

Adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave

RELATÓRIO DE REVISÃO RÁPIDA

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em
Saúde – DGITIS/MS

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	2
CONTEXTO	3
REGISTRO DA TECNOLOGIA NA ANVISA	3
ESTÁGIO DE INCORPORAÇÃO NO SUS	3
MÉTODOS	3
PERGUNTA	3
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE SELEÇÃO	3
DEFINIÇÃO DA ESTRATÉGIA E REALIZAÇÃO DA BUSCA	4
SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS	5
EVIDÊNCIAS	5
SÍNTESE DOS RESULTADOS DA BUSCA ATUALIZADA	5
CONCLUSÃO	6
IDENTIFICAÇÃO DO RESPONSÁVEL PELA ELABORAÇÃO	7
DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE DO RESPONSÁVEL PELA ELABORAÇÃO	Erro! Indicador não definido.
REFERÊNCIAS	8

RESUMO EXECUTIVO

TECNOLOGIA

Adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1), produzido por tecnologia de DNA recombinante em sistema de expressão de células de mamíferos. O adalimumabe liga-se especificamente ao TNF (uma citocina de ocorrência natural, envolvida nas respostas inflamatórias e imunes), neutralizando sua função biológica por meio do bloqueio de sua interação com os receptores de TNF (p55 e p75) presentes na superfície celular. A relação entre estas atividades farmacodinâmicas e o seu mecanismo de ação é desconhecida⁽¹⁾.

INDICAÇÃO

Dentre outras, o adalimumabe é indicado para reduzir os sinais e sintomas 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⁽¹⁾.

PERGUNTA

O adalimumabe é eficaz e seguro no tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave?

MÉTODOS

Foi realizada uma busca nas plataformas eletrônicas MEDLINE (PubMed) e EMBASE, seguindo estratégias predefinidas e aplicando filtro de datas a partir de 01 de janeiro de 2018, considerando a última validação desta busca realizada pela Secretaria-Executiva da Conitec, em 18 de maio de 2018⁽²⁾.

RESULTADOS

Foram recuperadas 37 publicações, das quais duas foram incluídas nesta síntese. De acordo com as evidências descritas no Relatório de Recomendação nº 395 de 2018 da Conitec e daquelas provenientes das análises *post hoc* consideradas nesta revisão, o adalimumabe se mostrou eficaz e seguro, tanto a curto prazo quanto a longo prazo, no tratamento da hidradenite supurativa moderada a grave, principalmente quando utilizado semanalmente.

CONCLUSÃO

As evidências recuperadas nesta revisão rápida corroboram os resultados de eficácia e segurança descritos no Relatório de Recomendação da Conitec, demonstrando que não há alteração na estimativa de efeito que subsidiou a recomendação final no referido documento.

CONTEXTO

A hidradenite supurativa é caracterizada pelo aparecimento de lesões inflamatórias como nódulos, fistulas ou abscessos recorrentes, dolorosos e profundos e cicatrizes hipertróficas na região axilar, inguinal, anogenital ou intermamária. É mais frequente em pacientes mulheres, com história familiar conhecida, e presença de fatores como tabagismo, obesidade, diabetes e presença atrito mecânico (uso de roupas apertadas, por exemplo). O manejo da doença, atualmente, segue uma abordagem gradual que depende da gravidade da doença e requer uma combinação de mudança de hábitos, uso de medicamentos e cirurgias⁽²⁾.

REGISTRO DA TECNOLOGIA NA ANVISA

Atualmente, o medicamento adalimumabe está com registro válido na ANVISA¹, com indicação aprovada, dentre outras, 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⁽¹⁾.

ESTÁGIO DE INCORPORAÇÃO NO SUS

No Relatório de Recomendação nº 395 de 2018 da Conitec foi analisada a proposta de incorporação do adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave, em pacientes adultos, visando sua incorporação no SUS. Na oportunidade, os membros da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS do adalimumabe para hidradenite supurativa ativa moderada a grave, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada⁽²⁾.

MÉTODOS

PERGUNTA

O adalimumabe é eficaz e seguro para o tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave?

P: pacientes adultos com hidradenite supurativa ativa moderada a grave;

I: adalimumabe;

C: sem restrições de comparadores;

O: sem restrição de desfechos de eficácia e segurança;

S: revisões sistemáticas com ou sem meta-análises de ensaios clínicos randomizados ou ensaios clínicos randomizados.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE SELEÇÃO

Foram selecionadas revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e, na escassez destas, ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e a segurança do adalimumabe para o

¹ Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/>
Acesso em: 12/12/2019.

tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave. Não foi aplicada restrições quanto ao idioma, mas foi utilizado o filtro por data de publicação, a partir de 01 de janeiro de 2018, considerando a última atualização da busca realizada pela Secretaria-Executiva (SE) da Conitec, em 18 de maio de 2018, para a elaboração do Relatório de Recomendação nº 395 de 2018 (2).

DEFINIÇÃO DA ESTRATÉGIA E REALIZAÇÃO DA BUSCA

Foram realizadas buscas nas seguintes plataformas eletrônicas: MEDLINE (PubMed) e EMBASE, em 03 de dezembro de 2019. Ambas consideraram paciente, intervenção, comparador e tipo de estudo, de acordo com o acrônimo PICO já descrito e a estratégia de busca utilizada e validada pela SE da Conitec no Relatório de Recomendação⁽²⁾. Para a elaboração das estratégias de busca, foram utilizados o termo “Mesh” e seus entretermos no PubMed e os termos “Emtree” e seus sinônimos no EMBASE. As estratégias de busca e seus resultados estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e plataformas utilizadas.

Plataforma	Estratégia	Resultados
MEDLINE (PubMed) 03/12/2019	((((("Hidradenitis Suppurativa"[Mesh]) OR "Hidradenitis Suppurativa"[Title/Abstract]) OR (Hidradenitides, Suppurative[Title/Abstract] OR Suppurative Hidradenitides[Title/Abstract] OR Suppurative Hidradenitis[Title/Abstract] OR Acne Inversa[Title/Abstract] OR Acne Inversas[Title/Abstract] OR Inversa, Acne[Title/Abstract] OR Inversas, Acne[Title/Abstract] OR Hidradenitis, Suppurative[Title/Abstract]))) AND (((("Adalimumab"[Mesh]) OR "Adalimumab"[Title/Abstract]) OR (Humira[Title/Abstract] OR Adalimumab-adbm[Title/Abstract] OR Amjevita[Title/Abstract] OR Adalimumab-atto[Title/Abstract] OR Cyltezo[Title/Abstract] OR D2E7 Antibody[Title/Abstract] OR Antibody, D2E7[Title/Abstract]))) AND (((((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])) OR ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))) FILTRO POR DATA DE PUBLICAÇÃO: a partir de 01 de janeiro de 2018	09
EMBASE 03/12/2019	#1 ('suppurative hidradenitis'/de OR 'hidradenitis suppurativa':ti,ab OR 'suppurativa, hidradenitis':ti,ab OR 'suppurative hidradenitis':ti,ab) #2 ('adalimumab'/de OR 'abp 501':ti,ab OR 'abp501':ti,ab OR 'abt d2e7':ti,ab OR 'abtd2e7':ti,ab OR 'adalimumab':ti,ab OR 'adalimumab adaz':ti,ab OR 'adalimumab adbm':ti,ab OR 'adalimumab atto':ti,ab OR 'adalimumab beta':ti,ab OR 'adalimumab-adaz':ti,ab OR 'adalimumab-adbm':ti,ab OR 'adalimumab-atto':ti,ab OR 'adaly':ti,ab OR 'amgevita':ti,ab OR 'amjevita':ti,ab OR 'avt 02':ti,ab OR 'avt02':ti,ab OR 'bat 1406':ti,ab OR 'bat1406':ti,ab OR 'bax 2923':ti,ab OR 'bax 923':ti,ab OR 'bax2923':ti,ab OR 'bax923':ti,ab OR 'bi 695501':ti,ab OR 'bi695501':ti,ab OR 'chs 1420':ti,ab OR 'chs1420':ti,ab OR 'ct p17':ti,ab OR 'ctcp17':ti,ab OR 'cyltezo':ti,ab OR 'da 3113':ti,ab OR 'da3113':ti,ab OR 'dmb 3113':ti,ab OR 'dmb3113':ti,ab OR 'exemptia':ti,ab OR 'fkb 327':ti,ab OR 'fkb327':ti,ab OR 'fyzoclad':ti,ab OR 'gp 2017':ti,ab OR 'gp2017':ti,ab OR 'halimatoz':ti,ab OR 'hefiya':ti,ab OR 'hlx 03':ti,ab OR 'hlx03':ti,ab OR 'hulio':ti,ab OR 'humira':ti,ab OR 'hyrimoz':ti,ab OR 'ibi 303':ti,ab OR 'ibi303':ti,ab OR 'idacio':ti,ab OR 'imraldi':ti,ab OR 'kromeya':ti,ab OR 'lu 200134':ti,ab OR 'lu200134':ti,ab OR 'm 923':ti,ab OR 'm923':ti,ab OR 'mabura':ti,ab OR 'monoclonal antibody d2e7':ti,ab OR 'msb 11022':ti,ab OR 'msb11022':ti,ab OR 'ons 3010':ti,ab OR 'ons3010':ti,ab OR 'pf 06410293':ti,ab OR 'pf 6410293':ti,ab OR	28

