



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 21/2016

Adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa

Belo Horizonte
Outubro - 2016

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da
Silva Mestre em
Medicamentos e Assistência
Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Adalimumabe (Humira®)

Indicação na bula: Adalimumabe é indicado para tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriática, espondiloartrite axial, psoríase em placas, doença de chron, colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa e hidradenite supurativa em adultos. Também é indicado para o tratamento da doença de chron e artrite idiopática juvenil poliarticular em pacientes pediátricos

Pergunta: Eficácia e segurança de adalimumabe para indivíduos com hidradenite supurativa.

Evidências: Foram selecionados uma revisão sistemática e um estudo que relatou desfechos de dois ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso de adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa comparado contra placebo. A revisão sistemática demonstrou que adalimumabe 40 mg semanal melhorou o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) de forma clinicamente significativa em comparação com placebo. Comparando os dois grupos, não houve diferença significativa em eventos adversos graves ou eventos adversos infecciosos. Adalimumabe semanal foi superior ao placebo para quase todos os demais desfechos secundários, bem como o desfecho econômico pelo escore *Total Work Productivity Impairment*. Para o desfecho aumento da dor medido pela escala visual analógica, adalimumabe foi pior do que placebo. Outras intervenções, incluindo antibióticos tópicos e orais, foram investigadas por estudos relativamente pequenos, impedindo recomendações de tratamento devido à imprecisão. Mais e maiores ensaios clínicos randomizados são necessários para investigar a maioria das intervenções para HS, principalmente orais e terapia cirúrgica. Evidências de qualidade moderada sugere que adalimumabe com aplicação semanal e infliximabe são eficazes, enquanto adalimumabe a cada duas semanas e etanercepte são ineficazes. O segundo estudo descreveu dois ensaios clínicos randomizados, o PIONEER I e II. Ambos os estudos foram igualmente desenhados como ensaios de fase III multicêntricos de adalimumabe para hidradenite supurativa, com dois períodos duplo-cegos,

controlados por placebo. Foram incluídos 307 pacientes em PIONEER I e 326 em PIONEER II. Adalimumabe (40 mg semanalmente), em comparação com o placebo, resultou em taxas de resposta clínica significativamente mais elevadas em ambos os ensaios em 12 semanas. As taxas de eventos adversos graves foram semelhantes nos grupos de estudo.

Conclusões: O tratamento da HS no mundo ainda não é claramente estabelecido e as opções atualmente estudadas e usadas são provenientes de estudos pequenos e baseados em um número limitado de casos. Adalimumabe aplicado uma vez por semana demonstrou eficácia e segurança em comparação a placebo com qualidade de evidência proveniente de ensaios clínicos randomizados e demonstra ser uma alternativa importante para o tratamento HS mediante o estabelecimento de alguns critérios como verificação da efetividade no tempo (suspender o medicamento em caso de inefetividade em 12 semanas) e negociação do preço de compra do medicamento para valores já praticados pelo SUS.

CONTEXTO

A Hidradenite Supurativa (HS) é uma doença cutânea supurativa crônica e recorrente, também conhecida como “acne inversa” ^(1,2). É caracterizada por nódulos dolorosos recorrentes e abscessos que muitas vezes se rompem e levam a dor significativa com a formação de um canal anormal ou fístula que permite a saída do exsudado para o exterior do corpo (*sinus tract*) e pode levar a formação de cicatrizes ^(2,3).

1-População acometida:

Pacientes com hidradenite supurativa.

2-Prevalência/Incidência:

A prevalência da doença é variou de 0,00035 a 8% em vários estudos realizados, demonstrando grande variabilidade. As estimativas de prevalência parecem variar de acordo a natureza do desenho do estudo, os participantes e geografia ^(3,4). A incidência de HS baseado em base de dados americana tem sido estimada em 6 casos por 100.000 pessoas ao ano e indicam estar aumentando. Foi observado um aumento de 4,3 casos por 100.000 pessoas no período de 1970 a 1979 para 9,6 casos por 100.000 pessoas durante o período de 2000 a 2008 ⁽⁴⁾.

