

Adalimumabe para o tratamento da
hidradenite supurativa ativa moderada
a grave

Julho/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave

Brasília – DF
(2018)



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Artur Felipe Siqueira de Brito - DIRETOR DO DGITS/SCTIE/MS



LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: TRATAMENTO DA HS - GUIDELINE EUROPEU	12
FIGURA 2: RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS PIONEER I E PIONEER II	19
FIGURA 3: DIFERENÇA NO ESCORE DLQI DE ADALIMUMABE SEMANAL COMPARADO À PLACEBO	23
FIGURA 4: PORCENTAGEM DE PACIENTES COM MELHORA NO ESCORE DE DOR EVA CLINICAMENTE RELEVANTE.	24
FIGURA 5: PERCENTUAL DE RESPONDEDORES À DOR (COM UMA REDUÇÃO CLINICAMENTE RELEVANTE) EM PACIENTES COM ESCORES BASAIS DE PHQ-9 ≥ 10	24
FIGURA 6: VARIAÇÃO PERCENTUAL MÉDIA DA LINHA DE BASE ATÉ A SEMANA 16 NAS PONTUAÇÕES DO PHQ-9 EM PACIENTES COM ESCORES BASAIS DE PHQ-9 ≥ 10 DE ACORDO COM A CATEGORIA DE DOR BASAL.....	25
FIGURA 7: MULHERES QUE ALCANÇARAM PELO MENOS 30% DE REDUÇÃO DA EVA DE DOR.....	25
FIGURA 8: PROPORÇÃO DE PACIENTES QUE ATINGIRAM RESPOSTA CLÍNICA (HISCR)	27
FIGURA 9: PROPORÇÃO DE PACIENTES QUE APRESENTARAM MELHORIA NA CONTAGEM DE NÓDULOS E ABCESSOS INFLAMATÓRIOS EM 50%, 70% E 100%.....	27
FIGURA 10: RESPOSTA CLÍNICA DE HS NA SEMANA 12 (PERÍODO 1)	28
FIGURA 11: RESPOSTA CLÍNICA DE HS POR ESTÁGIO DE HURLEY NA SEMANA 12 (PIONEER I).....	29
FIGURA 12: RESPOSTA CLÍNICA DE HS POR ESTÁGIO DE HURLEY E USO DE ANTIBIÓTICOS NA SEMANA 12 (PIONEER II).	29
FIGURA 13: RESPOSTA CLÍNICA NO PERÍODO 2, SEMANA 12 A 36 DOS ESTUDOS PIONEER I E II.....	31
FIGURA 14: ADALIMUMABE VS PLACEBO - MUDANÇA NO SCORE DE SARTORIUS MODIFICADO	32
FIGURA 15: FIGURA 14: ADALIMUMABE VS PLACEBO – AVALIAÇÃO MÉDICA GLOBAL.....	33
FIGURA 16: ESTRUTURA ESQUEMÁTICA DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE APRESENTADO PELO DEMANDANTE	38
FIGURA 17: DIAGRAMA DE TORNADO CONSIDERANDO OS PARÂMETROS MAIS INFLUENTES DO MODELO	38
FIGURA 18: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA_CUSTO-EFETIVIDADE POR QALY	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: ESTADIAMENTO DE HURLEY PARA CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA HS	9
Quadro 2: Tratamentos gerais para hidradenite supurativa	11
QUADRO 3: APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA	15
Quadro 4: ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E CONSIDERADOS PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC.	18
QUADRO 7: CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	35
Quadro 8: RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO ADALIMUMABE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	37
Quadro 11: BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELO DEMANDANTE	47

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO DEMANDANTE	16
--	----



TABELA 2: PROPORÇÃO DE PACIENTES QUE ALCANÇARAM RESPOSTA CLÍNICA DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO INICIAL	28
TABELA 3: EVENTOS ADVERSOS NOS ESTUDOS PIONEER I E II.....	33
TABELA 4: CUSTOS DO TRATAMENTO ANUAL.....	40
TABELA 5: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA INCORPORAÇÃO DO ADALIMUMABE	40



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	4
2.	APRESENTAÇÃO.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	8
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
4.2	Tratamento recomendado	10
5.	A TECNOLOGIA	13
5.1	Descrição.....	13
5.2	Ficha técnica.....	13
5.3	Preço proposto para incorporação	15
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	16
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	16
6.2	Avaliação crítica da demanda.....	17
6.3	Evidência Clínica.....	18
6.3.1	Avaliação da qualidade dos estudos.....	18
6.3.2	Características dos estudos	19
6.3.3	Eficácia	22
6.3.4	Qualidade de vida	22
6.3.5	Dor	23
6.3.6	Resposta clínica da Hidradenite Supurativa (HiSCR)	26
6.3.7	Contagem de abscessos e nódulos inflamatórios	31
6.3.8	Escore de gravidade da HS.....	32
6.3.9	Avaliação médica global da HS - <i>Physician Global Assessment</i> (PGA)	32
6.3.10	Segurança e eventos adversos.....	33
6.4	Avaliação Econômica.....	35
6.5	Análise de Impacto Orçamentário	39
6.6	Avaliação por outras agências de ATS	41
6.7	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	42
6.8	Implementação	42
6.9	Considerações gerais.....	42
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	43
8.	REFERÊNCIAS.....	44
	ANEXO I – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE	47
	ANEXO II – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA REVISÃO SISTEMÁTICA INCLUÍDA	49



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela empresa AbbVie Farmacêutica LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento adalimumabe (Humira®) para o tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Adalimumabe (Humira®)

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com hidradenite supurativa (HS) 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.

Demandante: AbbVie Farmacêutica LTDA

Introdução: A HS é caracterizada pelo aparecimento de lesões inflamatórias como nódulos, fístulas ou abscessos recorrentes, dolorosos e profundos e cicatrizes hipertróficas na região axilar, inguinal, anogenital e/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 estratégias médicas e cirúrgicas.

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?

Evidências científicas: Baseadas em um ensaio clínico randomizado (ECR) fase II e dois ECR fase III, que avaliaram o uso do adalimumabe comparado à placebo. Os resultados demonstraram resultado favorável ao adalimumabe, com incremento na qualidade de vida (com redução de 2,81 pontos), entretanto não clinicamente relevante. Os escores de dor também reduziram significativamente, favorável ao adalimumabe. O desfecho clínico principal considerado nos estudos foi a resposta clínica da HS, avaliada como redução de 50% ou mais na contagem de nódulos e abscessos e os resultados também foram significativamente favoráveis ao adalimumabe (58,9% vs 27,6%, PIONEER II). Em relação ao desfecho de segurança e eventos adversos, adalimumabe foi bem tolerado.

Avaliação econômica: O demandante delineou em sua proposta um estudo de custo-efetividade do adalimumabe como única opção em pacientes com HS moderada a grave comparado à terapia de suporte, na perspectiva do SUS. O estudo demonstrou que a RCEI de R\$ 38.589,02/QALY a 170.713 por QALY.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário do demandante mostrou um aporte de recurso de aproximadamente 188 milhões de reais no total acumulado em 5 anos. Entretanto, a análise possui limitações quanto à estimativa da população. Não foram realizadas análises de sensibilidade.

Experiência internacional: As agências NICE/Inglaterra, CADTH/Canadá, INFARMED/Portugal, SMC/Escócia e PBAC/Austrália recomendam adalimumabe para tratamento de HS moderada a grave mediante critérios específicos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Não foram localizados medicamentos no horizonte tecnológico para tratar hidradenite supurativa.

Recomendação preliminar da Conitec: A CONITEC em sua 68ª reunião ordinária, no dia 05 de julho de 2018, recomendou a incorporação no SUS do adalimumabe para tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada, condicionada à elaboração de protocolo de uso.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Hidradenite Supurativa (HS), também conhecida como acne inversa, é uma doença inflamatória crônica recorrente e debilitante que acomete os folículos pilosos da pele e afeta as glândulas apócrinas, em particular, nas regiões das axilas, da virilha, do ânus e da genitália. Caracteriza-se pela presença de lesões inflamatórias típicas, dolorosas que podem levar à formação de cicatrizes e fibrose (1,2).

HS é uma doença multifatorial que incluem fatores como predisposição genética, influência hormonal na expressão gênica e resposta imune exagerada. Adicionalmente, HS está relacionada com fatores de risco como tabagismo, obesidade, diabetes, atrito mecânico (uso de roupas apertadas, por exemplo) e utilização de medicamentos como lítio, sirolimo e acetato de medroxiprogesterona. Por fim, obesidade, ovário policístico, outras síndromes de oclusão folicular (p. ex: acne vulgar, acne conglobata) e artropatias são comorbidades comumente associadas à HS (1,3).

As manifestações clínicas da HS são heterogêneas e normalmente se desenvolvem após a puberdade, durante a segunda e terceira décadas de vida do paciente, principalmente. Ocorre o aparecimento de lesões inflamatórias como nódulos, fistulas ou abscessos recorrentes, dolorosos e profundos e cicatrizes hipertróficas na região axilar, inguinal, anogenital e/ou intermamária. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam sintomas prodrômicos, que incluem ardor, dor, coceira, calor e hiperidrose (transpiração excessiva), 12 a 48 horas antes da ocorrência de uma lesão evidente.

As lesões primárias se caracterizam por pápulas vermelhas recorrentes ou crônicas, dolorosas que podem se resolver espontaneamente ou romper no prazo de 7 a 15 dias (drenagem purulenta); nódulos vermelhos, dolorosos e profundos, com mais de 1 cm de diâmetro e duração de 10 a 30 dias ou; pústulas e abscessos. O aumento da frequência dessas lesões e seu caráter crônico faz com que as lesões sejam classificadas como secundárias, nas quais há liberação intermitente de secreções serosas, purulentas e sanguinolentas, frequentemente com odor característico das bactérias. Essas lesões podem persistir por meses, e às vezes, anos, se não houver devido tratamento. Por fim, as lesões terciárias são caracterizadas pela presença de cicatrizes aberrantes e comedões (popularmente chamados de cravos)(1,4).



Devido às manifestações clínicas da HS, a doença provoca grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. A HS grave tem significativa morbidade, incluindo cicatrizes e mobilidade limitada devido à dor, fato que afeta as atividades diárias e laborais. Adicionalmente, considerando as características físicas das lesões, presença de secreções e mau odor, o constrangimento, a baixa autoestima, impacto na vida social e nas relações interpessoais dos indivíduos adultos, em especial, mulheres em idade fértil é muito comum. Como consequência, comorbidades psicológicas como ansiedade e depressão é altamente prevalente em indivíduos com HS. A baixa qualidade de vida faz com que a HS se assemelhe a outras doenças dermatológicas crônicas (como psoríase ou dermatite eczematosa)(1–3).

Atualmente, existem diferentes métodos utilizados para classificação da gravidade da HS, entretanto, o método ainda mais difundido é o estadiamento clínico de Hurley, conforme demonstrado no Quadro 1 abaixo. Publicações recentes estimam que aproximadamente 68% dos pacientes estão no estágio I de Hurley, 28% no estágio II e 4% no estágio III. Adicionalmente, o escore Sartorius é utilizado como ferramenta complementar à classificação de Hurley e tem por objetivo avaliar e monitorar o tratamento do paciente. O principal parâmetro no escore Sartorius é a contagem de abscessos, nódulos e fístulas individuais e, de acordo com a pontuação obtida, a classificação pode variar de sem lesão à muito grave (5,6).

A classificação de Hurley não é quantitativa, consistindo de apenas três estágios e baseada em características estáticas da doença, como cicatrizes e fístulas. Por isso, não é adequado para monitorar a eficácia das intervenções em ensaios clínicos. Por sua vez, o escore de Sartorius tem sua aplicabilidade limitada em casos graves nos quais lesões separadas são confluentes, de modo que não são consideradas as lesões individuais (7).