	'pf06410293':ti,ab OR 'pf6410293':ti,ab OR 'raheara':ti,ab OR 'sb 5':ti,ab OR 'sb5':ti,ab OR 'solymbic':ti,ab OR 'trudexa':ti,ab OR 'zrc 3197':ti,ab OR 'zrc3197':ti,ab) #3 ('systematic review'/de OR 'review, systematic':ti,ab OR 'systematic review':ti,ab OR 'randomized controlled trial'/de OR 'controlled trial, randomized':ti,ab OR 'randomised controlled study':ti,ab OR 'randomised controlled trial':ti,ab OR 'randomized controlled study':ti,ab OR 'randomized controlled trial':ti,ab OR 'trial, randomized controlled':ti,ab) #4 #1 AND #2 AND #3 FILTRO POR DATA DE PUBLICAÇÃO: a partir de 01 de janeiro de 2018	
Total		37
Total sem duplicatas		29

SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Foram identificadas 37 referências, utilizando as estratégias de busca já descritas. Após etapa de verificação de duplicatas e seleção por título, resumo e leitura de texto completo, permaneceram duas publicações, que realizaram análises *post hoc* dos ensaios clínicos randomizados de fase 3, PIONEER I e PIONEER II, incluídos no Relatório de Recomendação da Conitec.

EVIDÊNCIAS

As evidências sobre eficácia e segurança do adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa moderada a grave, que se encontram no Relatório de Recomendação nº 395 de 2018 da Conitec, foram, basicamente, oriundas de ensaios clínicos randomizados, de fase 3, frente ao placebo, com um tempo de acompanhamento total de 36 semanas e que apresentaram moderada qualidade metodológica (PIONEER I e PIONEER II)⁽²⁾. Os resultados destes estudos pivotais, descritos por Kimball e col. (2016)⁽³⁾, foram favoráveis ao adalimumabe para os desfechos de resposta clínica (redução igual ou superior a 50% na contagem de nódulos e abscessos, sem aumento na contagem de abscessos ou fistulas em relação ao início do estudo, na semana 12), dor e qualidade de vida, embora este último não tenha se mostrado clinicamente relevante. Com relação ao desfecho de segurança, o adalimumabe foi considerado como bem tolerado^(2,3).

SÍNTESE DOS RESULTADOS DA BUSCA ATUALIZADA

As análises *post hoc* dos estudos PIONEER, recuperados pela estratégia de busca desta revisão rápida, corroboram os achados descritos no Relatório de Recomendação da Conitec. O objetivo principal de Zouboulis e col. (2018)⁽⁴⁾ foi relatar os resultados de eficácia e segurança a longo prazo dos pacientes que receberam adalimumabe semanalmente durante o PIONEER I e II, descontinuaram o tratamento (por perda de resposta, piora dos sintomas ou ausência de melhora clínica) e optaram em participar da fase de extensão e aberto dos ensaios. Jemec e col. (2019)⁽⁵⁾ avaliaram a estratégia ideal de dosagem de manutenção do adalimumabe a médio prazo, a partir dos resultados integrados dos ensaios PIONEER I e II e da parte inicial de 36 semanas do estudo de extensão, aberto e paralelo aos estudos PIONEER. A segurança e a eficácia da dose semanal do adalimumabe, com redução da dose e com a manutenção da resposta ao tratamento fora da terapia também foram exploradas.