3-Curso da doença:

A HS acomete é uma doença que folículo piloso e se manifesta geralmente após a puberdade com lesões dolorosas, profundas e inflamadas nas áreas de suporte da glândula apócrinas do corpo, mais comumente as regiões axilas, inguinais e anogenitais. Apresenta-se de forma recorrente ocorrendo mais de duas vezes em seis meses. O primeiro critério diagnóstico positivo é a presença de lesões recorrentes nos últimos seis meses associados aos sinais de envolvimento axilar, zona genitofemural, períneo, área glútea e área infra-mamária de mulheres. Presença de nódulos e tratos dos seios (inflamados ou não inflamados), abscessos e cicatrizes. Outros critérios utilizados são a presença de história familiar para HS e realização de exame microbiológico para se verificar flora bacteriana normal ou

presença de infecção. A HS pode ser classificada em três estágios de severidade pelos critérios de Huley: I) formação de abscessos, único ou múltiplos, sem fístulas e cicatrização; II) abscessos recorrentes com formação trato e cicatrização, simples ou múltiplos, lesões amplamente separadas; III) envolvimento difuso ou quase-difusa, de múltiplas vias interligadas e abscessos em toda a área. A doença em estágio I é mais comum afetando 68% dos pacientes, seguido pelo estágio II, que ocorre em 28% dos pacientes, e estágio III em 4% dos pacientes com HS. Um critério mais detalhado e dinâmico de gravidade da HS foi criado por Sartorius e mais tarde foi modificado. O principal parâmetro na pontuação Sartorius modificado é a contagem de nódulos individuais e de fístulas. A avaliação global pelo médico também é outra ferramenta utilizada para se avaliar a gravidade da doença ⁽²⁾.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Humira®

2-Princípio ativo: Adalimumabe

3-Registro na ANVISA:

☒ Sim, para esta indicação. Registro: 198600003 e 105530294. Validade: 04/2018.

Citar: Adalimumabe é indicado para tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriática, espondiloartrite axial, psoríase em placas, doença de chron, colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa e hidradenite supurativa em adultos. Também é indicado para o tratamento da doença de chron e artrite idiopática juvenil poliarticular em pacientes pediátricos ⁽⁵⁾.

☐ Sim, para outra indicação.

☐ Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

☒ Sim ☐ Não

Adalimumabe é indicado para tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante, psoríase em placas, doença de chron, colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa, hidradenite supurativa e uveíte em adultos. Também é indicado para o tratamento da doença de chron e artrite idiopática juvenil em pacientes pediátricos ⁽⁶⁾.

b) EMA

☒ Sim ☐ Não

Adalimumabe é indicado para tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriática, espondiloartrite axial, psoríase em placas, doença de chron, colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa, hidradenite supurativa e uveíte em adultos. Também é indicado para o tratamento da doença de chron e artrite idiopática juvenil poliarticular em pacientes pediátricos ⁽⁷⁾.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

Atualmente, muitos medicamentos têm sido utilizados para o tratamento da HS. Entretanto, apesar dos muitos medicamentos experimentados para o tratamento, pouca evidência ainda é disponível sobre esses tratamentos ⁽⁸⁾. Com fraca força de recomendação e baixa classificação de evidência ⁽⁸⁾ os medicamentos atualmente utilizados para o tratamento da HS são ^(2,8):

1) Tópicos

a) Esfoliantes e peelling

- Resorcinol a 15% (série de casos de 12 mulheres)

b) Antibióticos tópicos

- Clindamicina 0,1% (ensaio clínico randomizado com 27 pacientes em estágios I e II)