QUADRO 1: ESTADIAMENTO DE HURLEY PARA CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA HS

Estágio de Hurley	Descrição
Estágio I	Formação de abscesso único ou múltiplo sem fístula e cicatrização.
Estágio II	Abscessos recorrentes com formação de fístulas e cicatrização; lesões únicas ou múltiplas amplamente separadas.
Estágio III	Envolvimento difuso ou parcialmente difuso; múltiplas fístulas ou abscessos interconectados em toda a área.

Fonte: Adaptado de Danby et al. (2010)(5)



O diagnóstico da HS é basicamente clínico. Este é feito observando-se a presença das seguintes manifestações: lesões típicas, como nódulos profundos e dolorosos, fístulas, abscessos e cicatrizes hipertróficas; topografia típica, podendo ocorrer em axilas, virilha, região perineal e perianal, nádegas, dobras infra e inter mamárias; cronicidade e recorrências (> 2x em 6 meses). Adicionalmente, presença de histórico familiar de HS e exame microbiológico negativo ou presença de microbiota normal da pele podem ser indicativos de HS (4,7).

HS é uma doença comum, negligenciada e muitas vezes não é reconhecida pelos profissionais de saúde. A prevalência global foi relatada entre 0,0033% e 4% e a incidência de 6 por 100.000 pessoas-ano. Há uma importante variabilidade nas estimativas e incertezas em relação à frequência real da HS considerando que estimativas são realizadas em diferentes contextos, diferentes períodos de tempo e diferentes métodos de diagnóstico. Esta doença é três vezes mais frequente em mulheres do que em homens e, apesar da história natural da HS continuar incerta, a gravidade da doença pode ser reduzida após a menopausa. Recente estudo transversal de base populacional realizado no Brasil estimou prevalência global de 0,41%, sem diferenças entre as regiões do país. Ademais, HS é mais prevalente entre adolescentes (0,57%), adultos (0,47%) e mulheres (0,49% vs. 0,30%) (2,7,8).

4.2 Tratamento recomendado

Atualmente, não há no SUS, protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da Hidradenite Supurativa. Deste modo, ainda não está estabelecida, no âmbito do SUS, a conduta terapêutica, o manejo e o diagnóstico da HS.

Portanto, o manejo da doença hoje segue uma abordagem gradual que depende da gravidade da doença, e requer uma combinação de estratégias médicas e cirúrgicas. Inclui o uso de medicamentos tópicos, mudança de hábitos, uso de medicamentos sistêmicos, imunossupressores ou cirurgia. Os agentes farmacológicos sistêmicos para HS são antibióticos (monoterapia ou terapia antibiótica combinada); terapia hormonal; retinóides orais; imunossupressores orais; agentes biológicos (Anti-TNF- α) e outros.

O objetivo do tratamento é reduzir a extensão e a progressão da doença e reduzir a atividade da doença ao estágio mais brando possível. Em geral, o tratamento de pacientes em estágio I de Hurley é baseado na utilização de medicamentos tópicos, enquanto que a terapia sistêmica é recomendada para os casos mais graves ou quando o tratamento com medicamentos tópicos for insatisfatório (9). Adicionalmente, medidas não farmacológicas são



altamente recomendadas como higienização local suave com a utilização de sabonetes neutros e antissépticos; evitar o uso de roupas apertadas e de material sintético; evitar manipular as lesões com as mãos como coçar, apertar ou espremer; parar de fumar ou usar qualquer derivado de tabaco ou nicotina e; perder peso (5). O quadro 2 abaixo exemplifica as recomendações gerais de tratamento de pacientes com hidradenite supurativa.

QUADRO 2: TRATAMENTOS GERAIS PARA HIDRADENITE SUPURATIVA

Medidas não farmacológicas	Educação e apoio Reduzir o calor, a transpiração e fricção na área afetada Evitar uso de roupas apertadas Uso de curativos, se apropriado Lavagem antisséptica Evitar alimentos lácteos Evitar o fumo Perder peso
Estágio I de Hurley	Clindamicina 1% (tópico) Antibioticoterapia eventual de 7 a 10 dias: - Tetraciclina (doxiciclina, minociclina) - Amoxicilina - Clindamicina Gluconato de zinco Triancinolona intralesional Em casos de aparecimento de mais lesões em curto período de tempo ou lesões graves, recomenda-se tratamento preconizado para o estágio II.
Estágio II de Hurley	Clindamicina + rifampicina por 3 meses ou dapsona Manutenção: tetraciclina ou dapsona Zinco por via oral Cicatrizes/tratos sinusais: Abordagens cirúrgicas locais (excisão, derroofing, laser)
Estágio III de Hurley	Clindamicina + rifampicina Prednisona, triancinolona ou ciclosporina Anti-TNF- α e outros biológicos: Infliximabe, adalimumabe, etanercepte Cirurgia

Fonte: Adaptado de Danby et. al (2010) (5)

Adicionalmente, o guideline da academia europeia de dermatologia recomenda que a escolha do tratamento deve ser baseada no impacto da doença no paciente e da gravidade. A figura 2 abaixo exemplifica as recomendações (7).



FIGURA 1: TRATAMENTO DA HS - GUIDELINE EUROPEU



Fonte: Adaptado de Zouboulis et al (2014). European Academy of Dermatology and Venereology (7)

Atualmente, observa-se que não há um consenso único de manejo da HS e muitos medicamentos têm sido utilizados para o tratamento da doença. Contudo, apesar da variedade de medicamentos testados, a evidência disponível sobre esses tratamentos ainda é fraca.



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

Adalimumabe é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), citosina envolvida nas respostas inflamatórias e imunes normais, bloqueando a interação do TNF-alfa com seus receptores. Além disso, adalimumabe também modula as respostas biológicas que são induzidas ou reguladas pelo TNF, incluindo alterações nos níveis de moléculas de adesão, responsáveis pela migração de leucócitos. O aumento dos níveis de TNF é encontrado nas lesões de hidradenite supurativa. A relação entre estas atividades farmacodinâmicas e o mecanismo de ação de adalimumabe é desconhecida (10).

5.2 Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Adalimumabe

Nome comercial: Humira®

Apresentação: 40 mg em seringa ou caneta preenchida com 0,8 mL de dose única

Detentor do registro: AbbVie Farmacêutica LTDA

Fabricante: AbbVie Farmacêutica LTDA

Indicação aprovada na ANVISA: Redução dos sinais e sintomas de 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. Além de HS, adalimumabe também é indicado para o tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriásica, psoríase, uveítes, espondiloartrite axial, doença de Chron e colite ulcerativa.

Indicação proposta pelo demandante: Pacientes com hidradenite supurativa ativa moderada a grave, os quais a terapia sistêmica convencional foi inadequada.

Posologia e Forma de Administração: O esquema posológico recomendado de adalimumabe para pacientes adultos com HS é de 160 mg inicialmente (quatro injeções subcutâneas de 40 mg dados em 1 dia ou divididos em duas injeções de 40mg por 2 dias consecutivos), seguidos por 80 mg (duas injeções de 40mg) no dia 15 (duas semanas depois) e, uma injeção de 40 mg uma vez por semana a partir do dia 29 (duas semanas depois da



segunda aplicação). Em pacientes sem qualquer benefício após 12 semanas de tratamento, a continuação da terapia deve ser avaliada.

Patente: PI9707379-2. Vigência: 03/11/2019.

- Pacientes com conhecida hipersensibilidade ao adalimumabe ou quaisquer componentes da fórmula do produto.

Precauções: O uso de adalimumabe não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas, incluindo infecções crônicas ou localizadas, até que as infecções estejam controladas. Pacientes expostos à tuberculose, que viajaram para áreas de risco de tuberculose ou de micoses endêmicas, com histórico de infecções de repetição, com doença de base que possa predispor o paciente a infecções ou com insuficiência cardíaca, os riscos e benefícios do tratamento devem ser considerados antes de iniciar a terapia.

Pacientes que desenvolverem nova infecção durante o tratamento com adalimumabe devem ser monitorados cuidadosamente e submetidos a uma avaliação diagnóstica completa. Em casos de infecção grave, sepse, presença de anormalidades hematológicas ou síndrome lúpus-símile o tratamento com adalimumabe deve ser interrompido.

Não é recomendada a administração concomitante de adalimumabe com outros DMARDs (por exemplo, anacina e abatacepte) ou outros antagonistas de TNF. Mulheres em idade reprodutiva devem ser advertidas a não engravidar durante o tratamento. Ademais, o aleitamento materno não é recomendado por pelo menos 05 meses após a última administração de adalimumabe. Deve-se decidir se a amamentação deve ser interrompida ou se o tratamento deve ser descontinuado/suspenso, levando em conta a importância do medicamento para a mãe.

Eventos adversos:

Reação muito comum (≥ 10%): infecções no trato respiratório (incluindo infecções do trato respiratório inferior e superior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia por herpes viral), leucopenia, anemia, aumento de lipídios, dor abdominal, náusea, vômito, cefaleia, rash e reação no local da injeção.

Reação comum (≥ 1% e < 10%): infecções sistêmicas (incluindo sepse, candidíase e influenza), infecções intestinais (incluindo gastroenterite viral), infecções de pele e tecidos moles, infecções de ouvido, infecções orais, infecções do trato reprodutivo, do trato urinário, infecções fúngicas e infecções articulares, neoplasia benigna, câncer de pele não-melanoma,



trombocitopenia, leucocitose, hipersensibilidade e alergia, hipocalcemia, aumento do ácido úrico, quantidade anormal de sódio no sangue, hipocalcemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, aumento de potássio no sangue, desidratação, alterações de humor, ansiedade, insônia, parestesia, enxaqueca, compressão de raiz nervosa, distúrbio visual, conjuntivite, blefarite, inchaço nos olhos, vertigem, taquicardia, hematoma, hipertensão, rubor, tosse, asma, dispneia, hemorragia gastrointestinal, dispepsia, doença do refluxo gastresofágico, Síndrome Sicca, prurido, urticária, contusões, dermatite, onicoclase, hiperidrose, espasmos musculares, hematúria, insuficiência renal, dor torácica, edema, alterações da coagulação e distúrbios hemorrágicos, teste para autoanticorpos positivo, aumento de desidrogenase láctica no sangue, cicatrização prejudicada.

Reação incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$): infecções oportunistas e tuberculose, infecções neurológicas, infecções dos olhos e infecções bacterianas, linfoma, neoplasia de órgãos sólidos, melanoma, púrpura trombocitopênica idiopática, tremor, neuropatia, diplopia, surdez, tinido, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, oclusão arterial vascular, tromboflebite, aneurisma aórtico, doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumopatia intersticial, pneumonite, pancreatite, disfagia, edema facial, colecistite e colelitíase, aumento da bilirrubina, esteatose hepática, sudorese noturna, manchas, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico, noctúria, disfunção erétil, inflamação.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e < 1.000): pancitopenia, esclerose múltipla, parada cardíaca.

5.3 Preço proposto para incorporação

QUADRO 3: APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo PMVG 0% **	Preço praticado em compras públicas***
Seringa de 40 mg.	R\$ 508,61	R\$ 2.543,00	R\$ 508,61

*Preço apresentado pelo demandante.

**Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, [Lista atualizada em 09/04/2018].

***Média de preço de compras realizadas pelo Ministério da Saúde entre 04/11/2016 e 04/05/2018.

Fonte: <http://www.bps.saude.gov.br/>



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela AbbVie Farmacêutica LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do adalimumabe (Humira[®]), para hidradenite supurativa ativa moderada a grave visando avaliar a sua incorporação no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 1: PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO DEMANDANTE

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.
Intervenção (tecnologia)	Adalimumabe (Humira [®]).
Comparação	Sem restrição de comparadores.
Desfechos (Outcomes)	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.
Tipo 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?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Registro Cochrane Central de Ensaios 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 I), o demandante selecionou 8 publicações sendo duas (2) revisões sistemáticas, um (1) estudo clínico fase II, três (3) estudos post-hoc referentes ao estudo de fase II, uma (1) publicação referente a dois ECR primários (PIONEER I e PIONEER II) e 1 estudo post-hoc referente ao ECR (Quadro 4), de acordo com os seguintes



critérios de elegibilidade: metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas que envolvessem 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. Adicionalmente, o demandante realizou avaliação do risco de viés dos estudos selecionados utilizando as ferramentas de análise segundo indicado pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, 4ª edição (11).

6.2 Avaliação crítica da demanda

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e considerou adequados a estratégia de busca, os critérios de elegibilidade, os estudos incluídos, as bases de dados consultadas e a avaliação do risco de viés. Em relação à população especificada na pergunta PICO, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante especificar melhor o termo “resposta inadequada”, que no caso significa resposta inadequada por intolerância, contraindicação ou falha terapêutica à terapia antibiótica. Além disso, julgou-se necessário especificar na pergunta, os desfechos de eficácia e segurança e considerou-se qualidade de vida, eventos adversos, dor, resposta clínica da hidradenite supurativa (HiSCR), contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios, escore de Sartorius e escore de Avaliação Global Médica da Hidradenite Supurativa (HS-PGA). Deste modo, buscou-se avaliar estudos que reportassem esses desfechos.

Com o objetivo de validar a busca realizada pelo demandante e localizar evidências adicionais sobre o tema publicadas, a mesma estratégia de busca foi realizada em 18/05/2018. Não foi encontrado nenhum estudo adicional. Os estudos clínicos que já foram contemplados na revisão sistemática incluída neste relatório também não foram considerados na análise.

Nota: Não foram consideradas nessa sessão, as buscas e estudos de avaliação econômica apresentadas pelo demandante.



QUADRO 4: ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E CONSIDERADOS PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC.

ESTUDOS	TÍTULO	INCLUSÃO NO RELATÓRIO
Ingram <i>et al.</i> 2015 (2)	Interventions for hidradenitis suppurativa (Review)	Sim. Revisão Sistemática
Ingram <i>et al.</i> 2017 (12)	Interventions for Hidradenitis Suppurativa (Updated Summary of an Original Cochrane Review)	Sim. Atualização do estudo de Ingram <i>et al.</i> 2015
Kimball <i>et al.</i> 2012 (13)	Adalimumab for the Treatment of Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. A Parallel Randomized Trial.	Não. Estudo incluído na RS de Ingram <i>et al.</i>
Kimball <i>et al.</i> 2016 (14)	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.	Sim. Análise post hoc do estudo de Kimball <i>et al.</i> 2012
Gottlieb <i>et al.</i> 2016 (15)	Adalimumab for the Treatment in Women with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa from the Placebo Controlled Portion of a Phase 2, Randomized, Double-Blind Study.	Sim.
Scheinfeld <i>et al.</i> 2016 (16)	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.	Sim.
Kimball <i>et al.</i> 2016 (17)	Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa	Sim. ECR fase 3.
Giamarellos-Bourboulis <i>et al.</i> 2017 (18)	Infection-free Clinical Response Among Patients with Hidradenitis Suppurativa Who Were Treated with Adalimumab: Results from Two Phase 3 Studies	Sim. Análise post hoc do estudo de Kimball <i>et al.</i> 2017

6.3 Evidência Clínica

6.3.1 Avaliação da qualidade dos estudos

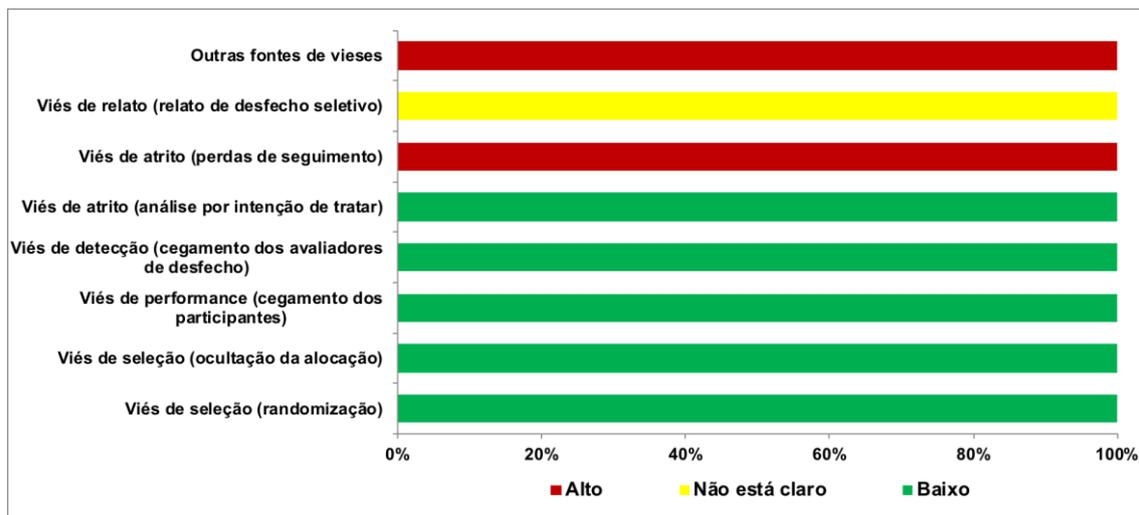
Foram avaliados nesse relatório 7 artigos, sendo duas publicações referente a uma revisão sistemática Cochrane, um estudo referente a dois ensaios clínicos randomizados fase 3 PIONEER I e PIONEER II, e quatro estudos de análise post-hoc(2,12,14–18).

A qualidade metodológica dos estudos PIONEER I e PIONEER II foi realizada utilizando-se a ferramenta de risco de viés da Cochrane. Foram avaliados o viés de seleção (randomização e ocultação da alocação); viés de performance (cegamento dos participantes); viés de detecção (cegamento dos avaliadores); viés de atrito (análise por intenção de tratar e perdas de seguimento); viés de relato (relato de desfecho seletivo); e outras fontes de vieses)(19). O



resultado da análise do risco de viés do ECR está disponível na Figura 2. Para avaliação da revisão sistemática, utilizou-se a ferramenta AMSTAR (20). Por se tratarem de análises post-hoc, os demais artigos contemplados neste relatório não necessitaram de avaliação da qualidade. A revisão sistemática de Ingram et al. 2015 e sua metanálise atualizada de 2017 obtiveram pontuação total de 14 em 16 pontos dos domínios avaliados, sendo considerado de moderada qualidade metodológica (Anexo II). Na RS, não foi avaliada o risco de viés de publicação e não foi reportado conflito de interesse dos estudos incluídos no estudo. Em relação aos ECR PIONEER I e II, ambos foram considerados de moderada qualidade metodológica, levando-se em conta a presença de conflito de interesse (estudo conduzido, escrito e financiado pela empresa do produto) e perda importante dos participantes da pesquisa, principalmente na fase II do estudo.

FIGURA 2: RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS PIONEER I E PIONEER II



6.3.2 Características dos estudos

Ingram et al., 2015 (2), realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar os efeitos de diferentes tratamento em pacientes com hidradenite supurativa em qualquer idade. Nessa revisão, foram avaliadas somente as intervenções estudadas em ECR, sendo estes divididos em intervenções farmacológicas, cirúrgicas e outras intervenções. Os desfechos primários avaliados no estudo foram qualidade de vida, mensurada por ferramenta validada e eventos adversos. Os desfechos secundários explorados foram avaliação global do paciente (auto-avaliação e avaliação do médico - *Physician Global Assessment (PGA)*), score de dor e da gravidade da doença e duração da remissão do quadro clínico.



Os autores consideraram o tempo de 12 semanas de tratamento (curto prazo) até 9 meses após início do tratamento (longo prazo) para avaliar o impacto das intervenções estudadas. Foi realizada ampla busca na literatura e após aplicação dos critérios de seleção de estudos, foram incluídas 26 publicações referente a 12 ensaios clínicos distintos.

As intervenções avaliadas foram: medicamentos tópicos (clindamicina x placebo); medicamentos sistêmicos (p. ex: tetraciclina x clindamicina tópica; anticoncepcionais; etanercepte/infliximabe/adalimumabe x placebo) e; outras intervenções cirúrgicas. Para efeito de análise deste relatório, foram avaliados somente os resultados relativos ao uso do adalimumabe semanal (conforme indicado e aprovado em bula).

Em 2017, foi publicada a atualização da RS supracitada, em que os autores **Ingram et al., 2017** (12), incluíram a publicação de **Kimball et al., 2016** (17), referente aos estudos de fase III PIONEER I e PIONEER II.

A publicação de **Kimball et al., 2016** (17) reporta os estudos PIONEER I e PIONEER II, que objetivaram avaliar os efeitos do adalimumabe, comparado à placebo, em pacientes com HS moderada a grave (contagem total de abscessos ou nódulos inflamatórios ≥ 3) com resposta inadequada à terapia antibiótica oral. Ambos os estudos foram delineados e conduzidos de maneira semelhante, sendo ensaios clínicos randomizados, fase III, multicêntricos, duplo-cegos e duração total de 36 semanas. Os estudos consistiram em dois períodos distintos:

- Período 1: Duração de 12 semanas. Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber adalimumabe 40 mg semanalmente ou placebo. A randomização foi estratificada e de acordo com o estágio inicial de Hurley (II vs. III) para o estudo PIONEER I e; de acordo com o estágio inicial de Hurley (II vs. III) e status em relação ao uso concomitante de antibióticos antes de iniciar o estudo (*baseline*), no estudo PIONEER II.

- Período 2: Duração de 24 semanas. Todos os pacientes que completaram o estudo na semana 12, continuaram no estudo. Os pacientes inicialmente alocados no grupo adalimumabe foram re-randomizados em três grupos – placebo, adalimumabe semanal ou, adalimumabe a cada duas semanas. Os pacientes alocados no grupo placebo, a partir da semana 12, passaram a receber adalimumabe 40 g semanalmente (PIONEER I) ou continuaram no grupo placebo (PIONEER II). Durante o período 2, os pacientes que descontinuaram o tratamento (por perda de resposta, piora dos sintomas ou ausência de melhora clínica) tiveram a oportunidade de participar de um estudo de extensão aberto.



Foram elegíveis homens e mulheres ≥ 18 anos de idade, com HS em estágio de Hurley II ou III, que não receberam tratamento prévio com anti-TNF e apresentaram resposta inadequada à antibioticoterapia oral (pelo menos 3 meses) para o tratamento da hidradenite supurativa, ou que demonstraram intolerância ou contraindicação aos antibióticos orais. No estudo PIONEER I, os pacientes tiveram que interromper o tratamento com antibióticos orais por pelo menos 28 dias antes de iniciar o estudo. Em PIONEER II, os pacientes foram autorizados a continuar o tratamento com antibióticos (classe de tetraciclina) em doses estáveis.

Foram incluídos 633 pacientes com HS, randomizados em uma proporção de 1:1, sendo 154 pacientes para o grupo adalimumabe (ADA) e 153 pacientes para o grupo placebo (P) no estudo PIONEER I e 163 pacientes para o grupo ADA e 163 pacientes para o grupo P no estudo PIONEER II.

