimumabe <i>versus</i> 3,9% (n=2/51) no placebo teve resposta clínica da HS em 16 semanas <u>Semanal:</u> 17,6% (n=9/51) no grupo adalimumabe <i>versus</i> 3,9% (n=2/51) no placebo teve resposta clínica da HS em 16 semanas	Avaliada pelo HiSCR <u>Semanal:</u> 41,8% (n=64/153) no grupo adalimumabe <i>versus</i> 26% (n=40/154) no placebo teve resposta clínica da HS em 12 semanas	Avaliada pelo HiSCR <u>Semanal:</u> 58,9% (n=96/163) no grupo adalimumabe <i>versus</i> 27,6% (n=45/163) no placebo teve resposta clínica da HS em 12 semanas

Gravidade da doença	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	Diferença dose cada 2 semanas <i>versus</i> placebo: -9,0 (IC95% -21,0 a 6,0) Diferença dose semanal <i>versus</i> placebo: -18,0 (IC95% -33 a -2,0)	<u>Semanal:</u> Média de 125,8 no grupo adalimumabe <i>versus</i> 130,5 no placebo Diferença do valor basal – 8,7 (IC95% -19,7 a 2,4)	<u>Semanal:</u> Média de 81,4 no grupo adalimumabe <i>versus</i> 115,2 no placebo Diferença do valor basal – 19,4 (IC95% -28,6 a -10,1)
Taxa de exacerbação (pacientes que apresentaram pelo menos um surto, este definido como aumento \geq 25% na contagem de abscessos e nódulos inflamatórios, com aumento mínimo de 2 abscessos e nódulos comparado ao basal)	<u>A cada 2 semanas:</u> 15% (n=28/181) no grupo secuquinumabe <i>versus</i> 29% (n=52/180) no placebo tiveram exacerbações da HS em 16 semanas <u>A cada 4 semanas:</u> 23% (n=42/180) no grupo secuquinumabe <i>versus</i> 29% (n=52/180) no placebo tiveram exacerbações da HS em 16 semanas	<u>A cada 2 semanas:</u> 20% (n=36/181) no grupo secuquinumabe <i>versus</i> 27% (n=49/183) no placebo tiveram exacerbações da HS em 16 semanas <u>A cada 4 semanas:</u> 16% (n=28/180) no grupo secuquinumabe <i>versus</i> 27% (n=49/183) no placebo tiveram exacerbações da HS em 16 semanas	Desfecho não mensurado.	<u>Semanal:</u> 13,7% (n=21/153) no grupo adalimumabe <i>versus</i> 35,7% (n=55/154) no placebo tiveram exacerbações da HS em 12 semanas	<u>Semanal:</u> 11% (n=18/163) no grupo adalimumabe <i>versus</i> 35% (n=57/163) no placebo tiveram exacerbações da HS em 12 semanas

Eventos adversos graves	<p><u>A cada 2 semanas:</u></p> <p>Secuquinumabe n=1/181 (1%) em 16 semanas</p> <p><u>A cada 4 semanas:</u></p> <p>Secuquinumabe n=1/180 em 16 semanas</p> <p>Placebo n=2/180 (1%) em 16 semanas</p> <p>Nenhuma morte relacionada ao estudo foi relatada até a semana 16. O evento adverso grave mais frequentemente relatado (dois ou mais eventos em qualquer grupo) conforme terminologia MedDRA foi piora da hidradenite</p>	<p><u>A cada 2 semanas:</u></p> <p>Secuquinumabe n=1/180 (1%) em 16 semanas</p> <p><u>A cada 4 semanas:</u></p> <p>Secuquinumabe n=1/180 em 16 semanas</p> <p>Placebo n=0/180 em 16 semanas</p> <p>Nenhuma morte relacionada ao estudo foi relatada até a semana 16. O evento adverso grave mais frequentemente relatado (dois ou mais eventos em qualquer grupo) conforme terminologia MedDRA foi piora da hidradenite.</p>	<p><u>A cada 2 semanas:</u></p> <p>Adalimumabe n=3/52 (5,8%) em 16 semanas</p> <p><u>Semanal:</u></p> <p>Adalimumabe n=4/51 (7,8%) em 16 semanas</p> <p>Placebo n=2/51 (3,9%) em 16 semanas</p> <p>Os eventos adversos graves foram diabetes mellitus inadequadamente controlado, doença pulmonar intersticial, neoplasia de corda vocal, dor torácica não cardíaca e celulite.</p>	<p><u>Semanal:</u></p> <p>Adalimumabe n=2/153 (1,3%) em 12 semanas</p> <p>Placebo n=2/152 (1,3%) em 12 semanas</p> <p>Os eventos adversos graves foram derrame, calcificação do disco intervertebral, tendinite e câncer de mama (um evento cada no grupo placebo) e doença pulmonar obstrutiva crônica e pielonefrite (um evento cada no grupo adalimumabe-semanal).</p>	<p><u>Semanal:</u></p> <p>Adalimumabe n=3/163 (1,8%) em 12 semanas</p> <p>Placebo n=6/163 (3,7%) em 12 semanas</p> <p>Os eventos adversos graves foram overdose acidental, anemia, controle inadequado do diabetes mellitus, tontura, fadiga, gastroenterite, aumento da razão normalizada internacional, pré-síncope, tentativa de suicídio e infecção viral (um evento cada no grupo placebo) e infecção, insuficiência renal aguda, abuso sexual e ruptura de tendão (um evento cada no grupo adalimumabe- semanal)</p>
Qualquer evento adverso	<p><u>A cada 2 semanas:</u></p> <p>Secuquinumabe n=122/181 (67%) em 16 semanas</p>	<p><u>A cada 2 semanas:</u></p> <p>Secuquinumabe n=113/180 (63%) em 16 semanas</p>	<p><u>A cada 2 semanas:</u></p> <p>Adalimumabe n=33/52 (63,5%) em 16 semanas</p>	<p><u>Semanal:</u></p> <p>Adalimumabe n=77/153 (50,3%) em 12 semanas</p>	<p><u>Semanal:</u></p> <p>Adalimumabe n=93/163 (57,1%) em 12 semanas</p>

	<u>A cada 4 semanas:</u> Secuquinumabe n=118/180 (66%) em 16 semanas Placebo n=120/180 (67%) em 16 semanas	<u>A cada 4 semanas:</u> Secuquinumabe n=114/180 (63%) em 16 semanas Placebo n=116/183 (63%) em 16 semanas	<u>Semanal:</u> Adalimumabe n=36/51(70,6%) em 16 semanas Placebo n=30/51 (58,8%) em 16 semanas	Placebo n=89/152 (58,6%) em 12 semanas	Placebo n=103/163 (63,2%) em 12 semanas
Dor na pele (NRS30: redução de pelo menos 30% e pelo menos uma unidade de redução em relação ao valor basal na escala numérica de classificação (NRS) para dor -variando de 0 a 10)	<p align="center"><i>(pooled analysis)</i></p> <p align="center"><u>A cada 2 semanas:</u></p> <p align="center">37% (n=97/266) no grupo secuquinumabe versus 23% (n=58/251) no placebo tiveram dor em 16 semanas</p> <p align="center"><u>A cada 4 semanas:</u></p> <p align="center">33% (n=84/252) no grupo secuquinumabe versus 23% (n=58/251) no placebo tiveram dor em 16 semanas</p>		Entre os pacientes com escores de dor VAS de 10 mm ou mais no início do estudo (94,1%, 90,4% e 94,1% dos pacientes placebo, quinzenal e semanal, respectivamente), a proporção de melhora em 16 semanas foi: <u>A cada 2 semanas:</u> 36,2% [IC, 22,7% a 51,5%] <u>Semanal:</u> 47,9% [IC, 33,3% a 62,8%] <u>Placebo:</u> 27,1% [IC de 95%, 15,3% a 41,9%]	<u>Semanal</u> 27,9% (n=34/122) no grupo adalimumabe versus 24,8% (n=27/109) no placebo tiveram dor em 12 semanas	<u>Semanal</u> 32,2% (n=28/87) no grupo adalimumabe versus 51,8% (n=44/85) no placebo tiveram dor em 12 semanas

Qualidade de vida	<u>A cada 2 semanas:</u>	<u>A cada 2 semanas:</u>	<u>A cada 2 semanas:</u>	<u>Semanal</u>	<u>Semanal</u>
(DLQI: varia de 0 a 30, sendo 0 nenhum comprometimento; considerado a diminuição $\geq 5,0$ pontos em relação à linha de base)) ⁸	48% (n=64/134) no grupo secuquinumabe versus 29% (n=37/128) no placebo em relação a alteração da qualidade de vida em 16 semanas	38% (n=54/154) no grupo secuquinumabe versus 32% (n=46/145) no placebo em relação a alteração da qualidade de vida em 16 semanas	Adalimumabe* -2,8 \pm 0,9 em 16 semanas	50,7% (n=70/138) no grupo adalimumabe versus 33,8%(n=47/139) no placebo em relação a alteração da qualidade de vida em 12 semanas*	49% (n=72/147) no grupo adalimumabe versus 34%(n=50/147) no placebo em relação a alteração da qualidade de vida em 12 semanas*
	<u>A cada 4 semanas:</u>	<u>A cada 4 semanas:</u>	<u>Semanal</u>		
	48% (n=62/128) no grupo secuquinumabe versus 29% (n=37/128) no placebo em relação a alteração da qualidade de vida em 16 semanas	47% (n=67/142) no grupo secuquinumabe versus 32% (n=46/145) no placebo em relação a alteração da qualidade de vida em 16 semanas	Adalimumabe* -6,0 \pm 0,9 em 16 semanas		
			<u>Placebo</u> * -1,9 \pm 0,9 em 16 semanas		
			*valores em (média \pm EP)		

ECR: Ensaios clínico randomizados; ED-5D: Euro Quality of Life five dimensions, HiSCR: Hidradenitis Suppurativa clinical response, IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%, MedDRA: Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (Medical Dictionary for Regulatory Activities); NRS30: Numerical Rating Scale score of 30, DLQI: Dermatology Life Quality Index , VAS: Visual analogue scale. Pontuação do questionário DLQI: 0-1 = nenhum efeito na vida do paciente, 2-5 = pequeno efeito na vida do paciente, 6-10 = efeito moderado na vida do paciente, 11-20 = efeito muito grande na vida do paciente, 21-30 = efeito extremamente grande na vida do paciente. * Valores considerando os pacientes dos estudos PIONEER I e PIONEER II com pontuação inicial ≥ 5 (>90% da população com intenção de tratar no período 1), conforme descrito em material suplementar do artigo.