2) Sistêmicos

a) Antibióticos

- Tetraciclina 500 mg (ensaio clínico randomizado pequeno contra clindamicina tópica)
- Rifampicina, moxifloxacino e metronidazol (estudo retrospectivo com 28 pacientes em estágios II e III).

b) Anti-inflamatórios (contra indicados com clindamicina e rifampicina e quadros infecciosos sistêmicos)

- Triancinolona acetonida 5 a 10 mg/mL dentro da lesão.
- Prednisolona 0,5 a 0,7 mg/kg (relato e série de casos)
- Hidrocortisona 60 a 80 mg (série de casos)
- Dexametasona em associação com acetado de leuprolida (relato de caso)

c) Dapsona

d) Ciclosporina (quatro relatos de caso)

e) Tacrolimos (dois relatos de caso)

f) Hormônios

- Acetato de ciproterona e etinilestradiol (série de casos)

g) Biológicos (série de casos e ensaios clínicos randomizados)

- Adalimumabe
- Etanercepte
- Infliximabe

h) Retinóides

- Isotretinoína 0,5 a 1,2 mg/kg (sete estudos com um total de 127 pacientes) por um período de 4 a 12 meses
- Acitretina/Etretinato (sete estudos com 32 pacientes)
- Alitretinoína (série de casos com 24 pacientes)

i) AINEs (anti-inflamatórios não esteroides)

j) Opióides

- Morfina, codeína, oxicodona e hidrocodona (sem evidência para HS)

k) Colchicina (estudo piloto prospectivo pequeno com oito pacientes)

l) Gluconato de zinco (um estudo com 22 pacientes em estágio I ou II)

m) Gama-globulina intramuscular (IgA) (um estudo com cinco pacientes)

n) Toxina botulínica (três relatos de casos; terapia experimental)

o) Metformina (série de casos com 24 pacientes)

p) Fumaratos (série de casos com 7 pacientes)

Outras abordagens de tratamento incluem cirurgia e laserterapia e medidas não farmacológicas. Com base na opinião de especialistas, recomenda-se que a terapia adjuvante seja oferecida aos pacientes sob a forma de medidas gerais e específicas com ajuda de bandagem sobre as lesões, a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Não existem estudos que comprovem esta recomendação. As medidas não farmacológicas envolvem a cessão do tabagismo e a diminuição do peso corporal, fatores que podem estar associados a etiologia da doença, o uso de ataduras nas lesões supuradas e acompanhamento

psicossocial, devido ao impacto negativo da doença no convívio social do paciente ⁽²⁾.

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

☐ Sim

☒ Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

Segundo a bula do fabricante ⁽⁵⁾ o esquema posológico recomendado de HUMIRA® (adalimumabe) para pacientes adultos com hidradenite supurativa (HS) é de 160 mg inicialmente, no Dia 1 (administrado em quatro injeções de 40 mg em um dia OU em duas injeções de 40 mg por dia durante dois dias consecutivos), seguida de 80 mg duas semanas depois, no Dia 15 (administrado em duas injeções de 40 mg em um dia). Duas semanas depois (Dia 29) continuar com uma dose de 40 mg por semana (bula). O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 20 de setembro de 2016, considerando o ICMS de 0% (imposto desonerado) (Tabela 1).

Tabela 1. Preço mensal estimado do tratamento com adalimumabe.

ICMS	Valor Unitário	Valor do primeiro mês	Valor a partir do segundo mês
0%	R\$ 4.992,98	R\$ 34.950,86	R\$ 19.971,92

Preço Máximo de Venda ao Governo - PMVG.

Adalimumabe está disponibilizado no Sistema Único de Saúde por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para doença de chron, artrite reumatoide, artrite psoriaca, espondilite ancilosante, e o seu preço médio

ponderado de compra nos últimos 18 meses variou de R\$ 2.198,26 a R\$ 2.313,47 (9,10)

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

- ☐ Cura da doença
- ☐ Redução de surtos
- ☐ Estabilização do paciente
- ☒ Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- ☐ Outros:

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 03/10/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Adalimumabe é eficaz e seguro para o tratamento da síndrome de hidradenite supurativa?