No estudo PIONEER I, a maioria dos participantes eram do sexo feminino, (68,2% grupo P e 59,5% grupo ADA), idade média de 37,8 e 36,2 anos para os grupos P e ADA respectivamente. A média do índice de massa corporal (IMC) foi de 34,5 (P) e 33,0 (ADA); contagem média de abscessos e nódulos inflamatórios de 14,4 (P) e 14,3 (ADA). A média da escala de dor foi de 6,0 pontos para ambos os grupos e a qualidade de vida (DLQI - *Dermatology Life Quality Index*) foi de 16,0 e 16,3 para os grupos P e ADA respectivamente.

No estudo PIONEER II, a maioria dos participantes também eram do sexo feminino, (69,3% grupo P e 66,3% grupo ADA), idade média de 36,1 e 34,9 anos para os grupos P e ADA respectivamente. A média do índice de massa corporal (IMC) foi de 32,9 (P) e 31,3 (ADA); contagem média de abscessos e nódulos inflamatórios de 11,9 (P) e 10,7 (ADA). A média da escala de dor foi de 6,2 x 5,7 pontos e a qualidade de vida foi de 14,9 e 14,1 para os grupos P e ADA respectivamente.

Em geral, em ambos os estudos, as características de base entre os grupos estavam equilibradas, sendo observadas pequenas diferenças nas seguintes características iniciais: sexo feminino, raça, IMC (principalmente no estudo PIONEER II), realização prévia de cirurgia e escore de Sartorius modificado. Os participantes do estudo PIONEER I apresentaram maior média de peso corporal, maior carga da doença (contagem de abscessos e nódulos inflamatórios e escore de Sartorius modificados maiores) no início do estudo, comparado a PIONEER II.



O desfecho de eficácia primário mensurado nos estudos foi a proporção de pacientes com resposta clínica na semana 12 (final do período 1). A resposta clínica foi definida de acordo com a medida de Resposta Clínica de Hidradenite Supurativa (HiSCR), considerando-se a redução de pelo menos 50% na contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios com nenhum aumento na contagem de abscessos ou fístulas em relação ao *baseline*.

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 pelo menos 30% e uma unidade no escore da dor em relação ao *baseline*, a variação no escore modificado de Sartorius em relação ao *baseline* e segurança.

Os resultados dos estudos serão discutidos em detalhes por desfecho avaliado.

Até ao final de 12 semanas (período 1), 5,2% dos grupos ADA e P descontinuaram o estudo PIONEER I e 5% do grupo ADA e 7,4% grupo placebo descontinuaram o estudo PIONEER II. Até ao final da semana 36 (período 2), 36% dos participantes do grupo P realocados para o grupo ADA e 55%, 44% e 42% do grupo P realocados para os grupos P, ADA a cada duas semanas e ADA semanal, respectivamente, não completaram o estudo. A principal razão foi a exclusão de pacientes com perda de resposta, piora dos sintomas ou ausência de melhora clínica (estabelecido a priori no protocolo do estudo).

Os demais estudos incluídos neste relatório são análises post-hoc dos ensaios clínicos fase II e fase III contemplados na RS e metanálise do Ingram et al, 2015 e 2017. Seus resultados serão discutidos nas seções posteriores.

6.3.3 Eficácia

A Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante explorar desfechos importantes que meçam a real eficácia do adalimumabe para tratar HS como qualidade de vida, dor, eventos adversos, resposta clínica da hidradenite supurativa (HiSCR), contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios, escore de gravidade e escore de Avaliação Global Médica da Hidradenite Supurativa (HS-PGA)

6.3.4 Qualidade de vida

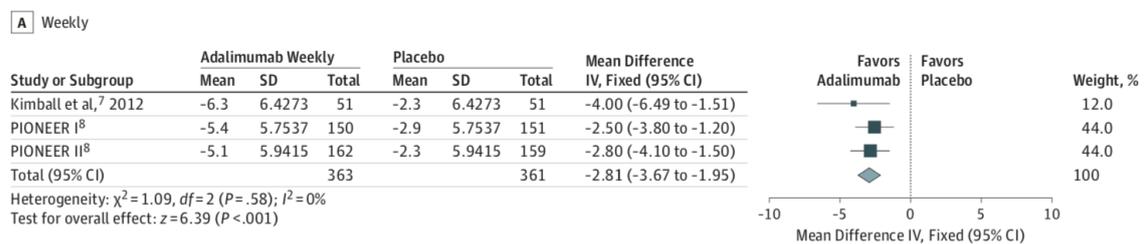
A qualidade de vida avaliada nos estudos, foi mensurada usando-se ferramenta validada DLQI (The Dermatology Life Quality Index). Essa ferramenta mede o efeito da doença de pele na qualidade de vida do paciente. Pontuação de 0 ou 1 indica nenhum efeito, 2 a 5 um



efeito pequeno, 6 a 10 um efeito moderado, 11 a 20 um efeito muito grande e 21 a 30 um efeito extremamente grande.

Na metanálise atualizada de Ingram et al., 2017 (12), adalimumabe semanal foi significativamente superior à placebo, com redução de 2,81 pontos em 12 a 16 semanas (Figura 3).

FIGURA 3: DIFERENÇA NO ESCORE DLQI DE ADALIMUMABE SEMANAL COMPARADO À PLACEBO



Limitações:

Apesar do resultado estatisticamente significativo, a diferença de média é menor àquela considerada clinicamente importante (no mínimo 4 pontos) (21).

6.3.5 Dor

Na metanálise de Ingram et al., 2015 (2), o desfecho de dor foi avaliado pelo único estudo incluído de Kimball et al., 2012 (13) como proporção de pacientes que apresentaram melhora de dorⁱ. O risco calculado foi de 1,77 (IC95% 1,02-3,07), favorável ao grupo ADA.

No ECR PIONEER I, a proporção de pacientes que apresentaram melhora de dor foi de 27,9% x 24,8%, para grupos ADA e P, respectivamente, sem diferença estatística. No estudo PIONEER II a diferença foi de 45, 7% x 20,7 % para grupos ADA e P, respectivamente ($p<0,001$).

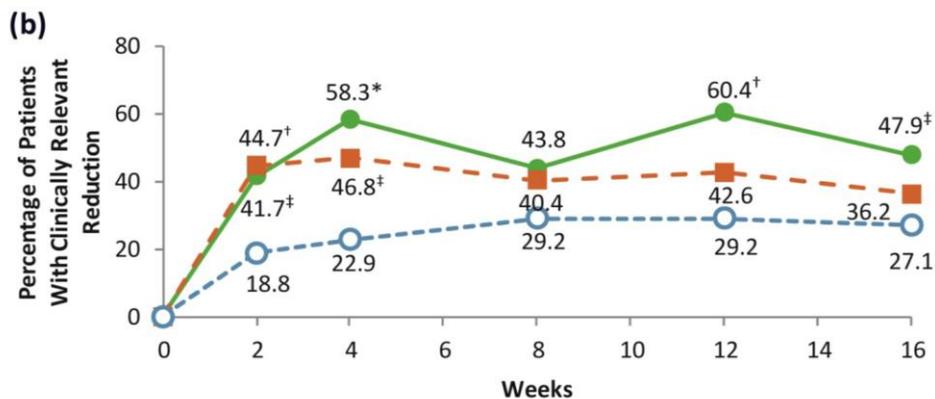
A análise post hoc de Scheinfeld et al., 2016 (16), avaliou a relação entre dor (medida pela EVA) e sintomas depressivos (avaliada pelo Questionário de Saúde do Paciente PHQ-9; pontuação ≥ 10 indicativa de depressão) e os efeitos do adalimumabe no ECR fase II de Kimball et al., 2012 (13).

ⁱ Definida como redução de pelo menos 30% da linha de base e redução absoluta de 10 mm na Escala Visual Analógica de Dor (EVA).



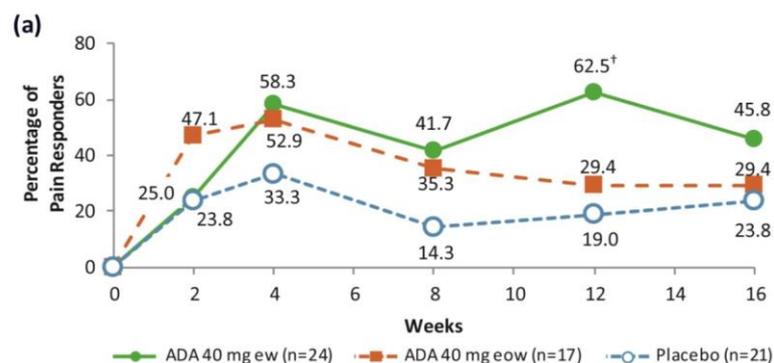
No início do estudo, os escores de dor foram significativamente maiores nos pacientes com escores de PHQ-9 ≥ 10 ($63,9 \pm 23,3$) versus <10 ($47,4 \pm 26,7$). Na semana 16, foi observada redução da dor clinicamente relevante para os pacientes tratados com adalimumabe semanal que tinham pontuação basal de PHQ-9 ≥ 10 . Os pacientes que apresentavam score de dor elevado no início do estudo (\geq escore médio da EVA), tiveram redução significativa dos sintomas depressivos em comparação ao placebo (escores do PHQ-9, $-34,03\%$ vs $+2,26\%$; $P < 0,01$) (Figuras 4, 5 e 6).

FIGURA 4: PORCENTAGEM DE PACIENTES COM MELHORA NO ESCORE DE DOR EVA CLINICAMENTE RELEVANTE.



Fonte: Figura extraída do estudo de Scheinfeld et al., 2016 (16). Linha verde: adalimumabe semanal; linha azul: placebo.

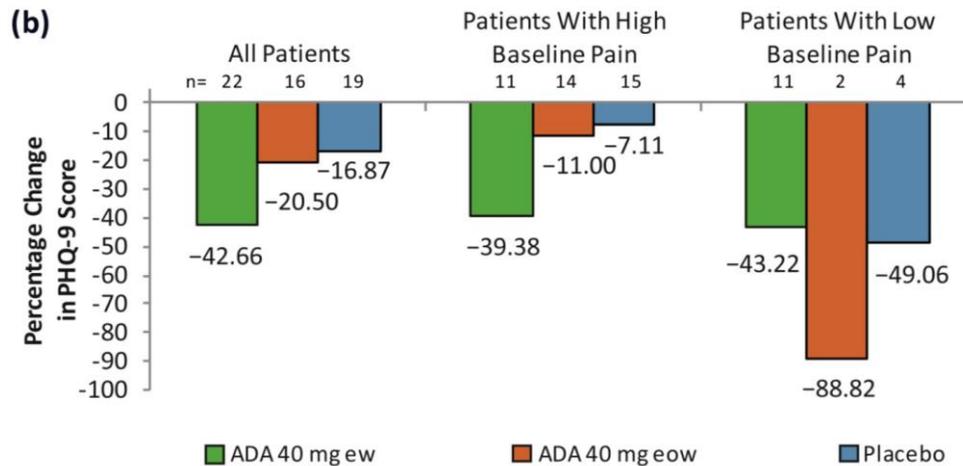
FIGURA 5: PERCENTUAL DE RESPONDedores À DOR (COM UMA REDUÇÃO CLINICAMENTE RELEVANTE) EM PACIENTES COM ESCORES BASAIS DE PHQ-9 ≥ 10



Fonte: Figura extraída do estudo de Scheinfeld et al., 2016 (16). Linha verde: adalimumabe semanal; linha azul: placebo.



FIGURA 6: VARIAÇÃO PERCENTUAL MÉDIA DA LINHA DE BASE ATÉ A SEMANA 16 NAS PONTUAÇÕES DO PHQ-9 EM PACIENTES COM ESCORES BASAIS DE PHQ-9 ≥ 10 DE ACORDO COM A CATEGORIA DE DOR BASAL.

