

Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol:
“Imunobiológicos subcutâneos e/ou endovenosos para o
tratamento de Hidradenite Supurativa Moderada a Grave (com
diretriz de utilização)”

Propostas de Atualização do Rol de Procedimentos e
Eventos em Saúde - Ciclo 2019-2020

Abril 2019

RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo

Título/pergunta: O uso de adalimumabe adalimumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave em pacientes adultos, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada, incluindo o tratamento de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abscessos e fístulas?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (X) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: Diversos pacientes com hidradenite supurativa não respondem ao tratamento com antibióticos. A necessidade da incorporação de medicamentos anti-inflamatórios no tratamento da hidradenite supurativa levou à inclusão de adalimumabe como alternativa de tratamento, um imunobiológico anti-fator de necrose tumoral (TNF) amplamente utilizado no tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes como artrite reumatoide, doença de Crohn e psoríase.

População-alvo: Pacientes adultos com hidradenite supurativa ativa moderada a grave, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada, incluindo o tratamento de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abscessos e fístulas.

Tecnologia: Adalimumabe (Humira®).

Comparadores: Tratamento de suporte.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até janeiro de 2018 nas bases Registro Cochrane Central de Ensaios Controlados, *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Para a avaliação clínica, foram incluídos 8 artigos completos, que concluíram que de acordo com as evidências clínicas avaliadas para pacientes adultos com hidradenite supurativa, adalimumabe mostrou-se eficaz, melhorando significativamente o quadro clínico da doença. O medicamento provocou a redução expressiva de pelo menos 50% da contagem total

de abscessos e nódulos inflamatórios, com nenhum aumento na contagem de abscessos ou fístulas. O efeito do tratamento foi observado em 46,6% a 62,4% dos pacientes estudados. Outros benefícios importantes aos indivíduos tratados incluem reduções relevantes da dor na pele, um dos principais sintomas associados à diminuição da qualidade de vida dos pacientes, e depressão, e no risco de agravamento da doença, além de melhoras significativas em qualidade de vida e melhora na saúde física.

Qualidade da evidência:

Resposta clínica	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Gravidade	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Dor	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Autoavaliação global do paciente	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
PGA	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração da remissão do quadro clínico	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta clínica livre de infecção	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: A análise de custo-efetividade indica uma RCEI que varia entre R\$ 247,7 mil e R\$ 1,3 mi, de acordo com o cenário de descontinuação do tratamento. Sendo assim, o medicamento apresentou maior custo e maior efetividade. Estes resultados foram validados em análise de sensibilidade. Já a análise de impacto orçamentário apresentou um impacto no primeiro ano de R\$ 38,3 milhões e no quinto ano R\$ 155,7 milhões, uma razão de R\$ 0,09 por mês por beneficiário acima de 18 anos no primeiro ano e uma média de R\$ 0,23 por mês considerando os 5 anos de incorporação. A análise foi realizada em uma perspectiva conservadora do ponto de vista de preço de adalimumabe e outro fator determinante para redução do custo é o fato do produto estar no final de seu ciclo de vida, o que permitirá reduções ainda maiores.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	7
LISTA DE TABELAS.....	9
1.1 Objetivo do parecer	13
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	13
2 BLOCO I – IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE	Error! Bookmark not defined.
3 BLOCO II – PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO	Error! Bookmark not defined.
4 BLOCO III – PROBLEMA DE SAÚDE - DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	15
4.1 O que é hidradenite supurativa	15
4.2 Características clínicas e diagnóstico	17
4.3 Estágios de gravidade	21
4.4 Epidemiologia.....	24
4.5 Tratamentos atualmente disponíveis	26
4.6 <i>Guidelines</i> clínicos.....	29
EUROPEAN DERMATOLOGY FORUM (EDF)	29
5 BLOCO IV – TECNOLOGIA EM SAÚDE - DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	31
5.1 Adalimumabe no tratamento de hidradenite supurativa.....	31
5.2 Principais estudos clínicos: PIONEER I e II	33
5.3 Dados de Longo Prazo – Estudo de extensão aberto Fase 3.....	36
5.4 Recomendação das agências de avaliação de tecnologia.....	39
5.5 Diretriz de Utilização - DUT	40
6 BLOCO V – TECNOLOGIA ALTERNATIVA (comparador).....	41
6.1 Necessidade Médica Não Atendida	41
7 BLOCO VI – EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.....	43
7.1 Questão do estudo	43
7.1.1 Intervenção	44
7.1.2 População	44
7.1.3 Comparação	44
7.2 Estratégia de busca.....	44
7.2.1 Fontes de dados	44
7.2.2 Vocabulário controlado	45
7.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	52
7.4 Critérios de qualidade	53
7.4.1 Avaliação crítica	53
7.4.2 Qualidade da evidência	53

7.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)	55
7.5.1	Seleção dos artigos	55
7.5.2	Descrição dos estudos selecionados	56
4.5.3	Análise da qualidade da evidência	81
7.6	Resultados da busca realizada (econômico)	100
7.6.1	Seleção dos artigos	100
7.7	Outras evidências científicas	101
	Blanco 2009	101
	Martorell 2017	102
	Estudos Econômicos – Evidências de Mundo Real (RWE)	103
8	BLOCO VII – DADOS ECONÔMICOS	106
8.1	Avaliação Econômica em Saúde - Objetivo	106
8.2	População-alvo	107
8.3	Horizonte da análise	107
8.4	Perspectiva	107
8.5	Comparadores	107
8.6	Taxa de desconto	108
8.7	Desfechos considerados	108
8.8	Modelo econômico	108
8.9	Dados de eficácia	110
8.9.1	Taxa de descontinuação	111
8.9.2	Utilidade	112
8.10	Dados de Custo	112
8.10.1	Tratamento medicamentoso	112
8.10.2	Utilização de Recursos de Saúde - Outros procedimentos relacionados à Hidradenite Supurativa	113
8.10.3	Eventos adversos	116
8.11	Resultados	116
8.11.1	Cenário base	117
8.11.2	Cenário alternativo	117
8.11.3	Considerações sobre os resultados da análise de custo-efetividade 118	
8.12	Análise de sensibilidade	118
5.12.1	Análise de sensibilidade univariada	118
5.12.2	Análise de sensibilidade probabilística	120
9	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	123
9.1	População elegível	123
9.2	Curva de Adoção da Tecnologia	124
9.3	Custo de tratamento	125
9.4	Impacto orçamentário	125
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	127
11	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	129
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	137
	ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	138

ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	146
ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS	147
ANEXO 5. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	148

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCATES	Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde
CDEC	<i>Canadian Drug Expert Committee</i>
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DLQI	<i>Dermatology Quality of Life Index</i>
EA	Evento adverso
EAS	Evento adverso sério
ECR	Ensaio clínico randomizado
EDF	<i>European Dermatology Forum</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EVA	Escala visual analógica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMB	<i>Free methylene blue</i>
HiSCR	<i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response</i>
HLA-DR	Antígeno leucocitário humano
HSSI	<i>Hidradenitis Suppurativa Severity Index</i>
HS-LASI	<i>Hidradenitis Suppurativa Lesion, Area, and Severity Index</i>
HS-PGA	<i>Hidradenitis Suppurativa-Physician Global Assessment</i>
IL	Interleucina
IPL	<i>Intense Pulsed Light</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LOCF	<i>Last observation carried forward</i>
MPO	Mieloperoxidase
Nd:YAG	<i>Neodymium-doped yttrium aluminium garnet/Nd:Y3Al5O12</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMB	<i>Niosomal methylene blue</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PDT	<i>Photodynamic therapy</i>
PGA	<i>Physician Global Assessment</i>
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação em Tecnologias em Saúde
RS	Revisão sistemática

SBD	Sociedade Brasileira de Dermatologia
SUS	Sistema Único de Saúde
Th	Resposta de linfócitos T <i>helpers</i>
TNF	Fator de necrose tumoral
WPAI-SHP	<i>Work Productivity and Activity Impairment-Specific Health Problem</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Questão estruturada no formato PICO.	43
Tabela 2. Termos utilizados nas estratégias de busca.....	46
Tabela 3. Estratégias de busca.....	50
Tabela 4. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	56
Tabela 5. Eventos adversos ocorridos durante o estudo. Kimball 2012. (61)	66
Tabela 6. Eventos adversos ocorridos entre as mulheres no período 1 do estudo. Gottlieb 2016. (62)	70
Tabela 7. Eventos adversos encontrados durante o tratamento no PERÍODO 1 de ambos os estudos.* Kimball 2016. (53).....	76
Tabela 8. Eventos adversos encontrados durante o tratamento no PERÍODO 2 de ambos os estudos.* Kimball 2016. (53).....	77
Tabela 9. Classificação da qualidade da evidência.	81
Tabela 10. Estudos incluídos para a análise.	82
Tabela 11. Continuação - estudos incluídos para a análise.	93
Tabela 12. Taxas de descontinuação por cenário proposto no modelo econômico... ..	111
Tabela 13. Tabela de utilidade aplicada no modelo.	112
Tabela 14. Custo unitário de adalimumabe (Humira®).	112
Tabela 15. Custo de tratamento – Adalimumabe (Humira®).....	113
Tabela 16. Custo dos grupos procedimentos clínicos e hospitalares.	115
Tabela 17. Outros procedimentos – padrão de uso de recursos e custos.	115
Tabela 18. Taxa de incidência de eventos adversos.....	116
Tabela 19. Custo do manejo de eventos adversos.	116
Tabela 20. Resultados de custo-efetividade – Cenário Base	117
Tabela 21. Resultados de custo-efetividade – Cenário Alternativo.....	118
Tabela 22. Parâmetros e resultados da análise de sensibilidade univariada.....	119
Tabela 23. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade probabilística.	121
Tabela 24. Definição da população elegível – Cenário base (1% de prevalência – epidemiologia prevalência na Europa Ocidental).	124
Tabela 25. Definição da população elegível – Cenário alternativo (0,41% de prevalência – prevalência brasileira).....	Error! Bookmark not defined.
Tabela 26. Curva de Adoção de adalimumabe no tratamento de Hidradenite Supurativa	124
Tabela 27. Custos de tratamento anual.	125
Tabela 28. Cenário base: Impacto orçamentário.....	125

Tabela 29. Cenário alternativo: Impacto orçamentário... **Error! Bookmark not defined.**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Manifestações clínicas da hidradenite supurativa. Cortesia da Dra. Maria Cecília R. Machado.....	17
Figura 2. Progressão da hidradenite supurativa. Adaptado de Martorell 2016. (16)	18
Figura 3. Hiperplasia, perifoliculite, hiperplasia epidérmica psoriasiforme e hiperqueratinose são algumas das principais características histológicas observadas nas lesões de hidradenite supurativa. von Laffert 2011. (19)	20
Figura 4. Estágios de gravidade da hidradenite supurativa segundo o método de Hurley. Alikhan 2009. (27)	23
Figura 5. Prevalência de hidradenite supurativa na população brasileira. (34).....	26
Figura 6. Algoritmo de tratamento de pacientes com hidradenite supurativa. Adaptado de Gulliver, 2016. (2)	27
Figura 7. Escolhas de tratamento para hidradenite supurativa. (45)	30
Figura 8. Desenho do primeiro período dos estudos PIONEER I e II. Kimball 2016. (53)	34
Figura 9. Desenho dos estudos PIONEER I e II no segundo período. Kimball 2016. (53)	35
Figura 10. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (58)	54
Figura 11. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	55
Figura 12. Mudanças no escore DLQI com administração de adalimumabe semanalmente ou em semanas alternadas em comparação com placebo. Ingram, 2017. (60)	62
Figura 13. Eficácia de adalimumabe ao longo das 52 semanas do estudo. Kimball 2012. (61)	64
Figura 14. Mudança nos escores de dor e depressão na população geral do estudo. Scheinfeld 2016. (63).....	72
Figura 15. Resposta clínica dos estudos PIONEER I e II na semana 12. Kimball 2016. (10)	74
Figura 16. Pacientes que alcançaram melhora clínica (HiSCR) conforme a progressão do estudo, ou de acordo com o uso de antibióticos e estágios Hurley no PIONEER II. (64)	80
Figura 17. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.....	100
Figura 18. Melhora clínica dos pacientes através da diminuição do número de regiões afetadas, nódulos e fístulas. Blanco 2009. (51).....	101
Figura 19. Estrutura esquemática do modelo.....	109

Figura 20. Diagrama de tornado.	120
Figura 21. Análise de quadrantes.	121

CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Humira® (adalimumabe) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Hidradenite supurativa:

Tratamento de pacientes com hidradenite supurativa ativa moderada a grave em pacientes adultos, nos quais a terapia sistêmica convencional foi inadequada, incluindo o tratamento de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abscessos e fístulas.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade do Humira® (adalimumabe) no tratamento de pacientes com hidradenite supurativa ativa moderada a grave.

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A hidradenite supurativa é uma doença inflamatória negligenciada, com impacto social profundo na vida dos pacientes, sendo considerada a doença dermatológica com a pior qualidade de vida. As principais técnicas de tratamento utilizadas incluem medicamentos tópicos ou sistêmicos, ou ainda a remoção cirúrgica das lesões em casos mais graves. (1)

Apesar da doença apresentar caráter inflamatório e ser caracterizada por uma desregulação da resposta imunológica, as abordagens mais empregadas envolvem uso de antibióticos, os quais não operam etiológicamente da forma mais adequada e diversos pacientes com hidradenite supurativa não respondem ao tratamento com antibióticos. (2)

Sendo Hidradenite Supurativa uma doença negligenciada e com grande necessidade médica não atendida e, sendo, adalimumabe o único medicamento com aprovação em bula para tratamento de Hidradenite Supurativa moderada a grave é justificada sua inclusão como estratégia de tratamento para os pacientes com os estágios da doença moderada a grave.

Este documento visa fornecer evidências necessárias que sustentem a incorporação de adalimumabe (Humira®), visando a disponibilidade do medicamento no Rol de procedimentos de cobertura mínima obrigatória na Saúde Suplementar como opção

terapêutica disponibilizada pela Operadoras de Planos de Saúde para o tratamento de portadores de hidradenite supurativa.

2 BLOCO III – PROBLEMA DE SAÚDE - DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 O que é hidradenite supurativa

A hidradenite supurativa, também conhecida como acne inversa, é uma doença inflamatória crônica e debilitante dos folículos pilossebáceos, caracterizada pela presença de lesões dolorosas predominando classicamente nas regiões de glândulas apócrinas, associada a um desequilíbrio subjacente do sistema imunológico com ocorrência em indivíduos geneticamente predispostos. (1,4)

Estima-se que a prevalência global da hidradenite supurativa varia de 0,00033% a 4%, semelhantemente a psoríase, **com pico entre 18 e 44 anos**. (5–7) A doença ocorre geralmente após a puberdade e é tipicamente ativa durante a terceira e quarta décadas de vida. Adicionalmente, a ocorrência da hidradenite supurativa é mais comum em mulheres, com razão de aproximadamente 3:1. Vale ressaltar que, apesar da diferença significativa entre os sexos, as concentrações plasmáticas de andrógenos sugerem que o hiperandrogenismo em mulheres não é um fator facilitador do desenvolvimento da doença. (8)

Há fatores de risco previamente identificados e que podem levar à mudança do curso da doença são obesidade, roupas apertadas, desodorantes, depilação, tabagismo, uso de fármacos (como contraceptivos injetáveis) e histórico familiar (aproximadamente 40% dos pacientes). (4,5) O padrão de herança mais comumente reportado é o autossômico dominante e os genes envolvidos estão ligados aos *loci* 1p21.1-1q25.3. (4) Outros fatores de risco associados à gravidade da hidradenite supurativa são sexo masculino, tempo de duração da doença, obesidade, consumo de tabaco e lesões em região axilar, perianal e mamária. (9)

A sequência de eventos que leva ao desenvolvimento de lesões na hidradenite supurativa não é bem estabelecida. (10) Acredita-se que o início das lesões ocorra com a hiperqueratose e obstrução folicular, seguida de dilatação da unidade pilossebácea e ruptura do folículo com liberação do conteúdo glandular na derme. Posteriormente, têm-se início as reações inflamatórias primárias e secundárias, acarretando na chegada de células pró-inflamatórias e liberação de novas citocinas, perpetuando o processo inflamatório. (4) As regiões das axilas e inguinofemoral são as áreas mais comuns das lesões presentes na hidradenite supurativa em ambos os sexos. As lesões no tronco

tendem a ser mais comuns em mulheres, enquanto as lesões nas regiões das nádegas, perineal/perianal e atípicas (ouvido e peito) são mais encontradas em homens. (8)

Adicionalmente, pacientes com hidradenite supurativa apresentam disfunção imune, que precede ou segue a ocorrência da oclusão folicular. Essa desregulação nos sistemas imunológicos inato e adaptativo é vista através da diminuição da expressão de peptídeos antimicrobianos derivados do epitélio (como ribonuclease, betadefensina 3 humana) e do receptor *toll-like* 4, o que pode resultar em uma resposta inflamatória excessiva, bem como superexpressão de citocinas em sua maioria, incluindo TNF- α , interleucina (IL)-1, IL-10, IL-17 e IL-22, nas lesões da hidradenite supurativa. (11)

Uma grande variedade de microrganismos pode ser isolada a partir das lesões. O processo clínico da doença se assemelha a um processo infeccioso, e diversas bactérias são relacionadas à inflamação. A presença de bactérias é explicada devido a microorganismos participantes da microbiota da pele ou resultados de infecções secundárias, sendo *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* e *S. hominis* os isolados mais comuns. (10) Adicionalmente, devido à presença desses patógenos, vem sendo reportada a presença de biofilmes nos folículos pilosos e trajetos fistulosos de lesões de hidradenite supurativa. (4)

Embora o papel do biofilme no desenvolvimento da doença seja desconhecido, acredita-se que um desequilíbrio nos peptídeos antimicrobianos facilitaria a colonização bacteriana, desencadeando uma cascata inflamatória e a produção de citocinas após o reconhecimento de patógenos por receptores *toll-like* de macrófagos, a célula inflamatória mais abundante na hidradenite supurativa. (4)

Apesar da associação entre hidradenite supurativa e a presença de bactérias oportunistas, a doença pode ser enquadrada dentre o espectro de condições autoinflamatórias. (12) Há diversas semelhanças entre a hidradenite supurativa e doenças autoimunes, como psoríase e doença de Crohn. É possível encontrar nas lesões indicadores das respostas de células T auxiliares (Th) -1 e Th17 comumente encontrados nas condições autoinflamatórias descritas. (13) Ao contrário de doenças de caráter infeccioso, onde o tratamento visa eliminar o microrganismo patogênico, **as doenças autoinflamatórias frequentemente requerem uma abordagem complexa de supressão da inflamação e resolução dos sintomas.** (12)

2.2 Características clínicas e diagnóstico

As manifestações clínicas da hidradenite supurativa são altamente heterogêneas, entretanto a doença tende a se manifestar através de lesões inflamatórias típicas, incluindo nódulos, fistulas, abscessos dolorosos e profundos, e cicatrizes hipertróficas, com caráter crônico ou recorrente (2-3 vezes em 6 meses). (4) As variantes clínicas da doença são: axilar/mamária (48% dos casos), folicular (26% dos casos) e glútea (26% dos casos). (11) Adicionalmente, existem diferentes tipos de hidradenite supurativa: tipo regular, tipo furúnculo de fricção, tipo foliculite cicatricial, tipo conglobata, tipo sindrômico e o tipo ectópico. (14) (Figura 1)



Figura 1. Manifestações clínicas da hidradenite supurativa. Cortesia da Dra. Maria Cecília R. Machado.

O curso clínico da hidradenite supurativa varia de acordo com a gravidade da doença. Em casos intermitentes/benignos, a doença pode se manifestar através de episódios de nódulos ou abscessos únicos, seguido de um período de remissão que pode perdurar por diversos meses. Durante esse intervalo, o aspecto clínico é normal ou com persistência de um nódulo firme. A descoberta de nódulos únicos na palpação da região afetada ajuda significativamente o diagnóstico. A gravidade nesta fase é melhor avaliada pelo número de episódios por ano e a duração de cada episódio (Figura 2). (15)

No curso intermediário da hidradenite supurativa, uma grande variação no quadro clínico pode ser observada, dependendo dos vários modos de evolução da doença. Esta pode

ser restrita a uma única região ou expandir para as demais áreas em decorrência da perpetuação do processo inflamatório. Adicionalmente, a hidradenite supurativa pode ser ativa em todas as áreas ou apenas em uma ou duas áreas, podendo haver variação do grau de envolvimento. Se for necessário classificar a gravidade da doença como intermediária, o número de áreas envolvidas, a extensão das lesões em cada área e o número de dias com dor e/ou supuração são os principais fatores na avaliação (Figura 2). (15)

Em casos mais graves, a dor e supuração são características permanentes, com a doença progressiva em uma ou várias áreas. Os nódulos inflamatórios se rompem externamente, dando origem a lesões com descarga intermitente ou permanente de uma mistura de sangue, exsudato seroso e pus. Nos casos extremamente graves, não tratados, um ou vários locais afetados são cobertos por uma mistura de fístulas drenantes permanentes e cicatrizações graves com edema e limitação de mobilidade. As fístulas podem se dissecar profundamente nos tecidos subjacentes e se disseminar além do clinicamente estimado (Figura 2). (15)

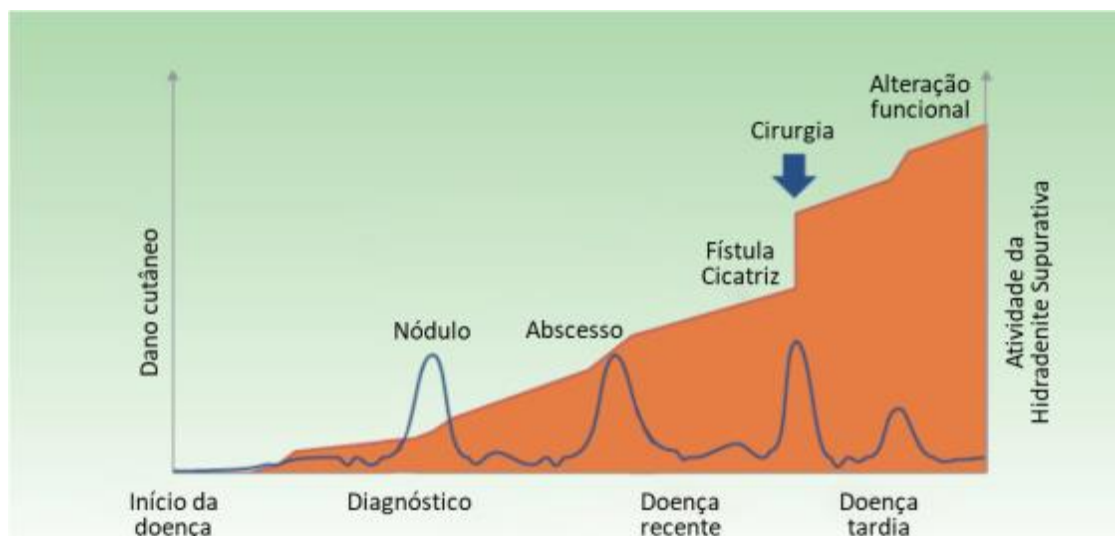


Figura 2. Progressão da hidradenite supurativa. Adaptado de Martorell 2016. (16)

A secreção fétida em pacientes com hidradenite supurativa tem forte impacto psicossocial, uma vez que leva a sentimentos como vergonha, baixa autoestima, além de estigmatização e barreiras aos relacionamentos interpessoais. É sugerido também que o mau odor possa indicar colonização bacteriana. (17)

De acordo com *European Dermatology Forum* (EDF), para o diagnóstico primário da hidradenite supurativa, é necessária a presença lesões dolorosas ou supurantes com recorrência de mais de duas vezes a cada 6 meses e com envolvimento das regiões da axila, área genitofemoral, períneo, área glútea ou área inframamária das mulheres. Reforçam o diagnóstico a presença de nódulos (inflamados ou não inflamados), trajetos sinusoidais/túneis (inflamados ou não inflamados), abscessos e cicatrizes (atróficas, eritematosas, hipertróficas ou lineares). Como critério secundário para o diagnóstico da doença, história familiar e um esfregaço negativo ou com a presença de microbiota de pele normal pode ser indicativo da hidradenite supurativa. (18)

Adicionalmente, ultrassonografias de alta resolução da pele são apropriadas para avaliar as bordas dos abscessos e a formação de fístulas, provenientes das regiões profundas do folículo. A ressonância magnética representa uma alternativa para a detecção de fístulas, especialmente aquelas que envolvem outros órgãos. A extensão da inflamação pode ser evidenciada através da termografia da pele. (11)

Biópsias não são rotineiramente realizadas para fins de diagnóstico. Exames histológicos das lesões dos pacientes apresentam padrões teciduais heterogêneos. A hiperqueratose infundibular é a principal característica encontrada nas lesões, o que costuma preceder a ruptura do folículo. A hiperplasia do epitélio folicular marca o início da formação de túneis, que geralmente se espalham de forma horizontal, caracterizada por perifoliculite pronunciada. Há também infiltrado inflamatório subepidérmico (com presença de células gigantes), hiperplasia psoriasiforme epidérmica, pronunciada inflamação da derme, aguda ou crônica, e envolvimento de glândulas apócrinas. Pode haver presença de bactérias oportunistas estabelecendo infecções secundárias nos sítios inflamatórios (Figura 3). (19)

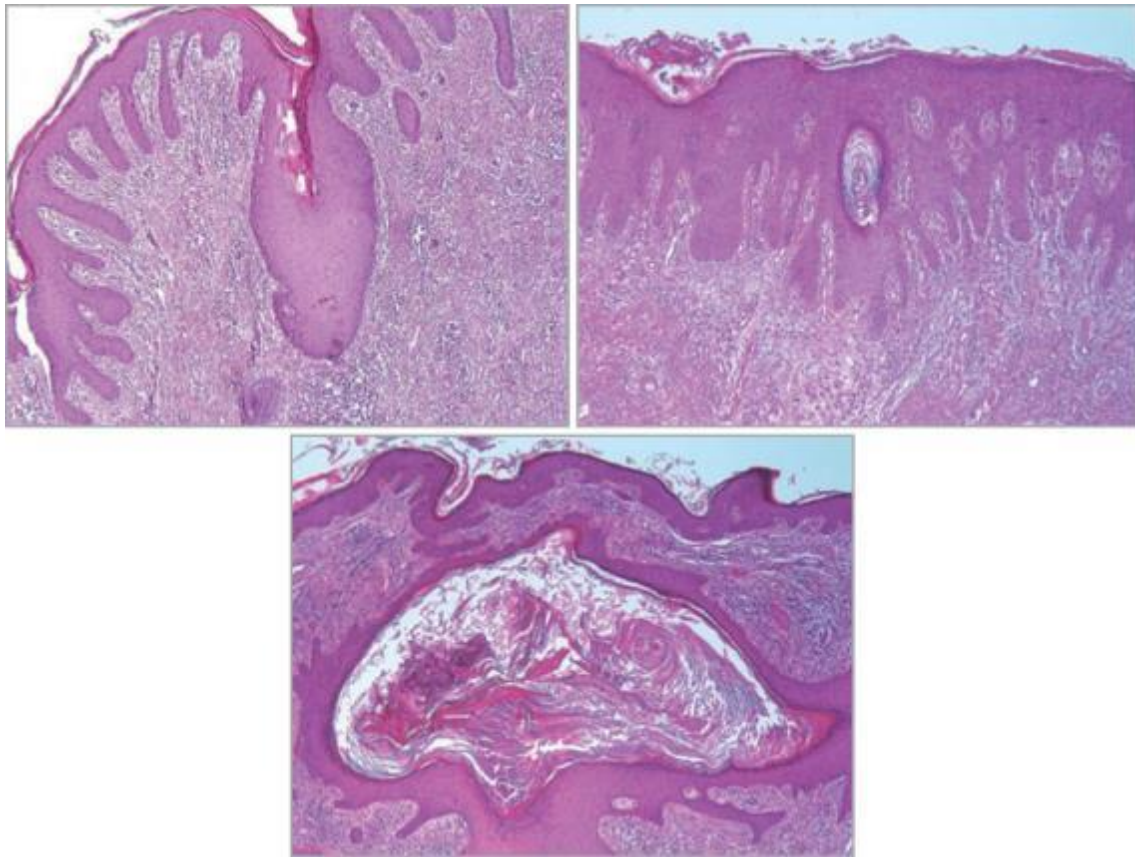


Figura 3. Hiperplasia, perifoliculite, hiperplasia epidérmica psiriasiforme e hiperqueratinose são algumas das principais características histológicas observadas nas lesões de hidradenite supurativa. von Laffert 2011. (19)

Vale ressaltar que não existem marcadores laboratoriais para a hidradenite supurativa, porém pacientes com inflamação ativa podem apresentar aumento na velocidade de hemossedimentação ou de proteína C-reativa. Na presença de outros sinais de inflamação, incluindo aumento da temperatura, o diagnóstico de infecção de tecidos moles deve ser considerado e excluído. (11)

A hidradenite supurativa representa um impacto altamente negativo no desempenho físico (dor, movimento restrito), psicossocial (depressão, constrangimento, isolamento) e aspectos econômicos (incapacidade no trabalho, desemprego) da vida dos pacientes, sendo a doença dermatológica em que os pacientes apresentam a pior qualidade de vida, principalmente devido à dor. (1,20)

Os efeitos das doenças crônicas da pele na qualidade de vida de um paciente são muitas vezes subestimados pelos profissionais de saúde e pelo sistema de saúde. A falta de resultados claros e mensuráveis leva à conscientização e financiamento de

prioridades direcionadas a condições aparentemente mais graves. (20) A raiva, irritação, tristeza e a preocupação muitas vezes resultam dos sintomas associados à doença. Os pacientes apresentam maior risco de uso de medicamentos antidepressivos e suicídio. (21) Além disso, a hidradenite supurativa pode aumentar o risco de comorbidades cardiovasculares nos portadores. (1) Um dos motivos para tal é a frequência de diabetes mellitus, três vezes maior que a população geral, de acordo com revisão sistemática. (22) A maior frequência de diabetes, obesidade, tabagismo e de comorbidades cardiovasculares justifica, assim, um acompanhamento multidisciplinar de boa parte dos portadores. (23)

Adicionalmente, a dor, a secreção e a aparência das lesões são descritas como problemas para a realização de atividades de lazer e trabalho por 51% dos pacientes, com uma média de 2,7 dias perdidos de trabalho em 1 ano. (24)

O diagnóstico tardio é um grande desafio a ser superado na hidradenite supurativa. Em média, o tempo de diagnóstico da doença a partir do surgimento dos primeiros sintomas é de 12 anos. (25) Observa-se forte relação entre o tempo levado para realização do diagnóstico e a evolução da doença, uma vez que os casos mais graves geralmente compreendem os que portadores demoraram mais tempo para buscar ajuda médica. Esta demora é explicada pelo forte sentimento de vergonha, constrangimento e solidão presente nos portadores devido às condições clínicas. (26)

O aspecto negligenciado da doença é evidenciado pela falta de conhecimento da população acerca da hidradenite supurativa, e pelo despreparo dos profissionais de saúde para realizar o diagnóstico. Estes fatores também contribuem para o diagnóstico tardio. (26)

2.3 Estágios de gravidade

Devido à variedade de manifestações clínicas, a hidradenite supurativa pode ser classificada em estágios de gravidade de acordo com os tipos de sintomas apresentados e grau de comprometimento dos tecidos, o que afeta diretamente a qualidade de vida dos portadores. Apesar da necessidade de métodos de medição da gravidade da doença mais sensíveis e acurados, a avaliação dinâmica da gravidade da hidradenite supurativa vem sendo lentamente desenvolvida na última década. (10)

Existem diversos modelos para classificação e estadiamento da hidradenite supurativa, incluindo modelos qualitativos, como o sistema de estadiamento de Hurley, modelos

quantitativos, como os escores de *Sartorius*, as medidas da resposta *Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment* (HS-PGA) e *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR). (4)

A escala mais comumente utilizada na prática clínica é o método de Hurley devido à facilidade na sua aplicação. Esta escala consiste em um sistema de estadiamento proposto por **Hurley** em 1989 que distingue entre três níveis de gravidade da doença. (4,8,18) Este foi o primeiro modelo de classificação descrito para hidradenite supurativa. (4)

Grau de envolvimento	Definição
Grau I	Formação de abscesso, único ou múltiplos, sem indícios de fístula e cicatrização.
Grau II	Abscessos recorrentes com fístula e cicatrização e lesões única ou múltiplas, amplamente separadas.
Grau III	Envolvimento difuso ou parcialmente difuso ou múltiplos tratos e abscessos interconectados em toda área.