Base pesquisada: PUBMED

RESULTADOS COMPILADOS

Foram selecionados uma revisão sistemática e um estudo que relatou desfechos de dois ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso de adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa comparada contra placebo.

Ingram *et al.* (2016) realizaram uma revisão sistemática para avaliar a eficácia e a segurança dos tratamentos disponíveis para o tratamento da HS. O objetivo do estudo foi para sintetizar e analisar os resultados de ensaios clínicos randomizados para intervenções HS em adultos. Foram realizadas buscas no Medline, Embase, CENTRAL e LILACS, em cinco registros de ensaios clínicos e em resumos de oito conferências dermatologia, até 13 de agosto de 2015. Dois autores da revisão avaliaram independentemente a elegibilidade estudo, extraíram os dados e avaliaram a qualidade metodológica. Os resultados principais foram a qualidade de vida e os efeitos adversos das intervenções. Doze ensaios, de 1983 a 2015, investigando 15 intervenções diferentes preencheram os critérios de inclusão. A duração média dos estudos foi de 16 semanas e o número médio de participantes foi de 27. Adalimumabe 40 mg semanal melhorou o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) em 4,0 pontos, o que equivale à diferença clinicamente significativa para a escala, em comparação com placebo (intervalo de confiança de 95%, - 6,5 a -1,5 pontos). Comparando os dois grupos, não houve diferença significativa em eventos adversos graves [risco relativo (RR) 2,00, IC 95% 0,38-10,44] ou eventos adversos infecciosos (RR 0,94, IC 95% 0,55-1,62). Adalimumabe semanal foi superior ao placebo para quase todos os demais desfechos secundários, bem como o desfecho econômico pelo escore *Total Work Productivity Impairment* [diferença média (MD) -19,50, IC 95% -30,07 a -8,93, método de imputação]. Para o desfecho aumento da dor medido pela escala visual analógica adalimumabe foi pior do que placebo (RR 1,07 IC 95%, 1,02-3,07). O estudo foi avaliado como sendo de baixo risco de viés para todos os domínios, mas a qualidade da evidência foi reduzida a "moderado", porque se baseia em apenas um único estudo e estudos posteriores são susceptíveis de ter impacto sobre a nossa confiança na estimativa de efeito e podem alterá-la. Adalimumabe 40 mg a cada duas semanas foi ineficaz em uma

meta-análise de dois estudos que compreendem 124 participantes para mudanças no DLQI e não apresentou diferenças para eventos adversos sérios, descontinuação por efeitos adversos e eventos adversos infecciosos. Infiximabe 5 mg/kg melhorou a pontuação DLQI em 8,4 pontos após 8 semanas em um estudo de qualidade moderada concluída por 33 de 38 participantes. Etanercepte 50 mg duas vezes por semana foi ineficaz. Outras intervenções, incluindo antibióticos tópicos e orais, foram investigadas por estudos relativamente pequenos, impedindo recomendações de tratamento devido à imprecisão. Mais e maiores ensaios clínicos randomizados são necessários para investigar a maioria das intervenções para HS, principalmente orais e terapia cirúrgica. Evidências de qualidade moderada sugere que adalimumabe com aplicação semanal e infliximabe são eficazes, enquanto adalimumabe cada duas semanas é ineficaz (11).