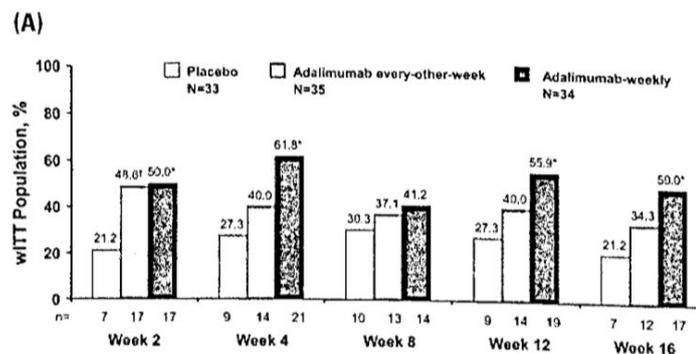


Fonte: Figura extraída do estudo de Scheinfeld et al., 2016 (16). Verde: adalimumabe semanal; Azul: placebo.

As melhorias no escore de dor e depressão no grupo adalimumabe 40 mg, aplicada semanalmente corroboram com os resultados primários encontrados (como redução das lesões do HS e dos escores de DLQI) em comparação com o placebo.

Os autores Gottlieb et al., 2016 (15), realizaram análise post hoc em pacientes mulheres com HS moderada a grave provenientes do estudo de Kimball et al., 2012 (13). Os resultados demonstraram que 50% das mulheres alcançaram redução de 30% na EVA de dor, comparado com placebo, que foi de 21,2% (Figura 7).

FIGURA 7: MULHERES QUE ALCANÇARAM PELO MENOS 30% DE REDUÇÃO DA EVA DE DOR.



†Statistically significant difference, adalimumab-weekly vs. placebo: $P=0.016$ at week 2; $P=0.005$ at week 4; $P=0.021$ at week 12; $P=0.016$ at week 16. *Statistically significant difference, adalimumab every-other-week vs. placebo: $P=0.018$ at week 2.



Limitações:

A utilização de escores numéricos de dor não estão bem estabelecidos para avaliar dor de pele relacionada com HS. Apesar disso, os escores na região média das escalas de dor em outras doenças geralmente correspondem a dor moderada. A análise post hoc do ECR fase II apresentam importante melhora de dor para os pacientes do grupo ADA, entretanto, no estudo PIONEER I (ECR fase III) não foi observada diferença entre os grupos placebo e ADA. Isso pode ser parcialmente explicado para a maior carga de doença no início do estudo para pacientes em PIONEER I, o que pode ter acarretado menor responsividade ao tratamento.

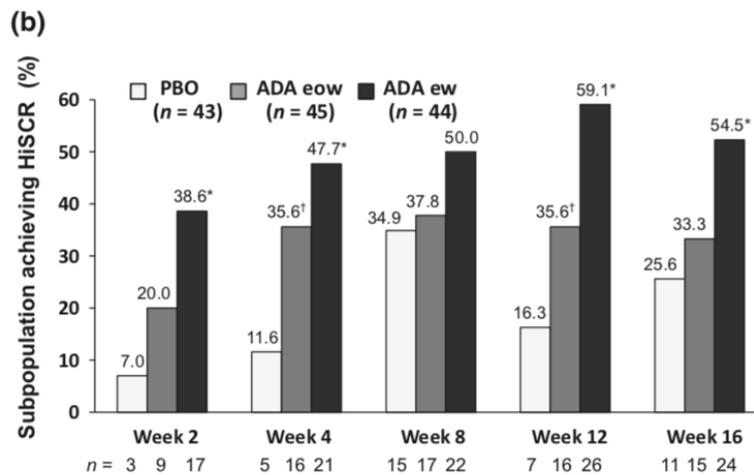
6.3.6 Resposta clínica da Hidradenite Supurativa (HiSCR)

O desfecho HiSCR é definida pela redução de pelo menos 50%, em relação ao *baseline*, na contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios, sem o aumento da contagem de abscessos ou fístulas drenantes. Esse desfecho foi desenvolvido por Kimball et al., 2016 (14) em análise post hoc com o objetivo de simplificar o processo de pontuação e aumentar a sensibilidade de detectar lesões específicas da HS durante a avaliação clínica.

Na análise *post hoc* de Kimball et al., 2016 (14), os autores selecionaram uma subpopulação de participantes do estudo clínico fase II (13), que apresentavam no início do estudo, contagem de abscessos e nódulos inflamatórios ≥ 3 ou contagem de 20 ou menos fístulas drenantes. Nessa análise, foram incluídos 85,7% dos pacientes do estudo original que atenderam os critérios estabelecidos. A proporção de subpopulação que atinge a resposta do HiSCR para o grupo ADA semanal foi superior comparado à placebo ($P < 0,001$ nas semanas 2, 4 e 12; * $P = 0,007$ na semana 16) (Figura 8).



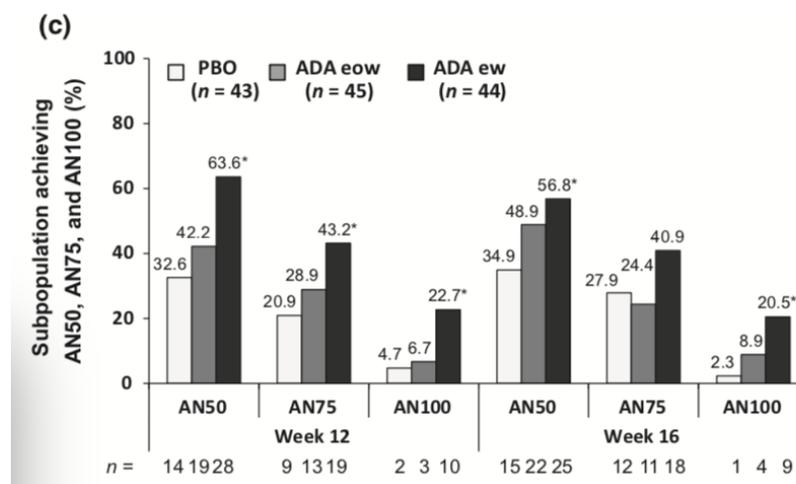
FIGURA 8: PROPORÇÃO DE PACIENTES QUE ATINGIRAM RESPOSTA CLÍNICA (HISCR)



Fonte: Figura extraída do estudo de Kimball et al., 2016 (14). Preto: adalimumabe semanal; branco: placebo.

A proporção de pacientes que apresentaram melhoria na contagem de nódulos e abscessos inflamatórios em 50%, 70% e 100% também favorecem o uso de adalimumabe semanal (AN50, $P = 0.005$ na semana 12 e $P = 0.050$ na semana 16; AN75, $P = 0.033$ na semana 12; AN100, $P = 0.018$ na semana 12 e $P = 0.010$ na semana 16 (Figura 9)

FIGURA 9: PROPORÇÃO DE PACIENTES QUE APRESENTARAM MELHORIA NA CONTAGEM DE NÓDULOS E ABCESSOS INFLAMATÓRIOS EM 50%, 70% E 100%



Fonte: Figura extraída do estudo de Kimball et al., 2016 (14). Preto: adalimumabe semanal; branco: placebo.



Apesar dos resultados promissores, a resposta clínica da HS foi significativa apenas para os pacientes em estágio de Hurley II (Tabela 2).

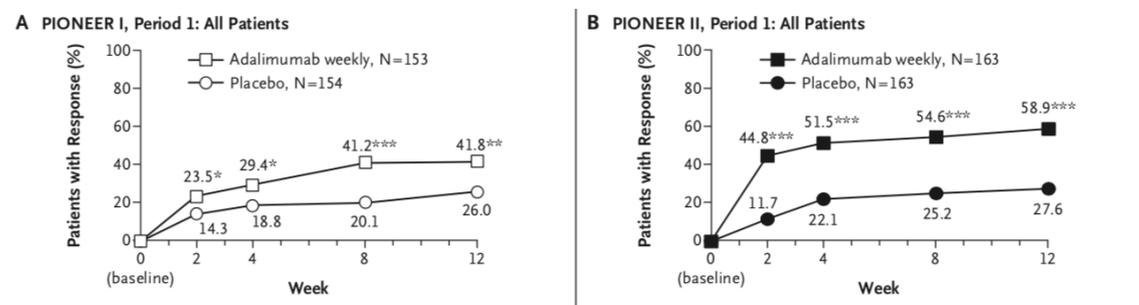
TABELA 2: PROPORÇÃO DE PACIENTES QUE ALCANÇARAM RESPOSTA CLÍNICA DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO INICIAL

Hurley stage	PBO n = 43 n/N (%)	ADA eow n = 45 n/N (%)	ADA ew n = 44 n/N (%)	P-value ew vs. PBO
Response by HiSCR				
I	3/6 (50.0)	3/7 (42.9)	4/8 (50.0)	>0.999
II	7/24 (29.2)	8/25 (32.0)	18/25 (72.0)	0.004*
III	1/13 (7.7)	4/13 (30.8)	2/11 (18.2)	0.576

Fonte: Tabela extraída do estudo de Kimball et al., 2016 (14).

Nos ECR fase III, em ambos os estudos PIONEER I e PIONEER II, o grupo adalimumabe obteve resposta clínica significativamente superior ao grupo placebo ao final da semana 12 (PIONEER I: 41,8% vs. 26,0%, P = 0,003; PIONEER II: 58,9% vs. 27,6%, P <0,001). (Figura 10).

FIGURA 10: RESPOSTA CLÍNICA DE HS NA SEMANA 12 (PERÍODO 1)

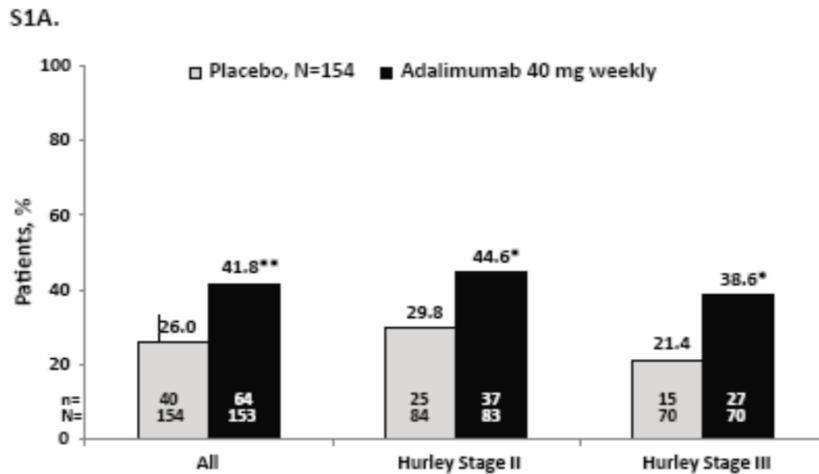


Fonte: Figura extraída do estudo de Kimball et al., 2016 (17).

Os autores também avaliaram a resposta clínica por estadiamento de Hurley e uso de antibióticos no início do estudo e adalimumabe foi superior à placebo em ambos os casos (Figuras 11 e 12).