Quadro 1. Método de Hurley para avaliação da gravidade da hidradenite supurativa.
Dufour 2013. (8)

A doença é classificada no estágio I quando a região da lesão apresenta abscessos únicos ou múltiplos e não apresenta evidências de cicatrizes de surtos anteriores ou túneis. No estágio II há presença de um ou mais abscessos recorrentes e distantes, além da formação de túneis e cicatrizes. O estágio III é caracterizado pelo comprometimento difuso. Há abscessos e túneis múltiplos e intercomunicantes, comprometendo toda uma região. (14,27) (Figura 4)



Figura 4. Estágios de gravidade da hidradenite supurativa segundo o método de Hurley. Alikhan 2009. (27)

A classificação de Hurley é um método útil para a classificação rápida da hidradenite supurativa, entretanto há limitações. Primeiramente, não incorpora características inflamatórias da doença, como eritema e é baseado em características estáticas, como fistulas e cicatrizes, que são apenas tratáveis com procedimentos cirúrgicos, sendo, dessa forma, um método estático e **sem utilidade para o monitoramento da eficácia da terapia farmacológica**. Adicionalmente, devido às cicatrizes serem características chave do estágio II e III e irreversíveis, não há possibilidade de diminuição do score para um estágio menor que II, mesmo que a doença esteja em remissão completa. (14)

Adicionalmente, outro método para a avaliação da gravidade da hidradenite supurativa é o HS-PGA. A classificação da gravidade ocorre por categorias baseadas no número de abscessos, fístulas e nódulos inflamatórios e não inflamatórios em todas as áreas. A última versão do HS-PGA classifica a gravidade da doença em seis níveis. (4)

Categorias	Descrição
SEM LESÃO (ESCORE 0)	Abscessos, fístulas drenantes, nódulos inflamatórios e não inflamatórios: 0
MÍNIMO (ESCORE 1)	Abscessos, fístulas drenantes e nódulos inflamatórios: 0 Nódulos não inflamatórios: ≥ 1
LEVE (ESCORE 2)	Abscessos e fístulas drenantes: 0 Nódulos inflamatórios: < 5 OU Abscessos ou fístulas drenantes: 1 Nódulos inflamatórios: 0
MODERADO (ESCORE 3)	Abscessos e fístulas drenantes: 0 Nódulos inflamatórios: ≥ 5 OU Abscessos ou fístulas drenantes: 1 Nódulos inflamatórios: ≥ 1 OU Abscessos ou fístulas drenantes: 2 - 5 Nódulos inflamatórios: < 10
GRAVE (ESCORE 4)	Abscessos ou fístulas drenantes: 2 - 5 Nódulos inflamatórios: ≥ 10
MUITO GRAVE (ESCORE 5)	Abscessos ou fístula drenantes: > 5

Quadro 2. Estágios pela escala de Sartorius. Adaptado de Martorell 2015. (4)

O HS-PGA é considerado um teste dinâmico, simples e rápido, além de ser adequado para avaliação do curso da doença. **Sua maior limitação é não considerar as áreas individuais de lesões separadamente.** (4)

2.4 Epidemiologia

De acordo com o ORPHANET – Portal de referência que fornece informações sobre doenças raras, liderado pelas autoridades francesas de saúde e patrocinado pela União Europeia, estabelecido em 1997 – Hidradenite Supurativa é considerada uma doença rara (código ORPHA: 289478), sendo adalimumabe, droga órfã para o tratamento de HS.

A falta de estudos epidemiológicos acerca da incidência da hidradenite supurativa e monitoramento dos pacientes torna difícil identificar o número de indivíduos acometidos na população geral, evidenciando o seu caráter negligenciado. Os estudos divulgados estimam que a prevalência da doença esteja entre 0,00033% e 4%. As estimativas variam de acordo com o método utilizado para identificar os casos, variação das

características das amostras e com o tamanho e desenho dos estudos, sendo que a maioria deles apresenta amostras muito pequenas e não baseadas em populações. (28)

A hidradenite supurativa possui prevalência de 1% na França, descrita através de um estudo epidemiológico com tamanho amostral representativo da população do país ($n=10.000$). A idade média do indivíduo acometido é de 39 anos. O estudo também constatou que apenas metade das pessoas buscaram ajuda médica, além identificar correlação da doença com tabagismo (75,6%) e sobrepeso/obesidade (43,2%). (29) Um estudo conduzido na região oeste do condado de Copenhague, com uma amostra populacional representativa da Dinamarca, também identificou a prevalência de 1% da doença nesta população. O estudo ainda identificou que a hidradenite supurativa teve maior prevalência nas mulheres do que nos homens ($p=0,037$). (30)

Uma análise realizada a partir de registros médicos adquiridos desde os anos 60 no Condado de Olmsted (Minnesota, Estados Unidos) revelou 268 casos incidentes identificados, com incidência geral de 6 a cada 100 mil habitantes. Houve aumento constante do número de casos nas últimas décadas, especialmente entre as mulheres. O estudo constatou que as mulheres são mais propensas a manifestações clínicas nas axilas e na porção anterior do tronco, enquanto os homens costumam desenvolver a doença nas regiões perineais e perianais. Grande parte dos pacientes também foi classificada como obesa (54,9%) ou tabagista (70,2%). (31) A prevalência constatada na análise desses registros foi de 127,8 a cada 100 mil habitantes (ou 0,13%). (32)

Um estudo transversal descritivo publicado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) analisou registros médicos de 194 pacientes diagnosticados com hidradenite supurativa na cidade de Bauru (São Paulo) entre 2005 e 2015. A idade dos pacientes variou entre 10 a 67 anos, sendo que a maioria estava na terceira e quarta décadas de vida (25,2% e 26,8%, respectivamente). A maior parte dos pacientes foi de mulheres (74% dos casos) e foram observadas associações com obesidade (55%), tabagismo (61%) e diabetes mellitus (33%). (33)

Um estudo recente conduzido pela SBD incluiu 17.004 habitantes de 87 municípios brasileiros para definir a prevalência da hidradenite supurativa na população brasileira. (Figura 5) **A prevalência geral da doença foi de 0,41%**, não apresentando diferença significativa entre regiões. A média de idade da população que possui a doença foi de 40,4 anos e houve maior prevalência entre adolescentes (0,57%) e adultos (0,47%) do que em crianças e idosos. O estudo também observou maior preponderância entre mulheres em comparação aos homens, a qual se torna mais evidente conforme o avanço da idade (>40 anos: 0,56% *versus* 0,23%, $p=0,03$). (34)

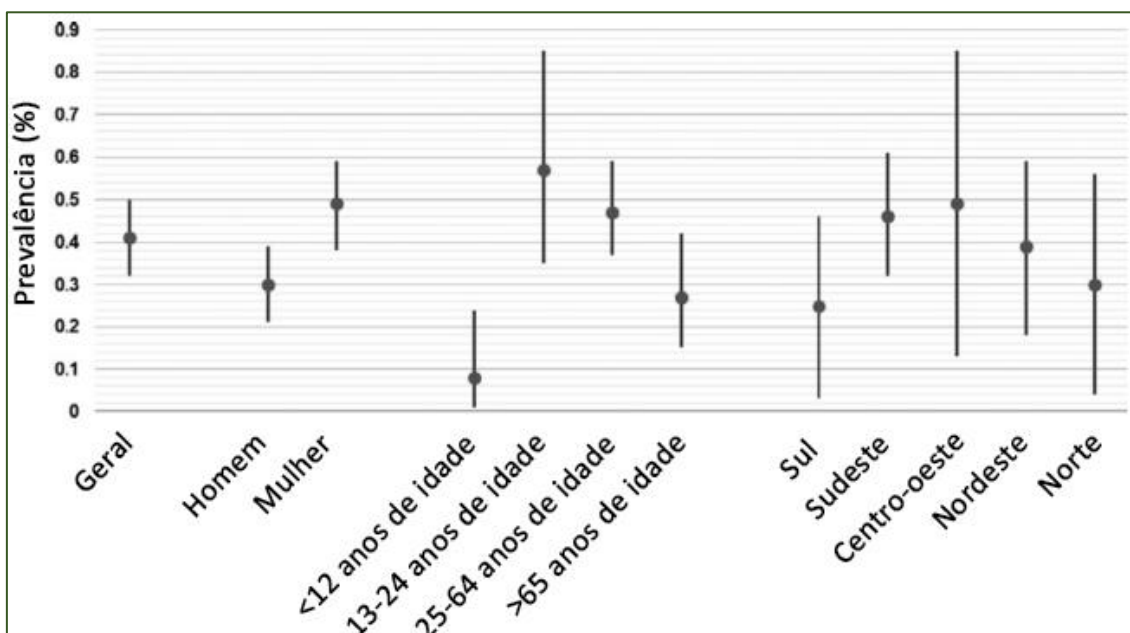


Figura 5. Prevalência de hidradenite supurativa na população brasileira. (34)

Em relação à prevalência de Hidradenite Supurativa 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. (14,27)

2.5 Tratamentos atualmente disponíveis

A abordagem de tratamento da hidradenite supurativa consiste no controle da inflamação e manejo das comorbidades e sequelas. As escolhas de tratamento são personalizadas e devem ser determinadas principalmente pela gravidade da doença. O grau de envolvimento clínico é geralmente determinado de acordo com o sistema Hurley de três estágios descrito anteriormente. (35)

Segundo Gulliver *et al.*, 2016 (2), recomenda-se clindamicina tópica como primeira linha de tratamento em pacientes com estágio Hurley I localizado/Hurley II leve, especialmente em casos de ausência de lesões inflamatórias profundas (abscessos). No caso da tetraciclina, seu uso é recomendado como primeira linha de tratamento em pacientes com estágios Hurley I mais disseminado/Hurley II leve, especialmente quando não há lesões inflamatórias profundas (abscessos) por até quatro meses. Em casos de

ausência de resposta, deve-se considerar outra modalidade de tratamento medicamentoso, como os imunobiológicos (Figura 6).

Em casos de doença moderada a grave ou estágios Hurley II, recomenda-se a terapia de combinação de clindamicina oral e rifampicina como primeira linha de tratamento por até 10 semanas. Em casos de ausência de resposta, deve-se considerar o uso de medicamentos biológicos, sendo adalimumabe recomendando como tratamento de primeira linha para hidradenite supurativa moderada a grave. (Figura 6). (2)

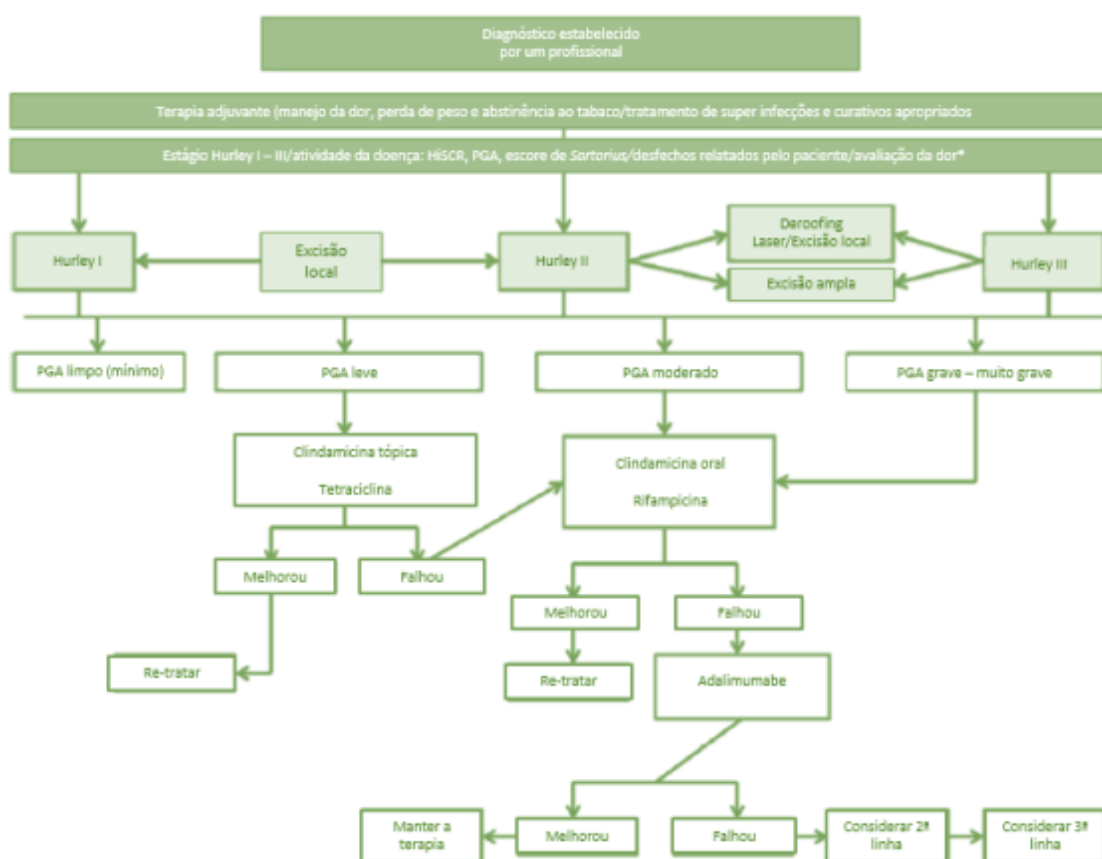


Figura 6. Algoritmo de tratamento de pacientes com hidradenite supurativa. Adaptado de Gulliver, 2016. (2)

PGA: *Physician Global Assessment*; HiSCR: *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*.

*: medidos pelo *Dermatology Quality of Life Index*.

A despeito do fato de que as intervenções não cirúrgicas podem não resultar em uma cura duradoura da hidradenite supurativa, tratamentos como excisão local ou ampla, *deroofing* e laser são comumente realizados e aceitos como modalidade terapêutica para a doença e estão associados a diferentes taxas de recorrência. As técnicas

cirúrgicas têm como objetivo remover radicalmente os queratinócitos e nódulos, abscessos e fístulas remanescentes. (2)

O tipo de cirurgia é selecionado de acordo com a região do corpo acometida e a gravidade da doença. Entre as cirurgias convencionais, inclui-se excisão ou curetagem de lesões individuais nas quais a eletrocauterização e a curetagem dos túneis drenantes podem ser curativas em muitos casos, beneficiando principalmente pacientes em estágio Hurley I e II. No entanto, a cirurgia de escolha é a excisão total da pele afetada, com reconstrução da área por enxerto ou cicatrização por segunda intenção. Dentre as opções cirúrgicas, esta representa a alternativa com menor taxa de recorrência das lesões. (18)

Outra opção cirúrgica utilizada é a de *deroofing*. Esta técnica eletrocirúrgica permite a conversão rápida de lesões em cicatrizes esteticamente mais aceitáveis, preservando os tecidos saudáveis adjacentes. O *deroofing* é indicado principalmente para tratar lesões recorrentes em áreas de grau Hurley I e II. (36)

A cirurgia a laser de dióxido de carbono promove a vaporização radical de nódulos, abscessos e fístulas, de modo superficial ou profundo, até que os tecidos saudáveis sejam atingidos. Há ainda alternativas de cirurgias a laser, as quais não contam com recomendações das agências de ATS devido à ausência de estudos controlados. Elas incluem laser diodo, Alexandrite e Nd:YAG (*neodymium-doped yttrium aluminium garnet*); este último segue os mesmos princípios de remoção de folículos pilosos. (37)

As abordagens cirúrgicas requerem recursos hospitalares específicos, como profissionais especializados, medicamentos e equipamentos. Um estudo realizado através de registros médicos de um banco de dados nacional de Portugal durante 14 anos revelou que 1.177 pacientes com hidradenite supurativa foram hospitalizados neste período (média de 84,07 hospitalizações por ano no país), sendo que 83% destes pacientes foram submetidos a cirurgias. (38) Dados do Reino Unido mostram que até 76,7% dos portadores procuram atendimentos de emergência e que, ao afetar indivíduos em idade produtiva, geram duplo custo de busca de serviços médicos e hospitalizações e seu consequente absenteísmo. (25)

Outro estudo, realizado na Universidade de Michigan (Estados Unidos) através de registros cirúrgicos de hidradenite supurativa num período de 35 anos, indicou que 122 pacientes foram submetidos a 245 procedimentos cirúrgicos de excisão local ou ampla das lesões (média de 7 cirurgias por ano). A média geral de tempo de internação foi de

5,5 dias por paciente, com tempo médio de 58 dias para cura e média de 5,6 anos de período total de acompanhamento após a primeira cirurgia. (39)

De acordo com o *European Dermatology Forum*, para o tratamento da hidradenite supurativa, recomenda-se a terapia tópica não-antibiótica com esfoliantes e *peels* em pacientes com lesões recorrentes com estágio Hurley I ou II. Adicionalmente, o uso de agentes antimicrobianos tópicos em banhos com hipoclorito (clindamicina) é recomendado em casos de hidradenite supurativa localizada, em pacientes com estágios Hurley I ou II. (18)

Adicionalmente, o uso de medicamentos biológicos para o tratamento da doença fica restrito aos casos mais graves, sendo recomendado o uso de adalimumabe para o tratamento de pacientes adultos com hidradenite supurativa moderada a grave. (18) Segundo a *American Academy of Dermatology*, é recomendado o uso de antibióticos, e tratamentos que não requerem prescrição médica, como banhos com hipoclorito. Em casos de crescimento das lesões para áreas mais profundas da pele, é necessária intervenção cirúrgica, como cirurgia a laser, drenagem ou incisão e excisão. O uso de adalimumabe é sugerido para o tratamento de pacientes com hidradenite supurativa moderada (estágio Hurley II) ou grave (estágio Hurley III). (40)

O estudo realizado com pacientes diagnosticados com hidradenite supurativa na cidade de Bauru (São Paulo) constatou que o tratamento mais utilizado nos casos de Hurley I e II foi o uso sistêmico de antibióticos, enquanto a maioria dos casos de Hurley III foram cirúrgicos (84%). Além disso, os autores ressaltaram que um importante fator de risco para o desenvolvimento dos estágios mais graves da doença é o diagnóstico tardio, com tempo médio de 9 anos para o diagnóstico de casos classificados como Hurley II e III. (33)

2.6 Guidelines clínicas

EUROPEAN DERMATOLOGY FORUM (EDF)

Recomenda o uso de adalimumabe (Humira®) para o tratamento de pacientes adultos com hidradenite supurativa moderada a grave, que não respondem ou que são intolerantes aos antibióticos orais. (18) Entre todas as opções de tratamento medicamentoso citadas nesta diretriz, que incluem antibioticoterapia tópica e sistêmica e agentes biológicos, sendo **adalimumabe o único avaliado como nível de evidência 1b e grau de recomendação A, de acordo com o GRADE.** (18)

O *guideline* S1 europeu determinou que a escolha do tratamento deve ser baseada no impacto subjetivo da doença no paciente, associado à determinação objetiva da gravidade. (Figura 7)



Figura 7. Escolhas de tratamento para hidradenite supurativa. (45)

BRASIL

Atualmente, o Brasil não dispõe Protocolos de Tratamento estabelecidos para guiar os profissionais de saúde no tratamento da doença. (47)

3 BLOCO IV – TECNOLOGIA EM SAÚDE - DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

A tecnologia proposta para a incorporação no ROL é a classe terapêutica dos imubiológicos para tratamento de pacientes adultos com hidradenite supurativa moderada a grave, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada.

Atualmente no Brasil, apenas adalimumabe tem registro pela ANVISA para esta indicação terapêutica e está disponível para esse uso. Abaixo segue a descrição da tecnologia pleiteada e um resumo do mecanismo de ação.

3.1 Adalimumabe no tratamento de hidradenite supurativa

i. APRESENTAÇÃO TÉCNICA

Adalimumabe (Humira®) é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1) de uso crônico, contendo apenas sequências humanas de peptídeos. É utilizado no tratamento de pacientes adultos com hidradenite supurativa através de injeções subcutâneas, destinado para reduzir os sintomas da doença ativa moderada a grave. (1)

Possui como mecanismo de ação a ligação de alta afinidade e alta especificidade ao fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), mas não à linfotóxina (TNF- β). (1,3) A ligação neutraliza a função biológica do TNF- α através do bloqueio de sua interação com os receptores de TNF- α (p55 e p75) presentes na superfície celular. O TNF- α é uma citocina de ocorrência natural, envolvida nas respostas inflamatórias e imunes normais. (3) Níveis elevados de TNF- α são encontrados nas lesões de hidradenite supurativa. Adicionalmente, adalimumabe (Humira®) também modula respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF- α , incluindo alterações nos níveis de moléculas de adesão, responsáveis pela migração de leucócitos. (3)

Além da hidradenite supurativa, adalimumabe (Humira®) é indicado para o tratamento da psoríase em placas, artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite axial, colite ou retocolite ulcerativa, doença de Crohn e uveíte em adultos. Em pacientes pediátricos, é recomendado para o tratamento de artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite relacionada à enterite e doença de Crohn. (3)

Para o tratamento de pacientes adultos com hidradenite supurativa, recomenda-se o uso de adalimumabe (Humira®) em dose inicial de 160 mg no dia 1 (administrado em quatro injeções de 40 mg em um dia ou duas injeções de 40 mg/dia, durante dois dias

consecutivos), seguida de 80 mg no dia 15 (administrados em duas injeções de 40 mg/dia) e, no dia 29, dar seguimento ao tratamento com uma dose de 40 mg por semana. Em pacientes sem qualquer benefício após 12 semanas de tratamento, deve-se reconsiderar a continuação da terapia.

Após o tratamento com adalimumabe (Humira®), há rápida diminuição em relação aos níveis basais de marcadores de fase aguda da inflamação, como proteína C-reativa, redução significativa de TNF- α e de outros marcadores inflamatórios, como o antígeno leucocitário humano (HLA-DR) e mieloperoxidase (MPO). (3)

O uso de antibióticos pode ser continuado durante o tratamento com adalimumabe (Humira®), caso necessário. Adicionalmente, em casos de interrupção do tratamento, adalimumabe (Humira®) pode ser reintroduzido. (3)

Adalimumabe (Humira®) deve ser utilizado sob a orientação e supervisão de profissional em saúde. O paciente e/ou seu responsável devem ser treinados para o manuseio do produto no momento da aplicação. Os locais de auto aplicação são coxa e abdômen, preferencialmente, sendo alternados a cada aplicação. As novas injeções não devem ser administradas em áreas onde a pele estiver sensível, ferida, avermelhada ou áspera. (3)

Atualmente, adalimumabe (Humira®) é também aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de pacientes com hidradenite supurativa moderada a grave em pacientes adultos. Adicionalmente, o adalimumabe (Humira®) é recomendado pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento da hidradenite supurativa em pacientes adolescentes a partir de 12 anos com resposta inadequada a terapia sistêmica convencional. (48,49)

ii. EFICÁCIA E SEGURANÇA NO TRATAMENTO DA HIDRADENITE SUPURATIVA

Os estudos clínicos do tratamento da hidradenite supurativa demonstram a eficácia na utilização de adalimumabe (Humira®). Estudos clínicos randomizados de fase 3 (PIONEER I e II) indicam a melhora dos pacientes através do *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR), método que verifica redução significativa de pelo menos 50% da contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios, com nenhum aumento na contagem de abscessos ou fístulas em relação ao *baseline*. Adicionalmente, é possível observar redução clinicamente relevante da dor na pele e no risco de agravamento da

doença, além de melhoras significativas em qualidade de vida relacionada à saúde da pele e melhora na saúde física. (10)

Humira® (adalimumabe) possui um perfil de segurança bem estabelecido, sendo que a maioria EAs observados nos estudos PIONEER I e II foram leves ou moderados em relação à gravidade. Os EAs mais comuns ocorridos em todos os grupos do estudo foram cefaleia e nasofaringite. As taxas de eventos adversos sérios (EASs) variaram entre 1,3% e 4,6% em todos os grupos. A proporção de pacientes que apresentaram EAs, EASs ou infecção ou que descontinuaram o estudo devido a EAs foi similar entre os grupos de tratamento em cada período avaliado. (10)

O perfil de segurança do adalimumabe (Humira®) no tratamento da hidradenite supurativa observada nestes estudos é comparável à utilização do mesmo em indicações não-dermatológicas, como doença de Crohn, colite ulcerativa e artrite reumatoide. (50)

Estudos menores, de caráter observacional, também constatarem eficácia e segurança de Humira® (adalimumabe) no tratamento da hidradenite supurativa. Um estudo avaliou seis pacientes com hidradenite supurativa severa que foram tratados com adalimumabe. Melhoras significativas foram observadas após 1 mês de tratamento através do número de regiões afetadas, nódulos e fístulas, e pelo *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Adalimumabe foi bem tolerado pelos pacientes e considerado seguro. (51)

Outro estudo analisou o tratamento de oito pacientes com hidradenite supurativa grave e demonstrou melhora em todos os pacientes em 4-6 semanas após o início do tratamento com adalimumabe (Humira®) por parâmetros de proteína C-reativa e contagem de leucócitos, os quais foram reduzidos. O tratamento também foi bem tolerado por todos os pacientes. (52)

3.2 Principais estudos clínicos: PIONEER I e II

Os principais estudos sobre o tratamento de hidradenite supurativa com adalimumabe (Humira®) – denominados PIONEER I e II – foram desenvolvidos por Kimball *et al.*, 2016 (53), onde pacientes com hidradenite supurativa moderada a grave (Hurley II e III) foram submetidos ao tratamento em um estudo de fase 3, multicêntrico, duplo-cego e placebo-controlado. O objetivo de ambos os estudos, desenhados de forma idêntica, foi verificar a eficácia e segurança do adalimumabe (Humira®) no tratamento da

hidradenite supurativa e comparar os efeitos da dose semanal ou em semanas alternadas *versus* placebo.

No primeiro período, com duração de 12 semanas, os pacientes foram aleatoriamente designados ao grupo tratado com 40 mg de adalimumabe (Humira®) por semana, iniciando na semana 4 após indução de 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2, ou alocados no grupo placebo. (Figura 8)

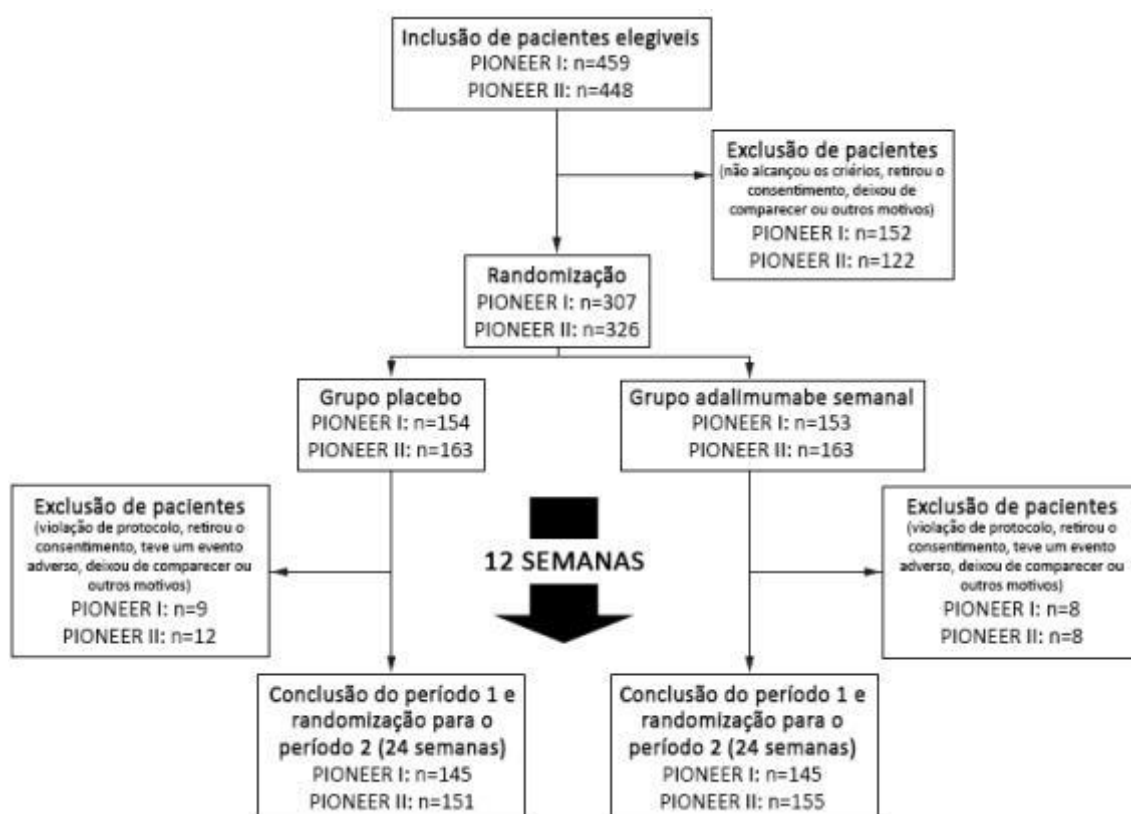


Figura 8. Desenho do primeiro período dos estudos PIONEER I e II. Kimball 2016. (53)

No segundo período, com duração de 24 semanas, os pacientes anteriormente tratados com placebo passaram a receber tratamento com adalimumabe semanalmente no PIONEER 1 e foram mantidos em placebo no PIONEER 2. Já os pacientes tratados com adalimumabe semanalmente no primeiro período foram subdivididos aleatoriamente em três grupos: grupo placebo, grupo tratado com dose semanal e grupo tratado em semanas alternadas, conforme descrito na Figura 9. Pacientes respondedores na semana 12 continuaram no segundo período até a semana 36 ou até perder a resposta (LOR= *loss of response*). Pacientes não respondedores na semana 12 continuaram no segundo período até, no mínimo, a semana 16 (podendo ir até a semana 36).