Quadro 16. Resultados da análise das comparações direta e indireta dos diferentes tratamentos.

Comparação	Desfecho [#]	Número de estudos na comparação direta	Estimativa direta RR (IC 95%)	Estimativa indireta RR (IC 95%)
Secuquinumabe versus placebo	Resposta clínica [HiSCR, resposta clínica: >50% na contagem de abscessos e nódulos inflamatórios]	2	1,63 (1,30 a 2,04)	-
Adalimumabe versus placebo		2	1,88 (1,48 a 2,40)	-
Adalimumabe versus secuquinumabe		0	-	1,16 (0,83 a 1,61)
Secuquinumabe versus placebo	Taxa de exacerbação [(pacientes que apresentaram pelo menos um surto)]	2	0,69 (0,53 a 0,88)	-
Adalimumabe versus placebo		2	0,35 (0,25 a 0,49)	-
Adalimumabe versus secuquinumabe		0	-	0,51 (0,34 a 0,77)
Secuquinumabe versus placebo	Dor [NRS30: 0 a 10 pontos, diferença clínica ≥30% e ≥2 pontos na redução da dor]	2	1,64 (1,03 a 2,59)	-
Adalimumabe versus placebo		2	1,58 (0,98 a 2,56)	-
Adalimumabe versus secuquinumabe		0	-	0,97 (0,50 a 1,88)
Secuquinumabe versus placebo	Qualidade de vida [DLQI, 0 a 30 pontos, quanto maior pior; proporção com diminuição ≥5,0 pontos] *	2	1,24 (1,03 a 1,51)	-
Adalimumabe versus placebo		2	1,47 (1,20 a 1,79)	-
Adalimumabe versus secuquinumabe		0	-	1,18 (0,89 a 1,56)
Secuquinumabe versus placebo	Qualquer evento adverso	2	1,00 (0,89 a 1,11)	-
Adalimumabe versus placebo		3	0,94 (0,82 a 1,07)	-

Adalimumabe versus secuquinumabe		0	-	0,94 (0,79 a 1,12)
---	--	---	---	--------------------

DLQI: Dermatology life Quality Index, HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, IC95%: intervalo de confiança de 95%, NRS30: Numerical Rating Scale score of 30, RR: risco relativo. *Pontuação do questionário DLQI: 0-1 = nenhum efeito na vida do paciente, 2-5 = pequeno efeito na vida do paciente, 6-10 = efeito moderado na vida do paciente, 11-20 = efeito muito grande na vida do paciente, 21-30 = efeito extremamente grande na vida do paciente. #Para fins de análise comparativa, considerou-se o período de 12 semanas para os estudos SUNSHINE e SUNRISE para todos os desfechos, exceto eventos adversos quaisquer, assim ambos os grupos compartilham o mesmo período de acompanhamento. Os dados foram extraídos dos gráficos do estudo pivotal; O desfecho eventos adversos quaisquer foi comparado considerando 16 semanas para os estudos SUNSHINE e SUNRISE e 12 semanas para os estudos PIONEER I e II.

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

- A melhora na qualidade de vida com o uso de secuquimumabe em relação ao placebo nos estudos SUNSHINE e SUNRISE também foi observada com a escala EQ-5D VAS, em ambos os ensaios e regimes de uso de secuquimumabe.
- O estudo NCT00918255 apresenta análise post-hoc conduzida por Gottlieb et al. (2016) que buscou avaliar eficácia e segurança do tratamento com adalimumabe vs placebo em um subgrupo de pacientes mulheres. Os PARECERISTAS não tiveram acesso a este estudo, contudo, avaliando as características da população postadas no clinicaltrials.com, 72% (74/102) pacientes no grupo intervenção e 70,6% (36/51) no grupo controle eram mulheres. Estes tamanhos de amostra são diferentes dos relatados pelo PROPONENTE. Os PARECERISTAS realizaram análise considerando a inclusão dos dados desta publicação apresentado pelo PROPONENTE e não há diferença na direção do efeito.
- Não há estudos avaliando diretamente (*head-to-head*) secuquimumabe com adalimumabe. Deste modo, os resultados da metanálise em rede são derivados apenas de análises de comparações indiretas (*versus* placebo).
- Nos estudos SUNSHINE e SUNRISE, os pacientes foram divididos em grupos que receberam a intervenção de forma quinzenal ou mensal. Os PARECERISTAS realizaram uma análise de sensibilidade conforme esta frequência de uso do secuquimumabe e observaram que a direção do efeito é a mesma de quando agrupados (quinzenal+mensal). Para fins de comparação com o PROPONENTE, os PARECERISTAS apresentaram a análise agrupada.
- Os estudos pivots do PIONEER I/II avaliando adalimumabe abrangem um período de acompanhamento de 12 semanas, enquanto os estudos sobre secuquimumabe (SUNSHINE/SUNRISE) se estendem por 16 semanas. Dessa forma, para fins dessa análise, o PROPONENTE considerou o período de 12 semanas, para que ambos os grupos compartilhassem o mesmo período de acompanhamento para fins de comparação. Os PARECERISTAS adotaram a mesma premissa.
- Os PARECERISTAS não realizaram metanálise em rede para o desfecho eventos adversos graves visto a variabilidade nas formas de aferição deste desfecho entre os estudos incluídos.

7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 17. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
Ferramenta	Cochrane RoB 2.0	Adequado	Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1),
Revisores envolvidos	Dois revisores independentes	Adequado	Dois revisores independentes
Resolução divergências	Terceiro revisor	Adequado	Terceiro revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos
Não há.

Quadro 18. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PROPONENTE.

Não há.

A avaliação da qualidade metodológica dos ECR incluídos pelo PROPONENTE foi apresentada na Figura 39, disponível no documento 20242000194_PTC - Revisão Sistemática – página 85.

Figura 3. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE

Figura 39: Avaliação de risco de viés das publicações incluídas.

		Risk of bias domains				
		D1	D2	D3	D4	D5
Study	Kimball, 2016 (HISCR, taxa de exacerbação, contagem de abscessos e nódulos inflamatórios, redução de dor e eventos adversos)	+	+	+	+	+
	Jemec, 2019 (HISCR)	+	+	+	×	-
	Van der Zee, 2020 (taxa de exacerbação e DLQI)	+	+	+	+	+
	Kimball, 2012 (contagem de abscessos e nódulos inflamatórios e eventos adversos)	+	+	+	×	-
	Gottlieb, 2016 (HISCR e redução de dor)	+	+	+	+	-

Círculos verdes representam baixo risco de viés, círculos amarelos moderado risco de viés e círculos vermelhos representam alto risco de viés.

D1: Viés no processo de randomização;

D2: Desvios da intervenção pretendida;

D3: Viés devido a dados faltantes;

D4: Viés na aferição dos desfechos

D5: Viés no relato dos desfechos.

Fonte: elaboração própria.

Quadro 19. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Estudo / domínio	Kimball 2023 [estudo SUNSHINE]	Kimball 2023 [estudo SUNRISE]	Kimball 2012 [estudo NCT00918255]	Kimball 2016 [estudo PIONEER I]	Kimball 2016 [estudo PIONEER II]
Geração da sequência de alocação	<p>BAIXO RISCO</p> <p><i>“A patient randomisation list was produced centrally by the interactive response technology provider using a validated system that automated the random assignment of patient numbers to randomisation numbers. The randomisation numbers were linked to the different treatment groups, which in turn were linked to medication numbers.”</i></p> <p>Justificativa: Adequado. Protocolo descreve a utilização de um software de computador para gerar a sequência randômica.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p><i>“A patient randomisation list was produced centrally by the interactive response technology provider using a validated system that automated the random assignment of patient numbers to randomisation numbers. The randomisation numbers were linked to the different treatment groups, which in turn were linked to medication numbers.”</i></p> <p>Justificativa: Adequado. Protocolo descreve a utilização de um software de computador para gerar a sequência randômica.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p><i>“Prepared a randomization schedule by using WebRando, a validated randomization system, with adequate block size. Patients were enrolled by investigators and centrally randomly assigned via an interactive voice-response system and interactive Web-response system”</i></p> <p>Justificativa: Adequado. Estudo descreve a utilização de um software de computador para gerar a sequência randômica.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p><i>“The randomization schedules were generated at AbbVie before the start of the study and were provided to the Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System (IVRS) vendor.”</i></p> <p>Justificativa: Adequado. Estudo descreve a utilização de um software de computador para gerar a sequência randômica.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p><i>“The randomization schedules were generated at AbbVie before the start of the study and were provided to the Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System (IVRS) vendor.”</i></p> <p>Justificativa: Adequado. Estudo descreve a utilização de um software de computador para gerar a sequência randômica.</p>
Sigilo de alocação	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO

		Justificativa: Adequado. Descreve a utilização de um método de alocação centralizada.	Justificativa: Adequado. Descreve a utilização de um método de alocação centralizada.	Justificativa: Adequado. Descreve a utilização de um método de alocação centralizada.	Justificativa: Adequado. Descreve a utilização de um método de alocação centralizada.	Justificativa: Adequado. Descreve a utilização de um método de alocação centralizada.
Mascaramento (participantes e equipe)	Resposta clínica	<p>BAIXO RISCO</p> <p><i>“Randomisation codes and treatment allocations were masked to investigators, patients, study personnel, and study teams (with the exception of select study team members who were unmasked for the primary endpoint analysis) until study completion”</i></p> <p>Justificativa: cegamento adequado.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p><i>“Randomisation codes and treatment allocations were masked to investigators, patients, study personnel, and study teams (with the exception of select study team members who were unmasked for the primary endpoint analysis) until study completion”</i></p> <p>Justificativa: cegamento adequado.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p><i>“All patients, investigators, and sponsor and site study personnel remained blinded”</i></p> <p>Justificativa: cegamento adequado.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p><i>“All AbbVie personnel with direct oversight of the conduct and management of the trial (with the exception of AbbVie Global Drug Supply Management Team), the investigator, study site personnel and the patient remained blinded to each patient’s treatment (adalimumab or placebo) throughout the blinded periods of the study”</i></p> <p>Justificativa: cegamento adequado.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p><i>“All AbbVie personnel with direct oversight of the conduct and management of the trial (with the exception of AbbVie Global Drug Supply Management Team), the investigator, study site personnel and the patient remained blinded to each patient’s treatment (adalimumab or placebo) throughout the blinded periods of the study”</i></p> <p>Justificativa: cegamento adequado.</p>
	Gravidade da doença	Desfecho não avaliado	Desfecho não avaliado	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima

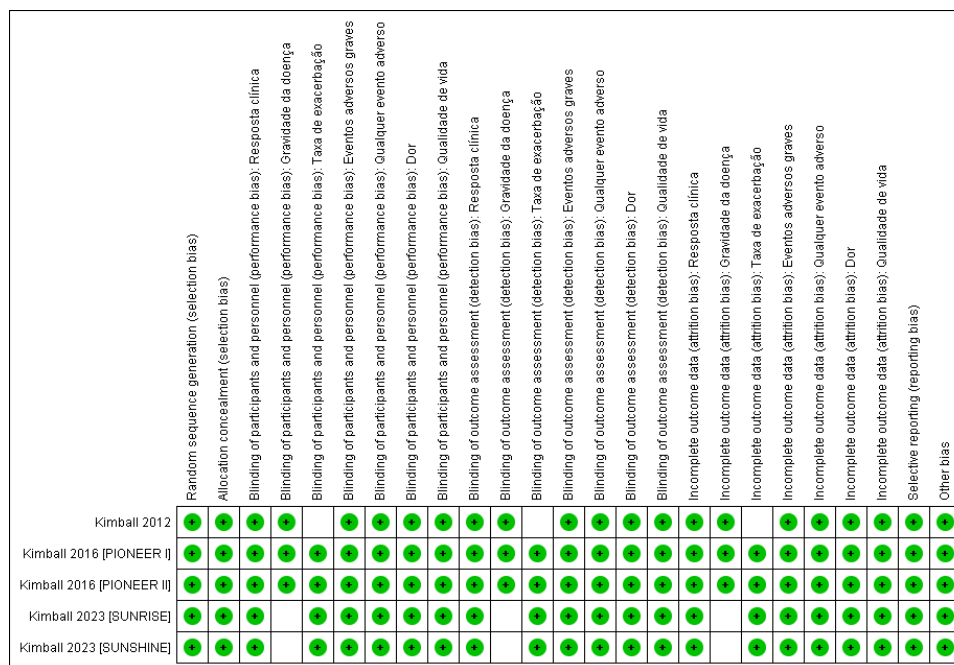
	Taxa de exacerbação	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	Desfecho não avaliado	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Dor	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Resposta clínica	BAIXO RISCO <i>“Randomisation codes and treatment allocations were masked to investigators, patients, study personnel, and study teams (with the exception of select study team members who were unmasked for the primary endpoint analysis) until study completion”</i>	BAIXO RISCO <i>“Randomisation codes and treatment allocations were masked to investigators, patients, study personnel, and study teams (with the exception of select study team members who were unmasked for the primary endpoint analysis) until study completion”</i>	BAIXO RISCO <i>“All patients, investigators, and sponsor and site study personnel remained blinded”</i> Justificativa: cegamento adequado.	BAIXO RISCO <i>“All AbbVie personnel with direct oversight of the conduct and management of the trial (with the exception of AbbVie Global Drug Supply Management Team), the investigator, study site personnel and the patient remained blinded to each patient’s treatment (adalimumab or</i>	BAIXO RISCO <i>“All AbbVie personnel with direct oversight of the conduct and management of the trial (with the exception of AbbVie Global Drug Supply Management Team), the investigator, study site personnel and the patient remained blinded to each patient’s treatment (adalimumab or</i>

		Justificativa: cegamento adequado.	Justificativa: cegamento adequado.		<i>placebo) throughout the blinded periods of the study"</i> Justificativa: cegamento adequado.	<i>placebo) throughout the blinded periods of the study"</i> Justificativa: cegamento adequado.
	Gravidade da doença	Desfecho não avaliado	Desfecho não avaliado	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Taxa de exacerbação	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	Desfecho não avaliado	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Dor	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
<i>Dados incompletos dos desfechos</i>	Resposta clínica	BAIXO RISCO Justificativa: Análise realizada por intenção de tratar. As perdas	BAIXO RISCO Justificativa: Análise realizada por intenção de tratar. As perdas	BAIXO RISCO Justificativa: Análise realizada por intenção de tratar e métodos de	BAIXO RISCO Justificativa: Análise realizada por intenção de tratar. As perdas	BAIXO RISCO Justificativa: Análise realizada por intenção de tratar. As perdas

		foram inferiores a 10% na 16 semana.	foram inferiores a 10% na 16 semana.	imputação realizados para lidar com as perdas. As perdas foram inferiores a 11% na 16 semana.	foram inferiores a 5% na 12 semana.	foram inferiores a 5% na 12 semana.
	Gravidade da doença	Desfecho não avaliado	Desfecho não avaliado	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Taxa de exacerbação	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	Desfecho não avaliado	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Dor	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
<i>Relato seletivo dos desfechos</i>		BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT03713619) de maneira prospectiva e todos os desfechos pré	BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT03713632) de maneira prospectiva e todos os desfechos pré	BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT00918255) de maneira prospectiva e todos os desfechos pré	BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT01468207) de maneira prospectiva e todos os desfechos pré	BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT01468233) de maneira prospectiva e todos os desfechos pré

	especificados foram relatados.	especificados foram relatados.	especificados foram relatados.	especificados foram relatados.	especificados foram relatados.
<i>Outros vieses</i>	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelos PARECERISTAS



Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

O PROPONENTE utilizou a ferramenta RoB 2.0 da Cochrane, enquanto os PARECERISTAS utilizaram a primeira versão da ferramenta RoB da Cochrane. A escolha dos PARECERISTAS se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão 2 (RoB 2.0). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. Contudo, essa ferramenta se encontra em versão preliminar e seu uso ainda não está em vigor. Assim, o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode denotar incompletude desta avaliação.

7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

A avaliação da certeza do conjunto final das evidências provenientes de comparações indiretas identificadas foi apresentada pelo PROPONENTE na Tabela 27, disponível no documento 20242000194_PTC - Revisão Sistemática – página 127.

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 27: Avaliação da qualidade da evidência para a efetividade e segurança de secuquinumabe em comparação a adalimumabe, de acordo com a metodologia GRADE para metanálises em rede.

n de estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Intransitividade	Incoerência	Qualidade da evidência	Sumário da evidência
HISCR									
5 ECRs	não grave ^a	não grave ^b	não grave ^c	grave ^d	não detectado ^e	não grave ^f	não grave ^g	⊕⊕⊕○ MODERADA	População ITT: RR 1,27 (IC 95% 0,84 a 1,91)
Taxa de exacerbação									
4 ECRs	não grave ^a	não grave ^b	não grave ^c	grave ^d	não detectado ^e	não grave ^f	não grave ^g	⊕⊕⊕○ MODERADA	População ITT: RR 0,50 (IC 95% 0,33 a 0,75)
Redução de Dor									
5 ECRs	não grave ^a	não grave ^b	não grave ^c	grave ^d	não detectado ^e	não grave ^f	não grave ^g	⊕⊕⊕○ MODERADA	População ITT: RR 1,08 (IC 95% 0,63 a 1,86)
DLQI									
4 ECRs	não grave ^a	não grave ^b	não grave ^c	grave ^d	não detectado ^e	não grave ^f	não grave ^g	⊕⊕⊕○ MODERADA	População ITT: RR 1,21 (IC 95% 0,91 a 1,60)

^aOs estudos incluídos apresentaram metodologia apropriada, resultando em baixo risco de viés para todos os domínios avaliados. ^b Apenas um estudo avaliou a comparação secuquinumabe e placebo, e os estudos que avaliaram a comparação adalimumabe e placebo apresentaram resultados consistentes entre si. ^c Não houve penalização por evidência indireta visto que há estimativa do tamanho de efeito considerando especificamente os pacientes com HS. ^d Houve penalização neste domínio pelo intervalo de credibilidade amplos e pelo fato do uso de dados de secuquinumabe em 12 semanas para igualar ao período utilizado do estudo de Adalimumabe, esse fato pode implicar em incerteza quanto a manutenção da taxa de resposta. ^e Não foi observada evidência de viés de publicação. ^f Os estudos que comparam secuquinumabe e placebo eram semelhantes aos estudos que compararam adalimumabe e placebo. ^g A comparação entre secuquinumabe e adalimumabe é composta apenas por evidência indireta.