Kimball *et al* (2016) avaliaram dois ensaios clínicos randomizados, o PIONEER I e II. Ambos os estudos foram igualmente desenhados como ensaios de fase 3 multicêntricos de adalimumabe para hidradenite supurativa, com dois períodos de duplo-cegos, controlados por placebo. No período 1, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 1:1 para 40 mg de adalimumabe semanalmente ou placebo durante 12 semanas. No período 2, os pacientes foram atribuídos novamente a adalimumabe semanalmente ou a cada duas semanas ou placebo durante 24 semanas. O desfecho primário foi a resposta clínica, definida como uma redução de pelo menos 50% da linha de base na contagem de abscesso e nódulo inflamatório, sem aumento de abscesso ou contagens fístulas drenadas na semana 12. Foram incluídos 307 pacientes em PIONEER I e 326 em PIONEER II. As taxas de resposta clínica na semana 12 foram significativamente maiores para os grupos que receberam adalimumabe semanalmente do que para os grupos de placebo: 41,8% versus 26,0% no PIONEER I ($P = 0,003$) e 58,9% versus 27,6% no PIONEER II ($P < 0,001$). Os pacientes que receberam adalimumabe tiveram melhora significativamente maior do que os grupos placebo em resultados secundários ordenados por ranking (lesões, dor e pontuação Sartorius modificados para a gravidade da doença) na semana 12 em apenas PIONEER II. Eventos adversos graves no período 1 (excluindo

agravamento da doença subjacente) ocorreu em 1,3% dos doentes tratados com adalimumabe e 1,3% dos que receberam placebo em PIONEER I e em 1,8% e 3,7% dos pacientes, respectivamente, em PIONEER II. No período 2, as taxas de eventos adversos graves foram de 4,6% ou menos em todos os grupos em ambos os estudos, sem diferenças significativas entre os grupos. Os autores concluem que o tratamento com adalimumabe (40 mg semanalmente), em comparação com o placebo, resultou em taxas de resposta clínica significativamente mais elevadas em ambos os ensaios em 12 semanas. As taxas de eventos adversos graves foram semelhantes nos grupos de estudo. O estudo foi financiado pela fabricante do adalimumabe, bem como seus autores possuem conflitos de interesse ⁽¹²⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

De acordo com a Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais ⁽⁹⁾, os medicamentos atualmente disponíveis no SUS que tem sido estudados e utilizados para o tratamento da HS são:

1) Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF)

Ibuprofeno, cloridrato de metformina, dexametasona, prednisolona, hidrocortisona, metronidazol, ácido acetilsalicílico.

2) Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica

Rifampicina e Dapsona

3) Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)

Acitretina, isotretinoína, adalimumabe, infliximabe, etanercepte, ciclosporina, tacrolimos, naproxeno, leuprorelina, toxina botulínica A, morfina, codeína, ciproterona.

Observa-se, entretanto, que apenas os medicamentos do Componente Básico não estão sobre regulamentação específica de uso, sendo sujeitos a prescrição médica. Os medicamentos dos Componentes Estratégico e Especializado são disponibilizados para doenças específicas, geralmente através de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, e não estão disponibilizados para o tratamento da HS ⁽⁹⁾.

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

CADTH ⁽¹³⁾

O Comitê de especialistas do Canadá recomenda que o adalimumabe seja reembolsado para o tratamento de HS ativa moderada a grave em doentes adultos que não responderam à terapia convencional (incluindo antibióticos sistêmicos) se os seguintes critérios e condições clínicas forem atendidos.

Critério clínico:

1. Pacientes adultos com HS ativa moderada a grave, com todas as seguintes características:
 - a. Contagem total de abscesso e nódulos de 3 ou superior.
 - b. Lesões em pelo menos duas áreas anatômicas distintas, uma das quais deve ser Hurley Fase II ou III
 - c. Resposta inadequada a 90 dias de antibióticos orais.

Condições:

1. Deve ser prescrito por um médico com experiência no tratamento de pacientes com HS.
2. O tratamento com adalimumabe deve ser interrompido se não houver melhora após 12 semanas de tratamento.
3. Redução substancial no preço.