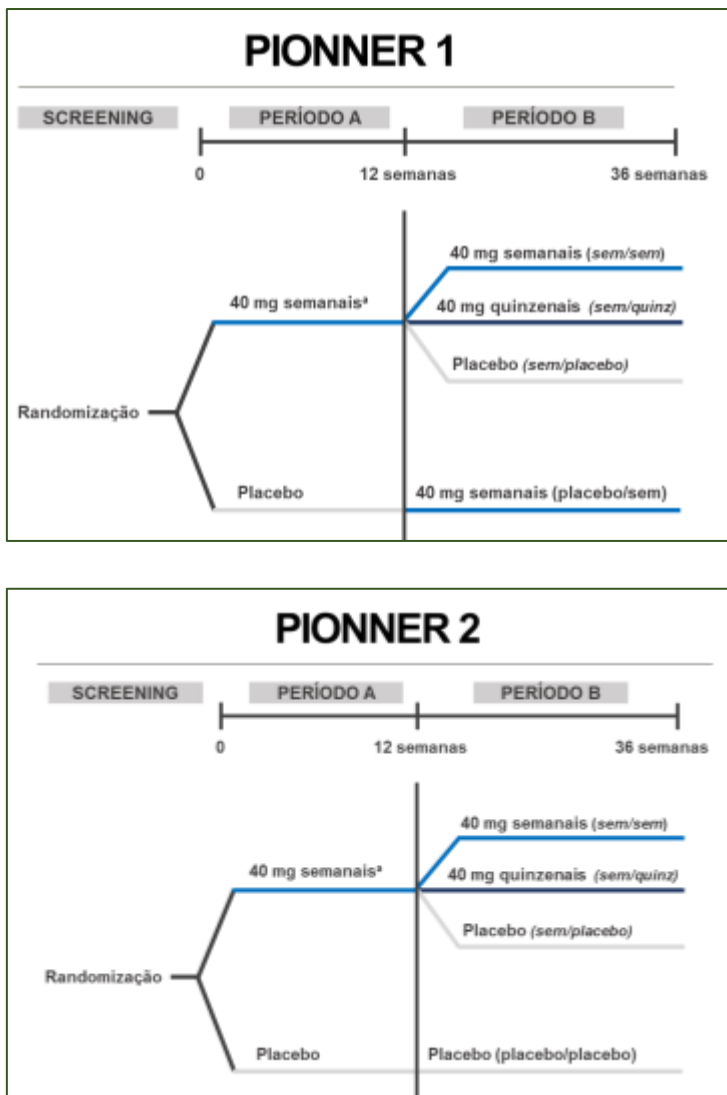


Figura 9. Desenho dos estudos PIONEER I e II no segundo período. Kimball 2016. (53)

O desfecho primário foi a resposta clínica avaliada pelo método HiSCR ao fim do primeiro período (semana 12). Os pacientes tratados com adalimumabe (Humira®) tiveram melhora clínica significativa em comparação ao grupo placebo no final na semana 12: 41,8% *versus* 26% (PIONEER I) e 58,9% *versus* 27,6% (PIONEER II). Ao fim do primeiro período no PIONEER II, pacientes apresentaram melhora significativa em relação aos desfechos secundários: lesões, dor e o escore modificado de *Sartorius* para gravidade da doença.

Os eventos adversos sérios (EASs) ocorridos neste período acometeram 1,3% dos pacientes tratados *versus* 1,3% do grupo placebo no PIONEER I, e 1,8% do grupo tratado *versus* 3,7% do grupo placebo no PIONEER II. No segundo período, a ocorrência de EASs foi de 4,6% ou menos em todos os grupos nos dois estudos, sem diferenças significativas entre os grupos.

Os estudos concluíram que o tratamento com 40 mg semanais de adalimumabe (Humira®) resultou na melhora clínica significativa em relação ao grupo placebo em pacientes com hidradenite supurativa moderada a grave na semana 12, em ambos os estudos, com taxas de EASs similares entre os grupos.

3.3 Dados de Longo Prazo – Estudo de extensão aberto Fase 3

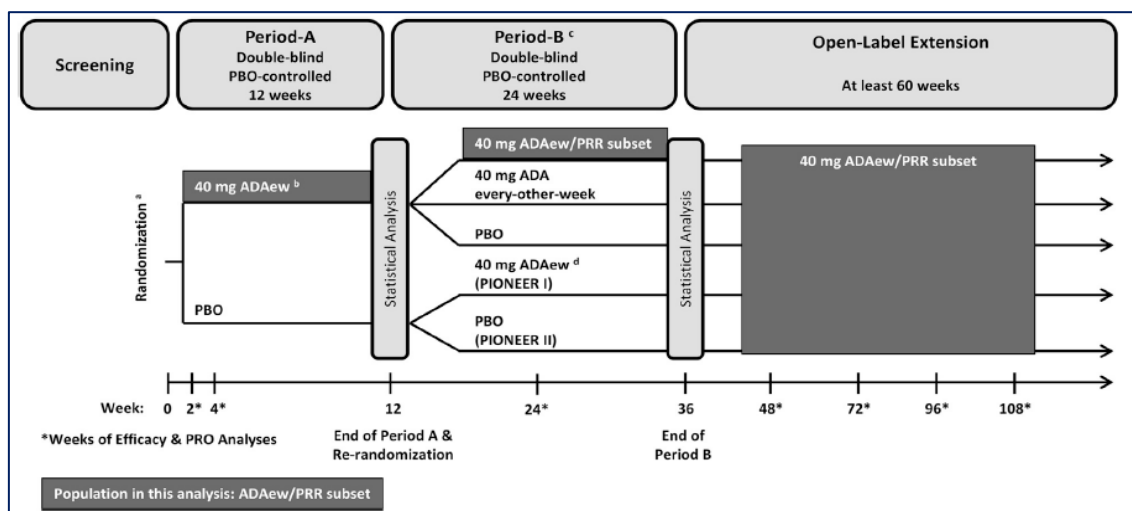
O estudo clínico de extensão aberta (“OLE”) dos estudos pivotais PIONEER I e II avaliou a eficácia de adalimumabe para HS moderada a grave num período de 3 anos. (78)

O objetivo deste estudo foi avaliar a resposta clínica e a tolerabilidade de adalimumabe em longo prazo em portadores de HS. Esse estudo apresenta a análise de pacientes que receberam adalimumabe, 40 mg semanalmente, nos estudos Pioneer I e II (36 semanas) e o seguimento por mais 60 semanas, através do OLE (figura 10).

Entre a população incluída no estudo OLE, 88 pacientes haviam respondido na semana 12 (e utilizaram adalimumabe semanalmente) e 63 pacientes tiveram resposta parcial.

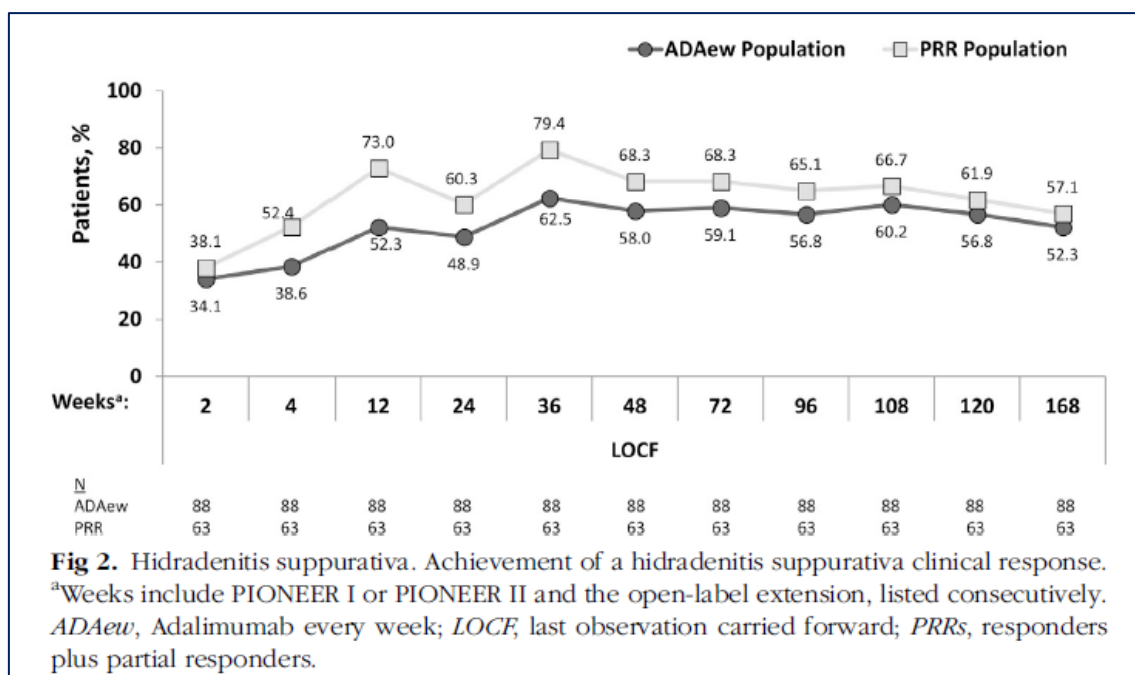
Foram incluídos pacientes com “Resposta” e com “Resposta Parcial” (PRRs) – aqueles que atingiram pelo menos 25% de redução em abscessos e na contagem de nódulos inflamatórios em relação ao estado basal – e os desfechos avaliados foram Resposta Clínica (HiSCR), contagem de lesões, dor, e Qualidade de Vida (DLQI).

Figura 10: Desenho dos Estudos PIONEER I, PIONEER II, e extensão OLE.



Em termos de eficácia, dos pacientes que entraram na extensão OLE no grupo adalimumabe semanal, 52,3% atingiram HiSCR na semana 12 (período A), o qual foi mantido no período B, com taxa de 62,5% na semana 36. No estudo de extensão OLE, atingiu-se uma taxa de 52,3% de resposta na Semana 168. Dos pacientes com Resposta Parcial, 73% atingiram resposta na semana 12, 68,3% na semana 48 e 57,1% na semana 168, **demonstrando que adalimumabe semanal é eficaz para HS moderada a grave em longo prazo.**

Figura 11. Percentual de Pacientes que atingiram Resposta/Resposta Parcial ao longo de 3 anos com adalimumabe.



Em relação ao desfecho de redução na contagem lesões (como fístulas drenantes, nódulos inflamatórios e no total de fístulas), houve melhora em relação ao estado basal nas duas populações e a resposta foi mantida até a semana 168.

A dor é um dos principais sintomas de HS, e também foi observada sua melhora em relação ao estado basal, mantendo-se estável até a semana 168. Em relação ao DLQI (qualidade de vida), foi observada melhora clinicamente relevante (>4 pontos de melhora de acordo com Basra et al).

Figura 12. Outros Desfechos avaliados pelo OLE:

- A) Contagem de Lesões; B) Fístulas Drenantes; C) Contagem de Fístulas (drenantes e não drenantes); D) Nódulos Inflamatórios

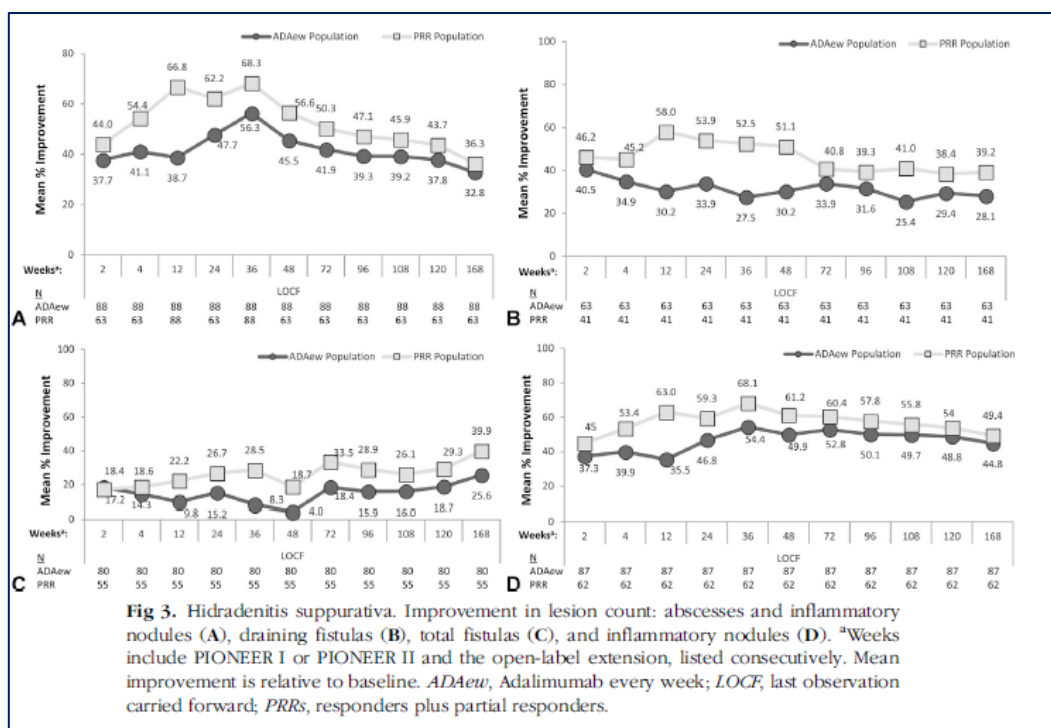
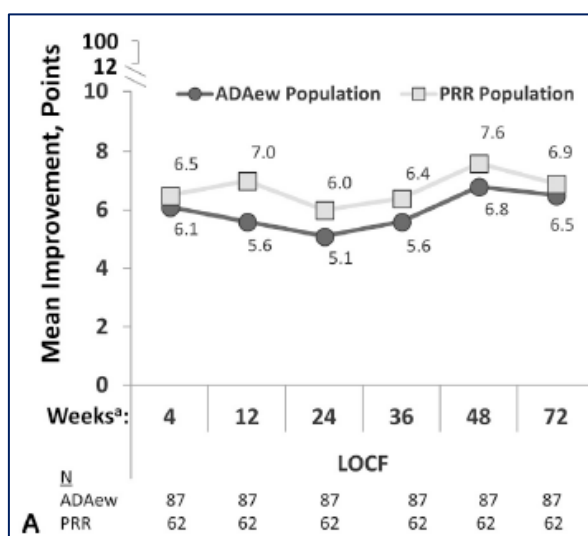


Figura 13. Média da Melhora em Pontos em Qualidade de Vida na Dermatologia (DLQI) – resultado clinicamente relevante.



O estudo também avaliou a segurança de adalimumabe no longo prazo e não foram reportados infecções oportunistas, excluindo candidíase oral; não houve eventos de tuberculose, linfoma, câncer de pele não-melanoma, malignidades ou desordens desmielinizantes, além de nenhum óbito ser reportado. Três eventos adversos sérios foram reportados na população tratada com adalimumabe semanalmente, sendo um possivelmente relacionado ao tratamento. Em linhas gerais, adalimumabe possui um perfil de segurança aceitável seguindo uma estratégia de tratamento semanal contínuo.

Os dados da população de pacientes com Hidradenite Supurativa que receberam adalimumabe semanalmente nos estudos PIONEER I, II e OLE confirmam que o tratamento com adalimumabe semanal mantém resposta a longo prazo, como demonstrado na obtenção do HiSCR, redução do número de lesões, redução da DOR e melhora da Qualidade de Vida do paciente (redução do DLQI).

3.4 Recomendação das agências de avaliação de tecnologia

O **National Institute for Health and Care Excellence** (NICE, Reino Unido) recomenda o uso de adalimumabe (Humira®) como opção para o tratamento da hidradenite supurativa moderada a grave em adultos cuja doença não respondeu às abordagens sistemáticas de tratamento convencionais. (54) A recomendação do NICE foi baseada num modelo de Markov de custo-efetividade de adalimumabe em comparação a cuidados paliativos (“*supportive care*”), com estimativas provenientes dos estudos PIONEER, onde foram definidos quatro estados de saúde derivados da resposta clínica HiSCR:

- (i) Resposta alta, com redução $\geq 75\%$ de nódulos inflamatórios sem aumento no número de abscessos ou fístulas drenantes;
- (ii) Resposta moderada, com redução entre 50-74% na contagem de nódulos inflamatórios, sem aumento no número de abscessos ou fístulas drenantes;
- (iii) Resposta parcial, com redução entre 25-49% na contagem de nódulos inflamatórios, com ou sem aumento no número de abscessos ou fístulas drenantes;
- (iv) Ausência de resposta, com redução de 25% ou menos na contagem total de nódulos inflamatórios;
- Morte.

De acordo com o estudo PIONEER II, houve diferença significativa em valores relacionados à qualidade de vida nos quatro perfis propostos, sendo a diferença entre a resposta alta e moderada ($p=0,036$) e entre a resposta parcial e ausência de resposta ($p=0,034$). As quatro categorias também diferem no uso de recursos e taxas de resposta entre os grupos tratados com adalimumabe e placebo. Adicionalmente, apesar do modelo proposto não incorporar o impacto na redução de procedimentos, o mesmo foi bem aceito e resultou no parecer favorável à implementação de adalimumabe no sistema de saúde britânico. (54)

O **Canadian Drug Expert Committee** (CDEC), membro da **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health** (CADTH, Canadá) recomenda adalimumabe

(Humira®) no tratamento da hidradenite supurativa moderada a grave em adultos que não responderam à terapia convencional, incluindo antibióticos de uso sistêmico. O comitê ilustra que, mesmo sendo necessário contornar algumas limitações encontradas no modelo de custo-efetividade proposto (como estimativas de descontinuação do tratamento), houve recomendação favorável à implementação de adalimumabe baseada nas evidências apresentadas nos estudos PIONEER, com melhora na resposta clínica (HiSCR), qualidade de vida e redução do número de lesões (55)

O **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee** (PBAC), membro do departamento de saúde do governo Australiano, recomenda adalimumabe (Humira®) para o tratamento de pacientes adultos com hidradenite supurativa moderada a grave devido à efetividade do tratamento em comparação a outras abordagens, conforme observado através dos resultados demonstrados pelos estudos PIONEER. O PBAC considerou que o custo-efetividade do medicamento para o tratamento da doença foi aceitável diante do preço acordado entre as partes. Adalimumabe (Humira®) é incorporado desde 2016 na política de benefícios farmacêuticos (*Pharmaceutical Benefits Scheme*, PBS) administrada pelo governo da Austrália. (56)

O **Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde** (CCATES), membro da Rede Brasileira de Avaliação em Tecnologias em Saúde (REBRATS), avaliou que nem todos os medicamentos atualmente disponíveis no SUS utilizados para o tratamento da doença estão sob regulamentação específica de uso. Parte deles, como os medicamentos dos Componentes Estratégico e Especializado da Assistência Farmacêutica, são disponibilizados para doenças específicas (através de PCDTs) e, deste modo, não estão assegurados para o tratamento da hidradenite supurativa. O CCATES concluiu que adalimumabe aplicado uma vez por semana demonstrou eficácia e segurança, com qualidade de evidências proveniente de ensaios clínicos randomizados, e recomenda adalimumabe (Humira®) como uma alternativa importante para o tratamento da hidradenite supurativa. (57)

3.5 Diretriz de Utilização - DUT

Hidradenite Supurativa: pacientes com HS moderada a grave, que sejam refratários aos tratamento sistêmicos (Tetraciclina (500 mg) 2x/dia por 12 semanas ou doxiciclina e minociclina (50-100 mg) 2x/dia e/ou combinação de clindamicina 300mg 2x/dia + rifampicina 300mg 2x/dia por 10 semanas).

4 BLOCO V – TECNOLOGIA ALTERNATIVA (COMPARADOR)

Atualmente não existe procedimento ou tratamento no ROL de Cobertura Mínima Obrigatória para Hidradenite Supurativa. Tão pouco existem guidelines ou PCDT para Hidradenite Supurativa brasileiros, como exposto anteriormente. Ademais, guidelines internacionais sugerem o uso da terapia imunobiológica nos quais a terapia antibiótica foi inadequada, medicamentos de uso oral e ambulatorial e, portanto, de acordo com o inciso VI, do artigo primeiro da RN n. 428 de 7 de novembro de 2017, da ANS, esta categoria está dentro das permissões de exclusão assistencial. Esses medicamentos são encontrados em farmácias e adquiridos diretamente pelos beneficiários, não incorrendo em custos diretos para as Operadoras de Saúde, mas sendo um custo conhecido como *out-of-pocket*.

A tecnologia alternativa (comparador) adotada, portanto, foi o tratamento suporte, conforme representado pelo braço placebo dos estudos pivotais. (53)

Novamente, a escolha do comparador se justifica por não haver atualmente outros medicamentos indicados para o tratamento da hidradenite supurativa registrados no Brasil e no mundo. Desta forma, o tratamento dos pacientes resume-se ao acompanhamento e tratamentos sintomáticos, incluindo o uso de antibióticos, sem o objetivo final do controle efetivo da doença. A cirurgia não foi considerada como um comparador direto, pois trata-se de um procedimento adjuvante ao tratamento crônico e, sendo permitido, mesmo em uso de adalimumabe (Humira®).

4.1 Necessidade Médica Não Atendida

As abordagens terapêuticas disponíveis atualmente apresentam diversas limitações. Os tratamentos tópicos com esfoliantes e *peels* (como o resorcinol) podem causar irritações na pele e dermatite de contato. Além disso, há relatos de alergias e risco de toxicidade por ingestão ou absorção percutânea. A toxicidade sistêmica é extremamente rara, mas também é um risco possível. (18)

A clindamicina é o antibiótico tópico sobre o qual mais se tem dados referentes ao tratamento da hidradenite supurativa. Apesar de promover efeitos benéficos significativos em lesões superficiais, os efeitos em lesões profundas como nódulos e abscessos são muito pequenos ou inexistentes. Há risco considerável de seleção de microrganismos resistentes durante a administração e, caso o uso seja feito de forma sistêmica, podem ocorrer eventos adversos (EAs) no tratamento de pacientes com

doenças gastrintestinais. A clindamicina está associada com colite causada por *Clostridium difficile*. (18,41)

Os antibióticos de uso sistêmico, usados para tratar lesões mais graves ou muito amplas, apresentam diversos riscos e limitações. A tetraciclina não pode ser administrada em mulheres grávidas ou crianças menores de 10 anos devido ao alto risco de descoloração dos dentes permanentes. Pacientes podem sofrer com fotossensibilidade e comprometimento renal devido ao acúmulo de tetraciclina nos rins, podendo gerar azotemia, hiperfosfatemia e acidose. Outras complicações graves podem decorrer do uso de tetraciclina, como teratogenicidade. (18)

Outra opção de abordagem sistêmica pode ser feita através da combinação dos antibióticos clindamicina e rifampicina. A rifampicina é um forte indutor do citocromo P450 e pode influenciar no metabolismo e toxicidade de outras drogas metabolizadas pela mesma via, a exemplo dos contraceptivos orais. Além da clindamicina, a rifampicina também pode provocar EAs gastrintestinais, como relatado em diversos estudos onde pacientes interromperam o tratamento devido a irritações, ulceração, diarreia, náusea ou colite. (42–44) Estudos prospectivos demonstraram a alta incidência de EAs gastrintestinais, onde quase 30% dos participantes abandonaram o tratamento devido a diarreia; (43) 26% dos pacientes de outro estudo relataram diarreia, levando quase 20% a abandonar o estudo; (44) em outro estudo, 14% dos pacientes relaram EAs, em sua maioria gástricos, levando 8,4% a abandonar o tratamento. (42)

No Brasil e em países em que há alta prevalência de tuberculose e hanseníase, o uso da rifampicina deve ser discutido com autoridades da vigilância epidemiológica local. A rifampicina é droga de primeira linha para o tratamento da tuberculose e a incidência de casos de tuberculose resistentes à poliquimioterapia tem aumentado, conforme alerta da OMS, em nível mundial, especialmente em países onde a doença tem alta prevalência. (25)

As abordagens cirúrgicas também apresentam limitações que vão além das fontes de recursos hospitalares. A experiência do médico cirurgião pode ser limitada ou não familiar com a hidradenite supurativa, não atendendo aos anseios e expectativas do paciente, além de fatores individuais como cicatrização, estado nutricional e cuidado pessoal pós-operatório. A cicatrização, em especial, também pode demorar vários anos através da cura por segunda intenção. (18) Devido ao caráter inflamatório e crônico da doença, as excisões podem apresentar taxas de recorrência extremamente altas, especialmente as excisões locais, atingindo quase 70% de taxa de recorrência onde se requer ao menos uma cirurgia secundária. (45) Cirurgias numerosas são prejudiciais ao

paciente, principalmente por aspectos estéticos, podendo conferir a aparência de “colcha de retalhos” pela diferença entre a pele cicatrizada e as regiões adjacentes.

Outros fatores limitantes incluem afastamento do trabalho e dos estudos devido à internação hospitalar, que pode variar para cada paciente conforme a gravidade da doença e número de procedimentos realizados. O nível de recorrência de lesões também pode variar e ser alto após cirurgias de excisão local, laser ou drenagem, principalmente em comparação às excisões amplas. Alguns desfechos pós-operatórios indesejáveis podem ocorrer, como dor, sangramento, desenvolvimento de cicatrizes inestéticas, hematomas, limitação de movimento e infecções. (18,46)

5 BLOCO VI – EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

5.1 Questão do estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 1).

Tabela 1. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com hidradenite supurativa ativa moderada a grave, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada, incluindo o tratamento de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abscessos e fístulas.
I - Intervenção	Adalimumabe (Humira®).
C - Comparação	Sem restrição de comparadores.
O - Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: utilização de recursos, custo da doença, razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas.

Pergunta: O uso de adalimumabe é seguro, eficaz e custo-efetivo para o tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave em pacientes adultos, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada, incluindo o tratamento de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abscessos e fístulas?

5.1.1 Intervenção

Adalimumabe

5.1.2 População

Pacientes adultos com hidradenite supurativa ativa moderada a grave, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada, incluindo o tratamento de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abscessos e fístulas.

5.1.3 Comparação

Sem restrição de comparadores.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se estudos que avaliaram a eficácia, segurança e custo-efetividade do adalimumabe em pacientes com hidradenite supurativa. As buscas eletrônicas foram realizadas até janeiro de 2018 nas bases de dados: Registro Cochrane Central de Ensaio Controlado, *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 2). Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 3.

Tabela 2. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para RS + ECR	Filtro para econômico
PUBMED	"Hidradenitis Suppurativa"[Mesh] OR "Hidradenitides, Suppurative" OR "Suppurative Hidradenitides" OR "Suppurative Hidradenitis" OR "Acne Inversa" OR "Acne Inversas" OR "Inversa, Acne" OR "Inversas, Acne" OR "Hidradenitis, Suppurative"	"Adalimumab"[Mesh] OR "D2E7 Antibody" OR "Antibody, D2E7" OR "Humira"	-	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))
LILACS	"Hidradenitis Suppurativa" OR "Hidradenitis Supurativa" OR "Hidradenite Supurativa"	"Adalimumab" OR "Humira"	-	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio"

OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR
"Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de
Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de
Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR
"Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost
Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de
Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de
Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo"
OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da
Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness"
OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR
"Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da
Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças"
OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença"
OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o
Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo
Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de
Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost
Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR
"Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and
Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR
Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas
Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings
Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR
"Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs"
OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR

"Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento"
OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del
Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR
"Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs"
OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas"
OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR
mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de
Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR
mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR
"Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos
em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health
Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR
"Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR
mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life"
OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da
Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación
Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida"
OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia
da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR
"Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR
Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR
"Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR
"Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR
"Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica"
OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR
"Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR

				charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")
CRD	Hidradenitis Suppurativa OR Hidradenitis, Suppurative OR Suppurative Hidradenitis	Adalimumab OR Humira	—	—
BIBLIOTECA COCHRANE	Hidradenitis Suppurativa OR Hidradenitis, Suppurative OR Suppurative Hidradenitis	Adalimumab OR Humira	—	—

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

Tabela 3. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **ESTRATÉGIA 1 – BUSCA SIMPLES**

((("Hidradenitis Suppurativa"[Mesh] OR "Hidradenitides, Suppurative" OR "Suppurative Hidradenitides" OR "Suppurative Hidradenitis" OR "Acne Inversa" OR "Acne Inversas" OR "Inversa, Acne" OR "Inversas, Acne" OR "Hidradenitis, Suppurative") AND ("Adalimumab"[Mesh] OR "D2E7 Antibody" OR "Antibody, D2E7" OR "Humira"))

Resultado: 116 títulos

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

((("Hidradenitis Suppurativa"[Mesh] OR "Hidradenitides, Suppurative" OR "Suppurative Hidradenitides" OR "Suppurative Hidradenitis" OR "Acne Inversa" OR "Acne Inversas" OR "Inversa, Acne" OR "Inversas, Acne" OR "Hidradenitis, Suppurative") AND ("Adalimumab"[Mesh] OR "D2E7 Antibody" OR "Antibody, D2E7" OR "Humira")) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.)))

Resultado: 2 títulos

LILACS

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Hidradenitis Suppurativa" OR "Hidradenitis Suppurativa" OR "Hidradenite Suppurativa") AND ("Adalimumab" OR "Humira")

Resultado: 2 títulos

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

((("Hidradenitis Suppurativa" OR "Hidradenitis Supurativa" OR "Hidradenite Supurativa") AND ("Adalimumab" OR "Humira")) AND AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la

Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

Resultado: 0 títulos

CRD

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Hidradenitis Suppurativa OR Hidradenitis, Suppurative OR Suppurative Hidradenitis) AND (Adalimumab OR Humira)

Resultados: 2 títulos

COCHRANE

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Hidradenitis Suppurativa OR Hidradenitis, Suppurative OR Suppurative Hidradenitis) AND (Adalimumab OR Humira)

Resultados: 2 revisões completas

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas;

- Envolvendo pacientes adultos com hidradenite supurativa ativa moderada a grave, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada, incluindo o tratamento de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abscessos e fístulas.

Não foram utilizados limites para desfechos na busca por evidências clínicas.