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; ITT: *intention to treat*; RR: risco relativo.

Fonte: elaboração própria.

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

Uso de secuquinumabe em comparação ao placebo ou adalimumabe para adultos com hidradenite supurativa moderada a grave				
População: adultos com hidradenite supurativa moderada a grave				
Contexto: ambulatorial				
Intervenção: secuquinumabe				
Comparação: adalimumabe				
Comparador	Desfecho	Efeito relativo RR (IC 95%)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Secuquinumabe versus placebo	Resposta clínica (avaliado com HiSCR; proporção de pacientes com redução de pelo menos 50% na contagem de abscessos e nódulos inflamatório) Seguimento: 16 semanas	1,63 (1,30 a 2,04)	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ Alta	Secuquinumabe aumenta a proporção de pacientes com resposta clínica adequada
	Exacerbação da doença (avaliado pela proporção de pacientes que apresentaram pelo menos um surto, este definido como aumento ≥ 25% na contagem de abscessos e nódulos inflamatório) Seguimento: 16 semanas	0,69 (0,53 a 0,88)	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ Alta	Secuquinumabe reduz a taxa de exacerbação da doença
	Redução da dor (avaliado com NRS30; proporção de pacientes com redução de pelo menos 30% e pelo menos uma unidade de redução em relação ao valor basal na escala numérica de classificação (NRS) para dor - variando de 0 a 10)) Seguimento: 16 semanas	1,64 (1,03 a 2,59)	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ Alta	Secuquinumabe aumenta a proporção de participantes com resolução da dor
	Qualidade de vida (DLQI) (avaliado DLQI; proporção de pacientes com redução de ≥5,0 pontos em relação à linha de base) Seguimento: 16 semanas	1,24 (1,03 a 1,51)	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ Alta	Secuquinumabe aumenta a qualidade de vida dos pacientes

	Quaisquer eventos adversos	1,00 (0,89 a 1,11)	⊕ ⊕ ⊕ ○ Moderada ^c	Secuquinumabe provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos. Taxa de eventos adversos semelhantes nos dois grupos.
Adalimumabe versus secuquinumabe	Resposta clínica (avaliado com HISCR; proporção de pacientes com redução de pelo menos 50% na contagem de abscessos e nódulos inflamatório) Seguimento: variação de 12 a 16 semanas	1,16 (0,83 a 1,61)	⊕ ○ ○ ○ Muito Baixa ^{a,b}	É incerto o efeito do secuquinumabe na resposta clínica quando comparado ao adalimumabe.
	Exacerbação da doença (avaliado pela proporção de pacientes que apresentaram pelo menos um surto, este definido como aumento ≥ 25% na contagem de abscessos e nódulos inflamatório) Seguimento: variação de 12 a 16 semanas	0,51 (0,34 a 0,77)	⊕ ⊕ ⊕ ○ Moderada ^b	Secuquinumabe provavelmente aumenta a taxa de exacerbação da doença quando comparado ao adalimumabe.
	Redução da dor (avaliado com NRS30; proporção de pacientes com redução de pelo menos 30% e pelo menos uma unidade de redução em relação ao valor basal na escala numérica de classificação (NRS) para dor - variando de 0 a 10)) Seguimento: variação de 12 a 16 semanas	0,97 (0,50 a 1,88)	⊕ ○ ○ ○ Muito Baixa ^{a,b}	É incerto o efeito do secuquinumabe na redução da dor quando comparado ao adalimumabe.
	Qualidade de vida (DLQI) (avaliado DLQI; proporção de pacientes com redução de ≥5,0 pontos em relação à linha de base) Seguimento: variação de 12 a 16 semanas	1,18 (0,89 a 1,56)	⊕ ○ ○ ○ Muito Baixa ^{a,b}	É incerto o efeito do secuquinumabe na qualidade de vida quando comparado ao adalimumabe.
	Quaisquer eventos adversos	0,94 (0,79 a 1,12)	⊕ ○ ○ ○ Muito Baixa ^{a,b}	É incerto o efeito do secuquinumabe no risco de quaisquer eventos adversos quando comparado ao adalimumabe.

Adalimumabe versus placebo	Resposta clínica (avaliado com HiSCR; proporção de pacientes com redução de pelo menos 50% na contagem de abscessos e nódulos inflamatório) Seguimento: variação de 12 a 16 semanas	1,88 (1,48 a 2,40)	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ Alta	Adalimumabe aumenta a proporção de pacientes com resposta clínica adequada.
	Exacerbação da doença (avaliado pela proporção de pacientes que apresentaram pelo menos um surto, este definido como aumento ≥ 25% na contagem de abscessos e nódulos inflamatório) Seguimento: variação de 12 a 16 semanas	0,35 (0,25 a 0,49)	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ Alta	Adalimumabe reduz taxa de exacerbação da doença.
	Redução da dor (avaliado com NRS30; proporção de pacientes com redução de pelo menos 30% e pelo menos uma unidade de redução em relação ao valor basal na escala numérica de classificação (NRS) para dor - variando de 0 a 10)) Seguimento: variação de 12 a 16 semanas	1,58 (0,98 a 2,56)	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ Alta	Adalimumabe aumenta a proporção de participantes com resolução da dor.
	Qualidade de vida (DLQI) (avaliado DLQI; proporção de pacientes com redução de ≥5,0 pontos em relação à linha de base) Seguimento: variação de 12 a 16 semanas	1,47 (1,20 a 1,79)	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ Alta	Adalimumabe aumenta qualidade de vida dos pacientes.
	Quaisquer eventos adversos	0,94 (0,82 a 1,07)	⊕ ⊕ ⊕ ○ Moderada ^c	Adalimumabe provavelmente reduz o risco de quaisquer eventos adversos. Taxa de eventos adversos semelhantes nos dois grupos.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicações

- a. Imprecisão: Intervalo de confiança amplo, contemplando redução ou aumento do risco (redução de dois níveis).
 - b. Intransitividade: o período de tratamento controlado por placebo foi de 12 semanas em um estudo e 16 semanas em outro; este fato pode implicar em incertezas quanto a comparabilidade dos resultados.
 - c. Imprecisão: Intervalo de confiança amplo, contemplando redução ou aumento do risco (redução de um nível)
-

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências
Não há.

7.6 Discussão e conclusões

Quadro 22. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	PROPONENTE	Análise da proposta
Sumário da evidência	<p>“As evidências que demonstram a eficácia e a segurança do secuquinumabe são baseadas em dois ECRs (SUNRISE e SUNSHINE) que são os maiores ensaios realizados em pacientes com HS até o momento, incluindo um total de 1.084 pacientes em 219 locais ao redor do mundo. Observou-se que, em comparação ao placebo, o secuquinumabe aumentou a resposta clínica em 34% quando administrado a cada quatro semanas (RR 1,34; IC 95% 1,13 a 1,59; qualidade da evidência alta). Em relação à taxa de exacerbação, o secuquinumabe apresentou 33% menos de risco quando administrado a cada quatro semanas (RR 0,67; IC 95% 0,53 a 0,84; qualidade da evidência alta). Quanto à redução da dor, quando comparado ao placebo, aqueles</p>	<p>Este relatório de análise crítica incluiu evidências de certeza alta e moderada sobre a eficácia do uso de secuquinumabe adultos com hidradenite supurativa moderada a grave que falharam, apresentaram intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos quando comparado <u>ao placebo</u>. Esta conclusão é baseada em 2 ECR (SUNRISE e SUNSHINE) com um total de 1084 pacientes que indica que o secuquinumabe, quando comparado ao placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Aumenta a proporção de pacientes com resposta clínica adequada, reduz a taxa de exacerbação da doença, aumenta a proporção de participantes com resolução da dor e aumenta a qualidade de vida (alta certeza da evidência)

	<p>que receberam o secuquinumabe apresentaram melhora na redução da dor (RR 1,54; IC 95% 1,19 a 1,99; qualidade da evidência alta). Não foram encontrados estudos que comparassem diretamente secuquinumabe e adalimumabe em pacientes com HS. Portanto, foi realizada uma metanálise de comparações indiretas. A qualidade das evidências da metanálise em rede foi considerada moderada, com a classificação da evidência sendo rebaixada devido à imprecisão.”</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos (moderada certeza na evidência). <p>Não há ECR comparando diretamente secuquinumabe com a opção já disponível na saúde suplementar (<u>adalimumabe</u>). Os resultados originados de meta-análise em rede indicaram que, quando comparado ao adalimumabe, o secuquinumabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tem efeito incerto na resposta clínica, na redução da dor, na qualidade de vida e no risco de eventos adversos (muito baixa certeza na evidência) ▫ Provavelmente aumenta a taxa de exacerbação da doença (moderada certeza da evidência).
Limitações	<p>“Os dados divulgados nos estudos são referentes a um curto prazo de tratamento (12 a 16 semanas), desconsiderando que os medicamentos fazem parte do cotidiano do paciente com a doença crônica. (...) Também é importante ponderar as limitações inerentes às metanálises em rede. Embora as suposições de</p>	<p>Há incertezas relacionadas às limitações metodológicas e imprecisão das estimativas de efeito. As conclusões são baseadas em comparações indiretas, não havendo estudos comparando diretamente do secuquinumabe com a terapia-alvo de interesse.</p>

	<p>transitividade e consistência tenham sido atendidas, a heterogeneidade potencial nos estudos, em termos de desenho e características da população, pode influenciar as estimativas dos resultados, introduzindo possíveis vieses na análise.”</p>	
Conclusões	<p>“Conclui-se portanto que, comparado ao tratamento atualmente disponível no rol da ANS, Cosentyx® (secuquinumabe) apresentou perfil de eficácia e segurança semelhante ao adalimumabe, sendo uma alternativa para ampliar o arsenal terapêutico e possibilitar maior personalização da terapia de acordo com as necessidades individuais dos pacientes, associando eficácia, segurança e comodidade posológica de uso mensal, ao ofertar uma alternativa com terapia alvo, baseada em mecanismo de ação diferenciado do adalimumabe (anti-TNF), atuando na inibição da IL-17, reduzindo a resposta autoinflamatória e autoimune (a exemplo de outras doenças imunomediadas)”</p>	<p>Com base em 2 ECR (SUNRISE e SUNSHINE) de evidência alta a moderada, o uso de secuquinumabe em adultos com hidradenite supurativa moderada a grave que falharam, apresentaram intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos, quando comparado ao placebo, aumenta a proporção de pacientes com resposta clínica adequada, reduz a taxa de exacerbação da doença, aumenta a proporção de participantes com resolução da dor e aumenta a qualidade de vida; provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos.</p> <p>Os resultados originados de NMA indicaram que, quando comparado ao adalimumabe, o secuquinumabe tem efeito incerto na resposta clínica, na redução da dor, na qualidade de vida e no risco de eventos adversos; provavelmente</p>

		aumenta a taxa de exacerbação da doença.
--	--	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Não há.