Zouboulis e col. (2018)⁽⁴⁾ descrevem os resultados de eficácia e segurança de 88 pacientes que foram acompanhados por pelo menos 96 semanas (36 semanas no PIONEER I ou no PIONEER II e pelo menos 60 semanas na fase de extensão aberta). Segundo os autores, adalimumabe semanal manteve as respostas a longo prazo. Considerando as medidas obtidas no início dos ensaios, durante o primeiro período, 52,3% dos pacientes alcançaram resposta clínica na semana 12; já no segundo período, 62,5% mantiveram a resposta clínica na semana 36 e 52,3% na semana 168, já na fase estendida e aberta do estudo. Esta tendência se manteve nos desfechos: contagem de abscessos e nódulos inflamatórios, fístula que drenam material purulento, nódulos e número total de fístulas (drenantes e não drenantes). Além disso, houve melhora no valor médio da semana de início dos ensaios até a semana 72 do escore de dor e da pontuação (cl clinicamente significativa) do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia [*Dermatology Life Quality Index* (DLQI)] e do percentual de pacientes que atingiu uma pontuação de 0 ou 1 no DLQI. Por fim, os autores relatam que o perfil de segurança na administração semanal a longo prazo da terapia com adalimumabe foi semelhante ao observado nos ensaios pivotais.

Jemec e col. (2019)⁽⁵⁾ avaliaram o regime posológico de manutenção ideal e a eficácia do adalimumabe quanto ao desfecho resposta clínica (redução igual ou superior a 50% na contagem de nódulos e abscessos, sem aumento na contagem de abscessos ou fístulas em relação ao início do estudo, na semana 36) dos 300 pacientes que foram randomizados entre o final do primeiro período, semana 12, e o início do segundo período dos ensaios PIONEER e dos 99 pacientes que foram randomizados para continuar utilizando adalimumabe semanalmente no segundo período dos estudos PIONEER e posteriormente direcionados para a fase de extensão aberta e paralela aos ensaios. Segundo os autores, o tratamento semanal com adalimumabe, eficaz ao longo de 36 semanas, foi o regime posológico de manutenção ideal, demonstrando uma proporção maior de pacientes (43,4%) que alcançaram a resposta clínica ao final do estudo em relação aos pacientes que utilizaram adalimumabe semanal no primeiro período seguido de adalimumabe em semanas alternadas no segundo período (30,7%) e daqueles que utilizaram adalimumabe semanal no primeiro período seguido de placebo no segundo período (28,0%). Assim como descrito por Kimball e col. (2016)⁽³⁾, estudo incluído no Relatório de Recomendação da Conitec, James e col. (2019) também relatam declínio nas taxas de resposta clínica durante o segundo período dos ensaios PIONEER, embora esta redução seja menor no grupo dos pacientes que utilizaram adalimumabe nos dois períodos. No que tange a segurança, os autores não identificaram novos riscos de segurança com a dose semanal de adalimumabe durante as 36 semanas de tratamento.

CONCLUSÃO

As evidências sobre eficácia e segurança do adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa moderada a grave descritas no Relatório de Recomendação da Conitec foram extraídas de dois ensaios pivotais. Os estudos *post hoc* recuperados pela estratégia de busca utilizada nesta revisão rápida corroboram estas evidências. Adalimumabe se mostrou eficaz e seguro, tanto a curto prazo quanto a longo prazo, no tratamento da hidradenite supurativa, principalmente quando utilizado semanalmente. Portanto, não foram encontradas evidências que pudessem alterar a estimativa de efeito que subsidiou a recomendação final no relatório da Conitec.

É válido salientar que as conclusões desta revisão rápida devem ser consideradas com cautela, tendo em vista as limitações do método adotado, que busca identificar as principais publicações disponíveis na literatura científica.

IDENTIFICAÇÃO DO RESPONSÁVEL PELA ELABORAÇÃO

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde

REFERÊNCIAS

1. HUMIRA AC: solução injetável. Responsável técnico Joyce M. C. Camargo. São Paulo: AbbVie Farmacêutica Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp>. Acesso em 12/12/2019.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação nº 395: Adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave. 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Adalimumabe_HidradeniteSupurativa.pdf>. Acesso em 18/11/2019.
3. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, Armstrong AW, Kerdel F, Gold MH, Forman SB, Korman NJ, Giamarellos-Bourboulis EJ, Crowley JJ, Lynde C, Reguiai Z, Prens EP, Alwawi E, Mostafa NM, Pinsky B, Sundaram M, Gu Y, Carlson DM, Jemec GB. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4;375(5):422-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504370.
4. 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. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.040.
5. Jemec GBE, Okun MM, Forman SB, Gulliver WPF, Prens EP, Mrowietz U, Armstrong AW, Geng Z, Gu Y, Williams DA, Teixeira HD, Kimball AB. Adalimumab medium-term dosing strategy in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: integrated results from the phase III randomized placebo-controlled PIONEER trials. *Br J Dermatol*. 2019 Nov;181(5):967-975. doi: 10.1111/bjd.17919.