5.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

5.4.1 Avaliação crítica

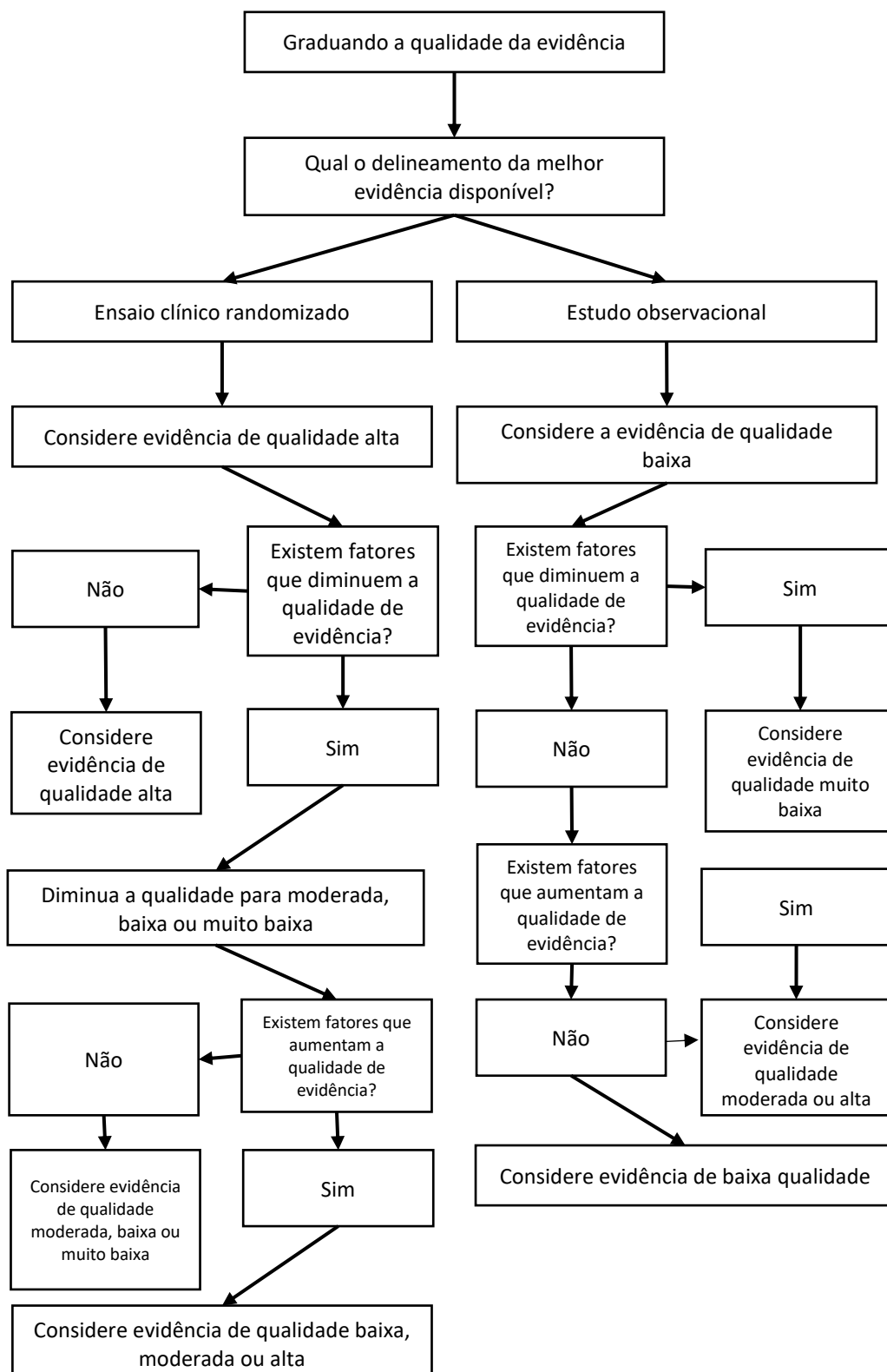
De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (58), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (58), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo na Figura 10.

Figura 10. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (58)



5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

5.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca sem comparador e utilizando as buscas nas bases de dados, 124 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 11 citações para leitura na íntegra. Destas, oito citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 11; Tabela 4).

Os estudos selecionados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos são apresentados nas Tabela 10 e 11 com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação segundo a *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Anexo 3).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.

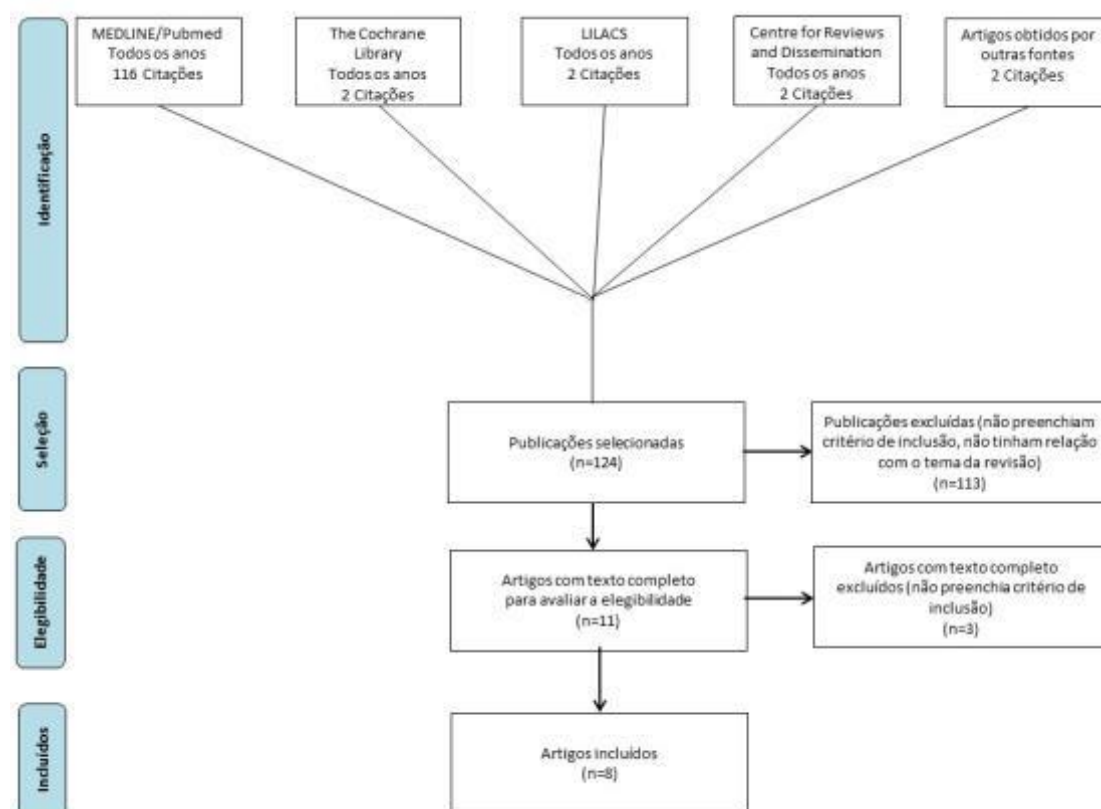


Figura 11. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 4. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Ingram <i>et al.</i>	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	2015	(59)
Ingram <i>et al.</i>	<i>JAMA Dermatology</i>	2017	(60)
Kimball <i>et al.</i>	<i>American College of Physicians</i>	2012	(61)
Kimball <i>et al.</i>	<i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i>	2015	(10)
Gottlieb <i>et al.</i>	<i>Journal of Drugs in Dermatology</i>	2016	(62)
Scheinfeld <i>et al.</i>	<i>Dermatology Online Journal</i>	2016	(63)
Kimball <i>et al.</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>	2016	(53)
Giamarellos-Bourboulis <i>et al.</i>	<i>Wounds</i>	2017	(64)

5.5.2 Descrição dos estudos selecionados

REVISÕES SISTEMÁTICAS

Ingram 2015

Ingram *et al.*, 2015 (59), realizaram uma revisão sistemática a fim de avaliar os efeitos de diferentes intervenções de tratamento em pacientes com hidradenite supurativa de todas as idades. Apesar da literatura contar com mais de 40 tipos de intervenções diferentes, a revisão incluiu exclusivamente estudos clínicos randomizados (ECRs) e pacientes de todos os sexos, idades e grupos étnicos.

O estudo ainda considerou o impacto de curto ou longo prazo das intervenções. O curto prazo foi classificado como 12 semanas (ou o período mais próximo, maior que 12 semanas) após o início da intervenção, e o longo prazo foi definido como 9 meses após

o início da intervenção (ou o período mais próximo, maior que 9 meses). Os dados que não se encaixaram neste critério foram excluídos das análises.

As comparações foram feitas entre os grupos tratados e os grupos que receberam placebo ou que não foram tratados e, quando possível, entre dois tipos diferentes de intervenções. Os desfechos primários considerados na revisão foram a qualidade de vida (medida através de uma escala farmacológica validada) e eventos adversos (EAs)/eventos adversos sérios (EASs). Os desfechos secundários incluíram a autoavaliação global do participante, escores de dor e de gravidade da doença, *Physician Global Assessment* (PGA) e a duração da remissão do quadro clínico, medida pelo número de dias até a primeira nova lesão ou indício de recorrência.

Foram avaliados todos os ECRs relevantes, independentemente do idioma ou *status* da publicação (publicado, não publicado, *in press* ou em progresso). As pesquisas foram feitas até o dia 13 de agosto de 2015, através das bases de dados *Cochrane Skin Group Specialised Register*, a *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) na Cochrane Library, MEDLINE e EMBASE via Ovid, e LILACS. Buscas adicionais foram realizadas até o dia 18 de agosto de 2015 nos bancos de estudos clínicos *The metaRegister of Controlled Trials*, *The US National Institutes of Health Ongoing Trials Register*, *The Australian New Zealand Clinical Trials Registry*, *The World Health Organization International Clinical Trials Registry* e *The EU Clinical Trials Register*. Também foram realizadas buscas manuais por resumos em sociedades de dermatologia.

As buscas resultaram em 140 títulos após a exclusão das duplicatas. Realizada a análise dos títulos, resumos e/ou texto integral das publicações, 26 trabalhos foram selecionados, sendo que estes faziam referência a 12 ECRs diferentes, incluídos para análise na revisão. Os estudos englobaram um total de 615 participantes. Para a avaliação de terapias sistêmicas anti-TNF- α , foram incluídas quatro evidências.

(1) *Etanercepte* versus *placebo*:

Adams *et al.*, 2010 (65), administraram etanercepte através de injeções subcutâneas (50 mg, duas vezes na semana) ou injeções de placebo em 20 pacientes com hidradenite supurativa por 12 semanas, seguido por uma segunda fase aberta de mais 12 semanas, na qual todos os pacientes receberam etanercepte (50 mg) duas vezes por semana. Dezesete participantes completaram a primeira fase do estudo, a qual foi analisada pelos autores da revisão.

A qualidade de vida dos pacientes foi avaliada pelo DLQI, mas não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,12$). Não foram registrados EASs e nenhum paciente descontinuou o estudo devido a EAs, os quais incluíram apenas pequenas reações na região da aplicação da injeção.

Em relação aos desfechos secundários, o estudo utilizou uma escala simples de 0 (bom) a 5 (grave) para realizar a autoavaliação global do paciente em relação à gravidade da doença e à dor. Não houve diferenças significativas entre os grupos nas duas avaliações ($p = 0,41$ e $p = 0,77$, respectivamente). O PGA foi avaliado através da quantidade de lesões, eritema e maciez durante a palpação. A resposta clínica foi definida como a proporção de pacientes com hidradenite supurativa leve ou curados na semana 12, mas não houve diferença entre os grupos ($p > 0,99$).

(2) *Infliximabe versus placebo:*

Grant *et al.*, 2010 (66), realizaram um estudo com 38 pacientes com hidradenite supurativa moderada a grave, tratando os pacientes com injeções de infliximabe 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, ou injeções de placebo. As primeiras avaliações dos pacientes foram conduzidas na semana 8, e o estudo teve duração total de 52 semanas, seguido por uma fase aberta onde todos os pacientes foram tratados com infliximabe. Cinco pacientes do grupo placebo descontinuaram o estudo antes da oitava semana devido à ausência de resultados e não foram incluídos nas análises.

A qualidade de vida foi medida através do DLQI pelo escore da oitava semana em relação ao *baseline*. O grupo tratado e o grupo placebo apresentaram diferença significativa favorável ao infliximabe ($p = 0,003$) de 8,4 pontos. Na primeira fase do estudo (primeiras 8 semanas), foram reportados EAs leves e 2 EASs (gravidez e hipertensão seguida por hospitalização), todos no grupo tratado com infliximabe. Na segunda fase do estudo, 4 indivíduos que anteriormente receberam placebo apresentaram reações relacionadas à infusão, levando 3 pacientes a descontinuarem o tratamento.

Cinco desfechos secundários foram avaliados neste estudo. A dor foi medida através da EVA, sendo 100 mm o maior nível de dor. Na oitava semana, houve diminuição significativa da dor no grupo infliximabe em comparação ao grupo placebo (tamanho de 39,2 mm, $p < 0,001$). Um teste não validado foi usado para avaliar a gravidade da doença (*Hidradenitis Suppurativa Severity Index*, HSSI). O teste leva em consideração o número de sítios e áreas de superfície afetadas, o número total de lesões, mudanças

curativas, e a dor medida através da EVA. Não houve diferença significativa entre os grupos (RR 4,80, IC 95%: 1,66 a 13,90).

O PGA foi avaliado através de uma escala de 6 pontos acerca da gravidade da doença relativa ao *baseline*: cura (melhora de 100%), excelente (75% a 99%), boa (50% a 74%), média (25% a 49%), baixa (1% a 24%) ou ruim. Os autores da revisão consideraram a resposta clínica ao tratamento como cura, excelente ou boa na semana 8, independentemente da gravidade no *baseline*, e observaram diferença significativa favorável ao infliximabe (RR 4,80, IC 95%: 1,66 a 13,9).

A duração da remissão foi o último desfecho secundário avaliado, sendo definida como o período de tempo durante a fase de observação (após a semana 8) até o aumento de pelo menos 40% no escore HSSI. Apenas 5 pacientes participaram da fase de observação, e 3 deles sofreram reincidência (2 originalmente tratados com infliximabe e um com placebo).

(3) *Adalimumabe em semanas alternadas versus placebo:*

Esta comparação foi realizada através da metanálise dos estudos de Kimball *et al.*, 2012 (61) e Miller *et al.*, 2011 (67). O primeiro estudo (61) promoveu o tratamento de pacientes com adalimumabe subcutâneo (40 mg) administrado em semanas alternadas por 16 semanas, sendo que na semana zero houve injeção de uma dose maior (80 mg), seguida por 40 mg na semana 1. O estudo contou com 52 pacientes no grupo tratado e 51 pacientes no grupo placebo. Este estudo também contou com um segundo braço de tratamento com adalimumabe em doses semanais (o qual será detalhado na próxima seção) e, por isso, foi importante na definição de uma dose segura e eficaz de adalimumabe no tratamento da hidradenite supurativa. O segundo trabalho (67) difere do primeiro apenas na quantidade de participantes (15 no grupo tratado e 6 no grupo placebo), duração (12 semanas) e ausência da administração de adalimumabe na semana 1.

Não houve diferença significativa entre o grupo tratado e o grupo placebo em relação ao escore DLQI para qualidade de vida (DM de -1,61; IC 95%: -3,86 a 0,64), frequência de EASs (RR: 1,47; IC 95%: 0,26 a 8,44), interrupção do tratamento devido a EAs (RR: 4,91; IC 95%: 0,24 a 99,74), ou na proporção de pacientes com infecções (RR: 1,60; IC 95%: 0,57 a 4,53).

Os desfechos secundários analisados foram dor, gravidade da doença e PGA. Ambos os estudos avaliaram dor através da EVA, e não houve diferença significativa entre os grupos. Também não houve diferença entre os grupos, em ambos os estudos, para gravidade da doença, PGA e perda de produtividade no trabalho e comprometimento de atividade por problema de saúde (avaliado pelo questionário *Work Productivity and Activity Impairment-Specific Health Problem*, WPAI-SHP).

(4) Adalimumabe semanalmente versus placebo:

Um terceiro grupo de estudo do trabalho de Kimball *et al.*, 2012 (61) incluiu pacientes tratados com adalimumabe semanalmente (40 mg) na semana 4 à semana 15, após injeção de doses maiores na semana zero (160 mg) e 2 (80 mg). As comparações foram feitas com grupos placebo, sendo que cada grupo contava com 51 participantes.

Na semana 16, **o grupo de pacientes tratados apresentou diferença significativa em relação ao grupo placebo em qualidade de vida**, medida através do DLQI, com efeito de tamanho de aproximadamente -4 pontos favorável ao grupo tratado com adalimumabe (IC 95%: -6,49 a 1,61). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na ocorrência de EASs (RR 2, IC 95%: 0,38 a 10,44), na frequência de interrupção do tratamento devido a EAs (RR 5, IC 95%: 0,25 a 101,63) ou no surgimento de infecções (RR 0,94, IC 95%: 0,55 a 1,62).

Houve melhora significativa do escore de dor favorável ao grupo tratado com adalimumabe, conforme a metodologia descrita acima utilizada neste estudo, que contou com 96 indivíduos apresentando pelo menos 10 mm de pontuação na EVA no *baseline* (RR 1,77, IC 95%: 1,02 a 3,07).

A gravidade da doença, medida através da escala de *Sartorius* modificada, demonstrou tamanho de efeito de -23 pontos entre os grupos, favorável ao tratamento com adalimumabe semanalmente, mas não houve diferença estatisticamente significativa (IC 95%: -50,16 a 4,16). No entanto, os autores também realizaram uma análise pelo método da última observação realizada (*last observtion carried forward*, LOCF) para dados ausentes, havendo diferença significativa entre os grupos (efeito de tamanho de -22,50 pontos, IC 95%: -41,93 a -3,07).

De acordo com o PGA definido no estudo, **houve diferença significativa favorável ao tratamento com adalimumabe semanalmente, demonstrando melhora significativa em relação ao grupo placebo** (RR 4,50, IC 95%: 1,02 a 19,81). A análise

realizada através do questionário WPAI-SHP, que verifica perda de produtividade no trabalho decorrente de condições de saúde, também mostrou diferença significativa favorável ao tratamento com adalimumabe (tamanho de efeito de -19,50 pontos, IC 95%: -30,07 a -8,93).

De modo geral, houve quatro estudos com terapias anti-TNF, que incluíram etanercepte, infliximabe e adalimumabe. Adalimumabe 40 mg semanalmente melhorou o DLQI em participantes com hidradenite supurativa moderada a grave por 4,0 pontos em relação ao placebo (IC 95%: -6,5 a -1,5 pontos), correspondendo a um tamanho de efeito equivalente à diferença mínima clinicamente importante em DLQI. Em um estudo menor de 38 participantes, dos quais apenas 33 forneceram dados de eficácia, infliximabe 5 mg/kg de tratamento melhorou DLQI por 8,4 pontos após oito semanas. Etanercepte 50 mg duas vezes por semana foi bem tolerado, porém ineficaz.

A revisão descrita nesta seção aponta que existem lacunas acerca de evidências clínicas derivadas de ensaios clínicos randomizados sobre a hidradenite supurativa. Existem evidências de qualidade moderada para adalimumabe, com melhora do escore DLQI.

Ingram 2017

Ingram, 2017 (60), incorporou neste trabalho dois estudos que ainda não haviam sido publicados até o momento da revisão conduzida pelo mesmo grupo em 2015 (59) – os estudos de fase III PIONEER I e II (53).

Estes estudos, somados aos estudos de Kimball *et al.*, 2012 (61), e Miller *et al.*, 2011 (67), demonstraram que adalimumabe (40 mg) administrado semanalmente gerou uma redução de 2,8 pontos no escore DLQI (IC 95%: de -3,7 a -2,0), **umentando significativamente a qualidade de vida dos pacientes em comparação ao grupo placebo nas semana 12 a 16**. É de conhecimento, contudo, que a diferença mínima clinicamente importante no escore DLQI é de 4 pontos. Não houve aumento na ocorrência de EAs (RR 2,00, IC 95%: 0,38 a 10,44) ou infecções (RR 0,94, IC 95%: 0,55 a 1,62) no grupo tratado com adalimumabe em comparação ao grupo placebo. Adalimumabe (40 mg) administrado em semanas alternadas se mostrou ineficiente, com redução de 1,6 pontos no escore DLQI (IC 95%: -3,9 a 0,6) (Figura 12).

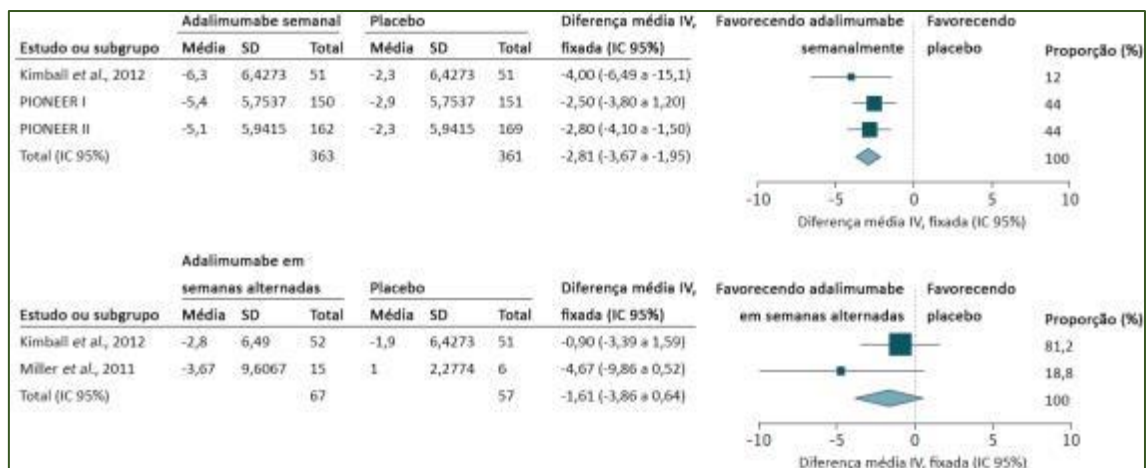


Figura 12. Mudanças no escore DLQI com administração de adalimumabe semanalmente ou em semanas alternadas em comparação com placebo. Ingram, 2017. (60)

IC: intervalo de confiança; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; SD: desvio padrão, do inglês *standard deviation*.

Tendo em vista todas as intervenções analisadas nos estudos (59,60), o autor concluiu que evidências de alta qualidade demonstram que adalimumabe (40 mg) administrado semanalmente é eficaz e seguro no tratamento da hidradenite supurativa. Evidências de qualidade moderada sugerem que infliximabe é benéfico no tratamento da hidradenite supurativa, e que as evidências de ECRs para todas as outras intervenções são de baixa qualidade ou ausentes, impedindo a realização de maiores conclusões.

ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DE FASE II

Kimball 2012

Kimball *et al.*, 2012 (61), realizaram um estudo clínico de fase II randomizado, com grupos paralelos, placebo-controlado, composto por um período fechado e uma fase aberta, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de adalimumabe no tratamento de pacientes com hidradenite supurativa moderada a grave.

O estudo contou com 154 participantes e foi conduzido em 26 centros médicos de 4 países diferentes. Os pacientes elegíveis deveriam ter ao menos 18 anos de idade, diagnóstico de hidradenite moderada a grave em pelo menos duas regiões anatômicas diferentes e não estarem respondendo à terapia com antibióticos (ou apresentarem intolerância). Os critérios de inelegibilidade incluíram tratamento prévio com adalimumabe ou outro antagonista de TNF, ou ainda ter recebido qualquer terapia não biológica em até 4 semanas até o *baseline*. Foi permitido o uso concomitante de antibióticos durante o estudo.

O primeiro período do estudo foi fechado e teve duração de 16 semanas, onde pacientes foram randomizados (1:1:1) para receberem tratamento com adalimumabe (40 mg) semanal (semanas 4-15, após dose inicial de 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2), em semanas alternadas (semanas 1-15, com dose inicial de 160 mg na semana 0) ou placebo. **O segundo período foi aberto, com duração de 36 semanas, onde todos os pacientes receberam tratamento com adalimumabe (40 mg) em semanas alternadas.** Os pacientes que estavam recebendo placebo receberam uma dose de 80 mg no início do segundo período, enquanto os outros pacientes receberam uma dose de placebo. **Nas semanas 28 ou 31, pacientes com escore HS-PGA ≥ 3 passaram a receber a dose semanal até o final do estudo.**

Os desfechos primários avaliados foram a resposta clínica na semana 16, definida através do escore HS-PGA em relação ao *baseline*. Os desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes que atingiram a resposta clínica nas semanas 2, 4, 8, 12 e durante qualquer visita realizada no período 2. Os desfechos secundários também incluíram, na semana 16, a mudança no escore modificado de *Sartorius* para gravidade da doença, a melhora das lesões pela contagem de abscessos, fístulas drenantes e nódulos inflamatórios, os níveis de proteína C-reativa e a qualidade de vida através do DLQI.

O estudo também avaliou a perda de produtividade no trabalho através dos questionários WPAI-SHP e *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) em relação ao *baseline* na semana 16, além da segurança do medicamento. A análise *post hoc* incluiu pacientes que atingiram ao menos 30% de melhora no escore de dor na EVA.

Pacientes que receberam adalimumabe semanal no período 1 apresentaram melhora significativa no quadro clínico em comparação ao grupo placebo na semana 16 (DM: 13,7%; IC 95%: 1,7% a 25,7%, $p=0,025$). Não houve diferença significativa entre o grupo tratado em semanas alternadas *versus* placebo (DM: 5,6%; IC 95%: 4,0% a 15,3%, $p=0,25$). Pacientes que receberam doses semanais e no período 2 passaram a ser tratados em semanas alternadas apresentaram piora na resposta clínica. Além disso, 63% dos pacientes que entraram no período 2 do estudo necessitaram receber a dose semanal nas semanas 28 ou 31. (Figura 13)

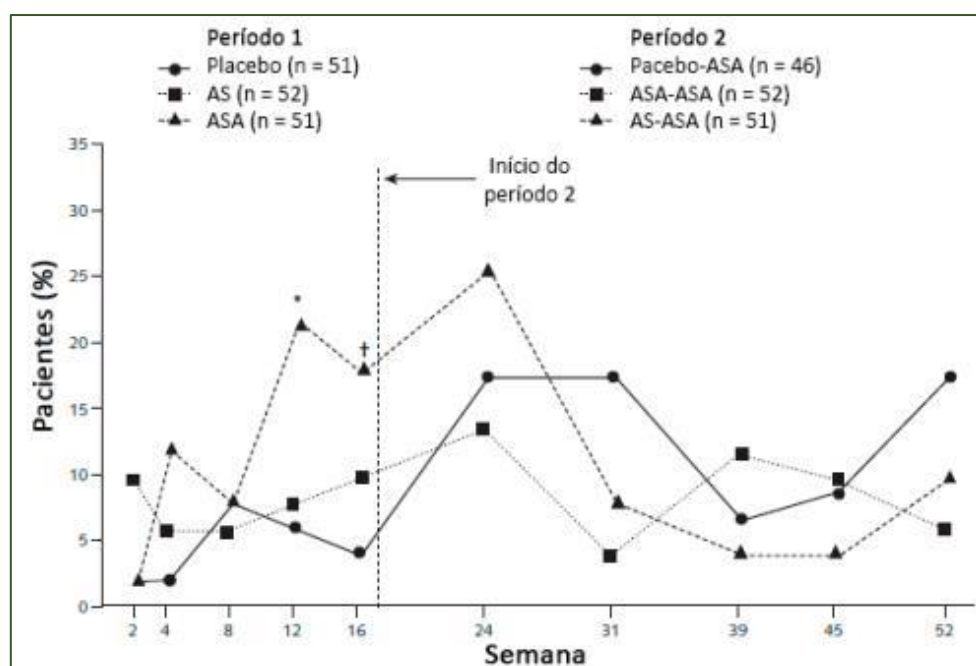


Figura 13. Eficácia de adalimumabe ao longo das 52 semanas do estudo. Kimball 2012. (61)

AS: adalimumabe semanal; ASA: adalimumabe em semanas alternadas; * $p = 0,02$; † $p = 0,025$.

Em relação aos desfechos secundários, **as avaliações verificaram melhora de pelo menos 50% da contagem de lesões nos pacientes que receberam adalimumabe semanal.** Houve redução significativa dos níveis de proteína C-reativa (DM: 12,3 mg/L; IC 95%: 21,4 a 3,2 mg/L, $p=0,008$). Não foi constatada diferença entre os grupos tratado em semanas alternadas *versus* placebo.

Pacientes tratados com adalimumabe semanalmente também apresentaram melhora no escore de dor pela EVA em relação ao grupo placebo (DM: 20,4%; IC 95%: 1,2% a 39,7%, $p=0,037$). Apesar de não haver diferença significativa para o grupo tratado em semanas alternadas, mais de 40% destes pacientes atingiram redução de dor na semana 2. Houve melhora numérica, porém não significativa no escore da escala modificada de *Sartorius* entre os grupos ($p=0,097$).

Também houve melhora significativa na qualidade de vida avaliada através do DLQI, favorável ao grupo tratado semanalmente ($p=0,001$), além de recuperação da produtividade no trabalho ($p<0,001$) e redução média expressiva no PHQ-9, que avalia depressão ($p=0,015$).