7.7 Elementos pós-texto

Quadro 23. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	PROPONENTE	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Referências completas e coerentes.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Não há.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas ³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- () Custo-utilidade
- () Custo-benefício
- (x) Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
O modelo de custo-minimização possui limitações importantes pois desconsidera diferenças na efetividade entre intervenção e comparador. O modelo mais adequado para esta proposta seria o custo- <i>utility</i> , incluindo o QALY (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) como desfecho de interesse.

8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 24**.

Quadro 24. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequada
Horizonte temporal	2 anos	Adequado considerando o modelo adotado.
População-alvo	Pacientes com HS moderada a grave que falharam, apresentaram contraindicação ou intolerância à terapia com antibióticos sistêmicos	População-alvo está alinhada ao PICOS da proposta e da AIO.
Tecnologia	Secuquinumabe	Tecnologia alinhada com o PICOS da proposta e da AIO.
Comparador	Adalimumabe	Comparador alinhados com o PICOS da proposta e as tecnologias constantes no rol da ANS
Taxa de desconto anual	" O caso-base não utiliza taxa de desconto. A decisão de não	Adequado considerando o modelo de custo-minimização.

	<p>aplicar uma taxa de desconto nesta análise de dois anos está fundamentada na curta duração do horizonte temporal avaliado”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000194_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]</p>	
Desfechos de saúde	Nenhum desfecho foi considerado por se tratar de análise de custo-minimização	Adequado para o modelo de custo-minimização.
Mensuração da efetividade	Parâmetros de efetividade não foram considerados por se tratar de análise de custo-minimização	Adequado para o modelo de custo-minimização.
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utility)	Não foram consideradas por se tratar de análise de custo-minimização	Adequado para o modelo de custo-minimização.
Estimativa de recursos e custos	<p>CMED (preço fábrica 18%), adicionando custos de aquisição e administração dos medicamentos (CBHPM).</p> <p>A estimativa de recursos e custos foi apresentada planilha anexa (20242000194_Planilha Modelo Econômico – AES), na aba “Custos”.</p>	<p>Foram utilizadas como fontes principais de custo os custos diretos de aquisição e administração das intervenções no período de indução e manutenção.</p> <p>Foi realizada consultoria para avaliar a participação de mercado do adalimumabe devido à presença de biossimilares do adalimumabe no mercado.</p>
Unidade monetária	Real	Adequado.
Método de modelagem	Custo-minimização	<p>O modelo mais adequado a esta proposta seria o custo-utility, tendo o QALY (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) como desfecho de interesse. Contudo, o cenário de evidências muito incertas de eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta adiciona limitações à condução da análise econômica.</p>

Pressupostos do modelo	<p>" O modelo de custo-minimização baseou-se nos custos de aquisição e administração dos medicamentos ao longo de um horizonte temporal de dois anos, considerado adequado para capturar as discrepâncias nos custos entre os anos de indução e manutenção, bem como entre os medicamentos, alinhando-se à prática clínica."</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000194_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]</p>	Estudos de custo-minimização são indicados quando há forte evidência de efetividade equivalente entre alternativas concorrentes (evidência de alta certa de que as tecnologias tem eficácia parecida).
Métodos analíticos	Foram feitas análises de sensibilidade determinística avaliando a variação de parâmetros de custo unitário, custo da administração e custo anual de tratamento do secuquinumabe conforme a posologia.	Adequado.
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Apresentada em planilha de Microsoft Excel®	A planilha está disponível e todas as análises são reprodutíveis.

Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
O PROPONENTE apresenta dados de um estudo transversal conduzido por uma consultoria para analisar a participação de mercado do medicamento adalimumabe e seus biossimilares. Este estudo não foi referenciado, e por esta razão os PARECERISTAS não puderam avaliar criticamente a evidência utilizada.

8.2 Resultados

Quadro 25. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	PROPONENTE	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	A avaliação econômica baseou-se nos resultados apresentados no PTC que acompanha esta submissão.	Adequado
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	O PROPONENTE apresentou as estimativas de custo. Estimativas de efetividade não foram apresentadas por se tratar de análise de custo-minimização.	Adequado considerando o modelo adotado.
Análise de sensibilidade	O PROPONENTE apresentou análise de sensibilidade determinística avaliando a variação de parâmetros de custo unitário, custo da administração e custo anual de tratamento do secuquinumabe conforme a posologia.	Adequado.
Caracterização da heterogeneidade	Não há	-

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
Quanto à utilização de produtos biossimilares, a ANS definiu que não cabe adotá-los nas análises econômicas para fins de avaliação das propostas de incorporação de tecnologias ao rol de eventos e procedimentos em saúde na saúde suplementar. A orientação deriva tanto do fato do medicamento de referência ser aquele que possui a indicação ordinária de utilização, quanto do entendimento da ANVISA de que ainda há necessidade de avaliação e acompanhamento específicos para possibilitar a intercambialidade de medicamentos de referência e biossimilares no Brasil (https://bit.ly/2VbGmoy).

Quadro 26. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Procedimento	Custo de tratamento (acumulado em 2 anos)	Diferença de custos
Com secuquinumabe	R\$ 248.735,48	- R\$ 250.196,63
Sem secuquinumabe (somente adalimumabe)	R\$ 498.932,11	-

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo PROPONENTE
<p>O custo de realização do procedimento adotado pelo PROPONENTE foi apresentado na planilha anexa (20242000194_Planilha Modelo Econômico – AES), na aba “Análise de sensibilidade”. Em todos os cenários testados na análise de sensibilidade, o secuquinumabe gerou economia, considerando horizonte temporal de dois anos.</p>

8.3 Discussão e conclusões

Quadro 27. Componentes da discussão e conclusões

Componente	PROponente	Análise da proposta
Principais achados	<p>“Os resultados da análise indicam que o secuquinumabe é capaz de gerar economia de recursos em comparação com o comparador, estimando-se uma economia de aproximadamente R\$ 250 mil acumulados em 2 anos”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000194_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]</p>	<p>As conclusões apresentadas são baseadas em um modelo de custo-minimização. Este modelo se restringe à similaridade entre as tecnologias comparadas e não leva em conta as incertezas nas estimativas de efetividade, tornando-se inadequado para este propósito.</p> <p>O PROPONENTE compara a eficácia e a segurança das terapias avaliada (secuquinumabe <i>versus</i> adalimumabe) com base em um estudo de comparação indireta.</p>
Limitações	Não apresentado.	<p>As limitações são referentes ao modelo adotado e à inexistência de estudos de comparação direta entre secuquinumabe e adalimumabe (disponível no Rol da ANS). Também vale ressaltar que as estimativas do proponente consideram o uso de biossimilares, quando há</p>

		incertezas sobre a penetração dos mesmos no sistema de saúde suplementar.
Generalização dos achados Implicações para a prática	<p>"Conclui-se que o secuquinumabe representa uma alternativa economicamente vantajosa para o tratamento de pacientes com hidradenite supurativa moderada a grave."</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000194_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]</p>	<p>É importante ressaltar as limitações da análise de custo-minimização para a generalização dos resultados para a prática. Um modelo de custo-minimização parte da premissa de que a eficácia das terapias comparadas é equivalente. No momento, sequer há avaliação direta comparativa das duas terapias por meio de ensaios clínicos randomizados e a evidência originada de comparações indiretas possui muito baixa certeza em sua maioria, portanto, a adoção da premissa de que os tratamentos são equivalentes não é embasada em evidências sólidas.</p>

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE
Nenhum comentário adicional.

8.4 Elementos pós-texto

Quadro 28. Elementos pós-texto.

Critério	PROponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.