■ NICE ⁽¹⁴⁾

Adalimumabe é recomendado, no âmbito da sua autorização de comercialização, como uma opção para o tratamento de HS ativa moderada a grave em adultos cuja doença não respondeu à terapia sistêmica convencional. A droga será recomendada apenas se a empresa o fornecer ao preço acordado no regime de acesso do paciente. Os seguintes critérios são necessários:

1. Avaliar a resposta ao adalimumabe após 12 semanas de tratamento, e só continuar se houver uma clara evidência de resposta, definido como:
 - 1.1. Uma redução de 25% ou mais no abcesso total e contagem de nódulos e inflamatória e;
 - 1.2. Nenhum aumento de abscessos e fístulas drenadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da HS no mundo ainda não é claramente estabelecido e as opções atualmente estudadas e usadas são provenientes de estudos pequenos e baseados em um número limitado de casos. Adalimumabe aplicado uma vez por semana demonstrou eficácia e segurança em comparação a placebo com qualidade de evidência proveniente de ensaios clínicos randomizados. Adalimumabe apresenta indicação em bula para HS no Brasil e encontra-se disponível para a mesma indicação no FDA e EMA. Com base no disposto, adalimumabe demonstra ser uma alternativa importante para o tratamento HS mediante o estabelecimento de alguns critérios como verificação da efetividade no tempo (suspender o medicamento em caso de inefetividade em 12 semanas) e negociação do preço de compra do medicamento para valores já praticados pelo SUS.

REFERÊNCIAS

1. Oliveira MP, Gazzalle A, Narvaes G. Hidradenite supurativa (acne inversa): revisão da literatura e relato de caso sobre o tratamento cirúrgico de lesão pré-esternal. Rev. Bras. Cir. Plást.2015;30(3):487-494.
2. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, Lapins J, Matusiak L, Prens EP, Revuz J, Schneider-Burrus S, Szepletowski JC, van der Zee HH, Jemec GB. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr;29(4):619-44. doi: 10.1111/jdv.12966.
3. Jemec GB, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem. J Am Acad Dermatol. 2015 Nov;73(5 Suppl 1):S4-7. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.052.
4. Miller IM, McAndrew RJ, Hamzavi I. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. Dermatol Clin. 2016 Jan;34(1):7-16. doi: 10.1016/j.det.2015.08.002.
5. AbbVie Farmacêutica Ltda. Humira® (adalimumabe) todas apresentações. Bula do profissional. 16/09/2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25377582016&pIdAnexo=4049780>. Acesso em: 03 out 2016.
6. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Humira. Approval. Label approved on 30/06/2016 (PDF). Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125057s397lbl.pdf>. Acesso em: 03 out 2016.
7. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Humira. About. Last update 28/07/2016 - Humira: EPAR - Summary for the public. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf>. Acesso em: 03 out 2016.

8. Van der Zee HH, Gulliver WP. Medical Treatments of Hidradenitis Suppurativa: More Options, Less Evidence. *Dermatol Clin.* 2016 Jan;34(1):91-6. doi: 10.1016/j.det.2015.08.006.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 9. ed. rev. e atual. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 230 p. ISBN 978-85-334-2261-2.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. Adalimumabe. Disponível em: aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf >. Acesso em: 04 out 2016.
11. Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, Hood K, Burton T, Kerdel F, Garner SE, Piguet V. Interventions for hidradenitis suppurativa: a Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality. *Br J Dermatol.* 2016 May;174(5):970-8. doi: 10.1111/bjd.14418. Epub 2016 Mar 30. Review.
12. 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.
13. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDEC FINAL RECOMMENDATION. ADALIMUMAB (Humira – AbbVie Corporation) New Indication: Hidradenitis Suppurativa. CDEC Meeting — April 20, 2016 Page 1 of 6 Notice of Final Recommendation — May 19, 2016. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0455_complete_Humira-HS_May-24-16_e.pdf>. Acesso em: 03 out 2016.

14. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa. Technology appraisal guidance Published: 22 June 2016. Disponível em <nice.org.uk/guidance/ta392>. Acesso em: 03 out 2016.