Adalimumabe foi bem tolerado pelos pacientes, com um padrão consistente de EAs no decorrer das 52 semanas do estudo. A proporção de participantes com EAs infecciosos foi similar entre os grupos durante o período 1, e a taxa de pacientes que interromperam o tratamento devido à ocorrência de EASs foi baixa. O perfil de segurança entre os pacientes tratados semanalmente ou em semanas alternadas foi similar; no entanto, cefaleia leve ou moderada contribuíram para maior incidência de EAs nos grupos tratados com adalimumabe durante o período 1. Não foram registradas mortes. (Tabela 5)

O estudo concluiu que adalimumabe é eficaz e seguro no tratamento de hidradenite supurativa moderada a grave quando administrado em doses semanais, sendo capaz de aliviar os sintomas e promover melhora do quadro clínico da doença. Apesar do estudo não ter tido como objetivo a definição da dose de tratamento, **a eficácia e segurança observadas na posologia da dose semanal (dose inicial de 160 mg/80 mg, seguida por doses semanais de 40 mg) levaram à seleção da mesma para implementação nos estudos posteriores de fase 3.**

Tabela 5. Eventos adversos ocorridos durante o estudo. Kimball 2012. (61)

Evento adverso*	Período 1				Períodos 1 e 2†			
	Placebo (n = 51)	Adalimumabe Semanas Alternadas (ASA) (n = 52)	Adalimumabe Semanal (AS) (n = 51)	Diferença (IC 95%)		Placebo- ASA + ASA- ASA (n = 98)	AS- ASA (n = 51)	Mudança de dose (n = 89)
				ASA vs. Placebo	Adalimumabe Semanal vs. Placebo			
Morte, n (%)	0	0		0	0	0	0	0
Qualquer EA levando à interrupção do tratamento, n (%)‡	0	2 (3,8)	2 (3,9)	3,8 (-1,4 a 9,1)	3,9 (-1,4 a 9,2)	4 (4,1)	5 (9,8)	5 (5,6)
Qualquer EA, n (%)	30 (58,8)	33 (63,5)	36 (70,6)	4,6 (-14,2 a 23,4)	11,8 (-66 a 30,2)	60 (61,2)	44 (86,3)	51 (57,3)
EAS, n (%)§	2 (3,9)	3 (5,8)	4 (7,8)	1,8 (-6,4 a 10,1)	3,9 (-5,2 a 13,0)	5 (5,1)	6 (11,8)	5 (5,6)
Qualquer EA infeccioso, n (%)	18 (35,3)	22 (42,3)	17 (33,3)	7,0 (-11,8 a 25,8)	-2,0 (-20,4 a 16,5)	41 (41,8)	30 (58,8)	25 (28,1)
EAS infeccioso, n (%)	0	1 (1,9)	1 (2,0)	1,9 (-1,8 a 5,7)	2,0 (-1,8 a 5,8)	1 (1,0)	3 (5,9)	3 (3,4)
Câncer, n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
EA em > 5% dos pacientes, n (%):								
Artralgia	1 (2,0)	0	3 (5,9)	-	-	5 (5,1)	4 (7,8)	0 (0)
Dor nas costas¶	1 (2,0)	1 (1,9)	1 (2,0)	-	-	2 (2,0)	3 (5,9)	1 (1,1)

Celulite¶	1 (2,0)	0	0	-	-	0	3 (5,9)	0
Tosse	0	1 (1,9)	3 (5,9)	-	-	1 (1,0)	4 (7,8)	1 (1,1)
Diarreia¶	2 (3,9)	2 (3,8)	0	-	-	5 (5,1)	3 (5,9)	0
Fadiga¶	2 (3,9)	2 (3,8)	2 (3,9)	-	-	5 (5,1)	4 (7,8)	2 (2,2)
Foliculite	3 (5,9)	0	0	-	-	2 (2,0)	1 (2,0)	0
Gastroenterite¶	0	1 (1,9)	0	-	-	1 (1,0)	3 (5,9)	0
Refluxo gastroesofágico	0	0	3 (5,9)	-	-	1 (1,0)	3 (5,9)	0
Cefaleia	2 (3,9)	7 (13,5)	8 (15,7)	-	-	9 (9,2)	10 (,19,6)	5 (5,6)
Hidradenite	6 (11,8)	7 (13,5)	4 (7,8)	-	-	18 (18,4)	11 (21,6)	6 (6,7)
Influenza¶	0	1 (1,9)	2 (3,9)	-	-	2 (2,0)	4 (7,8)	1 (1,1)
Náusea	1 (2,0)	2 (3,8)	4 (7,8)	-	-	2 (2,0)	6 (11,8)	1 (1,1)
Nasofaringite	6 (11,8)	7 (13,5)	6 (11,8)	-	-	13 (13,3)	9 (17,6)	6 (6,7)
Dor orofarínica	1 (2,0)	3 (5,8)	1 (2,0)	-	-	4 (4,1)	1 (2,0)	2 (2,2)
Prurido	0	3 (5,8)	1 (2,0)	-	-	3 (3,1)	2 (3,9)	0
Sinusite¶	1 (2,0)	0	2 (3,9)	-	-	3 (3,1)	3 (5,9)	1 (1,1)
Infecção no trato respiratório superior	2 (3,9)	4 (7,7)	4 (7,8)	-	-	7 (7,1)	6 (11,8)	0 (0)
Vômito	3 (5,9)	2 (3,8)	1 (2,0)	-	-	2 (2,0)	3 (5,9)	3 (3,4)

AS: adalimumabe semanal; ASA: adalimumabe em semanas alternadas; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério;

* Evento adverso foi atribuído ao tratamento quando o mesmo ocorreu entre a data da primeira dose e 70 dias até a data da última dose do estudo. Os resultados listados são baseados na data do acontecimento do EA. A média de dias para follow-up foi de 112 (intervalo interquartil,

IQR, 1) para pacientes do grupo placebo, 112 (IQR 0,5), para pacientes ASA, 112 (IQR 2) para pacientes AS, 196 (IQR 154) para pacientes placebo-ASA, e 372 (IQR 84) para pacientes com dose alterada;

† EAs após a mudança de dose não foram incluídos nos grupos ASA;

‡ Doença intersticial pulmonar (1 paciente ASA), hidradenite supurativa (1 paciente de cada grupo AS, placebo-ASA, e ASA-ASA), colite (1 paciente placebo-ASA), neoplasma das cordas vocais (1 paciente AS-ASA), psoríase pustulosa (1 paciente AS-ASA), celulite (1 paciente AS-ASA), coccidioidomicose cutânea (1 paciente AS-ASA), inchaço peniano e escrotal (1 paciente com mudança de dose), anemia (1 paciente com mudança de dose), hipoestesia e parestesia (1 paciente com mudança de dose), dor (1 paciente com mudança de dose) e artrite (1 paciente com mudança de dose);

§ Fissura retal (1 paciente com mudança de dose), controle inadequado de diabetes mellitus (1 paciente placebo-ASA), bócio (1 paciente placebo-ASA), hidradenite (1 paciente placebo-ASA, 3 pacientes ASA-ASA e 1 paciente com mudança de dose), doença pulmonar intersticial (1 paciente ASA), cisto pilonidal (1 paciente ASA-ASA), infecção viral (1 paciente com mudança de dose), anemia (2 pacientes com mudança de dose), bacteremia (1 paciente com mudança de dose), neoplasma das cordas vocais (1 paciente AS-ASA), infecção genital bacteriana (1 paciente com mudança de dose), infecção por *Escherichia* (1 paciente com mudança de dose), inchaço peniano (1 paciente com mudança de dose), carga purulenta (1 paciente com mudança de dose), erupção cutânea pustular (1 paciente com mudança de dose), inchaço escrotal (1 paciente com mudança de dose), dor no peito não-cardíaca (1 paciente AS-ASA) e celulite (2 pacientes AS-ASA);

|| Infecção genital bacteriana, infecção por *Escherichia*, carga purulenta, erupção cutânea pustular e infecção viral (todas reportadas no mesmo paciente com mudança de dose), celulite (2 pacientes AS-ASA), cisto pilonidal (1 paciente ASA-ASA) e bacteremia (1 paciente com mudança de dose);

¶ Ocorreu em menos que 5% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento durante o período 1.

Kimball 2015

Kimball *et al.*, 2015 (10), promoveram uma análise *post hoc* dos dados provenientes do período 1 do estudo de fase II (61), publicado pelo mesmo grupo de 2012, para validar a avaliação da resposta clínica definida pelo HiSCR em pacientes com hidradenite supurativa.

Este estudo foi responsável pelo desenvolvimento do método HiSCR para avaliação da gravidade da doença, criado com o objetivo de suprir as deficiências do HS-PGA, que apresenta sensibilidade reduzida para detectar mudanças no efeito do tratamento. O **HiSCR**, como descrito anteriormente, **avalia a resposta clínica através da redução significativa de pelo menos 50% da contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios, com nenhum aumento na contagem de abscessos ou fístulas em relação ao *baseline***. O objetivo da análise *post hoc* foi avaliar o HiSCR como ferramenta de desfecho na investigação clínica da hidradenite supurativa.

Foram incluídos na análise *post hoc* pacientes que apresentaram contagem de pelo menos 3 abscessos e nódulos inflamatórios no *baseline*, além de, no máximo, 20 fístulas (n=134). Uma maior proporção de pacientes atingiu a resposta clínica definida pelo HiSCR na semana 16 em comparação ao método HS-PGA, tanto no grupo tratado semanalmente (54,5% *versus* 20,5%) quanto no grupo tratado em semanas alternadas (33,3% *versus* 6,7%) e placebo (25,6% *versus* 2,6%). O método HiSCR ainda identificou diferenças significativamente maiores entre os grupos de tratamento *versus* placebo em comparação ao HS-PGA ($p < 0,001$ nas semanas 2, 4 e 12, e $p < 0,007$ na semana 16).

As análises também identificaram um período mais curto para o HiSCR ser alcançado pelos pacientes tratados com adalimumabe semanalmente em comparação ao tratamento em semanas alternadas, independentemente do estágio Hurley no *baseline*. Foi observada diferença significativa para todos os pacientes no tempo levado para atingir o HiSCR no grupo tratado semanalmente em relação ao placebo ($p = 0,0001$ e $p = 0,0002$ para pacientes com estágio Hurley I/II no *baseline*).

O estudo concluiu que o HiSCR foi um método mais responsivo para detectar as mudanças decorrentes da resposta ao tratamento com adalimumabe em comparação ao HS-PGA, representando uma ferramenta útil para avaliar a eficácia de terapias para hidradenite supurativa nos ensaios clínicos ou na prática médica.

Gottlieb 2016

Gottlieb et al., 2016 (62), realizaram uma análise *post hoc* a partir dos dados do período 1 do estudo de fase 2 publicado por Kimball *et al.*, 2012 (61), para avaliar a eficácia e segurança de adalimumabe especificamente para pacientes mulheres, uma vez que a doença é mais comum neste subgrupo.

Dos 154 participantes do estudo, 110 eram mulheres (71,4%) e foram incluídas nas análises. Uma maior proporção das pacientes tratadas semanalmente atingiu a resposta clínica definida pelo HS-PGA em relação ao grupo placebo nas semanas 4 ($p<0,043$), 12 e 16. O estudo também verificou diferença significativa favorável ao grupo tratado semanalmente em relação ao grupo placebo na resposta clínica através do HiSCR ($p<0,05$) e a redução da dor pelo EVA ($p<0,05$), definida pela redução de 30% no escore da escala. Não foram constatadas diferenças significativas no grupo tratado em semanas alternadas, exceto na redução da dor verificada na semana 2 ($p<0,05$).

As pacientes demonstraram perfil de segurança e aceitação similar ao da população geral do estudo original. Foram registrados quatro EASs no subgrupo de estudo: anemia e neoplasia benigna das cordas vocais (grupo tratado semanalmente), pneumonia (grupo tratado em semanas alternadas) e tentativa de suicídio (grupo placebo). Não foram registradas mortes (Tabela 6).

Tabela 6. Eventos adversos ocorridos entre as mulheres no período 1 do estudo. Gottlieb 2016. (62)

Evento adverso		Placebo (n=36)	ASA (n=38)	AS (n=36)	Total (n=74)
Qualquer, n (%)		21 (58,3)	24 (63,2)	27 (75,0)	51 (68,9)
Motivo de interrupção do tratamento	de	0	1 (2,6)	2 (5,6)	3 (4,1)
Sério	do	1 (2,8)	1 (2,8)	2 (5,6)	3 (4,1)
Infeccioso		13 (36,1)	17 (44,7)	14 (38,9)	31 (41,9)
Câncer		0	0	1 (2,8)	1 (1,4)

AS: adalimumabe semanal; ASA: adalimumabe em semanas alternadas.

O estudo concluiu que adalimumabe 40 mg, administrado em doses semanais, é eficaz e seguro no tratamento de hidradenite supurativa moderada a grave entre mulheres, contribuindo para redução na gravidade da doença e redução na dor, sem registrar novos sinais de segurança.

Scheinfeld 2016

Scheinfeld *et al.*, 2016 (63), conduziram uma análise *post hoc* através de dados do estudo de fase II realizado por Kimball *et al.*, 2012 (61), **para verificar a relação entre dor e sintomas de depressão em pacientes com hidradenite supurativa moderada a grave.**

As informações acerca de dor e depressão foram feitas a partir das escalas EVA e pelo questionário PHQ-9, como descrito anteriormente. A redução clinicamente relevante da dor foi definida como diminuição de pelo menos 30% no escore de dor na EVA, acompanhada de diminuição relativa de 10 mm (somente pacientes com escore de pelo menos 10 mm no *baseline* foram avaliados). Sintomas de depressão moderada foram considerados pelo escore ≥ 10 pelo PHQ-9.

Enquanto o escore de dor no grupo placebo se manteve ou piorou, os grupos tratados com adalimumabe, tanto com a dose semanal quanto em semanas alternadas, apresentaram reduções significativas no escore de dor conforme a progressão do estudo, independentemente do escore de depressão ($p < 0,001$ e $p < 0,01$, respectivamente).

Houve melhora nos sintomas de depressão nos pacientes tratados com adalimumabe semanalmente (redução de 25,5% na média do escore PHQ-9) em relação ao grupo placebo. Os escores no PHQ-9 melhoraram significativamente em relação ao grupo placebo para pacientes com dor intensa no *baseline* (redução de 34,0%, $p < 0,01$), mas não para pacientes com dor leve.

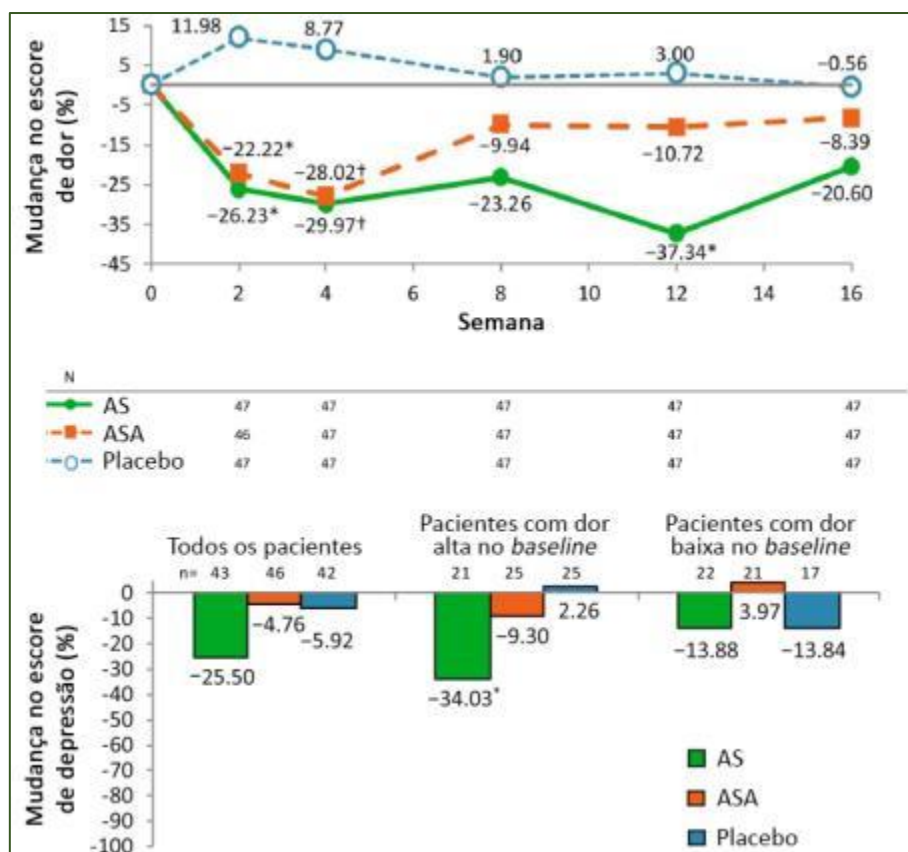


Figura 14. Mudança nos escores de dor e depressão na população geral do estudo. Scheinfeld 2016. (63)

AS: adalimumabe semanal; ASA: adalimumabe em semanas alternadas; * p e † < 0,01.

O estudo concluiu que pacientes com hidradenite moderada a grave apresentaram alto grau de dor e sintomas de depressão, sendo que o tratamento com adalimumabe reduziu em larga escala a dor, independentemente dos sintomas de depressão. Pacientes com dor intensa no início do estudo também apresentavam maior escore de depressão, o qual foi reduzido através do tratamento com adalimumabe, principalmente nos pacientes com maior escore de dor.

ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DE FASE III

Kimball 2016 – PIONEER I e II

Kimball *et al.*, 2016 (53), desenvolveram dois estudos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, placebo-controlados, de fase III com objetivos de determinar a eficácia e a segurança do uso de adalimumabe, comparar a continuação da dose semanal *versus* redução da dose e avaliar a manutenção da resposta clínica após a descontinuação do tratamento em pacientes com hidradenite supurativa moderada a grave (Hurley II e III)¹.

Foram selecionados um total de **633 pacientes de 101 locais em 14 países** que foram randomicamente alocados para os braços de tratamento com placebo ou adalimumabe (PIONEER I: 154 e 153 pacientes, respectivamente; PIONEER II: 163 pacientes em cada grupo).

Os pacientes elegíveis deveriam não ter sido previamente tratados com agentes anti-TNF e apresentar resposta inadequada ao tratamento com antibióticos orais. No estudo PIONEER I, os pacientes em uso de antibióticos orais cessaram o tratamento com pelo menos 28 dias antes do início do estudo. Para o PIONEER II, os pacientes continuaram o uso de antibióticos em doses estáveis.

O desenho dos dois estudos foi similar, sendo ambos de duração de 36 semanas (fracionados em um período de 12 semanas e 24 semanas).

No estudo PIONEER 1, os pacientes tratados com placebo no período 1 foram alocados para o tratamento semanal com adalimumabe no período 2. Já no estudo PIONEER 2, pacientes tratados com placebo no período 1 foram mantidos em placebo no período 2.

O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes com resposta clínica na semana 12 (final do período 1), definida de acordo com a medida HiSCR com pelo menos 50% de redução em relação ao *baseline* na contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios, sem o aumento da contagem de abscessos ou fístulas drenantes. Os desfechos secundários avaliados na semana 12 foram a contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios de 0, 1 ou 2 entre os pacientes com doença em estágio Hurley II, redução de ao menos 30% e uma unidade no escore da dor em relação ao *baseline*, a variação em relação ao *baseline* no escore modificado de *Sartorius* e segurança.

¹ Definida pela contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios (≥ 3).

No total foram incluídos 307 pacientes no estudo PIONEER I e 326 pacientes no estudo PIONEER II. As características do *baseline* foram similares entre os grupos de tratamento, exceto para o peso corporal no PIONEER II (maior no grupo placebo *versus* adalimumabe; $p=0,04$). Pacientes do estudo PIONEER I apresentaram maior impacto da doença no *baseline*, quando comparados àqueles do estudo PIONEER II. No estudo PIONEER II, 19% dos pacientes receberam tratamento concomitante com antibióticos orais. Adicionalmente, no estudo PIONEER I, dos 307 pacientes randomizados, 170 completaram o estudo; no estudo PIONEER II, dos 326 pacientes incluídos, 116 completaram o estudo.

No período 1 de cada estudo, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com adalimumabe *versus* placebo alcançaram o desfecho primário de eficácia de resposta clínica na semana 12 (PIONEER I: 41,8% *versus* 26,0%; $p=0,003$; PIONEER II: 58,9% *versus* 27,6%; $p<0,001$) (Figura 15).

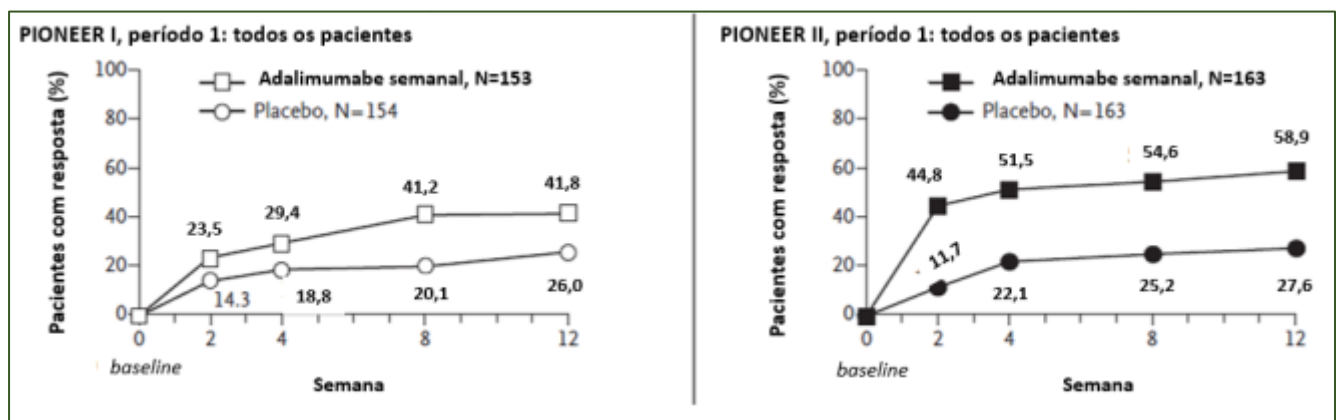


Figura 15. Resposta clínica dos estudos PIONEER I e II na semana 12. Kimball 2016. (10)

As respostas com adalimumabe foram similares, independentemente se a terapia com antibiótico foi continuada (no PIONEER II) e independentemente do estágio Hurley. Todas as análises de sensibilidade para a resposta clínica na semana 12 apresentaram resultados similares ($p<0,05$). Para os desfechos secundários, o tratamento com adalimumabe apresentou resultados melhores *versus* placebo no estudo PIONEER II ($p=0,01$ para a contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios de 0, 1 ou 2 em pacientes com estágio Hurley II no *baseline* e $p<0,001$ para 30% de redução em relação ao *baseline* no escore de dor na pele e $p<0,001$ para a média de melhora no escore modificado de *Sartorius*), mas não apresentou efeito significativo no estudo PIONEER I.

Dentre os pacientes com resposta clínica na semana 12, as taxas de resposta em todos os grupos de tratamento decaíram ao longo do tempo. Durante o período 2, não foram observadas diferenças significativas nas taxas de resposta clínica em ambos os estudos entre os pacientes randomicamente alocados para o tratamento com adalimumabe semanal e placebo. No PIONNER 1, 41,4% dos pacientes tratados com placebo no período 1, e randomizados para adalimumabe semanal no período 2, apresentaram resposta clínica (HisCR) na semana 36. Já no PIONNER 2, cerca de 15,9% dos pacientes tratados com placebo no período 1, e mantidos em placebo no período 2 apresentaram resposta clínica na semana 36.

Em relação à segurança, a proporção de pacientes que apresentaram EAs, EASs ou infecção ou que descontinuaram o estudo devido a EAs foi similar entre os grupos de tratamento em cada período. A maioria dos EAs foram leves ou moderados em relação à gravidade. Dez EAs relacionados à psoríase (piora ou surgimento de psoríase, dermatite psoriasiforme ou psoríase pustulosa) foram reportados em pacientes tratados com adalimumabe no período 2; nenhum foi reportado no período 1 (Tabela 7 e Tabela 8).

Durante o período 1, as taxas de EASs foram de 1,3% e 1,3% no grupo adalimumabe e placebo, respectivamente, no estudo PIONEER I e de 1,8% e 3,7% nos dois grupos, respectivamente, no estudo PIONEER II. Durante o período 2, as taxas foram de 4,6% ou menos em todos os grupos em ambos estudos. No estudo PIONEER II, houve uma morte relacionada a parada cardiorrespiratória. Nenhuma morte foi relatada no estudo PIONEER I (Tabela 7 e Tabela 8).

Os estudos concluíram que adalimumabe aumentou a probabilidade de resposta clinicamente significativa de pacientes com hidradenite supurativa moderada a grave na semana 12. Além disso, o uso de adalimumabe melhorou a contagem das lesões inflamatórias, o escore de dor e a gravidade da doença no estudo PIONEER II e taxas de EAs similares entre os grupos em ambos os estudos.

Tabela 7. Eventos adversos encontrados durante o tratamento no PERÍODO 1 de ambos os estudos.* Kimball 2016. (53)

VARIÁVEL	PIONEER I		PIONEER II	
	Placebo (n=152) [†]	ADA semanal (n=153)	Placebo (n=163)	ADA semanal (n=163)
Qualquer EA	89 (58,9)	77 (50,3)	103 (63,2)	93 (57,1)
EASs[‡]	2 (1,3)	2 (1,3)	6 (3,7)	3 (1,8)
EAs que levaram a descontinuação	2 (1,3)	0	6 (3,7)	4 (2,5)
Infecção	43 (28,3)	38 (24,8)	53 (32,5)	41 (25,2)
Infecção séria[§]	0	1 (0,7)	2 (1,2)	1 (0,6)
Câncer[¶]	1 (0,7)	0	0	0
Qualquer EA em ≥ 10% dos pacientes em qualquer grupo dos dois estudos				
Cefaleia	15 (9,9)	14 (9,2)	21 (12,9)	21 (12,9)
Nasofaringite	16 (10,5)	9 (5,9)	10 (6,1)	9 (5,5)

EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; ADA: adalimumabe.

*: EAs não incluíram piora da doença subjacente; †: dois pacientes no estudo PIONEER I no grupo placebo no período 1 não receberam tratamento com o medicamento do estudo, não sendo contabilizados na análise de segurança; ‡: no estudo PIONEER I, período 1, os EASs foram efusão, 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 um no grupo adalimumabe semanal). No estudo PIONEER II, período 1, os EASs foram overdose acidental, anemia, controle inadequado de *diabetes mellitus*, tonturas, fadiga, gastroenterite, aumento do índice internacional normalizado, pré-tratamento, tentativa de suicídio e infecção viral (um evento no grupo placebo), e infecção, insuficiência renal aguda, abuso sexual e ruptura do tendão (um evento cada um no grupo adalimumabe semanal); §: as seguintes oito infecções graves ocorreram: no PIONEER I, pielonefrite no período 1 (um evento no grupo adalimumabe semanal); no PIONEER II, no período 1, gastroenterite e infecção viral (um evento em grupo placebo) e uma infecção não especificada (um evento no grupo adalimumabe semanal); ¶: foram incluídas condições malignas diferentes de linfoma, linfoma de células T hepatoesplênicas, leucemia, câncer de pele não melanoma e melanoma.

Tabela 8. Eventos adversos encontrados durante o tratamento no PERÍODO 2 de ambos os estudos.* Kimball 2016. (53)

VARIÁVEL	PIONEER I				PIONEER II			
	Adalimumabe semanal (n=145)	Placebo (n=49)	Adalimumabe Semanas Alternadas (n=48)	Adalimumabe semanal (n=48)	Placebo (n=151)	Placebo (n=51)	Adalimumabe Semanas Alternadas (n=53)	Adalimumabe semanal (n=51)
Qualquer EA	90 (62,1)	28 (57,1)	22 (45,8)	28 (58,3)	68 (45,0)	33 (64,7)	30 (56,6)	29 (56,9)
EASs[‡]	3 (2,1)	0	1 (2,1)	1 (2,1)	7 (4,6)	0	2 (3,8)	2 (3,9)
EAs que levaram a descontinuação	5 (3,4)	1 (2,0)	0	0	3 (2,0)	0	1 (1,9)	1 (2,0)
Infecção	43 (29,7)	16 (32,7)	12 (25,0)	14 (29,2)	35 (23,2)	13 (25,5)	19 (35,8)	18 (35,3)
Infecção séria[§]	1 (0,7)	0	0	0	2 (1,3)	0	0	1 (2,0)
Câncer de pele não melanoma	0	0	0	0	0	0	1 (1,9)	0
Evento relacionado a psoríase	5 (3,4)	1 (2,0)	0	1 (2,1)	0	0	1 (1,9)	2 (3,9)
EA que levou à morte^{**}	0	0	0	0	0	0	1 (1,9)	0
Qualquer EA em ≥ 10% dos pacientes em qualquer grupo dos dois estudos: nasofaringite	11 (7,6)	9 (18,7)	1 (2,1)	3 (6,3)	5 (3,3)	1 (2,0)	3 (5,7)	3 (5,9)

EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério.

*: EAs não incluíram piora da doença subjacente; ‡: No PIONEER I, período 2, os EASs foram dor abdominal, gravidez ectópica, teste positivo para o anticorpo da hepatite A, teste anormal do funcionamento hepático e pneumonia (um evento no grupo que recebeu placebo seguido de adalimumabe semanalmente) e aborto induzido (um evento no grupo que recebeu adalimumabe semanalmente seguido de adalimumabe a cada duas semanas). No PIONEER II, período 2, os EASs foram aborto induzido, apendicite, fibrilação atrial, infecção por *Clostridium difficile*, depressão, hematoma intra-abdominal, cólica renal e tentativa de suicídio (um evento no grupo que recebeu placebo seguido de placebo); fibrilação atrial, linfadenite e infarto agudo do miocárdio (um evento cada um no grupo que recebeu adalimumabe semanalmente seguido de adalimumabe a cada duas semanas); e pneumonia e *rash* (um evento cada um no grupo que recebeu adalimumabe semanalmente seguido de adalimumabe semanalmente); §: as seguintes oito infecções graves ocorreram: no PIONEER I, pneumonia no período 2 (um evento no grupo que recebeu placebo seguido de adalimumabe semanalmente); no PIONEER II, no período 2, apendicite e infecção por *Clostridium difficile*, (um evento cada um no grupo que recebeu placebo seguido de placebo) e pneumonia (um evento no grupo que recebeu adalimumabe semanalmente seguido de adalimumabe semanalmente); ||: os eventos de piora ou de novo aparecimento incluíram psoríase (dois eventos leves e dois com gravidade moderada), dermatite em forma de psoríase (dois eventos leves e dois moderados) e psoríase pustulosa (um evento moderado e um grave). Um paciente com psoríase pustulosa grave apresentava história de psoríase; os demais eventos foram novos; **: uma morte por parada cardiorrespiratória ocorreu 42 dias após a última dose de adalimumabe em um homem de 35 anos com história de *diabetes mellitus* e tabagismo e história familiar de doença coronarianas.

Giamarellos-Bourboulis 2017

Giamarellos-Bourboulis *et al.*, 2017 (64), promoveram uma análise agrupada sobre os estudos PIONEER I e II (53) com o objetivo de identificar as taxas de resposta clínica de hidradenite supurativa (alcançada segundo o método de HiSCR, como descrito anteriormente) livres de infecção.

A análise foi feita a partir dos dados integrados de ambos os estudos coletados nas primeiras 12 semanas (período 1), cuja metodologia e desenho experimental foram descritos anteriormente neste dossiê. Todos os 633 pacientes randomizados foram incluídos nas análises de eficácia. O estudo avaliou as diferenças de tratamento para os pacientes que atingiram o HiSCR livres de infecção com o teste Cochran-Mantel-Haenszel (bicaudais, $\alpha = 0,05$). As análises foram estratificadas conforme o estudo, estágio Hurley e uso de antibióticos. A média de duração da resposta clínica (HiSCR) livre de infecção foi realizada pela análise de covariância (ANCOVA, $\alpha = 0,05$).