Referências	Adequadas.	As referências não foram apresentadas para dados de participação de mercado do medicamento adalimumabe.
--------------------	------------	---

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo PROPONENTE
Nenhum comentário adicional.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário ³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

9.1 Métodos

Quadro 29. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Parâmetros	PROONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
Modelo	Estático	Adequado	Estático
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequado	Saúde suplementar
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
Tecnologia	Secuquinumabe	Adequado	Idem
Comparador	Adalimumabe	Adequado	Idem
Cenários	Cenário atual: Adalimumabe Cenário alternativo: incorporação gradual e linear de secuquinumabe.	Adequado	Idem
Participação no mercado	Incorporação gradual e linear de secuquinumabe, iniciando em 20% de utilização no ano 1 e atingindo 50% de	Adequado. É lógico pensar que uma parte dos pacientes irá permanecer em	Os PARECERISTAS utilizaram a mesma estimativa do PROPONENTE.

	utilização no ano 5. Considerou-se que os demais pacientes seriam tratados com adalimumabe.	uso de adalimumabe.	
<i>População</i>			
População	Pacientes adultos com HS moderada a grave que falharam, apresentaram intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos	Adequado	Idem
Cálculo da população elegível	<p>Abordagem epidemiológica, considerando os seguintes parâmetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - População adulta da saúde suplementar (2024 como ano 1) = 42.592.826 - Prevalência da HS⁹ = 0,41% - Prevalência da HS do tipo Hurley II e III (moderada a grave)¹⁰ = 32,0% - Pacientes em terapia sistêmica com antibióticos¹¹ = 50,0% - Pacientes com falha na terapia sistêmica¹² = 32,5% - Pacientes utilizando imunobiológicos¹³ = 20,8% 	Adequado	Idem
Subgrupos	Não realizada.	Adequado	Idem

Custos			
Componentes e fontes (tecnologia)	Considerou-se o preço fábrica (PF 18%), com incidência de 18% de ICMS, na vigência de dezembro de 2023.	Inadequado.	Custo do secuquinumabe atualizado em setembro de 2024 (CMED PF 18% ICMS).
Componentes e fontes (comparadores)	O PROPONENTE assumiu a participação de mercado incluindo Humira® (64%) e biossimilares (36%), e calculou a média ponderada dos valores, o que reduziu o custo do comparador a R\$ 4.515,56.	Inadequado.	Para o custo do adalimumabe, considerou-se o custo do medicamento referência Humira® (100 MG/ML SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,4 ML + CAN APLIC + ENV LEN ALCOOL), no valor de R\$ 5.490,69 por cada aplicação (CMED PF 18% ICMS).
Custos associados	Também foram incluídos custos associados a administração dos medicamentos.	Adequado	Idem
Custos não incluídos	Não há.	Adequado	Idem
Ajustes	Não há.	-	-

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ICMS: Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e sobre Prestações de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação; PF: preço fábrica.

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo PROPONENTE
Uma análise determinística foi realizada na qual o impacto nos resultados foi avaliado por meio da variação de um parâmetro por vez, sendo eles: % pacientes com HS tipo Hurley II e III, % Pacientes em tratamento com terapia sistêmica, % Uso biológicos, Custo unitário, Custo da administração, Taxa de distribuição, custo anual de tratamento do secuquinumabe conforme a

Posologia e custo de tratamento de adalimumabe (medicamento referência). Os custos dos medicamentos foram variados 25% a mais ou a menos, conforme o preço PF 18% do medicamento referência.

Quadro 30. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente		PARECERISTAS	
Ano	População	Ano	População
Ano 1	1.889	Ano 1	2.286
Ano 2	1.906	Ano 2	2.300
Ano 3	1.923	Ano 3	2.313
Ano 4	1.939	Ano 4	2.326
Ano 5	1.954	Ano 5	2.337
Total	9.611	Total	11.562
Média anual	1.922	Média anual	2.312

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE

A estimativa do PROPONENTE foi a partir da população geral brasileira, sobre a qual aplicou o percentual de beneficiários da saúde suplementar e da idade adulta.

Já a estimativa dos PARECERISTAS, realizada a partir da planilha padronizada da ANS, conta com coorte padronizada por idade fornecida pela ANS, o que provavelmente gerou as diferenças observadas.

Quadro 31. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Secuquinumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Adalimumabe	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Secuquinumabe	20%	30%	40%	50%	50%
Adalimumabe	80%	70%	60%	50%	50%

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE

Os PARECERISTAS consideraram a progressão de participação de mercado proposta pelo PROPONENTE adequada. Como o PROPONENTE coloca no dossiê, o secuquinumabe poderia preencher a lacuna daqueles pacientes com falha a antibióticos e que não possam, porventura, usar adalimumabe, por intolerância ou opção. Porém, o secuquinumabe não substituiria o adalimumabe, logo, é possível pensar que as tecnologias dividiriam o mercado ao final de 5 anos.

9.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo PROPONENTE foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo PROPONENTE

Foi realizada nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando a estimativa populacional a partir de 2025. As principais alterações são em relação aos custos de secuquimumabe (atualizado para 2024) e de adalimumabe (utilizado PF 18% do medicamento referência Humira®).

Quanto à utilização de produtos biossimilares, a ANS definiu que não cabe adotá-los nas análises econômicas para fins de avaliação das propostas de incorporação de tecnologias ao rol de eventos e procedimentos em saúde na saúde suplementar. A orientação deriva tanto do fato do medicamento de referência ser aquele que possui a indicação ordinária de utilização, quanto do entendimento da ANVISA de que ainda há necessidade de avaliação e acompanhamento específicos para possibilitar a intercambialidade de medicamentos de referência e biossimilares no Brasil (<https://bit.ly/2VbGmoy>).

Quadro 32. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO PROPONENTE	Comentário sobre a AIO PROPONENTE	AIO do relatório
Preço da tecnologia	R\$ 8.684,56 por dose	Não há	R\$ 9.075,37 por dose
Impacto por cenário	Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 2.356.810.306,77 Alternativo R\$ 1.883.109.975,76	Não há	Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 3.445.397.015,34 Alternativo: R\$ 2.656.191.332,52
Impacto incremental	-R\$ 473.700.331,01 (média anual = -R\$ 94.740.066,20)	Não há	-R\$ 789.205.682,81 (média anual = -R\$ 157.841.136,56)
Caracterização da incerteza	Análise de sensibilidade determinística: " Mesmo em cenários considerando o custo médio dos biossimilares de adalimumabe ou a frequência de posologia quinzenal de secuquimumabe, a introdução do secuquimumabe	Nem todos os parâmetros foram levados em consideração na análise de sensibilidade.	Em análise de sensibilidade univariada determinística, as variáveis com maior probabilidade de afetar a estimativa foram: 1. o custo de adalimumabe (variação de 25% para mais ou menos no

	<p>demonstrou-se continuamente vantajosa e economicamente viável."</p> <p>[20242000194_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, pg. 24]</p>		<p>valor do medicamento referência),</p> <p>2. a porcentagem de pacientes em uso de imunobiológicos,</p> <p>3. a porcentagem de pacientes em uso de terapia sistêmica com antibióticos</p> <p>4. a prevalência de hidradenite supurativa moderada a grave</p> <p>5. a porcentagem de pacientes em falha terapêutica,</p> <p>6. a prevalência de hidradenite supurativa</p> <p>7. o custo de administração</p> <p>8. o custo de secuquinumabe</p>
--	---	--	--

Quadro 33. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente
<p>Os custos anuais com medicamento estão dispostos nas Tabelas 7 e 8 do documento 20242000194_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário, sendo considerado o custo unitário do secuquinumabe de R\$ 8.684,56, e do adalimumabe, R\$ 4.515,56. Ademais, o custo de administração subcutânea foi estimado pela tabela de Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) de 2022 em R\$ 198,85.</p> <p>A estimativa de custo anual do secuquinumabe no ano da indução foi de R\$ 142.134,56, e nos anos de manutenção foi de R\$ 106.600,92.</p> <p>A estimativa de custo anual do adalimumabe no ano da indução foi de R\$ 253.782,77, e nos anos de manutenção foi de R\$ 245.149,35.</p>
PARECERISTAS
<p>Os PARECERISTAS consideraram os valores de aquisição das intervenções com atualização da tabela CMED para setembro de 2024, considerando o preço de fábrica, 18% de ICMS. As estimativas foram apresentadas na planilha auxiliar de custos (Anexo 3), sendo considerados o custo unitário do secuquinumabe de R\$ 9.075,37, e do adalimumabe, R\$ R\$ 5.490,69.</p>

A estimativa de custo anual médio ponderado do secuquinumabe foi de R\$ 116.279,61.

A estimativa de custo anual médio ponderado do adalimumabe foi de R\$ 287.735,69.

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados

Quanto à utilização de produtos biossimilares, a ANS definiu que não cabe adotá-los nas análises econômicas para fins de avaliação das propostas de incorporação de tecnologias ao rol de eventos e procedimentos em saúde na saúde suplementar. A orientação deriva tanto do fato do medicamento de referência ser aquele que possui a indicação ordinária de utilização, quanto do entendimento da ANVISA de que ainda há necessidade de avaliação e acompanhamento específicos para possibilitar a intercambialidade de medicamentos de referência e biossimilares no Brasil (<https://bit.ly/2VbGmoy>).

Quadro 34. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente		
Período	Cenário de Referência	Cenário 1
2024	R\$ 463.039.165,17	R\$ 424.124.208,69
2025	467.447.023,23	R\$ 394.964.651,11
2026	471.551.241,74	R\$ 371.850.200,31
2027	475.512.554,23	R\$ 348.162.525,05
2028	479.260.322,40	R\$ 344.008.390,59
Total	R\$ 2.356.810.306,77	R\$ 1.883.109.975,75
PARECERISTAS		
Período	Cenário de Referência	Cenário 1
2025	R\$ 681.140.726,84	R\$ 599.217.012,04
2026	R\$ 685.386.361,09	R\$ 561.734.827,94
2027	R\$ 689.358.607,78	R\$ 523.534.378,65
2028	R\$ 693.048.044,76	R\$ 484.658.397,35
2029	R\$ 696.463.274,87	R\$ 487.046.716,55
Total	R\$ 3.445.397.015,34	R\$ 2.656.191.332,52

Comentários sobre o impacto orçamentário total

Na análise dos PARECERISTAS, o Cenário 1 é com secuquinumabe e adalimumabe, PF18% dos medicamentos de referência.