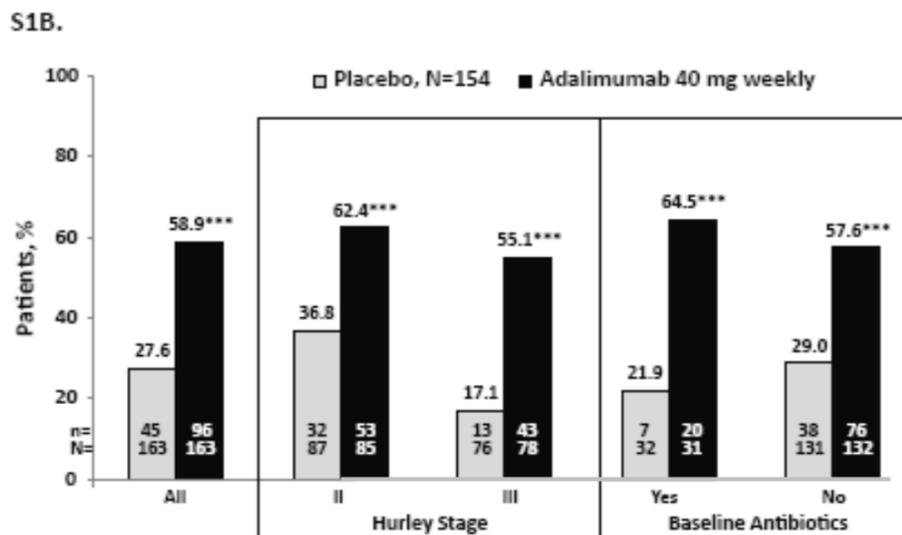


FIGURA 11: RESPOSTA CLÍNICA DE HS POR ESTÁGIO DE HURLEY NA SEMANA 12 (PIONEER I)



Fonte: Figura extraída do estudo de Kimball et al., 2016 (17).

FIGURA 12: RESPOSTA CLÍNICA DE HS POR ESTÁGIO DE HURLEY E USO DE ANTIBIÓTICOS NA SEMANA 12 (PIONEER II).



Fonte: Figura extraída do estudo de Kimball et al., 2016 (17).

No entanto, entre os pacientes com resposta clínica na semana 12, as taxas de resposta em todos os grupos de tratamento diminuíram com o tempo. Durante o período 2, não houve diferenças significativas nas taxas de resposta clínica em qualquer estudo, independentemente dos pacientes terem uma resposta na semana 12. Para os pacientes que receberam placebo no período 1, 41,4% daqueles realocados para o grupo adalimumabe



semanalmente no período 2 (PIONEER I) e 15,9% daqueles designados para placebo no período 2 (PIONEER II) tiveram resposta clínica em semana 36 (Figura 13, G e H).

Por fim, Giamarellos Bourboulis et al., 2017, realizou análise post hoc dos estudos PIONEER I e II para avaliar resposta clínica livre de infecção em pacientes com HS, tendo encontrado resultados consistentes com o resultado principal, favorável ao adalimumabe (18).

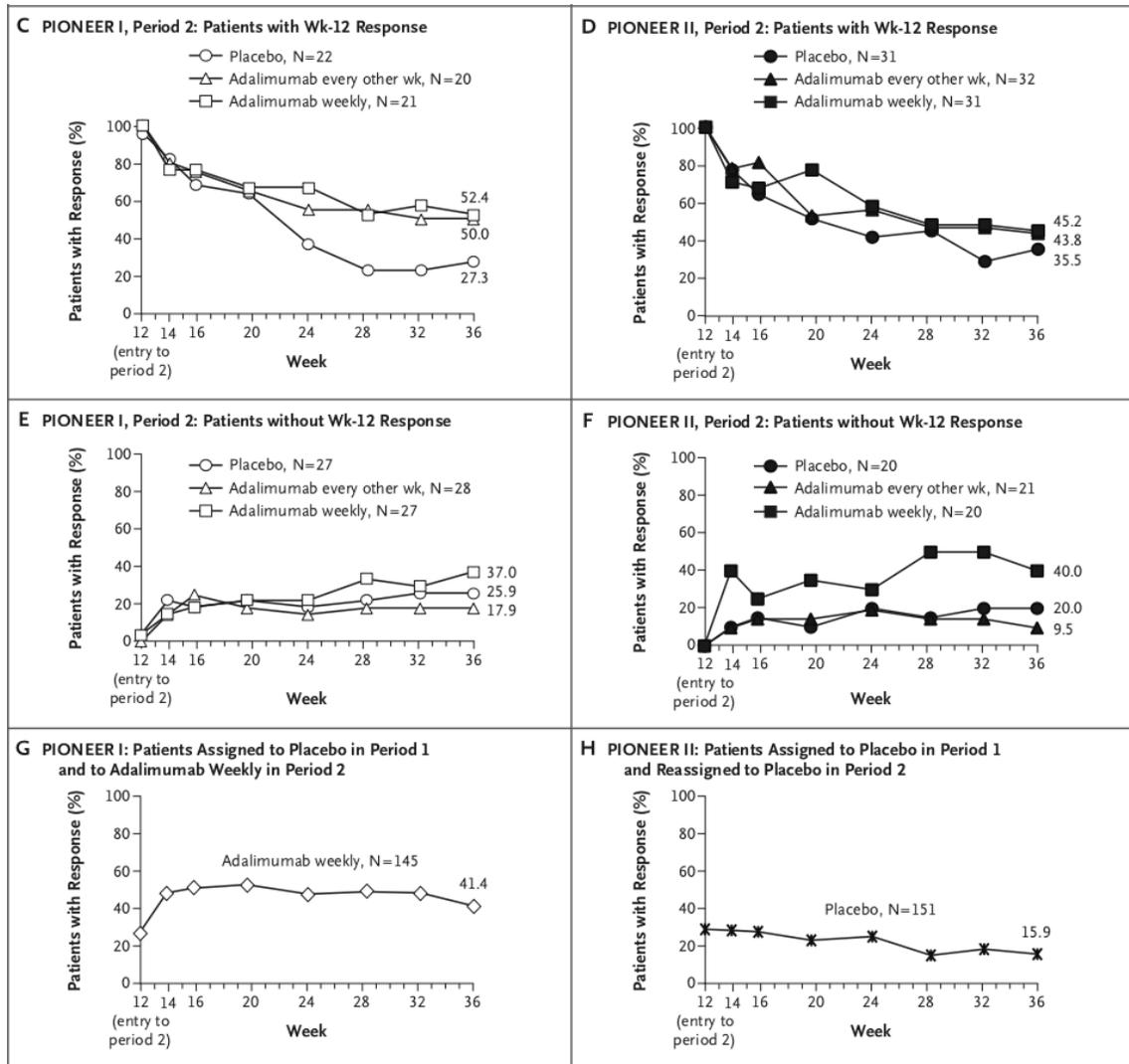
Limitações:

Houve diferença significativa de melhoria clínica da HS, favorável ao grupo adalimumabe semanal no período de 12 e 16 semanas, sendo uma medida sensível de mudança na atividade da doença, resultando em uma representação mais precisa da resposta do paciente e avaliação do tratamento. Entretanto, o HiSCR não leva em consideração o tamanho ou a gravidade de lesões individuais e não relaciona bem com o nível de dor ou a qualidade de vida do paciente. Ademais, foi observada que pacientes com HS moderada (Estágio de Hurley II) apresentaram resposta numericamente superior aos pacientes com HS grau III. Isso pode ser explicado pela variação das manifestações clínicas e cronicidade da doença. Entretanto, ainda há incertezas quanto ao benefício adalimumabe nos pacientes mais graves.

Por fim, apesar da taxa de resposta clínica ser maior no grupo adalimumabe, observou-se importante decréscimo no período 2 do estudo. Ou seja, não houve diferenças significativas entre aqueles que continuaram a receber tratamento ativo e aqueles que receberam placebo no período 2. O declínio nas taxas de resposta durante o período 2 para pacientes com resposta na semana 12 é parcialmente atribuível à descontinuação do tratamento especificada no protocolo no período 2 para os pacientes que perderam os 50% da melhora no período 1.



FIGURA 13: RESPOSTA CLÍNICA NO PERÍODO 2, SEMANA 12 A 36 DOS ESTUDOS PIONEER I E II.



Fonte: Figura extraída do estudo de Kimball et al., 2016 (17).

6.3.7 Contagem de abscessos e nódulos inflamatórios

A contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios de 0, 1 ou 2 entre pacientes estágio II de Hurley foi avaliada nos estudos PIONEER I e II e as diferenças, favoráveis ao adalimumabe semanal, foram observados somente no estudo PIONEER II, com 51,8% vs 38,4 % dos pacientes nos grupos ADA e P, respectivamente.



Limitações:

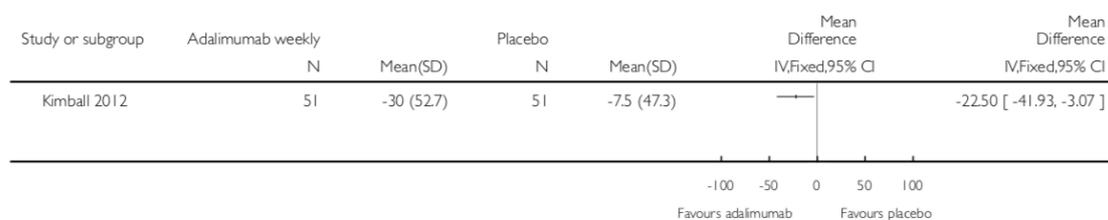
Trata-se de um desfecho com importante capacidade de avaliar resposta ao tratamento e reflete bem o real objetivo de qualquer tratamento: Reduzir o número de lesões da HS à zero ou ao mínimo possível. Entretanto, em pacientes com manifestação clínica moderada ou grave, com elevada contagem de lesões, esse desfecho não é tão sensível. Como pode ser observado nos resultados, somente no estudo PIONEER II, foi observada diferença. Ou seja, em pacientes com menor carga da doença.

6.3.8 Escore de gravidade da HS

Nos estudos PIONEER I e II, o escore de gravidade da HS foi mensurada utilizando-se a ferramenta de Sartorius modificada. Na semana 12, os resultados foram favoráveis ao adalimumabe somente no estudo PIONEER II, com diferença de 19,4 pontos entre os grupos ADA e P.

No estudo fase II, conforme demonstrado pela metanálise de Ingram et al., 2015, os resultados também foram favoráveis ao adalimumabe semanal (Figura 14)

FIGURA 14: ADALIMUMABE VS PLACEBO - MUDANÇA NO SCORE DE SARTORIUS MODIFICADO



Fonte: Figura extraída do estudo de Ingram et al., 2015 (2)

6.3.9 Avaliação médica global da HS - Physician Global Assessment (PGA)

No desfecho 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 em uma escala de 6 pontos. Na metanálise de Ingram et al, 2015, foi considerado responsivos, os pacientes que apresentaram pelo menos 2 pontos de melhora em relação ao *baseline*. Conforme demonstrado na Figura 15, o grupo adalimumabe apresentou melhor taxa de resposta, comparado à placebo.



Limitações:

Apesar de significativo para adalimumabe, o benefício foi observado em um percentual muito pequeno de pacientes (18% e 4% para os grupos ADA e P, respectivamente).

FIGURA 15: FIGURA 14: ADALIMUMABE VS PLACEBO – AVALIAÇÃO MÉDICA GLOBAL



Fonte: Figura extraída do estudo de Ingram et al., 2015 (2)

6.3.10 Segurança e eventos adversos

A proporção de pacientes que apresentaram algum evento adverso, evento adverso grave ou evento infeccioso ou que descontinuaram o estudo devido a presença de evento adverso foram geralmente semelhantes entre os grupos de tratamento em cada período. Taxas de eventos adversos excluíram taxas de agravamento da doença subjacente. A maioria dos eventos foram leves ou moderados.

Foram relatados dez eventos adversos relacionados à psoríase entre os pacientes que receberam adalimumabe no período 2 e nenhum foi relatado no período 1. Durante o período 1, as taxas de eventos adversos graves foram de 1,3% no grupo adalimumabe e no grupo placebo, respectivamente no estudo PIONEER I e 1,8% e 3,7% nos dois grupos, respectivamente no estudo PIONEER II (Tabela 3).