Do total, 51% dos pacientes tratados com adalimumabe atingiram o HiSCR na semana 12 e, a cada visita de monitoramento, a proporção de pacientes que atingiram o quadro de melhora clínica e estavam livres de infecções aumentou progressivamente ($p < 0,001$). (Figura 16). As visitas foram realizadas nas semanas 2, 4, 8 e 12, sendo que logo na segunda semana a proporção destes pacientes foi maior do que o grupo placebo em qualquer outra visita. Estes efeitos de tratamento também foram observados quando os resultados foram estratificados conforme o uso de antibióticos ou pelos estágios Hurley no PIONEER II (o PIONEER I não admitia pacientes que faziam uso concomitante de antibióticos). (Figura 16)

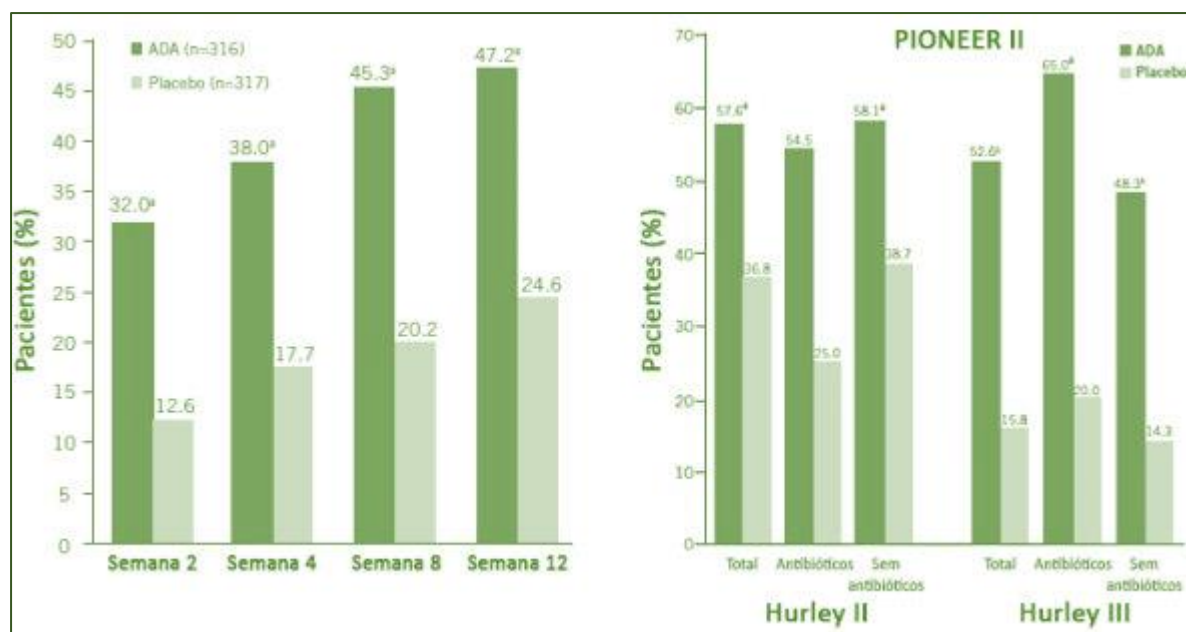


Figura 16. Pacientes que alcançaram melhora clínica (HiSCR) conforme a progressão do estudo, ou de acordo com o uso de antibióticos e estágios Hurley no PIONEER II. (64)

ADA: adalimumabe; a: $p < 0,001$; HiSCR: *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*.

Dos pacientes que atingiram o HiSCR, os indivíduos tratados com adalimumabe apresentaram média de duração do quadro clínico (HiSCR) de 34,2 dias, significativamente maior que a média de 16,8 dias nos pacientes que receberam placebo ($p < 0,001$).

O estudo concluiu que pacientes tratados com adalimumabe apresentaram melhor eficácia e a mesma segurança quando comparados ao tratamento com placebo, sendo que uma maior proporção de pacientes tratados com adalimumabe atingiram o quadro clínico estando livres de infecções, independentemente do uso de antibióticos ou do estágio Hurley.

4.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na tabela abaixo:

Tabela 9. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Resposta clínica	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Gravidade	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Dor	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Autoavaliação global do paciente	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
PGA	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração da remissão do quadro clínico	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta clínica livre de infecção	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

PGA: *Physician Global Assessment*

Tabela 10. Estudos incluídos para a análise.

Autor, data	Ingram <i>et al.</i> , 2015 (59)	Ingram, 2017 (60)	Kimball <i>et al.</i> , 2012 (61)	Kimball <i>et al.</i> , 2015 (10)
Nível de evidência/Grau de recomendação	1A/A	1A/A	2B/B	2B/B
País onde estudo foi realizado	-	-	Alemanha, Dinamarca, Holanda e Reino Unido.	-
Desenho	Revisão sistemática.	Metanálise dos estudos PIONEER I e II (53), Kimball <i>et al.</i> , 2012 (61), e Miller <i>et al.</i> , 2011 (67)	Estudo clínico de fase II com etapas fechada e aberta	Análise agrupada da primeira etapa do estudo de Kimball <i>et al.</i> , 2012 (61)
População	Pacientes adultos com hidradenite supurativa sem restrição de etnia ou sexo, exceto em um estudo composto apenas por mulheres.	Pacientes adultos com hidradenite supurativa, sem restrição de sexo ou etnia.	Pacientes adultos com hidradenite supurativa moderada a grave com lesões em pelo menos 2 sítios anatômicos distintos e sem resposta à terapia com antibióticos.	Subgrupo de pacientes com contagem de nódulos ≥ 3 e ≤ 20 fístulas do estudo de Kimball <i>et al.</i> , 2012 (61) (n = 132, 85,7%)
Intervenção e comparadores	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercepte • Infliximabe • Adalimumabe em semanas alternadas • Adalimumabe semanal • Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumabe em semanas alternadas • Adalimumabe semanal • Placebo 	<p>Etapa fechada: Adalimumabe semanal (n = 51) Adalimumabe em semanas alternadas (n = 52) Placebo (n = 51)</p> <p>Etapa aberta: Adalimumabe em semanas alternadas (n = 142)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumabe semanal (n = 44) • Adalimumabe em semanas alternadas (n = 45) • Placebo (n = 46)

Desfechos	<p>Desfechos primários: Qualidade de vida e segurança.</p> <p>Desfechos secundários: Autoavaliação global do paciente, escores de dor e gravidade, PGA, duração de remissão do quadro clínico e comprometimento de produtividade no trabalho.</p>	<p>Aumento da qualidade de vida através de redução no escore DLQI e segurança.</p>	<p>Desfecho primário: Resposta clínica na semana 16 (HS-PGA).</p> <p>Desfechos secundários: Resposta clínica nas semanas 2, 4, 8, 12 e na etapa 2, mudança no escore modificado de <i>Sartorius</i>, contagem de abscessos, fístulas drenantes e nódulos inflamatórios, proteína C-reativa, dor, DLQI, perda de produtividade no trabalho e segurança.</p>	<p>Avaliar a relação entre dor e depressão em pacientes com hidradenite supurativa.</p>
Resultados Clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • O PGA para o tratamento com etanercepte <i>versus</i> placebo foi avaliado pela quantidade de lesões, eritema e maciez durante a palpação, mas não houve diferença entre os grupos ($p>0,99$); 		<p><u>Resposta clínica na semana 16:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Houve melhora significativa de resposta clínica no grupo tratado semanalmente <i>versus</i> placebo (DM: 13,7%, IC 	<ul style="list-style-type: none"> • Maior parcela de pacientes alcançou o HiSCR em relação ao grupo placebo <i>versus</i> HS-PGA no grupo tratado semanalmente (HiSCR: 54,5%, HS-PGA: 20,5%) e em semanas

- Uma escala própria de PGA usada para avaliar o tratamento de infliximabe *versus* placebo resultou em diferença significativa favorável ao tratamento com infliximabe (RR: 4,80; IC 95%: 1,66 a 13,9);

- Uma escala própria de PGA usada para avaliar o tratamento com adalimumabe em semanas alternadas *versus* placebo não resultou em diferença estatística (RR: 2,45; IC 95%: 0,50 a 12,07);

- **O tratamento com adalimumabe semanal gerou melhora significativa em relação ao placebo (RR: 4,50; IC 95%: 1,02 a 19,81).**

95%: 1,7% a 25,7%, $p = 0,025$), mas não no grupo tratado em semanas alternadas (DM: 5,6%, IC 95%: 4,0% a 15,3%, $p = 0,25$).

Resposta clínica nas outras semanas:

- O espaçamento de doses no grupo de adalimumabe semanal para semanas alternadas resultou em piora clínica no período 2 e maioria dos pacientes (63%, $n = 89$) precisou ter a dose reajustada para semanal.

Escore modificado de Sartorius:

- Não houve modificação significativa na escala modificada de *Sartorius*

alternadas (HiSCR: 33,3%, HS-PGA: 6,7%);

- Maior detecção de melhora clínica pelo HiSCR entre os grupos tratados e o grupo placebo em comparação com HS-PGA no decorrer do estudo (semanas 2, 4 e 12: $p < 0,001$; semana 16: $p < 0,007$);
- Menor tempo levado para alcançar a resposta clínica definida pelo HiSCR em relação ao HS-PGA, com diferença significativa favorável ao grupo tratado semanalmente *versus* placebo ($p < 0,0002$);

HiSCR foi considerado mais responsivo e sensível para detectar mudanças

Dor:

- Não houve diferença significativa no tratamento com etanercepte *versus* placebo ($p=0,77$) utilizando uma escala própria;
- O tratamento com infliximabe gerou redução significativa de dor em comparação ao placebo pela EVA (tamanho de 38,2 mm; $p<0,001$);
- Não houve diferença entre os grupos tratados com adalimumabe em semanas alternadas e placebo pelo escore da EVA (DM -16,57: IC 95%: -55,28 a 22,14; e RR: 1,34; IC 95%: 0,73 a 2,43);
- **O tratamento com adalimumabe semanal acarretou em redução**

entre os grupos ($p > 0,05$).

decorrentes do tratamento de hidradenite supurativa.

Abcessos, fístulas

drenantes e nódulos

inflamatórios:

- Pacientes que receberam adalimumabe semanal tiveram melhora de pelo menos 50% na contagem de lesões.

Proteína C-reativa:

- Os níveis de proteína C-reativa foram reduzidos significativamente no grupo tratado semanalmente *versus* placebo (DM: 12,3 mg/L, IC 95%: 21,4 a 3,2 mg/L, $p = 0,008$).

significativa do escore de dor pelo EVA em relação ao placebo (RR: 1,77; IC 95%: 1,02 a 3,07).

Gravidade da doença:

- A escala HSSI foi utilizada para verificar a mudança na gravidade da doença entre os grupos infliximabe e placebo, mas não houve diferença entre eles (RR: 4,80, IC 95%: 1,66 a 13,90);
- No tratamento com adalimumabe em semanas alternadas *versus* placebo pelo modelo de *Sartorius* não houve diferença (DM: -0,42, IC 95%: -1,22 a 0,37);
- A análise LOCF para dados ausentes no

Dor:

- Houve redução significativa de dor através da EVA nos pacientes tratados com adalimumabe semanal *versus* placebo (DM: 20,4%, IC 95%: 1,2% a 39,7%, $p = 0,037$). Mais de 40% dos pacientes tratados em semanas alternadas tiveram redução de dor na semana 2 (NS).

tratamento de
adalimumabe semanal
versus placebo resultou em
diferença significativa
favorável ao tratamento
através da escala de
Sartorius modificada
(tamanho de -22,50
pontos; IC 95%: -41,93 a -
3,07).

	<u>Qualidade de vida:</u>	<u>Qualidade de vida:</u>	<u>DLQI:</u>
Resultados Qualidade de Vida/ Produtividade	<ul style="list-style-type: none"> • O tratamento com adalimumabe semanal resultou em melhora significativa da qualidade de vida pelo DLQI em comparação ao tratamento com placebo (tamanho de -4 pontos; IC 95%: -6,49 a 1,61). 	<ul style="list-style-type: none"> • Houve melhora na qualidade de vida através da redução de 2,8 pontos no escore DLQI (IC 95%: -3,7 a 2,0) favorável ao tratamento com adalimumabe semanal; 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes tratados semanalmente tiveram melhora significativa de qualidade de vida em relação ao grupo placebo (p = 0,001). <p><u>Perda da produtividade no trabalho:</u></p>

- O tratamento com etanercepte *versus* placebo não acarretou em diferença significativa no escore DLQI ($p=0,12$);
- Houve diferença significativa favorável ao tratamento com infliximabe *versus* placebo pelo escore DLQI ($p=0,003$);
- Não houve diferença significativa entre os grupos tratados com adalimumabe em semanas alternadas *versus* placebo no escore DLQI (DM -1,61; IC 95%: -3,86 a 0,64);
- O tratamento em semanas alternadas não resultou em melhora significativa (1,6 pontos; IC 95%: -3,9 a 0,6).
- Houve melhora no escore WPAI-SHP de perda de produtividade no trabalho ($p < 0,001$) e depressão ($p = 0,015$) favorável ao grupo tratado semanalmente com adalimumabe em relação ao grupo placebo.

Comprometimento da atividade no trabalho:

Houve diferença significativa favorável ao tratamento com adalimumabe semanal em

relação ao placebo através do questionário WPAI-SHP (DM: -19,50, IC 95%: -30,07 a -8,93).

Segurança

Segurança:

- O tratamento com etanercepte *versus* placebo não registrou nenhum EAS e não houve desistências do estudo devido ao tratamento. Os EAs ocorridos foram pequenas reações na região da aplicação;
- Pacientes tratados com infliximabe reportaram EAs leves e EASs (gravidez, e hipertensão seguida por hospitalização). O grupo placebo-infliximabe registrou reações de

Segurança:

Não houve diferença significativa nas taxas de EASs entre os grupos (RR 0,94; IC 95%: 0,55 a 1,62).

Segurança:

- O padrão de EAs foi consistente entre os grupos ao longo das 52 semanas do estudo;
- Houve proporção similar de EAs infecciosos entre os grupos no período 1;
- Houve baixas taxas de pacientes que abandonaram o estudo devido à ocorrência de EASs;
- Similaridade entre o perfil de segurança de pacientes tratados

infusão seguidas por interrupção do tratamento;

- Não houve diferença significativa entre os grupos no tratamento de adalimumabe em semanas alternadas *versus* placebo na frequência de EASs (RR: 1,47; IC 95%: 0,26 a 8,44), de pacientes que interromperem o tratamento devido a EAs (RR: 4,91; IC 95%: 0,24 a 99,74), ou na proporção de pacientes com infecções (RR: 1,60; IC 95%: 0,57 a 4,53);
- Não houve diferença entre os grupos tratados com adalimumabe semanal *versus* placebo

semanalmente e em semanas alternadas;

- Alta incidência de cefaleia contribuiu para diferença significativa em EAs nos grupos tratados em relação ao grupo placebo;
- **Adalimumabe foi considerado seguro, bem tolerado pelos pacientes e sem mortes registradas.**

	na ocorrência de EASs (RR: 2,95; IC 95%: 0,38 a 10,44), na frequência de interrupção do tratamento devido a EAs (RR: 5,00; IC 95%: 0,25 a 101,63) ou no surgimento de infecções (RR: 0,94, IC 95%: 0,55 a 1,62).			
Limitações	<ul style="list-style-type: none"> Em muitos casos as recomendações são limitadas devido à baixa qualidade das evidências; Tamanho amostral pequeno em diversos estudos. 	Idem a Ingram <i>et al.</i> , 2015. (59)	<ul style="list-style-type: none"> Fase aberta entre as semanas 16 e 52; Incapacidade do estudo para avaliar EASs como tuberculose e infecções graves. 	<ul style="list-style-type: none"> Desenho do estudo (análise agrupada)

HiSCR: *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*. HSSI: *Hidradenitis Suppurativa Severity Index*. HS-LASI: *Hidradenitis Suppurativa Lesion, Area, and Severity Index*. IPL: *intense pulsed light*. ECR: estudo clínico randomizado. Nd:YAG: *Neodymium-doped yttrium aluminium garnet*. PDT: *photodynamic therapy*. NMB: *niosomal methylene blue*. FMB: *free methylene blue*. PGA: *Physician Global Assessment*. DLQI: *Dermatology Life Quality Index*. EA: evento adverso. EAS: evento adverso sério. IC: intervalo de confiança. DM:

diferença média. RR: risco relativo. EVA: escala visual analógica. LOCF: *last observtion carried forward*. WPAI-SHP: *Work Productivity and Activity Impairment-Specific Health Problem*.

Tabela 11. Continuação - estudos incluídos para a análise.

Autor, data	Gottlieb <i>et al.</i>, 2016 (62)	Scheinfeld <i>et al.</i>, 2016 (63)	Estudos PIONEER I e II Kimball <i>et al.</i>, 2016 (53)	Giamarellos-Bourboulis <i>et al.</i>, 2017 (64)
Nível de evidência/Grau de recomendação	2B/B	2B/B	1B/A	-
País onde estudo foi realizado	-	-	Austrália, Canadá, República Tcheca, Dinamarca, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Holanda, Porto Rico, Suécia, Suíça, Turquia e Estados Unidos	-
Desenho	Análise agrupada da primeira etapa do estudo de Kimball <i>et al.</i> , 2012 (61)	Análise agrupada da primeira etapa do estudo de Kimball <i>et al.</i> , 2012 (61)	ECR de fase III, duplo-cego, multicêntrico	Análise agrupada do período 1 dos estudos PIONEER I e II (53)
População	Subgrupo de mulheres do estudo de Kimball <i>et al.</i> , 2012 (61) (n = 110, 71,4%).	Idem a Kimball <i>et al.</i> , 2012 (61)	Pacientes adultos com hidradenite supurativa, sem restrição de sexo ou etnia	Pacientes adultos com hidradenite supurativa, sem restrição de sexo ou etnia
Intervenção e comparadores	Adalimumabe semanal (n = 38)	Idem à primeira etapa do estudo de Kimball <i>et al.</i> , 2012 (61)	PIONEER I: Período 1:	Adalimumabe semanal Placebo

	<p>Adalimumabe em semanas alternadas (n = 38)</p> <p>Placebo (n = 36)</p>		<p>Adalimumabe semanal (n = 153)</p> <p>Placebo (n = 154)</p> <p>Período 2:</p> <p>Adalimumabe em semanas alternadas (n = 48)</p> <p>Adalimumabe semanal (n = 48)</p> <p>Placebo (n = 49)</p> <p>Placebo-adalimumabe semanal (n = 145)</p> <p>PIONEER II:</p> <p>Período 1:</p> <p>Adalimumabe semanal (n = 163)</p> <p>Placebo (n = 163)</p> <p>Período 2:</p> <p>Adalimumabe em semanas alternadas (n = 53)</p> <p>Adalimumabe semanal (n = 51)</p> <p>Placebo (n = 51)</p> <p>Placebo-placebo (n = 151)</p>	
Desfechos	<p>Desfechos primários:</p> <p>Resposta clínica definida pelo HS-PGA.</p> <p>Desfechos secundários:</p>		<p>Desfecho primário:</p> <p>Resposta clínica na semana 12 definida pelo HiSCR em relação ao <i>baseline</i>.</p> <p>Desfechos secundários:</p>	<p>Resposta clínica definida pelo HiSCR em relação ao <i>baseline</i> e segurança (EAs e % de pacientes que atingiram a resposta clínica livres de infecção).</p>

	Resposta clínica definida pelo HiSCR, dor e segurança.		Contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios, redução de ao menos 30% e uma unidade no escore da dor em relação ao <i>baseline</i> , a variação em relação ao <i>baseline</i> no escore modificado de <i>Sartorius</i> e segurança.	
Resultados	<p><u>Resposta clínica (HS-PGA)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Foi constatada melhora clínica significativa do grupo tratado com adalimumabe semanalmente em relação ao placebo nas semanas 4 ($p < 0,043$), 12 e 16. <p><u>Resposta clínica (HiSCR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Houve melhora clínica significativa no escore HiSCR favorável ao grupo tratado semanalmente <i>versus</i> placebo ($p < 0,05$). 	<ul style="list-style-type: none"> O grupo tratado com adalimumabe (semanal e em semanas alternadas) obteve redução significativa no escore de depressão ($p < 0,001$ e $p < 0,01$, respectivamente); Houve redução de 25,5% dos sintomas de depressão nos pacientes tratados semanalmente; Pacientes com maior escore de dor no <i>baseline</i> apresentavam maior escore de depressão; 	<p><u>Resposta clínica:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A proporção de pacientes que atingiram a resposta clínica (HiSCR) foi significativamente maior nos grupos tratados com adalimumabe em ambos os estudos (PIONEER I: 41,8% <i>versus</i> 26%; $p = 0,003$; PIONEER II: 58,9% <i>versus</i> 27,6%; $p < 0,001$). <p><u>Contagem de abscessos e nódulos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Houve melhora significativa favorável ao grupo tratado em relação ao grupo placebo ($p = 0,01$) no PIONEER II na contagem de nódulos e abscessos; 	<p><u>Resposta clínica:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Uma fração significativa atingiu a resposta clínica (HiSCR) na semana 12, favorável ao grupo tratado com adalimumabe semanal ($p < 0,001$). <p><u>Resposta clínica livre de infecção:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A fração de pacientes que atingiram a resposta clínica (HiSCR) livres de infecção aumentou progressivamente em comparação ao grupo placebo ($p < 0,001$);

	<p><u>Dor:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> O tratamento com adalimumabe semanal provocou redução significativa do escore de dor pela EVA em relação ao grupo placebo ($p < 0,05$). Para o grupo tratado em semanas alternadas, só houve redução significativa da dor na semana 2 ($p < 0,05$). <p><u>Segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> O perfil de segurança e aceitação de adalimumabe foi similar ao da população geral do estudo original; Houve ocorrência de 4 EASs: anemia e neoplasma benigno das cordas vocais (grupo de tratamento semanal), pneumonia (grupo tratado em semanas alternadas) e uma tentativa de 	<ul style="list-style-type: none"> Escore de depressão melhoraram significativamente para pacientes com dor intensa no <i>baseline</i> (redução de 34,0%, $p < 0,01$), mas não para pacientes com dor leve. 	<ul style="list-style-type: none"> Não houve diferença entre os grupos no estudo PIONEER I. <p><u>Redução de 30% no escore de dor:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> O grupo tratado com adalimumabe sofreu redução significativa de ao menos 30% no escore de dor em relação ao grupo placebo ($p < 0,001$) no PIONEER II; Não houve diferença entre os grupos no estudo PIONEER I. <p><u>Média do escore modificado de Sartorius:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Foi observada diferença significativa favorável ao grupo tratado com adalimumabe em relação à média do escore modificado de <i>Sartorius</i> para gravidade da doença ($p < 0,001$) no PIONEER II; Não houve diferença entre os grupos no estudo PIONEER I. 	<ul style="list-style-type: none"> Esta resposta se manteve favorável ao grupo tratado quando os dados foram estratificados para os estágios de Hurley II e III ou em relação ao uso de antibióticos ($p < 0,001$ para ambas as categorias); A duração média do tempo de resposta clínica livre de infecção foi significativamente maior no grupo tratado ($p < 0,001$). <p><u>EAs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Foram observados em 55,4% do grupo tratado e 64,4% do grupo placebo ($p < 0,023$) e a taxa de EASs e EAs associados a infecções é levemente menor no grupo tratado.
--	--	--	--	--

	<p>suicídio (grupo placebo);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não foram registradas mortes. 		<p><u>Segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A proporção de pacientes que apresentaram EAs, EASs, infecções ou que interromperam o estudo devido a EAs foi similar entre os grupos em cada período; • As taxas de EASs no período 1 foram de 1,3% nos dois grupos no PIONEER I e de 1,8% (tratado) <i>versus</i> 3,7% (placebo) no PIONEER II. No período 2, as taxas de EASs foram menores ou iguais a 4,6% em todos os grupos nos dois estudos; • Os EAs mais comuns em qualquer grupo de ambos os estudos e períodos foram cefaleia e nasofaringite ($\geq 10\%$); • Dez EAs relacionados à psoríase foram relados no grupo tratado com adalimumabe no período 1, e nenhum no período 2; 	
--	--	--	--	--

			<ul style="list-style-type: none"> No período 1 do PIONEER I, uma paciente do grupo placebo foi diagnosticada com carcinoma de mama; no período 2 do PIONEER II, um paciente do grupo adalimumabe em semanas alternadas foi diagnosticado com carcinoma nasal de células escamosas; Foi registrada uma morte no PIONEER II devido a parada cardiorrespiratória em um paciente após receber a última dose de adalimumabe. O paciente possuía histórico de diabetes mellitus, tabagismo e histórico familiar de doenças coronarianas. Não houve mortes no PIONEER I. 	
Limitações	<ul style="list-style-type: none"> Desenho do estudo (análise agrupada) 	<ul style="list-style-type: none"> Desenho do estudo (análise agrupada) 	-	<ul style="list-style-type: none"> Pequeno tempo de duração do período do estudo avaliado (12 semanas).

HiSCR: *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*. HSSI: *Hidradenitis Suppurativa Severity Index*. HS-LASI: *Hidradenitis Suppurativa Lesion, Area, and Severity Index*. IPL: *intense pulsed light*. ECR: estudo clínico randomizado. Nd:YAG: *Neodymium-doped yttrium*

aluminium garnet. PDT: photodynamic therapy. NMB: niosomal methylene blue. FMB: free methylene blue. PGA: Physician Global Assessment. DLQI: Dermatology Life Quality Index. EA: evento adverso. EAS: evento adverso sério. IC: intervalo de confiança. DM: diferença média. RR: risco relativo. EVA: escala visual analógica. LOCF: last observation carried forward. WPAI-SHP: Work Productivity and Activity Impairment-Specific Health Problem.

5.6 Resultados da busca realizada (econômico)

5.6.1 Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca sem comparador e utilizando as buscas nas bases de dados, seis citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, não foram selecionadas citações para leitura na íntegra (Figura 17).

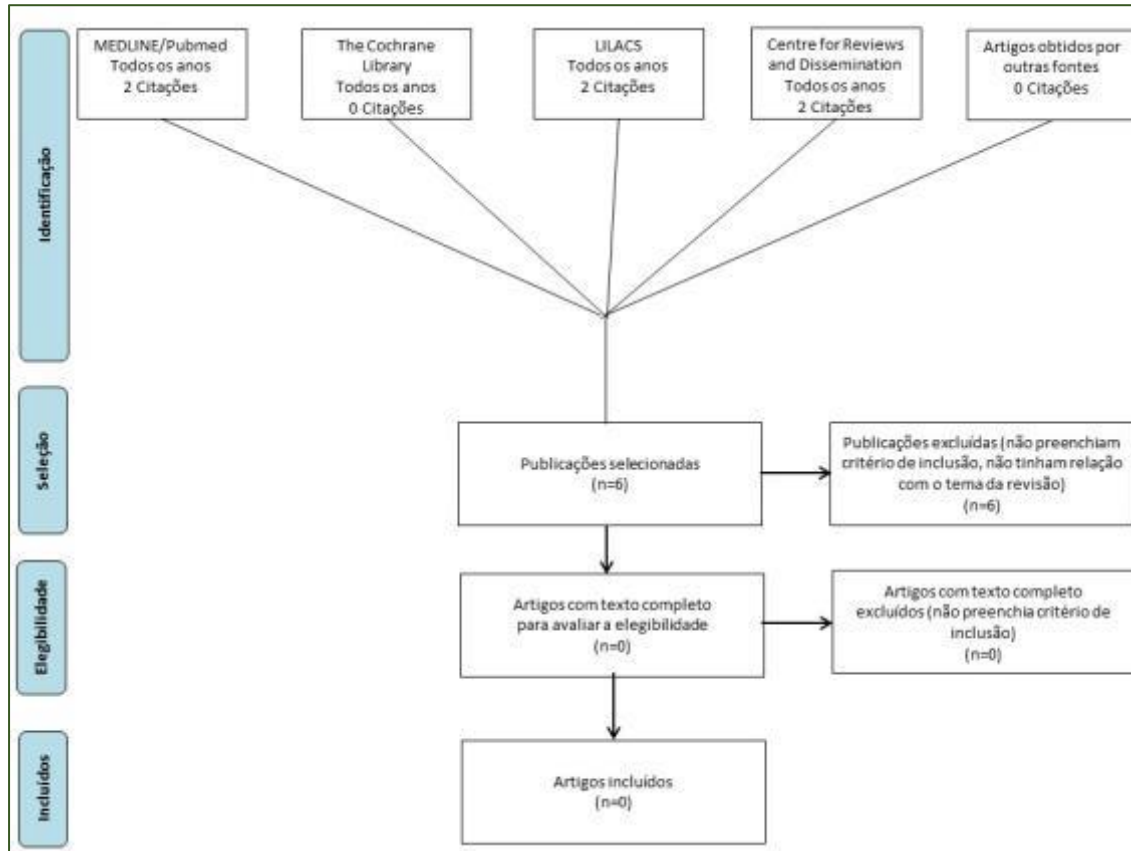


Figura 17. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

5.7 Outras evidências científicas

As evidências científicas encontradas durante a busca que avaliaram o uso de adalimumabe em mídias com desenho não elegível, como *abstracts* e série de casos, foram descritas separadamente nessa seção. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação e servem como comparação com outros resultados.

Blanco 2009

Blanco *et al.*, 2009 (51), acompanharam em longo prazo 6 pacientes com hidradenite supurativa refratária tratados com adalimumabe. Os pacientes não haviam sido responsivos à terapia convencional, não demonstraram resposta a pelo menos uma terapia sistêmica com medicamento imunossupressor/imunomodulatório, apresentavam lesões de hidradenite supurativa em múltiplos sítios anatômicos e estavam sendo acompanhados há pelo menos um ano.

Todos os pacientes apresentaram redução no número de regiões afetadas, fístulas e nódulos. O número de regiões afetadas diminuiu significativamente após 1 mês ($p=0,02$) e 1 ano ($p=0,01$) em relação ao *baseline*, o que também foi observado pela contagem de nódulos ($p=0,03$ para os dois períodos) e fístulas ($p=0,03$ para os dois períodos). Foi relatada resposta progressiva pela maioria dos pacientes logo após a primeira injeção subcutânea. (Figura 18)

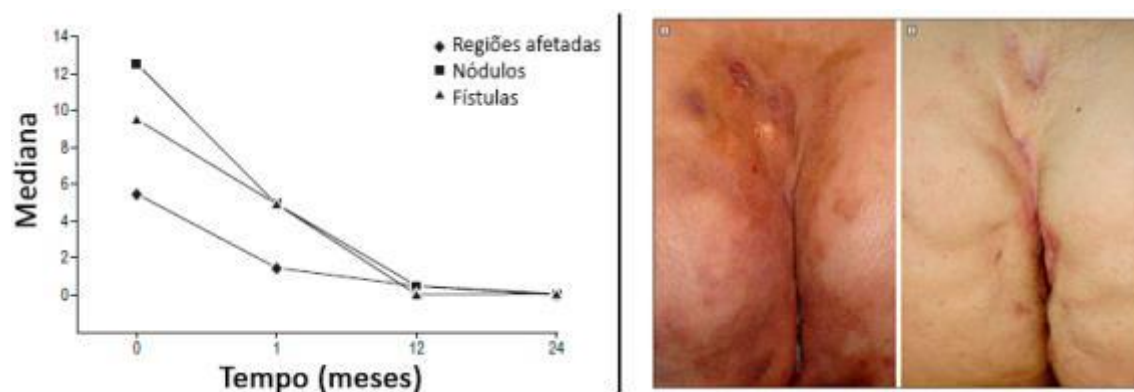


Figura 18. Melhora clínica dos pacientes através da diminuição do número de regiões afetadas, nódulos e fístulas. Blanco 2009. (51)

A mediana de acompanhamento foi de 21,5 meses (entre 13 e 29 meses), mas foi maior que 2 anos para 3 pacientes. Devido à melhora sustentada do quadro de hidradenite supurativa, a dose de adalimumabe foi reduzida para 40 mg a cada 3 semanas em 2 pacientes.

Adalimumabe foi bem tolerado por todos os participantes. O EA mais comum foi dor média a moderada no local da injeção. Um paciente relatou celulite facial severa, a qual foi sanada sem sequelas.