Quadro 35. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente	
Período	Cenário 1 – Referência
2024	RS - 38.914.956,48
2025	RS -72.482.372,12
2026	RS -99.701.041,43
2027	RS -127.350.029,18
2028	RS -135.251.931,81
Total	-R\$ 473.700.331,01
Médio	-R\$ 94.740.066,20
PARECERISTAS	
Período	Cenário 1 – Referência
2025	-R\$ 81.923.714,80
2026	-R\$ 123.651.533,14
2027	-R\$ 165.824.229,13
2028	-R\$ 208.389.647,41
2029	-R\$ 209.416.558,32
Total	-R\$ 789.205.682,81
Médio	-R\$ 157.841.136,56

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental

Não há.

9.3 Discussão e conclusões

Quadro 36. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	PROPONENTE	Análise da proposta
Principais achados	<p>“A estimativa de impacto orçamentário mostrou que a incorporação do secuquinumabe no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS tem o potencial de gerar economia a partir do primeiro ano, de aproximadamente R\$ 39 milhões, até R\$ 135 milhões no quinto ano, atingindo cerca de R\$ 473 milhões ao longo de cinco anos.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000194_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]</p>	<p>Uma nova análise foi realizada utilizando o instrumento padrão da ANS. Por meio de uma abordagem epidemiológica, estimou-se uma população média anual de 2.312 pessoas elegíveis.</p> <p>O impacto orçamentário incremental considerando o custo do comparador adalimumabe referência foi de -R\$ 789.205.682,81 (média anual de -R\$ 157.841.136,56) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e <i>market share</i> alvo de 50% no quinto ano.</p>
Limitações	Não apresentadas.	As principais limitações da análise realizada se referem às incertezas quando a estimativa populacional e o <i>market share</i> das alternativas.
Generalização dos achados Implicações para a prática	<p>“Os resultados da análise de sensibilidade revelaram uma coerência significativa com o caso-base. Mesmo em cenários considerando o custo médio dos biossimilares de adalimumabe ou a frequência de posologia quinzenal de secuquinumabe, a introdução do secuquinumabe demonstrou-se continuamente</p>	<p>Os resultados desta análise de impacto orçamentário são similares à estimativa do PROPONENTE. A principal diferença se deve à estimativa populacional, devido à diferente base de usuários utilizada.</p> <p>O principal motivo da economia projetada pela introdução de secuquinumabe no mercado se deve pelo fato do custo de administração</p>

	<p>vantajosa e economicamente viável.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000194_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]</p>	<p>mensal ser menor em comparação com o adalimumabe.</p>
--	---	--

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE

Quanto à utilização de produtos biossimilares, a ANS definiu que não cabe adotá-los nas análises econômicas para fins de avaliação das propostas de incorporação de tecnologias ao rol de eventos e procedimentos em saúde na saúde suplementar. A orientação deriva tanto do fato do medicamento de referência ser aquele que possui a indicação ordinária de utilização, quanto do entendimento da ANVISA de que ainda há necessidade de avaliação e acompanhamento específicos para possibilitar a intercambialidade de medicamentos de referência e biossimilares no Brasil (<https://bit.ly/2VbGmoy>). Ademais, cabe destacar algumas limitações de empregar biossimilares na análise de impacto orçamentário, como alterações substanciais de preço dos biossimilares e a flutuação em sua disponibilidade no mercado, o que pode afetar o acesso dos pacientes.

9.4 Elementos pós-texto

Quadro 37. Elementos pós-texto.

Critério	PROponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas	As referências não foram apresentadas para o estudo de participação de mercado do adalimumabe referência e seus biossimilares.

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA está disponível no **Anexo 3**.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

10.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 38. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	PROPONENTE	PARECERISTAS
CDA-AMC, Canadá http://www.cadthca/	Não apresentado.	Em agosto de 2024, foi disponibilizada uma prévia do relatório de recomendação para avaliação das partes interessadas. Há recomendação para o reembolso do secuquinumabe para pacientes adultos com hidradenite supurativa moderada a grave, com critérios clínicos e negociação de preço. Draft recommendation: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0781-Cosentyx-HS_DRAFT_Rec.pdf
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	Não apresentado.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	Incorporado em 2023 "Pacientes adultos com HS ativa moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico convencional, somente se o adalimumabe não é apropriado ou não tem eficácia, e adquirido conforme acordo comercial."	O secuquinumabe é recomendado como uma opção para o tratamento da HS ativa moderada a grave em adultos quando adalimumabe não é uma opção adequada ou não tem eficácia, e, e se adquirido conforme acordo comercial. 1 Recommendations Secukinumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa Guidance NICE

	<i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000194_PTC - Revisão Sistemática – Página 51].</i>	
HAS, França Haute Autorité de Santé - Professionnels (has-sante.fr)	Não apresentado.	<p>Comitê considerou que o secuquinumabe não proporciona qualquer valor clínico (CAV V) no cuidado para o tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave em adultos.</p> <p>Haute Autorité de Santé - COSENTYX (secukinumab) - Hidradenitis suppurativa - (HS, Verneuil disease) (has-sante.fr)</p>
PBAC, Austrália Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Membership	<p>Incorporado em 2023</p> <p>" Pacientes adultos com HS ativa moderada a grave"</p>	<p>Recomendou secuquinumabe para tratamento da HS moderada a grave. A recomendação foi baseada na avaliação que o custo fosse minimizado comparado ao adalimumabe (único medicamento listado na PBS para HS na época).</p> <p>SECUKINUMAB Medicine Status Website (pbs.gov.au)</p>
SMC, Escócia https://www.scottish medicines.org.uk/	<p>Incorporado em 2024</p> <p>"Pacientes adultos com HS ativa moderada a grave para os quais o adalimumabe é contraindicado ou inadequado, incluindo aqueles que não responderam ou perderam a resposta ao tratamento</p>	<p>Recomenda para uso em pacientes adultos com HS ativa moderada a grave para os quais o adalimumabe é contraindicado, incluindo aqueles que não responderam ou perderam a resposta ao tratamento anterior com adalimumabe.</p> <p>secukinumab (Cosentyx) (scottishmedicines.org.uk)</p>

	anterior com adalimumabe.”	
--	-------------------------------	--

CDA-AMC: Canada’s Drug Agency; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: Haute Autorité de Santé, França; PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Austrália

10.2 Considerações sobre a implementação

Não foram identificadas outras necessidades de adequação de infraestrutura para a correta utilização de secuquimumabe que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS.

10.3. Conclusões

Com base em 2 ECR (SUNRISE e SUNSHINE) de evidência alta a moderada, o uso de secuquimumabe em adultos com hidradenite supurativa moderada a grave que falharam, apresentaram intolerância ou contraindicação à terapia com antibióticos sistêmicos, quando comparado ao placebo, aumenta a proporção de pacientes com resposta clínica adequada, reduz a taxa de exacerbação da doença, aumenta a proporção de participantes com resolução da dor e aumenta a qualidade de vida; provavelmente não aumenta ou diminui o risco de quaisquer eventos adversos.

Os resultados originados de NMA indicaram que, quando comparado ao adalimumabe, o secuquimumabe tem efeito incerto na resposta clínica, na redução da dor, na qualidade de vida e no risco de eventos adversos; provavelmente aumenta a taxa de exacerbação da doença.

As conclusões econômicas são baseadas em um modelo de custo-minimização, o qual se restringe à similaridade entre as tecnologias comparadas e não leva em conta as incertezas nas estimativas de efetividade, tornando-se inadequado para este propósito. O PROPONENTE compara a eficácia e a segurança das terapias avaliada (secuquimumabe *versus* adalimumabe) com base em um estudo de comparação indireta, cuja evidência possui muito baixa certeza em sua maioria, portanto, a adoção da premissa de que os tratamentos são equivalentes não é embasada em evidências sólidas. As limitações são referentes ao modelo adotado e a inexistência de estudos de comparação direta entre secuquimumabe e adalimumabe (disponível no Rol da ANS).

O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do secuquinumabe foi de **-R\$ 789.205.682,81** em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos, correspondente a uma economia média anual de - **R\$ 157.841.136,56** para o atendimento de 2.312 pessoas, em média, ao ano.

11. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook.

Estudos incluídos

6. Estudo SUNRISE/SUNSHINE

- 6.1. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, Reguiai Z, Gottlieb AB, Bechara FG, Paul C, Giamarellos Bourboulis EJ, Villani AP, Schwinn A, Ruëff F, Pillay Ramaya L, Reich A, Lobo I, Sinclair R, Passeron T, Martorell A, Mendes-Bastos P, Kokolakis G, Becherel PA, Wozniak MB, Martinez AL, Wei X, Uhlmann L, Passera A, Keefe D, Martin R, Field C, Chen L,

Vandemeulebroecke M, Ravichandran S, Muscianisi E. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet*. 2023 Mar 4;401(10378):747-761. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00022-3. Epub 2023 Feb 3. Erratum in: *Lancet*. 2024 Feb 17;403(10427):618. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00266-6. PMID: 36746171.