TABELA 3: EVENTOS ADVERSOS NOS ESTUDOS PIONEER I E II

	PIONEER I		PIONEER II	
	Placebo	Adalimumabe	Placebo	Adalimumabe
Número de pacientes	152	153	163	163
Período 1				
Qualquer evento adverso	58,6%	50,3%	63,2%	57,1%
Eventos adversos graves	1,3%	1,3%	3,7%	1,8%
Eventos adversos que levaram à descontinuação do estudo	1,3%	0	3,7%	2,5%
Infeção	28,3%	24,8%	32,5%	25,2%
Infeção grave	0	1%	2%	1%



Câncer	1%	0	0	0
Período 2				
Qualquer evento adverso	57,1%	62,1%	45%	56,9%
Eventos adversos graves	0	2,1%	2%	2%
Eventos adversos que levaram à descontinuação do estudo	2%	3,4%	0%	2%
Infecção	32,7%	28,7%	23,2%	35,3%
Infecção grave	0	1%	0	1%
Psoríase	1%	3,4%	0	3,9%

Foi observado um caso de câncer de pele não-melanoma em um paciente tratado com adalimumabe no estudo PIONEER II. A observação de novas erupções psoriasiformes e psoríase em 10 pacientes tratados com adalimumabe é consistente com relatos de tratamento anti-TNF- α em pacientes com artrite reumatoide ou doença de Crohn e sugere mecanismos imunológicos compartilhados nessas doenças. São necessários novos estudos para avaliar os riscos a longo prazo do tratamento com adalimumabe em pacientes com hidradenite supurativa.

No ECR fase II de Kimball et al., 2012, a proporção de eventos adversos até a semana 16 entre os grupos adalimumabe e placebo também foram semelhantes.



6.4 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade utilizando-se o modelo de Markov, na perspectiva do SUS. O objetivo foi avaliar os possíveis custos e benefícios em saúde do posicionamento do produto no algoritmo de tratamento de pacientes 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. Um resumo crítico, avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde encontra-se no quadro 7 abaixo.

QUADRO 5: CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Adalimumabe X tratamento de suporte (representado pelo grupo placebo – acompanhamento e tratamento sintomático)	Adequado. Consistente com as atuais diretrizes brasileiras.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes com HS moderada a grave, cuja terapia antibiótica foi inadequada, incluindo o tratamento de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abscessos e fístulas.	Adequado. Consistente com a proposta apresentada e atualizada.
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade de vida ganhos (QALY)	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
5. Horizonte temporal	Toda a vida (<i>lifetime</i>) e ciclos de 4 semanas	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
6. Taxa de desconto	5% para custos e efetividade	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
8. Medidas da efetividade	Resposta clínica, descontinuação do tratamento, evento adverso e progressão da doença.	Adequado. Dados obtidos dos estudos PIONEER I e II.
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Utilidades provenientes do estudo PIONEER II.	Adequado. Dados obtidos do estudo PIONEER II. Entretanto, há incertezas



PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
		quanto à real valoração da qualidade de vida em logo prazo e em pacientes com maior carga de doença, representados pelos pacientes do estudo PIONEER I.
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos – aquisição de adalimumabe, acompanhamento ambulatorial e hospitalar, cirurgia de excisão de lesões e manejo de eventos adversos.	Adequado. De acordo com a perspectiva proposta.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado.
12. Método de modelagem	Modelo de Markov	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
13. Pressupostos do modelo	Os pacientes iniciam no modelo em tratamento com adalimumabe 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 considerados foram: alta resposta, resposta, resposta parcial, sem resposta e morte.	Adequado. Considerando que a condição HS é uma doença crônica e complexa que engloba diversos estados de saúde, além de não haver alternativa terapêutica no SUS.
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi conduzida análise de sensibilidade univariada e probabilística. Principais parâmetros: Probabilidades de transição, custos com medicamentos e procedimentos, duração dos ciclos, horizonte temporal e utilidades.	Adequado. A maioria dos parâmetros do modelo foi avaliada

Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou, no cenário base, uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de **R\$ 170.713 por QALY** (Quadro 6).



QUADRO 6: RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO ADALIMUMABE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

Tecnologia	Efetividade (QALY)	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCEI (R\$/QALY)
Adalimumabe	9,524	0,651	128.683,11	111.165,57	170.713,26
Tratamento suporte	8,873		17.517,54		

Fonte: Dossiê Abbvie, 2018. As eventuais diferenças de cálculo são provenientes de arredondamento.

No resultado da razão de custo-efetividade apresentado acima, foi considerado como cenário base, a taxa de descontinuação em 24 semanas (semanas 12 a 36 – período 2 do estudo PIONEER) de 10,3%, como premissa de taxa de descontinuação após 36 semanas de utilização do adalimumabe (extrapolação) nos pacientes respondedores e não respondedores.

No cenário alternativo, o demandante considerou que a taxa de descontinuação entre os respondedores ao tratamento após 36 semanas seria de 10,3% e, de 100% entre os não respondedores ao tratamento. O RCEI calculado nesse cenário foi de **R\$ 38.589, 02/QALY**.

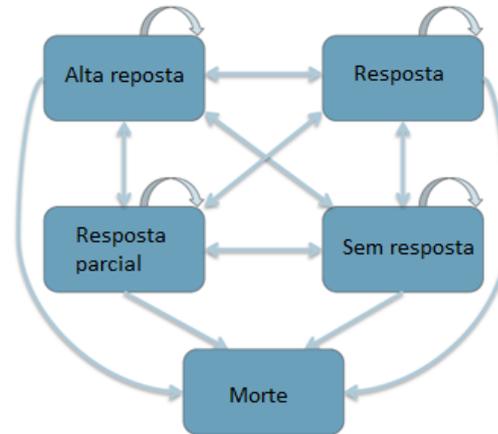
O demandante construiu o modelo de custo-efetividade principalmente sobre os resultados do estudo PIONEER I e PIONEER II e constituíram os estados de saúde baseados na resposta clínica do paciente (Figura 16).

A resposta clínica considerada nesse modelo foi a redução da contagem de abscessos e nódulos inflamatórios em 75% (alta resposta), 50% (resposta), entre 50% e 25% (resposta parcial) e sem resposta (contagem < 25%).

Importante ressaltar que no modelo, o demandante considera dois ciclos de tratamento: Indução (12 semanas) e manutenção.



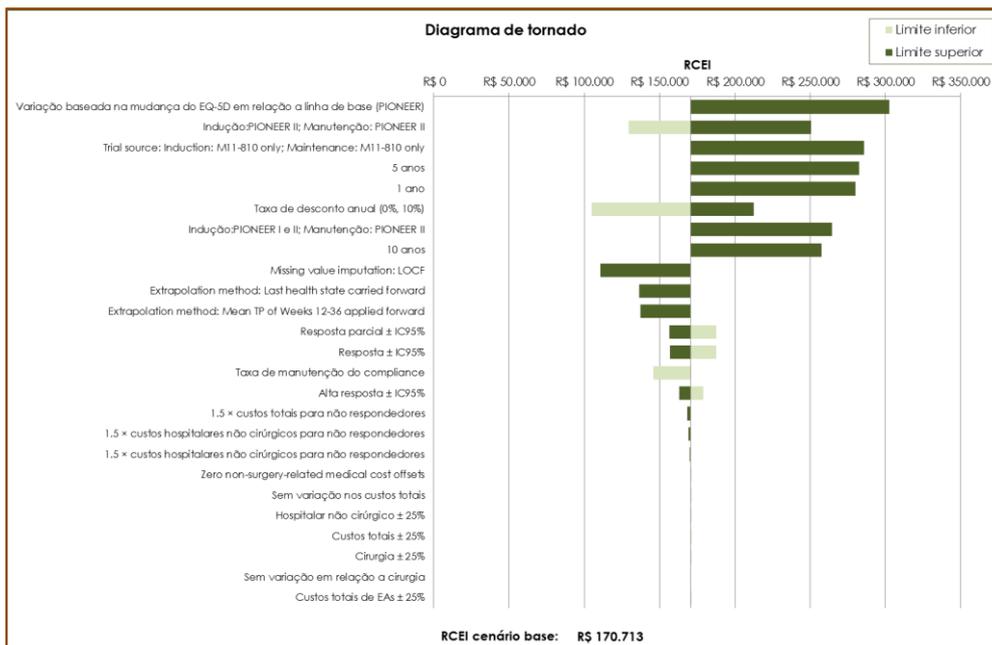
FIGURA 16: ESTRUTURA ESQUEMÁTICA DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE APRESENTADO PELO DEMANDANTE



Fonte: Dossiê Abbvie, 2018.

O demandante também realizou análise de sensibilidade determinística e probabilística, sendo os parâmetros relacionados aos resultados de efetividade, utilidade e horizonte temporal os que mais impactaram no RCEI (Figuras 17 e 18). Observa-se que a variação da qualidade de vida, seguido pelo horizonte de tempo são os parâmetros de maior impacto nos RCEI.

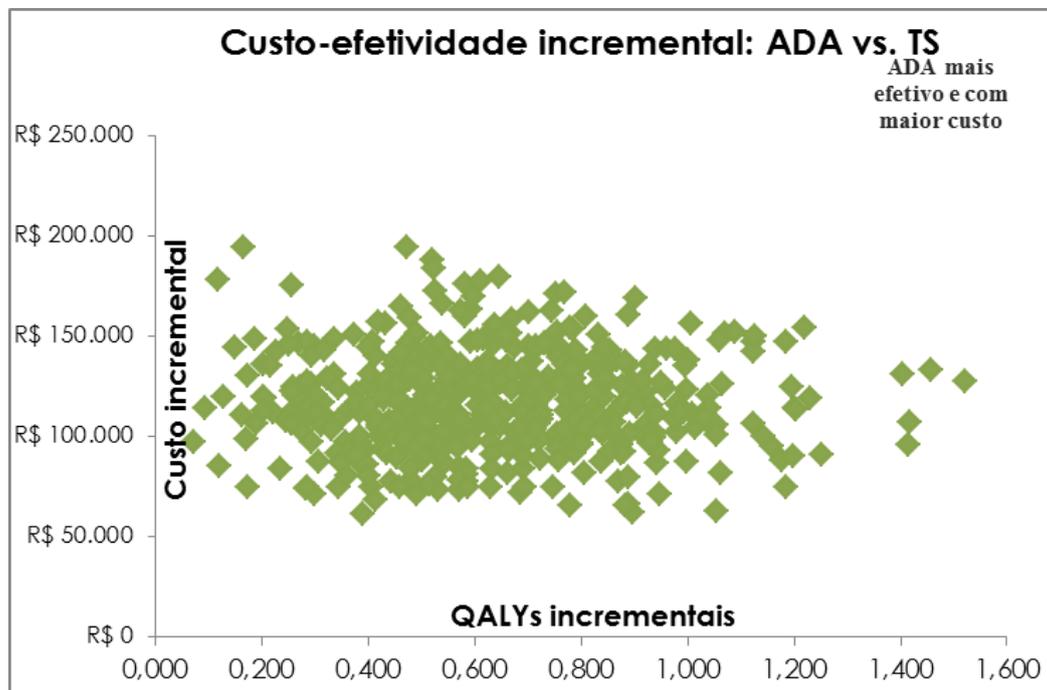
FIGURA 17: DIAGRAMA DE TORNADO CONSIDERANDO OS PARÂMETROS MAIS INFLUENTES DO MODELO



Fonte: Dossiê Abbvie, 2018.



FIGURA 18: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA_CUSTO-EFETIVIDADE POR QALY



Fonte: Dossiê Abbvie, 2018.

Limitações:

Conforme demonstrado nos resultados e nas análises de sensibilidade, a razão de custo-efetividade do uso do adalimumabe para tratar pacientes com HS varia de R\$ 38 mil a R\$ 170 mil reais, a depender do cenário considerado. De acordo com a bula e com as evidências demonstradas nas seções anteriores, a continuação do tratamento deve ser avaliada em situações de não resposta ou baixa resposta clínica. Portanto, é possível que a RCEI possa ser diferente que o caso base considerado, uma vez que apenas 64,1% e 58,3% dos pacientes realocados e mantidos no grupo ADA semanal, respectivamente, completaram o tratamento no período 2 (24 semanas) no estudo PIONEER I. No estudo PIONEER II, somente 55% dos pacientes do grupo ADA semanal completaram o período 2 do estudo.