Os autores concluíram que todos os pacientes apresentaram melhora clínica rápida e significativa através do tratamento com adalimumabe, o qual foi sustentado durante o período de acompanhamento. Quatro dos 6 pacientes permaneceram em remissão completa até a última visita do estudo e adalimumabe foi considerado seguro e bem tolerado.

Martorell 2017

Martorell *et al.*, 2017 (68), descreveram através de um *abstract* resultados de um estudo retrospectivo e multicêntrico, ainda não publicado, que avalia a efetividade de adalimumabe no tratamento de pacientes com hidradenite supurativa (estágios Hurley II e III) a partir de dados de mundo real, obtidos de 9 centros espanhóis especializados. Os autores também conduziram uma análise prospectiva comparando as informações obtidas com dados do primeiro período dos estudos PIONEER I e II (53).

O desfecho primário avaliado foi a resposta clínica definida pelo HiSCR na semana 12. O estudo contou com uma coorte de 57 homens e 34 mulheres, com idade entre 18 e 62 anos. A resposta clínica foi significativamente superior no grupo espanhol em relação ao grupo PIONEER – **81,82% dos participantes com estágio Hurley II do grupo espanhol alcançaram o HiSCR versus 44,6% no PIONEER I e 62,4% no PIONEER II. Para os pacientes com estágio Hurley III, a resposta clínica foi atingida por 73,81% no grupo espanhol, 38,6% no PIONEER I e 55,1% no PIONEER II.**

Os pacientes do grupo espanhol apresentaram melhora significativa em relação ao grupo PIONEER nos desfechos secundários (dor, odor, prurido e comprometimento funcional). EASs não foram observados no estudo (com exclusão de piora da doença), sendo que 1,3% e ≤ 4,6% dos pacientes dos estudos PIONEER I e II, respectivamente, relataram a ocorrência de EASs.

Os autores concluíram que, com base em evidências de mundo real, a efetividade e segurança de adalimumabe na semana 12 do tratamento para hidradenite supurativa moderada a grave é significativamente superior às respostas clínicas observadas em ensaios clínicos já publicados, além de apresentar menor taxa de EAs.

Estudos Econômicos – Evidências de Mundo Real (RWE)

Argyropoulou M et al. (80) analisaram retrospectivamente pacientes com Hurley II e III com acompanhamento há pelo menos 1 ano e três visitas anuais no período de setembro/2003 a dezembro/2016. As consultas foram divididas em 2 categorias, consultas para o tratamento com agentes Anti-TNF e consultas para outras terapias. O custo das exacerbações foi calculado com base no custo dos itens fornecidos nas listas de preços do momento da publicação do estudo ou pela agência nacional de seguro de saúde (grega) em casos de hospitalização. A eficácia dos anti-TNFs foi calculada pela avaliação da contenção das exacerbações. O endpoint primário do estudo foi o atingimento de custo-minimização utilizando agentes Anti-TNF. Foram analisados 1.211 consultas de 250 pacientes. A contenção de exacerbações foi de 25,1% para a categoria de consultar “outras terapias” e de 63,4% para a categoria utilizando Anti-TNFs.

As exacerbações são caracterizados pela erupção de dolorosos nódulos inflamatórios acompanhados de intensa secreção purulenta com sangramento desses nódulos e de fístulas das áreas da pele afetadas. A frequência desses ciclos viciosos de exacerbações e remissões varia muito entre os pacientes. Mas como regra geral, são mais frequentes em pacientes com doença mais grave categorizados com estágio Hurley II e III.

De acordo com o estudo, a ocorrência de exacerbações e a purulência permanente entre pacientes com HS gera um enorme ônus financeiro. Os pacientes necessitam de tratamento médico ou cirúrgico para exacerbações e a maioria dos pacientes permanece incapacitada de trabalhar em decorrência da condição. Consequentemente, porque adalimumabe melhora a qualidade de vida, como evidenciado pelos resultados dos estudos PIONEER, também pode se ter como hipótese que o seu uso poderia reduzir os encargos financeiros da HS.

As exacerbações da HS foram tratadas em ambulatório ou por hospitalização. O custo Do manejo do paciente de HS em ambiente ambulatorial foi calculada em euros (€), adicionando os seguintes custos: (i) o custo total dos antibióticos prescritos, (ii) o custo total de analgésicos ou antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) prescritos, (iii) o custo de fraldas e anti-sépticos e (iv) o reembolso total para os dias de ausência do trabalho.

A análise de custo-minimização foi calculada pela diferença do custo entre as consultas do grupo com anti-TNF e do grupo com outras terapias. No total, foram analisados 250 pacientes com HS Hurley II e III, sendo 1.211 consultas e 576 exacerbações. Do total de exacerbações, 17,4% (100) necessitaram de hospitalização, sendo 20 hospitalizações do grupo recebendo agentes Anti-TNF e 80 exacerbações do outro grupo. Em média, a hospitalização decorrente da exacerbação durou 10,6 dias.

O estudo ainda revelou que, após busca minuciosa dos prontuários eletrônicos, 43% das exacerbações relatadas no grupo recebendo outras terapias foram relatadas por telefonemas e não por consultas presenciais, o que sugere uma subestimação dos custos nesse grupo.

A figura 19 demonstra o percentual de atingimento dos quatro elementos que compõem a contenção de exacerbações nos dois grupos analisados.

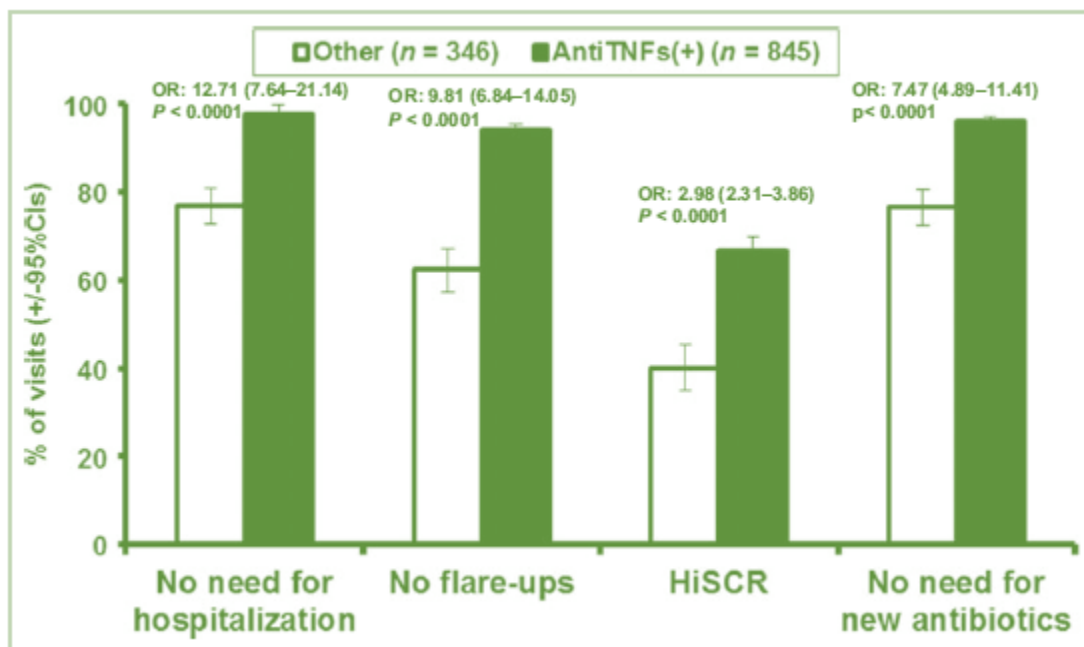


Figura 19. Percentual de atingimento dos quatro elementos que compõem a contenção de exacerbações nos dois grupos analisados

A Figura 20 denota que, na perspectiva de saúde avaliada neste artigo, foi significativamente menos oneroso tratar os pacientes os pacientes com HS Hurley III com Anti-TNFs do que no grupo suporte, dada a redução do n. de exacerbações, bem como hospitalizações.

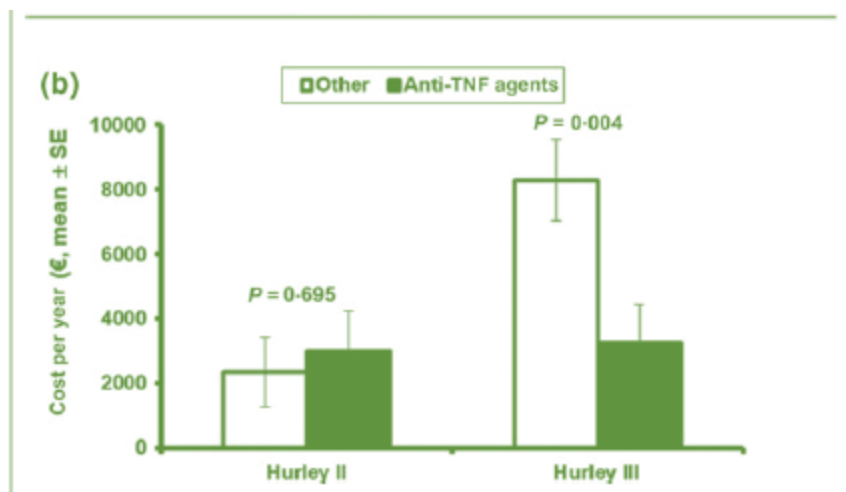


Fig 5. Two-way analysis of variance of factors affecting patient cost per year. (a) Test of between patients effect. (b) Comparisons between subgroups. P-values of the indicated comparisons are provided.

Figura 20. Custo por ano (em euros) do grupo tratado com Anti-TNFs e com outros tratamentos, subdivididos por estágio da doença, Hurley II e Hurley III.

Esse é o primeiro estudo de vida real (RWE) publicado que demonstra custo-minimização quando compara o uso de adalimumabe no tratamento da HS. Este estudo, portanto, traz evidências positivas acerca do efeito de custo-minimização no uso de adalimumabe, sob duas abordagens distintas: a redução do custos de visitas, pela redução do número de exacerbações, e pela redução do custo anual de tratamento por paciente.

6 BLOCO VII – DADOS ECONÔMICOS

6.1 Avaliação Econômica em Saúde - Objetivo

O objetivo da análise econômica foi avaliar a relação de custo e efetividade de adalimumabe (Humira®) no tratamento da hidradenite supurativa sob a perspectiva do Saúde Suplementar.

Por tratar-se de uma doença negligenciada e que atualmente não dispõe PCDTs oficiais para guiar os profissionais de saúde no tratamento da doença, (47) o processo de modelagem econômica torna-se especialmente desafiador. Em outubro de 2018, a CONITEC publicou decisão favorável a incorporação de adalimumabe no tratamento de Hidradenite Supurativa moderada a grave. Em decorrência deste fato, está em fase de elaboração o PCDT da HS, ainda não estando estabelecida a conduta terapêutica, diagnóstico e acompanhamento da HS no âmbito do SUS.

Ressalta-se, todavia, que até o presente momento, não existe outro tratamento aprovado pela ANVISA com indicação para o tratamento de HS e que atualmente não dispõe de um comparador específico para ser utilizado nas estimativas de tratamento da hidradenite supurativa; deste modo, o modelo foi baseado na comparação entre adalimumabe (Humira®) e Tratamento Suporte, formato também apresentado à CONITEC, com decisão favorável a sua incorporação. (79)

Além disso, as terapias sistêmicas são de uso oral e ambulatorial e, de acordo com o inciso VI, do artigo primeiro da RN n. 428 de 7 de novembro de 2017, da ANS, esta categoria está dentro das permissões de exclusão assistencial. Esses medicamentos são encontrados em farmácias e adquiridos diretamente pelos beneficiários, não incorrendo em custos diretos para as Operadoras de Saúde, mas sendo um custo conhecido como *out-of-pocket*.

Sendo assim, o modelo apresentado na avaliação econômica baseou-se na comparação de adalimumabe (Humira®) com tratamento suporte.

6.2 População-alvo

Pacientes adultos com hidradenite supurativa ativa moderada a grave, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada, incluindo o tratamento de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abscessos e fístulas. Esta população está de acordo com aquela incluída nos estudos pivotais do medicamento para esta indicação (PIONEER I e PIONEER II). (53)

6.3 Horizonte da análise

Por tratar-se de doença crônica adotou-se um horizonte de tempo de toda a vida (*lifetime*). É esperado que os benefícios clínicos e o impacto em custos resultantes do tratamento com adalimumabe (Humira®) sejam melhor representados neste horizonte. O modelo adotou ciclos de 4 semanas, exceto pelos 2 primeiros ciclos, cuja duração foi de 2 semanas. Esta escolha baseou-se no regime posológico proposto para o medicamento na indicação de hidradenite supurativa.

6.4 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema de Saúde Suplementar como fonte pagadora de serviços de saúde.

6.5 Comparadores

A intervenção adotada no modelo foi adalimumabe (Humira®), tendo como comparador o tratamento suporte, conforme representado pelo braço placebo dos estudos pivotais. (53)

A escolha do comparador se justifica por não haver atualmente outros medicamentos indicados para o tratamento da hidradenite supurativa registrados no Brasil e no mundo. Desta forma, o tratamento dos pacientes resume-se ao acompanhamento e tratamentos sintomáticos, incluindo o uso de antibióticos, sem o objetivo final do controle efetivo da doença. A cirurgia não foi considerada como um comparador direto, pois trata-se de um procedimento não exclusivo, sendo permitido, mesmo em uso de adalimumabe (Humira®). (69,70)

6.6 Taxa de desconto

Uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos foi aplicada, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (71)

6.7 Desfechos considerados

Os desfechos de saúde considerados foram:

- Anos de vida ganhos ajustados por qualidade (QALY).

Os desfechos econômicos contemplados na análise foram os custos médicos diretos, considerando custos relacionados à aquisição de medicamentos (adalimumabe – Humira®), custos relacionados ao acompanhamento dos pacientes (acompanhamento ambulatorial e hospitalar), cirurgia de excisão das lesões e o manejo de eventos adversos.

Os custos indiretos, relacionados à perda de produtividade, não foram contemplados nesta análise, de maneira a apresentar um modelo econômico conservador.

6.8 Modelo econômico

A análise de custo-efetividade considerou um modelo de Markov, que permite a transição dos pacientes por uma série de estados de saúde, sendo eles: alta resposta ao tratamento, resposta, resposta parcial e sem resposta, de acordo com os dados do estudo PIONNER I e II. Além disso, os pacientes podem transitar para a morte a qualquer momento da simulação.

Os pacientes iniciam no modelo em tratamento com adalimumabe (Humira®) ou em tratamento suporte. No início de cada ciclo, os pacientes podem permanecer no mesmo estado de saúde em que se encontram ou migrar para qualquer outro.

Os estados de saúde foram definidos com base nos estudos clínicos de adalimumabe (Humira®) para a indicação de hidradenite supurativa e seguem as seguintes definições: (53)

- **Alta resposta:** redução de 75% da contagem de abscessos e nódulos inflamatórios em relação a linha de base;

- **Resposta:** redução da contagem de abscessos e nódulos inflamatórios, entre 50% e 75%;
- **Resposta parcial:** redução da contagem de abscessos e nódulos inflamatórios, entre 25% e 50%, ou de pelo menos 25%, com aumento dos abscessos e/ou fístulas supurosas;
- **Sem resposta:** menos de 25% de redução da contagem de abscessos e nódulos inflamatórios.

A decisão pela inclusão dos quatro estados de saúde foi tomada como forma de melhor avaliar a melhora da qualidade de vida dos pacientes ao longo da vida, o que seria menos notado em um modelo mais simples com apenas dois estados de saúde (respondedor/não respondedor). Além disso, dados do estudo PIONEER II indicam que houve diferença estatisticamente significativa nos valores de utilidade entre os pacientes que apresentaram alta resposta e resposta, e aqueles que obtiveram resposta parcial e os não-respondedores, o que justifica a segmentação do modelo em quatro estados de saúde distintos.

A estrutura esquemática do modelo pode ser vista na Figura 21.



Figura 21. Estrutura esquemática do modelo.

6.9 Dados de eficácia

As probabilidades de transição entre os diferentes graus de resposta definidos no modelo foram estimados a partir dos estudos PIONEER I e PIONEER II. (53) Como forma de se utilizar toda a evidência clínica disponível, os dados dos dois estudos foram agrupados por metanálise (*pooled results analysis*).

Como mencionado previamente, o modelo inclui tempos de duração dos ciclos diferentes para os períodos de indução (2 semanas) e manutenção (4 semanas). Desta forma, assumindo, também, fontes diferentes para os dados de eficácia entre os períodos:

- **Indução:** dados agrupados dos estudos PIONEER I e II para ambos os braços de tratamento;
- **Manutenção:** dados agrupados dos estudos PIONEER I e II para o braço adalimumabe (Humira®) e dados do estudo PIONEER II para o tratamento suporte, uma vez que no estudo no PIONEER I, os pacientes do grupo placebo no período de Indução receberam tratamento com adalimumabe (Humira®) no período de manutenção.

As probabilidades de transição, para o período de duração do estudo de 0 a 36 semanas foram obtidas diretamente da avaliação dos pacientes de acordo com a semana de acompanhamento em que se encontravam nos estudos clínicos. O percentual de pacientes em cada um dos 4 estados de saúde foi definido através da contagem de pacientes de acordo com a resposta obtida ao tratamento em cada uma das visitas de avaliação planejadas.

Dado que ambos os estudos clínicos tiveram um tempo máximo de acompanhamento de 36 semanas, foi necessária a extrapolação dos dados de eficácia para o acompanhamento por um horizonte de tempo superior a este. Para isso recorreu-se a um modelo logit generalizado, onde a variável dependente é o estado de saúde atual do paciente e a variável independente, o estado de saúde no instante de tempo anterior. As matrizes de transição para cada um dos ciclos do modelo, bem como para as semanas posteriores à semana 36 estão apresentadas no Modelo Econômico em excel que acompanha este Parecer Técnico-Científico.

6.9.1 Taxa de descontinuação

- **Descontinuação no período de indução:** os pacientes que se encontram no estado de não respondedores ao final do período de indução (12 semanas) são descontinuados do tratamento com adalimumabe ao final deste período. Conforme a bula do medicamento, “em pacientes sem qualquer benefício após 12 semanas de tratamento, a continuação da terapia deve ser reconsiderada”, sendo portanto essa premissa adotada no modelo econômico. (3)
- **Descontinuação entre 12 e 36 semanas:** foram utilizados os dados de descontinuação obtidos diretamente dos estudos PIONEER. (53) Foi utilizada uma taxa de descontinuação 10,3% em 24 semanas.
- **Descontinuação após 36 semanas:**
 - **Cenário base:** foram extrapolados os dados obtidos através do estudo PIONEER durante o período de 24 semanas (semana 12-36) como premissa da taxa de descontinuação após 36 semanas, sendo portanto utilizada a taxa de 10,3% também nesse período.
 - **Cenário alternativo:** nesse cenário, optou-se por extrapolar os dados de descontinuação do estudo PIONEER apenas nos grupos com algum tipo de resposta (Resposta Alta, Resposta, Resposta Parcial) e para aqueles que estiverem no estado de saúde “sem resposta”, o tratamento seria descontinuado de imediato, conforme apresentado na Tabela 13.

As taxas de descontinuação utilizadas no modelo, por cenário, estão apresentadas na Tabela 12.

Tabela 12. Taxas de descontinuação por cenário proposto no modelo econômico.

Cenário	Respondedores	Não respondedores
Cenário base	10,3%	10,3%
Cenário alternativo	10,3%	100%

6.9.2 Utilidade

Os dados de utilidade ou *utility* são utilizados para se quantificar a qualidade de vida de um paciente, no qual 0 representa a morte e 1 representa estado de saúde plena. Os dados utilizados no modelo econômico foram baseados no estudo PIONEER II, uma vez que o PIONEER I não colheu dados de qualidade de vida dos pacientes.

Os dados de utilidade aplicados no modelo estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13. Tabela de utilidade aplicada no modelo.

	Utilidade	Fonte
Alta resposta	0,782	PIONEER II (53)
Resposta	0,718	PIONEER II (53)
Resposta parcial	0,576	PIONEER II (53)
Sem resposta	0,472	PIONEER II (53)
Morte	0,000	Premissa

6.10 Dados de Custo

6.10.1 Tratamento medicamentoso

O custo unitário de adalimumabe foi baseado nas lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com ICMS 18%, consulta em abril de 2019. (Tabela 14). (72) Para Tratamento Suporte, o custo considerado foi igual a zero.

Tabela 14. Custo unitário de adalimumabe (Humira®).

Descrição	Preço por frasco-ampola	Fonte
Adalimumabe	R\$ 4.008,31	Preço Fábrica CMED (72)

A definição do custo de tratamento com adalimumabe (Humira®) baseou-se na posologia proposta em bula para a indicação de hidradenite supurativa:

- **Indução (período inicial de 12 semanas):** 160 mg no dia 1, seguida de 80 mg no dia 15. Duas semanas depois (dia 29), continuar com 40 mg de adalimumabe semanalmente.
- **Manutenção:** 40 mg de adalimumabe semanalmente.

Com base nesta posologia e no custo unitário do medicamento foi possível calcular o custo total pelo período de indução e manutenção, conforme apresentado na Tabela 15.

Tabela 15. Custo de tratamento – Adalimumabe (Humira®).

Período	Ciclo	Dose	N. de seringas	Custo total
Período de Indução (12 semanas)	Semana 0-2	160 mg na semana 0	4	R\$ 16.033,22
	Semana 2-4	80 mg na semana 2	2	R\$ 8.016,61
	Semana 4-11	40 mg semanalmente	8	R\$ 16.033,22
Período de Manutenção	Semanas 12+	40 mg semanalmente	4 (por ciclo do modelo)	R\$ 16.033,22

Não foram assumidos custos de administração do medicamento.

6.10.2 Utilização de Recursos de Saúde - Outros procedimentos relacionados à Hidradenite Supurativa

Os recursos de saúde considerados foram exclusivamente aqueles relacionados ao manejo da hidradenite supurativa. Os custos dos procedimentos utilizados foram retirados da tabela CBHPM - Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (73).

Os procedimentos levantados são derivados de uma pesquisa por uma equipe médica com o objetivo de definir se o procedimento pode ou não ser relacionado ao tratamento da doença (painel de especialistas de UK). Este passo foi necessário para inclusão daqueles procedimentos exclusivamente relacionados ao manejo da hidradenite supurativa, sendo a mesma metodologia apresentada no dossiê de submissão à CONITEC.

Os custos dos procedimentos, retirados da CBHPM são referentes ao tipo de acomodação enfermária e, de maneira conservadora, optou-se por manter esse custo, que são os mais baixos disponíveis na tabela. Os valores de reembolso para cada um dos recursos utilizados no modelo econômico foram definidos da seguinte forma:

- **Custo de internação para cirurgia da hidradenite supurativa:** foi utilizado custos com o procedimento “Cirurgia da hidrosadenite (por região)” + custos com curativos. Não foram considerados custos com visitas médicas, por já estarem contempladas no valor definido para a cirurgia.
- **Custo dos procedimentos cirúrgicos realizados em ambulatório:** foi utilizado custos com procedimentos ambulatorias, infiltração intralesional, incisão e drenagem de abscesso e sutura simples, além dos custos com curativos;
- **Acompanhamento ambulatorial (relacionado ou não a cirurgia):** foi utilizado o custo da consulta em consultório de acordo com a CBHPM + custos com curativos;
- **Custo de internação para procedimentos não cirúrgicos:** foi utilizado custos com procedimentos ambulatorias, infiltração intralesional, incisão e drenagem de abscesso e sutura simples, além dos custos com curativos;
- **Custo do atendimento de emergência:** foi utilizado custos com procedimentos ambulatorias, infiltração intralesional, incisão e drenagem de abscesso e sutura simples, além dos custos com curativos;

A Tabela 16 apresenta os valores de cada um dos grupos de procedimentos descritos acima, com base na tabela CBHPM. A Tabela 17 apresenta o padrão de uso de recursos e custos para cada um dos itens previamente mencionados.

Tabela 16. Custo dos grupos procedimentos clínicos e hospitalares.

Grupo de procedimentos	Custo unitário
Dias de Internação decorrentes de cirurgia da HS	R\$ 2.773,37
Consultas Ambulatoriais decorrentes de cirurgia da HS	R\$ 104,64
Visitas para cuidados curativos decorrentes de cirurgia da HS (pacientes em Alta)	R\$ 164,16
Dias de Internação (não decorrentes de cirurgia)	R\$ 708,21
Consultas Ambulatoriais (não decorrentes de cirurgia)	R\$ 104,64
Visitas para cuidados curativos (não decorrentes de cirurgia da HS)	R\$ 124,48
Atendimento de Emergência	R\$ 708,21

A Tabela 17 apresenta o padrão de uso de recursos e custos para cada um dos itens previamente mencionados.

Tabela 17. Outros procedimentos – padrão de uso de recursos e custos.

Recurso	Alta resposta	Resposta	Resposta parcial	Sem resposta
Dias de Internação decorrentes de cirurgia da HS	2,00	5,40	5,79	8,01
Consultas Ambulatoriais decorrentes de cirurgia da HS	2,23	2,41	2,79	2,25
Visitas para cuidados curativos decorrentes de cirurgia da HS (pacientes em Alta)	1,84	2,47	2,50	2,77
Dias de Internação (não decorrentes de cirurgia)	2,00	5,81	8,63	9,28
Consultas Ambulatoriais (não decorrentes de cirurgia)	3,55	3,91	4,68	5,38
Visitas para cuidados curativos (não decorrentes de cirurgia da HS)	2,83	2,10	3,04	2,77
Atendimento de Emergência	1,30	1,16	1,49	1,78

6.10.3 Eventos adversos

Foram considerados os eventos adversos decorrentes do tratamento reportados nos estudos PIONEER I e II. (53) Os eventos foram classificados como leves, moderados e severos, avaliados durante todo o período de indução e manutenção do estudo (Tabela 18).

Tabela 18. Taxa de incidência de eventos adversos.

Evento	Indução - ADA resposta	Indução – TS	Manutenção – ADA	Manutenção - TS
Leve	30,4%	30,2%	33,3%	19,2%
Moderado	19,6%	28,3%	22,2%	23,8%
Grave	5,4%	6,0%	4,0%	6,6%

O padrão de uso de recursos para o tratamento dos eventos adversos foi definido por um painel de especialistas do Reino Unido e custeados de acordo com o valor de reembolso estabelecido na CBHPM (Tabela 19). (73)

Tabela 19. Custo do manejo de eventos adversos.

Evento	Padrão de tratamento	Custo total
Leve	1 consulta 1 hemograma completo	R\$ 122,47
Moderado	2 consultas 1 hemograma completo	R\$ 227,11
Grave	1 hospitalização	R\$ 708,21

6.11 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida, pelas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo, conforme a Equação 1.

Equação 1. Definição da RCEI.

$$RCEI = \frac{\Delta \text{Custo}}{\Delta \text{Efetividade}}$$

O cenário base da análise apresenta os resultados do modelo para o desfecho avaliado: QALY, em um horizonte temporal de toda a vida.

6.11.1 Cenário base

O cenário base assumiu a manutenção das taxas de descontinuação do período de 36 semanas para o período posterior a este horizonte de tempo (a partir de 36 semanas até o fim da vida) (Tabela 20).

Tabela 20. Resultados de custo-efetividade – Cenário Base

	Adalimumabe	Tratamento Suporte	Incremental
Custo Total	R\$ 1.345.910,47	R\$ 507.316,79	R\$ 838.593,68
Custo de tratamento	R\$ 876.563,18	R\$ 0,00	R\$ 876.563,18
Custos médicos diretos	R\$ 469.108,23	R\$ 507.050,66	-R\$ 37.942,44
Eventos adversos	R\$ 239,07	R\$ 266,13	-R\$ 27,06
EFETIVIDADE			
QALY			0,651
RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL			
R\$ / QALY			R\$ 1.287.800

QALY: anos de vida ajustados por qualidade.

6.11.2 Cenário alternativo

O cenário alternativo assumiu a manutenção das taxas de descontinuação do período de 36 semanas para os pacientes respondedores (alta resposta, resposta e resposta parcial) e 100% para aqueles não respondedores. (Tabela 21)

Tabela 21. Resultados de custo-efetividade – Cenário Alternativo

	Adalimumabe	Tratamento Suporte	Incremental
Custo Total	R\$ 654.057,51	R\$ 507.316,79	R\$ 146.740,72
Custo de tratamento	R\$ 180.530,37	R\$ 0,00	R\$ 180.530,37
Custos médicos diretos	R\$ 473.288,07	R\$ 507.050,66	-R\$ 33.762,59
Eventos adversos	R\$ 239,07	R\$ 266,13	-R\$ 27,06
EFETIVIDADE			
QALY			0,592
RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL			
R\$ / QALY			R\$ 247.745

QALY: anos de vida ajustados por qualidade.

6.11.3 Considerações sobre os resultados da análise de custo-efetividade

Em ambos os cenários apresentados, o uso de adalimumabe (Humira®) em pacientes com hidradenite supurativa mostrou uma relação de maior custo com maior efetividade quando comparado ao tratamento de suporte. Os resultados da análise variaram entre R\$ 247,7 mil e R\$ 1,3 mi por ano de vida ganho ajustado por qualidade, de acordo com o cenário de descontinuação proposto.

6.12 Análise de sensibilidade

5.12.1. Análise de sensibilidade univariada

Uma análise de sensibilidade univariada foi realizada com o objetivo de se determinar os parâmetros de maior influência nos resultados finais do modelo econômico. Com isso, é possível avaliar o impacto das premissas e limitações encontradas no modelo de simulação e, assim, avaliar sua aplicabilidade ao mundo real.

A Tabela 22 apresenta os parâmetros avaliados em análise de sensibilidade, seu valor no cenário base e o intervalo de variação da RCEI. Já a Figura 22 apresenta o diagrama de tornado, representação visual dos resultados da análise.

Tabela 22. Parâmetros e resultados da análise de sensibilidade univariada.

Parâmetros	Cenário base	Limite inferior	Limite superior	RCEI lim. Inferior	RCEI lim. superior
Cenário base				R\$ 1.287.800	
Horizonte de tempo					
10 anos				R\$ 1.972.278	
5 anos				R\$ 2.165.485	
1 ano				R\$ 2.144.988	
Fonte de dados clínicos					
Indução: PIONEER I e II; Manutenção: PIONEER II				R\$ 2.028.794	
Indução:PIONEER II; Manutenção: PIONEER II				R\$ 2.194.990	
Método de imputação de dados faltantes					
LOCF				R\$ 812.469	
Extrapolação dos dados de eficácia (após 36 semanas)					
Last health state carried forward				R\$ 1.014.066	
Mean TP of Weeks 12-36 applied forward				R\$ 1.021.240	
Taxa de Desconto Anual	5,00%	0,00%	10,00%	R\$ 771.699	R\$ 1.615.703
Compliance					
Taxa de manutenção do compliance	100%	70,00%		R\$ 1.090.691	
Custos médicos diretos					
Cirurgia ± 25%				R\$ 1.298.830	R\$ 1.276.770
Hospitalar não cirúrgico ± 25%				R\$ 1.291.185	R\$ 1.284.416
Custos totais ± 25%				R\$ 1.302.215	R\$ 1.273.386
Sem variação em relação a cirurgia				R\$ 1.331.920	
Sem variação em relação a custos hospitalares não cirúrgicos				R\$ 1.301.948	
Sem variação nos custos totais				R\$ 1.346.067	
1.5 x custos cirúrgicos para não respondedores				R\$ 1.235.821	
1.5 x custos hospitalares não cirúrgicos para não respondedores				R\$ 1.267.973	
1.5 x custos totais para não respondedores				R\$ 1.215.994	
Custos de eventos adversos					
Custos totais ± 25%				R\$ 1.287.837	R\$ 1.287.834
Utilities					
Alta resposta ± IC95%	0,782	0,747	0,817	R\$ 1.350.504	R\$ 1.230.661
Resposta ± IC95%	0,718	0,668	0,768	R\$ 1.413.760	R\$ 1.182.450
Resposta parcial ± IC95%	0,576	0,513	0,639	R\$ 1.415.142	R\$ 1.181.485
Não respondedor ± IC95%	0,472	0,402	0,542	R\$ 976.590	R\$ 1.890.127
Variação baseada na mudança do EQ-5D em relação a linha de base (PIONEER)				R\$ 2.283.426	

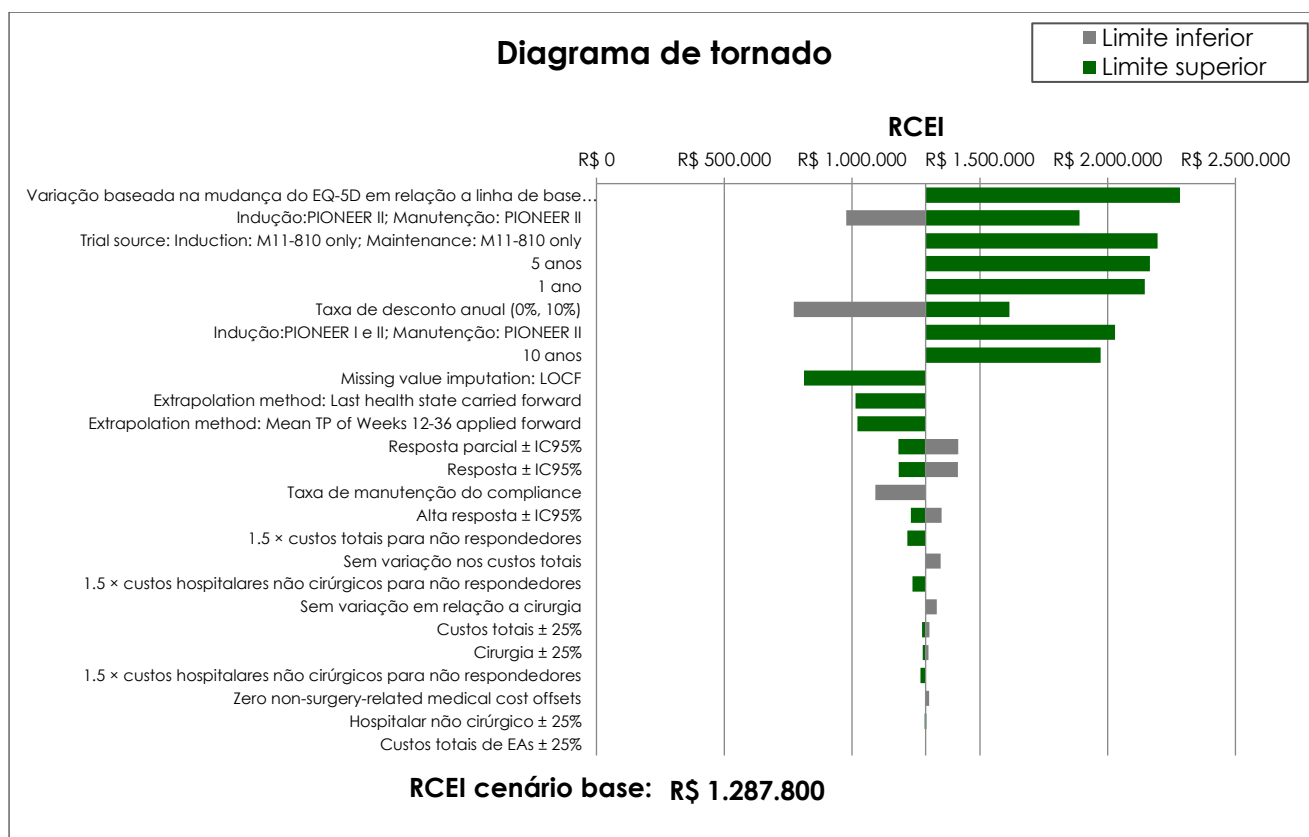


Figura 22. Diagrama de tornado.

De acordo com os resultados da análise de sensibilidade, a variação da qualidade de vida (EQ-5D), seguido pelo horizonte de tempo mostraram-se os parâmetros de maior impacto nos resultados finais da análise. Outros parâmetros, como a origem dos dados de utilidade e o método de extrapolação dos dados de eficácia para o período após 36 semanas, mostraram influência significativa nos resultados.

5.12.2 Análise de sensibilidade probabilística

O objetivo da análise de sensibilidade probabilística é estimar a variação vista em mundo real dos efeitos da intervenção e de seus comparadores sob a população de interesse.

Os parâmetros variados em análise de sensibilidade e suas respectivas distribuições de probabilidade estão apresentados na Tabela 23.

Tabela 23. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade probabilística.

Parâmetros	Distribuição
Probabilidades de transição	Dirichlet
Taxa de descontinuação	Beta
Custos médicos diretos	Gamma
Custo de eventos adversos	Gamma
Utility	Beta

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística podem ser vistos na Figura 21 para a análise de quadrantes.

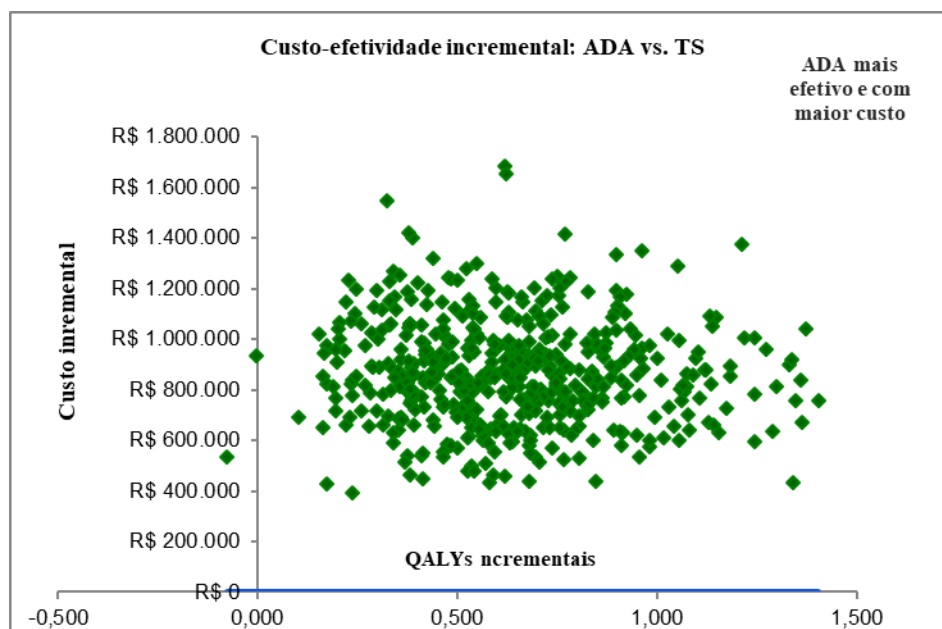


Figura 23. Análise de quadrantes.

A análise de quadrantes indica praticamente todos os resultados dentro do quadrante I, representando maior custo e maior efetividade.

Conforme exposto anteriormente, a realização de um modelo econômico de custo-efetividade para uma doença de baixa prevalência, como a Hidradenite Supurativa, e sem padrão de tratamento estabelecido, torna a análise de custo-efetividade desafiadora.

Além disso, já é consenso de que, no que se refere a decisão de tratamento para doenças de diagnóstico raro, se faz necessário equilibrar fatores de decisão, avaliando não somente a razão de custo-efetividade, mas também o impacto de proporcionar o tratamento a um grupo de pacientes com uma grande necessidade não atendida.

Em relação à Razão de Custo Incremental por Ano de Vida Ajustado Ganho (QALY) no Cenário Base, o RCEI é de cerca de R\$ 1,3 mi, enquanto no cenário alternativo – em que pacientes sem qualquer benefício no tratamento com adalimumabe após a semana 36+ são descontinuados de imediato – o RCEI é de cerca de R\$ 248 mil. **É importante ressaltar que o tratamento proposto é comparado, na prática, ao não tratamento. Desta forma, RCEI mais altas são plenamente justificáveis.**

7 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da AIO é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação de adalimumabe no ROL de Procedimentos Mínimos e Obrigatórios ANS como opção de tratamento para a hidradenite supurativa moderada a grave.

7.1 População elegível

A população elegível foi definida por meio de uma abordagem epidemiológica. A partir do n. de beneficiários adultos (indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos) e projeção de crescimento da população brasileira realizada pelo IBGE, aplicou-se a prevalência da doença, o percentual de pacientes Hurley II e III, a taxa da população em tratamento com sistêmicos, e o respectivo índice de falha terapêutica e o percentual de pacientes tratados com biológicos no país para se atingir a população de pacientes com hidradenite supurativa elegíveis ao tratamento com adalimumabe.

Conforme exposto, a HS é uma doença de diagnóstico raro e de difícil conhecimento e mesmo com esses fatores, nenhuma taxa de diagnóstico foi utilizada como filtro para mensuração da população elegível, o que o deixa ainda mais conservador em relação ao número de pacientes elegíveis.

Vale ressaltar que em relação ao potencial máximo de pacientes com biológicos, foi feita uma análise no DATASUS em relação a utilização de imunobiológicos para pacientes com Artrite Reumatoide, doença com PCDT estabelecido há mais de 10 anos no SUS e tem penetração de imunobiológicos atualmente de cerca de 15% dos pacientes com indicação. Com base nessa análise, utilizamos a premissa de 10% de potencial máximo de uso dos imunobiológicos.

O cálculo para definição da população elegível está apresentado na Tabela 24.

Tabela 24. Definição da população elegível.

Parâmetro		Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Fonte
N. Beneficiários SS acima de 18 anos	ANS	36.340.289	36.868.079	37.397.501	37.910.550	38.406.844	a
Prevalência de HS	0,41%	148.995	151.159	153.330	155.433	157.468	b
Hurley II e III	32,00%	47.678	48.371	49.066	49.739	50.390	c
População em Tratamento com Sistêmico	57,00%	27.177	27.571	27.967	28.351	28.722	d
Falha a Sistêmicos	32,50%	8.832	8.961	9.089	9.214	9.335	d
Uso Máximo de Biológicos	10,00%	883	896	909	921	933	e
População elegível	-	883	896	909	921	933	

- (a) N. Beneficiários ANS. www.ans.gov.br. + Projeção populacional, 2013. IBGE. (População adulta - idade maior ou igual a 18 anos)
- (b) Ianez M, Schmitt J V., Miot HA. Prevalence of hidradenitis suppurativa in Brazil: a population survey. Int J Dermatol. 2018;1–2.
- (c) Van Der Zee HH, Jemec GBE. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. J Am Acad Dermatol. 2015;73(5):S23
- (d) Relatório de Recomendação CONITEC. Clindamicina 300 mg associada a rifampicina 300 mg para o tratamento de hidradenite supurativa moderada. Março/2019.
- (e) Premissa com base no % de biológicos utilizados no DATASUS para a indicação de artrite reumatoide, cuja disponibilização se dá desde 2010.

7.2 Curva de Adoção da Tecnologia

A curva de adoção de utilização de adalimumabe decorrente de sua incorporação para o tratamento da hidradenite supurativa foi definida de acordo com um gradiente de utilização, iniciando com 20% de utilização no primeiro ano de incorporação seguindo até 80% no quarto ano após incorporação, conforme apresentado na Tabela 25.

O cenário referência assume que não existem custos relacionados ao tratamento medicamentoso da doença no Saúde Suplementar.

Tabela 25. Curva de Adoção de adalimumabe no tratamento de Hidradenite Supurativa

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Curva de Adoção - Adalimumabe	20%	40%	60%	80%	80%
N. Pacientes/Ano	177	358	545	737	747

A Tabela 26 abaixo apresenta o número de pacientes que, de acordo com a curva de adoção, devem estar no primeiro ano de tratamento ou no ano de manutenção. De maneira conservadora, foi considerado que 100% dos pacientes persistem ao tratamento durante os 5 anos de análise.

Tabela 26. N. Pacientes no 1º Ano de Tratamento e Ano de Manutenção.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes 1o Ano (Com Indução)	177	181	187	192	10
Pacientes 2o Ano em Diante (Manutenção)	0	177	358	545	737
Total de Pacientes	177	358	545	737	747

7.3 Custo de tratamento

A posologia de tratamento preconizada em bula para adalimumabe (Humira®) considera um número diferenciado de doses para o primeiro ano de tratamento (indução) e os anos subsequentes (manutenção).

A Tabela 27 apresenta o custo anual de tratamento em indução e manutenção e o número de frascos necessários por ano por paciente.

Tabela 27. Custos de tratamento anual.

	1º Ano (Com Indução)	2º Ano em Diante (Manutenção)
Adalimumabe	R\$ 216.448,47	R\$ 208.431,86
Frascos por paciente-ano	54	52

7.4 Impacto orçamentário

Para o cálculo do impacto orçamentário, a população elegível foi multiplicada pelo custo anual de tratamento, ponderado pela curva de adoção apresentada na Seção anterior.

Os resultados estão apresentados na Tabela 28.

Tabela 28. Impacto orçamentário.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário projetado	R\$ 38.311.379	R\$ 76.069.612	R\$ 115.094.470	R\$ 155.153.470	R\$ 155.778.766

Cenário referência	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Incremental	R\$ 38.311.379	R\$ 76.069.612	R\$ 115.094.470	R\$ 155.153.470	R\$ 155.778.766
Valor Incremental em 5 anos					R\$ 540.407.697

Os resultados da análise de impacto orçamentário sugerem que a incorporação de adalimumabe no ROL de Procedimentos Mínimos e Obrigatório ANS proporcionará um impacto de aproximadamente R\$ 38,3 milhões no primeiro ano após a incorporação e de aproximadamente R\$ 155,7 milhões no 5º ano de incorporação, uma razão de R\$ 0,09 por mês por beneficiário acima de 18 anos no primeiro ano e uma média de R\$ 0,23 por mês considerando os 5 anos de incorporação.

Importante dado é que a análise de impacto orçamentário não considerou redução de custos diretos, tais quais, redução de hospitalizações, redução de cirurgias, redução de procedimentos necessários anualmente.

Adicionalmente, o preço do medicamento considerado é o Preço Lista, ou seja, preço máximo de comercialização permitido pela CMED, não contemplando nenhuma simulação de desconto, o que não é a prática do mercado.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia clínica e segurança do uso de adalimumabe foram analisadas através de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídas 3 publicações completas, sendo um estudo clínico randomizado de fase III com evidências de alta qualidade (53), um ensaio clínico de fase II (61), duas revisões sistemáticas (59,60) e quatro análises agrupadas (10,62–64).

De acordo com as evidências clínicas avaliadas para pacientes adultos com hidradenite supurativa, adalimumabe mostrou-se eficaz, melhorando significativamente o quadro clínico doença. O medicamento provocou a redução expressiva de pelo menos 50% da contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios, com nenhum aumento na contagem de abscessos ou fístulas. O efeito do tratamento foi observado em 46,6% a 62,4% dos pacientes estudados. (53)

Outros benefícios importantes aos indivíduos tratados incluem reduções relevantes da dor, um dos principais sintomas associados à diminuição da qualidade de vida dos pacientes, e depressão (63), e no risco de agravamento da doença, além de melhoras significativas em qualidade de vida relacionada à saúde da pele e melhora na saúde física. (53) Adalimumabe também é eficaz quando observa-se dados específicos acerca do tratamento de mulheres, as principais acometidas pela doença. (62) O tratamento ainda favorece a melhora do quadro clínico associada à ausência de infecções secundárias (64).

Adicionalmente, adalimumabe (Humira®) possui um perfil de segurança bem estabelecido e apresentou-se seguro, com baixas taxas de ocorrência de EAs e EASs, sendo que a maioria dos EAs relatados foram leves. O tratamento costuma ser bem tolerado pelos pacientes. (53,64)

Adalimumabe constitui uma importante alternativa de tratamento para pacientes com hidradenite supurativa por sua eficácia no controle da inflamação e segurança em relação a outras abordagens (59,60), principalmente para pacientes que não responderam a outros tratamentos. Diversas agências internacionais de ATS já recomendam o uso de adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa, como a CONITEC (79), o NICE (54), CADTH (55) e PBAC (56), além do Núcleo de ATS brasileiro CCATES (57).

Os resultados da análise econômica demonstraram que o medicamento apresenta maior custo de tratamento com ganhos significativos em qualidade de vida ao paciente – que tem uma indubitável necessidade médica não atendida – com uma RCEI que pode variar entre R\$ 247 mil e R\$ 1,3 mi de acordo com o cenário de descontinuação do medicamento selecionado. Estes resultados foram confirmados em análise de sensibilidade.

Em relação ao Impacto Orçamentário, o impacto incremental estimado é de 38 milhões no primeiro ano de incorporação e 155 milhões no quinto ano, resultando num impacto por beneficiário de R\$ 0,09 centavos por mês no primeiro ano de incorporação e apresentando uma média de R\$ 0,32 centavos por mês/ano considerando 5 anos de análise.

A análise foi realizada em uma perspectiva conservadora, uma vez que, não foram contemplados custos com cirurgias, procedimentos, internações e idas a pronto-socorros e suas respectivas reduções prováveis em decorrência do controle da HS quando tratada com adalimumabe.

Diante do exposto, da gravidade da doença que este Parecer Técnico-Científico apresenta, de sua baixa prevalência populacional e da indubitável necessidade médica não atendida, torna-se clara a necessidade de terapias que tratem etiologicamente a doença, com controle da inflamação, como adalimumabe apresentou através de seu robusto programa clínico e limitado impacto orçamentário para inclusão no ROL ANS.

Deste modo, é solicitada a incorporação do tratamento com adalimumabe para pacientes adultos com hidradenite supurativa moderada a grave .

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim ES, Garnock-Jones KP, Keam SJ. Adalimumab: A Review in Hidradenitis Suppurativa. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(5):545–52.
2. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GBE, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):343–51.
3. Abbvie. Humira (adalimumabe) [Bula]. São Paulo; 2017. p. 1–85.
4. Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodriguez J, Salgado L, et al. An Update on Hidradenitis Suppurativa (Part I): Epidemiology, Clinical Aspects, and Definition of Disease Severity. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(9):703–15.
5. Muzy G, Crocco EI, Alves RO. Hidradenitis suppurativa: Update and review of therapeutic modalities. *Surg Cosmet Dermatology*. 2014;6(3):206–11.
6. Kirby JS, Miller JJ, Adams DR, Leslie D. Health care utilization patterns and costs for patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA dermatology*. 2014;150(9):937–44.
7. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatology*. 2015;231(2):184–90.
8. Dufour DN, Emtestam L, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: a common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease. *Postgrad Med J*. 2014;90(1062):216–21.
9. Schrader AMR, Deckers IE, Van Der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: A retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):460–7.
10. Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, Gu Y, Williams DA, Sundaram M, et al. HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*.

2015;30(6):989–94.

11. Canoui-Poittrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(6):1506–11.
12. Vekic DA, Frew J, Cains GD. Hidradenitis suppurativa, a review of pathogenesis, associations and management. Part 1. *Australas J Dermatol*. 2018;[Epub ahead of print].
13. Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):790–8.
14. Van Der Zee HH, Jemec GBE. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5):S23–6.
15. Poli F, Jemec G, Revuz J. Clinical Presentation. In: Jemec G, Revuz J, Leyden J, editors. *Hidradenitis Suppurativa*. Berlin: Springer; 2006. p. 11–24.
16. Martorell A, Caballero A, González Lama Y, Jiménez-Gallo D, Lázaro Serrano M, Miranda J, et al. Manejo del paciente con hidradenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:32–42.
17. Alavi A, Farzanfar D, Lee RK AD. The Contribution of Malodour in Quality of Life of Patients With Hidradenitis Suppurativa. *J Cutan Med Surg*. 2017;[Epub ahead of print].
18. European Dermatology Forum. Guideline on Hidradenitis suppurativa. 2017.
19. Von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: Bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):367–71.
20. Alavi A, Anooshirvani N, Kim WB, Coutts P, Sibbald RG. Quality-of-Life Impairment in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Canadian Study. *Am J Clin Dermatol*. 2014;16(1):61–5.
21. Thorlacius L, Cohen AD, Gislason GH, Jemec GBE, Egeberg A. Increased Suicide Risk in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2018;138(1):52–7.
22. Bui TL, Silva-Hirschberg C, Torres J, Armstrong AW. Hidradenitis suppurativa and

- diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):395–402.
23. Sabat R. Acne inversa/Hidradenitis suppurativa: Eine Herausforderung für die Zukunft. *Der Hautarzt*. 2017;68(12):994–8.
 24. Wolkenstein P. Quality of life in hidradenitis suppurativa. In: *Hidradenitis Suppurativa*. 2006. p. 116–9.
 25. Hampton P, Meggitt S. Better definition of hidradenitis suppurativa subtypes is needed to progress disease-specific treatment outcomes. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):862–3.
 26. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1546–9.
 27. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):539–61.
 28. Jemec GBE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5):S4–7.
 29. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: Results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(4):596–601.
 30. Jemec GB., Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(2):191–4.
 31. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of Hidradenitis Suppurativa and Associated Factors: A Population-Based Study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol*. 2013;133(1):97–103.
 32. Shahi V, Alikhan A, Vazquez BG, Weaver AL, Davis MD. Prevalence of Hidradenitis Suppurativa (HS): A Population- Based Study in Olmsted County, Minnesota. *Dermatology*. 2014;229(2):154–8.
 33. de Andrade TCPC, Vieira BC, Oliveira AMN, Martins TY, Santiago TM, Martelli ACC. 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.

34. Ianhez M, Schmitt J V., Miot HA. Prevalence of hidradenitis suppurativa in Brazil: a population survey. *Int J Dermatol*. 2018;1–2.
35. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, Patrino C, Balato N, Fabbrocini G, et al. Hidradenitis suppurativa: From pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:105–15.
36. Van Hattem S, Spoo JR, Horváth B, Jonkman MF, Leeman FWJ. Surgical treatment of sinuses by deroofting in hidradenitis suppurativa. *Dermatologic Surg*. 2012;38(3):494–7.
37. John H, Manoloudakis N, Stephen Sinclair J. A systematic review of the use of lasers for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2016;69(10):1374–81.
38. Santos JV, Lisboa C, Lanna C, Costa-Pereira A, Freitas A. Hospitalisations with Hidradenitis Suppurativa: An increasing problem that deserves closer attention. *Dermatology*. 2017;232(5):613–8.
39. Burney RE. 35-Year Experience with Surgical Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *World J Surg*. 2017;41(11):2723–30.
40. American Academy of Dermatology. Hidradenitis suppurativa: Diagnosis and treatment [Internet]. Available from: <https://www.aad.org/public/diseases/painful-skin-joints/hidradenitis-suppurativa#treatment>
41. Clemmensen OJ. Topical Treatment of Hidradenitis Suppurativa with Clindamycin. *Int J Dermatol*. 1983;22(5):325–8.
42. Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Faye O, Poli F, Gabison G, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: A series of 116 consecutive patients. *Dermatology*. 2009;219(2):148–54.
43. Mendonça CO, Griffiths CEM. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2006;154(5):977–8.

44. Van Der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2009;219(2):143–7.
45. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):619–44.
46. Ather S, Chan DSY, Leaper DJ, Harding KG. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: case series and review of the literature. *Int Wound J*. 2006;3(3):159–89.
47. Magalhães RF, Oyafuso LKM, Machado MCMR. Protocolo de processo administrativo de Hidradenite Supurativa (confidencial). 2016. p. 1–10.
48. European Medicines Agency (EMA). Humira (adalimumab) [Bula]. p. 370.
49. US Food and Drug administration (FDA). Humira (adalimumab) [Bula]. 2015. p. 90.
50. Ryan C, Sobell JM, Leonardi CL, Lynde CW, Karunaratne M, Valdecantos WC, et al. Safety of Adalimumab Dosed Every Week and Every Other Week: Focus on Patients with Hidradenitis Suppurativa or Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;[Epub ahead of print].
51. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Villa I, González-Vela MC, Fernández-Llaca H, Agudo M, et al. Long-term successful adalimumab therapy in severe hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol*. 2009;145(5):580–4.
52. Arenbergerova M, Gkalpakiotis S, Arenberger P. Effective long-term control of refractory hidradenitis suppurativa with adalimumab after failure of conventional therapy. *Int J Dermatol*. 2010;49(12):1445–9.
53. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*. 2016;375(5):422–34.
54. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa. Technology appraisal guidance T392. 2016. p. 1–43.

55. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Adalimumab (Humira). 2016. p. 1–6.
56. Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration (TGA). Public Summary: Humira (adalimumab). 2012.
57. Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CATES). Síntese de Evidências SE 21/2016 Adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa. 2016. p. 19.
58. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
59. Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, et al. Interventions for hidradenitis suppurativa (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2015;(10):CD010081.
60. Ingram JR. Interventions for hidradenitis suppurativa updated summary of an original cochrane review. JAMA Dermatology. 2017;153(5):458–9.
61. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM. Adalimumab for the Treatment of Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. Ann Intern Med. 2012;157(12):846–55.
62. Gottlieb A, Menter A, Armstrong A, Ocampo C, Gu Y, Teixeira HD. Adalimumab Treatment in Women With Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa from the Placebo-Controlled Portion of a Phase 2, Randomized, Double-Blind Study. J drugs dermatology. 2016;15(10):1192–6.
63. Scheinfeld N, Sundaram M, Teixeira H, Gu Y, Okun M. Reduction in pain scores and improvement in depressive symptoms in patients with hidradenitis suppurativa treated with adalimumab in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. Dermatol Online J. 2016;22(3):0–3.
64. Giamarellos-Bourboulis EJ, Sobell JM, Ryan C, Wolkenstein P, Geng Z, Mulder GD. Infection-free Clinical Response Among Patients With Hidradenitis Suppurativa Who Were Treated With Adalimumab: Results from Two Phase 3 Studies. Wounds. 2017;29(11):E98–102.

65. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of Hidradenitis Suppurativa With Etanercept Injection. *Achievs of dermatology*. 2010;146(5):501–4.
66. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):205–17.
67. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GBE. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2011;165(2):391–8.
68. Martorell A, Romaní J, Bassas J, Barboza-Guadagnini L, Vilarrasa E, G. M-E, et al. Effectiveness and safety of adalimumab in hidradenitis suppurativa: Evidence from Spanish real-world data. *Exp Dermatol*. 2017;26(Suppl. 1):24.
69. Balik E, Eren T, Bulut T, Büyükcuncu Y, Bugra D, Yamaner S. Surgical approach to extensive hidradenitis suppurativa in the perineal/perianal and gluteal regions. *World J Surg*. 2009;33(3):481–7.
70. Alharbi Z, Kauczok J, Pallua N. A review of wide surgical excision of hidradenitis suppurativa. *BMC Dermatol [Internet]*. 2012;12(1):1. Available from: ???
71. Ministério da Saúde (Brasil). 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. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 76 p.
72. CMED Lista de Preço: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Acessado em 25 de Abril de 2019.
73. Tabela CBHPM - Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos . Outubro/2018.
74. Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2012;366:158–64.
75. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). IBGE - Projeção populacional brasileira. 2014.

76. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells G a, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
77. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>
78. Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP, Gniadecki R, Foley PA, Lynde C, Weisman J, Gu Y, Williams DA, Jemec GBE. Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):60-69.e2
79. Relatório de Recomendação CONITEC - Número 395/2018 - Adalimumabe para o tratamento de Hidradenite Supurativa Moderada a Grave. Outubro/2018
80. M. Argyropoulou, T. Kanni, M. Kyprianou, N. Melachroinou and E.J. Giamarellos-Bourboulis. Cost-savings of adalimumab in hidradenitis suppurativa: a retrospective analysis of a real-world cohort. *Br J Dermatol*. 2019. May;180(5):1161-1168.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Parâmetros	Ingram 2015 (59)
1. Um projeto foi definido <i>a priori</i> ?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta

Parâmetros	Ingram 2015 (59)
	<input type="radio"/> Não aplicável
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem resposta <input type="radio"/> Não aplicável
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem resposta <input type="radio"/> Não aplicável
7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem resposta <input type="radio"/> Não aplicável
8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não

Parâmetros	Ingram 2015 (59)
	<input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
11. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Fonte: (SHEA et al., 2007. Adaptado AMSTAR). (76)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Kimball 2012 (61)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação

Parâmetros	Kimball 2012 (61)
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Placebo: 63/97 (67,02%) Adalimumabe a cada duas semanas: 65/103 (63,10%) Adalimumabe a cada semana: 65/96 (67,70%)
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="radio"/> Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	<input type="radio"/> Sim
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input type="radio"/> Não

Parâmetros	Kimball 2012 (61)
	(x) Sem informações que permitam avaliação
	() Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (77)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Kimball 2016 (53)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(x) Sim () Não

Parâmetros	Kimball 2016 (53)
	() Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Placebo-ADA: 61/145 (42%) ADA-Placebo: 23/45 (51%) ADA-ADA: 21/48 (43%) ADA-ADA semanal: 20/28 (41%)

Parâmetros	Kimball 2016 (53)
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (77)

**ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD
CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Ingram <i>et al.</i>	2016		Revisão sistemática com os mesmos resultados e desfechos do estudo Ingram <i>et al.</i> , 2015 (59).
2. Blanco <i>et al.</i>	2009	(51)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
3. Martorell <i>et al.</i>	2017	(68)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.

ANEXO 5. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Descrição ou título do projeto/estudo/parecer/atividade a ser considerado (a):

Posição:

- ☐ Autor (a) principal
- ☐ Coautor (a)
- ☐ Orientador (a)/Supervisor (a)
- ☐ Parecerista *Ad hoc*
- ☐ Outros: _____

Considerando o assunto em epígrafe, sua posição e os seus últimos cinco anos, responda as questões:

Sim **Não**

1. Você já aceitou de uma instituição, que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente, algum dos benefícios abaixo?

- a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de sua pesquisa
- b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividade de ensino
- c) Financiamento para redução de artigos ou editoriais
- d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área
- e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe
- f) Algum outro benefício financeiro

2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada?

3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, *royalties*)?

4. Você já atuou como perito judicial?

5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade?

a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos

b) Organização governamental ou não-governamental

c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro

d) Partido político

e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho

f) Outro grupo de interesse

6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?

7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?

8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?

9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou parcialidade?

10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?