- 6.2. Kimball AB, Alavi A, Jemec GBE, Gottlieb A, Wei X, Wozniak MB, Uhlmann L, Martinez AL, Keefe D, Martin R, Chen L, Muscianisi E. *Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 2023, 16(4), S19-S20 | added to CENTRAL: 31 May 2023 | 2023 Issue 5
- 6.3. Zouboulis CC, Passeron T, Pariser D, Wozniak MB, Li X, Uhlmann L, Lobach I, Martinez AL, Ravichandran S, Alarcon I, Offidani A, Alam MS, Mendes-Bastos P. Secukinumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa based on prior biologic exposure: an efficacy and safety analysis from the SUNSHINE and SUNRISE phase III trials. *Br J Dermatol*. 2024 May 17;190(6):836-845. doi: 10.1093/bjd/ljae098. PMID: 38470171.
- 6.4. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, et al. 42640 Efficacy and safety of secukinumab in patients with moderate-to severe hidradenitis suppurativa: Final results from the Phase 3 SUNSHINE and SUNRISE trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* - Volume 89, Issue 3, pp. AB156.
- 6.5. Kokolakis G, Martorell A, Kerdel F. 42981 Secukinumab and concomitant antibiotic use in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: Week 16 efficacy and safety results from the Phase 3 SUNSHINE and SUNRISE trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* - Volume 89, Issue 3, pp. AB85
- 6.6. Wei X, Passera A, Muscianisi E, Uhlmann L, Chen L, Moreno SG, Martin R, Vandemeulebroecke M, Keefe D, Ravichandran S, Wozniak MB. Assessing the validity and clinical meaningfulness of skin pain response (NRS30) assessed using numerical rating scale in hidradenitis suppurativa: Results from the SUNSHINE and SUNRISE trials. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Dec;89(6):1285-1287. doi: 10.1016/j.jaad.2023.07.1035. Epub 2023 Aug 12. PMID: 37579844.
- 6.7. Zouboulis CC, Passeron T. Bastos, et al. 42652 Efficacy of secukinumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa previously treated with biologic therapy: Week 16 results from the SUNSHINE and SUNRISE trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* - Volume 89, Issue 3, pp. AB160.

7. PIONNER I / PIONNER II

- 7.1. Kimball AB, Sundaram M, Shields AL, Hudgens S, Okun M, Foley C, Ganguli A. Adalimumab alleviates skin pain in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: Secondary efficacy results from the PIONEER I and PIONEER II randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Dec;79(6):1141-1143. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.015. Epub 2018 May 19. PMID: 29787843.
- 7.2. Kimball, A.B.; Tzellos, T.; Geng, Z. et al., Clinical meaningfulness of the hidradenitis suppurativa clinical response endpoint to assess inflammation and treatment response in 2 phase 3, randomized, placebo-controlled trials (PIONEER I & II). *J. Am. Acad. Dermatol.* - Volume 74, Issue 5, pp. AB48
- 7.3. Armstrong A, Pinsky, B. Sundaram, M Adalimumab improves health-related quality of life (HRQoL) in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa (HS): Results from the first 12 weeks of PIONEER II. *J. Am. Acad. Dermatol.* - Volume 72, Issue 5, pp. AB38.
- 7.4. Escudero Herra L, Jemec GBE, Gottlieb A. et al. Efficacy and safety of Adalimumab in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: Results from PIONEER II, a phase 3 randomised placebo-controlled trial. *Australas. J. Dermatol.* - Volume 56, Issue 0, pp. 34-35.
- 7.5. Forman SB, Brooks DM, Gu Y. Risk of flare in patients with hidradenitis suppurativa treated with adalimumab for 12 weeks during PIONEER I and PIONEER II: Two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* - Volume 74, Issue 5, pp. AB71.
- 7.6. Jemec GBE, Okun MM, Forman SB, Gulliver WPF, Prens EP, Mrowietz U, Armstrong AW, Geng Z, Gu Y, Williams DA, Teixeira HD, Kimball AB. Adalimumab medium-term dosing strategy in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: integrated results from the phase III randomized placebo-controlled PIONEER trials. *Br J Dermatol*. 2019 Nov;181(5):967-975. doi: 10.1111/bjd.17919. Epub 2019 Aug 14. PMID: 30916379; PMCID: PMC6899827.
- 7.7. Jemec, GB; Sundaram, M; Pinsky, et al. Adalimumab improves treatment satisfaction with medication (TS-M) in patients with moderate to severe Hidradenitis Suppurativa (HS) in a 12-week randomised controlled trial (PIONEER I). *Journal of investigative dermatology* - Volume 134, Issue 0, pp. S31.
- 7.8. Kimball, A.B.; Jemec, G.B.E.; Brooks, D, et al. Progression of hidradenitis suppurativa: Outcomes of placebo-treated patients in a phase 3, randomized, placebo-controlled trial (PIONEER II). *J. Am. Acad. Dermatol.* - Volume 74, Issue 5, pp. AB68.

- 7.9. Kimball, A.B.; Pinsky, B.; Sundaram et al. Adalimumab is associated with reduced skin pain in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa (HS): Results from the first 12 weeks of PIONEER II. J. Am. Acad. Dermatol. - Volume 72, Issue 5, pp. AB39.
- 7.10. Kimball, A.; Sundaram, M.; Sen, R.; Evaluating the clinical meaning of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR). J. Am. Acad. Dermatol. - Volume 74, Issue 5, pp. AB4.
- 7.11. Kimball, A; Zouboulis, C; Armstrong, A et al. Safety and efficacy of adalimumab in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: results from first 12 weeks of PIONEER I, a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology - Volume 72, Issue 5, pp. AB60.
- 7.12. van der Zee HH, Longcore M, Geng Z, Garg A. Weekly adalimumab treatment decreased disease flare in hidradenitis suppurativa over 36 weeks: integrated results from the phase 3 PIONEER trials. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May;34(5):1050-1056. doi: 10.1111/jdv.16023. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31630445; PMCID: PMC7318582.
- 7.13. Zouboulis, C.; Okun, M.M.; Gniadecki, R. et al. Adalimumab efficacy in hidradenitis suppurativa patients is sustained at least three years with weekly dosing: Results from a phase 3 open-label extension study (PIONEER). J. Am. Acad. Dermatol. - Volume 76, Issue 6, pp. AB33.

8. NCT00918255

- 8.1. Gottlieb, A et al. Scientific Abstracts. Reprod. Sci. 21 (Suppl 3), A71–A418 (2014). <https://doi.org/10.1177/1933719114528275>
- 8.2. Jemec, G et al. Efficacy results using a novel hidradenitis suppurativa endpoint, HiSCR (hidradenitis suppurativa clinical response), from the placebo-controlled phase of a phase 2 adalimumab study. J. Am. Acad. Dermatol. - Volume 70, Issue 5, pp. AB42. 2014
- 8.3. Kimball, AB et al. Adalimumab reduces pain in patients with hidradenitis suppurativa: results from a placebo-controlled phase II trial. Journal of the American Academy of Dermatology - Volume 66, Issue 4, pp. AB42. 2012
- 8.4. Kimball, A et al. Efficacy and safety of adalimumab in treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: results from the placebo-controlled portion of a phase ii, randomized, double-blind study. (Abstract P3340). Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United States. Journal of the American Academy of Dermatology - Volume 64, Issue 2, pp. AB155. 2011.

- 8.5. Mrowietz U et al. Adalimumab improves health-related quality of life and work productivity in patients with hidradenitis suppurativa: results from a placebo-controlled phase II trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* - Volume 66, Issue 4, pp. AB42. 2012.
- 8.6. Gottlieb, A et al. Adalimumab treatment in women with moderate to severe hidradenitis suppurativa using a novel endpoint, HISCR (hidradenitis suppurativa clinical response): Analysis from the placebo-controlled portion of a phase ii, randomized, double-blind study. *Reprod. Sci.* - Volume 21, Issue 3, pp. 220A-221A. 2014.
- 8.7. Kimbal A et al. Efficacy and safety of adalimumab for moderate to severe hidradenitis suppurativa: Results from the open-label phase of a 52-week phase II, randomized, study. *J. Am. Acad. Dermatol.* - Volume 66, Issue 4, pp. AB50. 2012.

Avaliação de Impacto Orçamentário

9. Ianhez M, Schmitt J V., Miot HA. Prevalence of hidradenitis suppurativa in Brazil: a population survey. *Int J Dermatol.* 2018;1–2
10. Andrade TCPC, Vieira BC, Oliveira AMN, Martins TY, Santiago TM MA. Hidradenitis suppurativa: epidemiological study of cases diagnosed at a dermatological reference center in the city of Bauru, in the Brazilian southeast State of São Paulo, between 2005 and 2015. *An Bras Dermatol.* 2017;92(2):196–9.
11. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet* 2023; 401(10378): 747-61.
12. Relatório de Recomendação CONITEC. Clindamicina 300 mg associada a rifampicina 300 mg para o tratamento de hidradenite supurativa moderada. Março/2019.
13. Garg A, Neuren E, Cha D, et al. Evaluating patients' unmet needs in hidradenitis suppurativa: Results from the Global Survey Of Impact and Healthcare Needs (VOICE) Project. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020; 82(2): 366-76.

12. ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				19-20
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				20
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				20
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	X				20
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				20
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	x				20
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	x				20

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições (cont.)							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	x				20
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				21
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.				x	
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				Anexo
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				Anexo
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	x				Anexo

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
------------	---------	---------------------------	-----	-----	---------	----	--------

Custos (cont.)							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	x				Anexo
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.	x				20
Modelagem							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.	x				20
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	x				20
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.				x	-

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Resultados							

Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	x				22
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	x				23
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.				x	
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.	x				24
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	x				24

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				x	-

Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.		x			24
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.		x			Anexo

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
-	-	-

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo 2. Checklist de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				10-11
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				12-16
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	x				17-20
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.	x				17-20
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				12

Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	x				12
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Cenários							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				10
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	x				16
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	x				12
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				-	-
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				-	-
População-alvo							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.	x				12-16
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				17-21

Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				17-21
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	x				17-21
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.		x			-
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.				x	
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Impacto orçamentário							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara (<i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.	x				-
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				23
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				23
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).			x		25

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.		x			26
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	x				26
Outros							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				x	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	x				27-29
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	x				Anexo

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
21	Parcial	A análise de sensibilidade não considerou todos os parâmetros de interesse.

22	Não	Não apresenta limitações, nem aplicabilidade, ou generalização.
----	-----	---

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).