Ademais, os dados de QALY foram obtidos apenas do estudo PIONEER II em que, sabidamente, eram pacientes com menor carga de doença.

6.5 Análise de Impacto Orçamentário

O demandante apresentou cálculo do impacto orçamentário, modelo determinístico, para a inclusão do adalimumabe 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.

Somente os custos com aquisição do adalimumabe foram considerados na estimativa do demandante e estão reproduzidos na Tabela 4. Considerou-se taxa de adoção (*marketshare*) crescente de 20% a 80% na perspectiva de 5 anos (2018 a 2022), sem taxas de desconto.

TABELA 4: CUSTOS DO TRATAMENTO ANUAL

	Indução	Manutenção
Adalimumabe	R\$ 27.464,94	R\$ 26.447,72
Frascos por paciente-ano	54	52

Para a estimativa da população-alvo, o número de pacientes elegíveis foi calculado a partir da projeção da população do Brasil pelo IBGE. Segundo projeção apresentada pelo demandante, a população adulta em 2018 é de aproximadamente 153 milhões de habitantes, atingindo aproximadamente 162 milhões em 2022. Nessa população elegível, o demandante aplicou uma prevalência de 1% de HS (Cenário base) ou 0,41% (cenário alternativo - de acordo com estudo brasileiro publicado). Do resultado, foi aplicado o percentual de 32% de prevalência de HS estágio Hurley II e III, taxa de diagnóstico de 5% e 10% de potencial máximo de pacientes em uso de biológico (baseada na relação de utilização de imunobiológicos para pacientes com Artrite Reumatoide do DATASUS).

A partir das premissas adotadas pelo demandante, o impacto orçamentário incremental com a incorporação do adalimumabe seria de aproximadamente 188 milhões de reais em 5 anos. Os valores anuais dos cenários base e alternativos estão reproduzidos na tabela 5 abaixo. O demandante não realizou análise de sensibilidade.

TABELA 5: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA INCORPORAÇÃO DO ADALIMUMABE

	Impacto orçamentário (R\$)					
	2018	2019	2020	2021	2022	5 anos
CENÁRIO BASE						
População elegível	2.455	2.490	2.524	2.558	2.590	
Marketshare	20%	40%	60%	80%	80%	
Pacientes em tratamento	491	996	1.515	2.046	2.072	
Impacto orçamentário	R\$ 12.984.741	R\$ 26.343.375	R\$ 40.059.284	R\$ 54.115.033	R\$ 54.793.802	R\$ 188.296.235
CENÁRIO ALTERNATIVO						
População elegível	1.006	1.021	1.035	1.049	1.062	
Marketshare	20%	40%	60%	80%	80%	
Pacientes em tratamento	201	408	621	839	849	
Impacto orçamentário	R\$ 5.323.744	R\$ 10.800.784	R\$ 16.424.307	R\$ 22.187.163	R\$ 22.465.459	R\$ 77.201.456



Fonte: Adaptado de Dossiê da Abbvie, 2018.

Limitações

O cálculo do impacto orçamentário apresentado pelo demandante levou em consideração apenas os custos com o tratamento do adalimumabe na fase de manutenção, o que implica em não incluir nos custos mais duas seringas por paciente. As premissas de taxa de diagnóstico (5%) e potencial máximo de pacientes em uso de biológico (10%), podem ter subestimado a real demanda.

Ademais, o cálculo do potencial máximo de pacientes em uso de biológicos calculado pelo demandante, baseando-se nos dados do DATASUS de pacientes com artrite reumatoide pode ser arbitrário, uma vez que para essa condição, existem inúmeras alternativas terapêuticas no SUS (sintéticos e biológicos) ao passo que para HS, não há ainda, protocolo clínico e/ou tratamentos recomendados para essa condição. Portanto, há a possibilidade de que mais pacientes com HS façam uso do adalimumabe e que não foram considerados nos cenários propostos.

6.6 Avaliação por outras agências de ATS

A agência britânica NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*) recomendou a incorporação do adalimumabe para o tratamento da HS moderada a grave em pacientes adultos, respeitando as seguintes condições: (a) pacientes que não responderam à terapia sistêmica convencional e; (b) avaliar a resposta ao adalimumabe após 12 semanas de tratamento e continuar apenas se houver evidência clara de resposta, definida como redução de 25% ou mais na contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios e ausência de abscessos e fístulas drenantes (22).

A agência canadense CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recomenda adalimumabe no tratamento de pacientes adultos com hidradenite supurativa moderada a grave ativa que tenha pelo menos 3 ou mais abscessos e/ou nódulos inflamatórios, com presença de lesões em pelo menos duas áreas anatômicas distintas, uma das quais devem ser estágio Hurley II ou III e com resposta inadequada a antibióticos orais (pelo menos 90 dias de tratamento). As condições para fornecimento são que o adalimumabe deve ser prescrito por profissional com experiência em HS, que o tratamento com adalimumabe deve ser descontinuado se não houver melhora após 12 semanas de tratamento e; redução substancial no preço (23).



As demais agências PBAC/Austrália (*The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), SMC/escócia (*Scottish Medicines Consortium*) e INFARMED/Portugal, também recomendaram a incorporação do adalimumabe para tratamento da hidradenite supurativa (24,25).

6.7 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da hidradenite supurativa. Utilizaram-se os termos “*hidradenitis suppurativa*”; “*acne inversa*”, “*axillaries hidradenitis*”; “*suppurative hidradenitis*”; “*verneuil's disease*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com a tecnologia avaliada no relatório. Assim, as pesquisas apontaram não haver medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico para o tratamento da hidradenite supurativa moderada a grave.

6.8 Implementação

Caso o adalimumabe para HS seja incorporado ao SUS, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com HS terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

6.9 Considerações gerais

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança do adalimumabe para HS é baseada em ensaios clínicos randomizados controlado por placebo. Adalimumabe foi estatisticamente superior a placebo para os desfechos de resposta clínica, contagem de nódulos e abscessos, dor e qualidade de vida. Entretanto, conforme já discutido anteriormente, os resultados de qualidade de vida alcançados não são clinicamente relevantes. Ainda, para os desfechos de maior importância, como qualidade de vida e dor, somente no ECR PIONEER II foi observada diferença. Isso implica dizer que para os pacientes com elevada carga de doença (obesidade, pior qualidade de vida, contagem elevada de lesões), os resultados com



adalimumabe são pouco sensíveis. Ainda assim, para os outros desfechos, adalimumabe apresentou importante resposta clínica (para qualquer população com estagio Hurley II ou III), com redução substancial de lesões.

Avaliação econômica apresentada pelo demandante, comparando adalimumabe com tratamento de suporte ofertado pelo SUS indicam RCEI de R\$ 38.589, 02/QALY a 170.713 por QALY ganho. Tais valores refletem a variação da descontinuação do tratamento dos pacientes, uma vez que pacientes com resposta insatisfatória ou não respondedores ao tratamento, devem interromper o tratamento. Ademais, conforme discutido nas seções anteriores, até 60% dos pacientes atingem resposta clínica satisfatória ao final de 12 semanas (HiSCR), e a manutenção da resposta tende a estabilizar ou cair ao longo do tratamento (após 12 semanas).

O impacto orçamentário incremental calculado foi de aproximadamente 188 milhões de reais em 5 anos. Entretanto, as estimativas de população e parâmetros econômicos incluídos nos modelos estão permeadas de um elevado nível de incertezas.

Por fim, vale ressaltar que ainda não está completamente estabelecida a duração de tratamento com adalimumabe, uma vez que há dados disponíveis de apenas 36 semanas de acompanhamento. Portanto, faz-se necessária a monitorização constante da resposta clínica do paciente.

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, os membros da CONITEC presentes em sua 68ª reunião ordinária, no dia 05 de julho de 2018, indicaram que o tema seja submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do adalimumabe para tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada. Considerou-se que as evidências apresentadas demonstraram benefício do adalimumabe em uma parcela considerável dos pacientes com HS moderada a grave, entretanto, há incertezas em relação à eficácia em longo prazo. Por isso, a recomendação está condicionada à elaboração de protocolo de uso, com critérios de inclusão definidos e orientações de monitorização da resposta clínica do paciente em uso de adalimumabe.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



8. REFERÊNCIAS

1. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record No. 115217, Hidradenitis suppurativa; [updated 2018 Feb 20, Brasília, 02/05/2018]; [about 15 screens]. Available from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&A>.
2. 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.
3. Miller IM, McAndrew RJ, Hamzavi I. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):7–16.
4. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2009;23(9):985–98.
5. Danby FW, Margesson LJ. Hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2010;28(4):779–93.
6. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol*. 2009;161(4):831–9.
7. 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 Dermatology Venereol*. 2015;29(4):619–44.
8. Ianhez M, Schmitt J V., Miot HA. Prevalence of hidradenitis suppurativa in Brazil: a population survey. *Int J Dermatol*. 2018;57(5):618–20.
9. Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa. *New Engl J Med new engl journal of Med*. 2012;366:158–64.
10. MICROMEDEX. Riociguat [Internet]. Truven Health Analytics. 2018 [cited 2018 Jan 23]. Available from: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/06B4BD/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/63A20E/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.Intermedi
11. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos



- Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia.-4. ed., revisada e atualizada-
Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 80 p.
12. Ingram JR. Interventions for hidradenitis suppurativa updated summary of an original cochrane review. *JAMA Dermatology*. 2017;153(5):458–9.
 13. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM. *Annals of Internal Medicine* Adalimumab for the Treatment of Moderate to Severe. 2012;(22).
 14. 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*. 2016;30(6):989–94.
 15. 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 Dermatol* [Internet]. 2016;15(10):1192–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741335>
 16. Scheinfeld, N., Sundaram, M., Teixeira, H., Gu, Y., & Okun, M. (2016). 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.
 17. 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* [Internet]. 2016;375(5):422–34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504370>
 18. 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. 2017;
 19. Carvalho APV, Silva V GA. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagnóstico Trat* [Internet]. 2013;18(1):38–44. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670595#>



20. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:1–9.
21. Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the dermatology life quality index (DLQI): Further data. *Dermatology*. 2015;230(1):27–33.
22. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa ativa. *Technol Apprais Guid T392*. 2016;(June 2016):1–43.
23. CADTH. Common Drug Review. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation Adalimumab New Indication: Hidradenitis Suppurativa. Not Final Recomm — May [Internet]. 2016;19:1–6. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0455_complete_Humira-HS_May-24-16_e.pdf
24. Infarmed. Relatório de Avaliação do Pedido de Comparticipação de Medicamento para Uso Humano. 2014;1–4. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Azilect_rasagilina_INDEFERIDO.pdf/88b7e030-e827-44e0-a506-83ba564f1b2a
25. Drug A, Consortium SM. adalimumab 40mg/0.8mL solution for injection (Humira[®]) SMC No. (1143/16) AbbVie Ltd 08. 2016;(May):1–11.



ANEXO I – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE

QUADRO 7: BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELO DEMANDANTE

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 pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.)))

Resultado: 2 títulos

LILACS

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

("Hidradenitis Suppurativa" OR "Hidradenitis Supurativa" OR "Hidradenite Supurativa") 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-Beneficio" 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*.



ANEXO II – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA REVISÃO SISTEMÁTICA INCLUÍDA

Interventions for hidradenitis suppurativa (Review) is a Moderate quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review? RCT	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results? RCT	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes



13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	No
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes