

## ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

RESUMO EXECUTIVO		
<b>Ciclo</b>	2019/2020	
<b>Nº UAT</b>	212	
<b>Fonte</b>	FormRol/CONITEC	
<b>Tecnologia em Saúde</b>	Adalimumabe	
<b>Indicação de uso</b>	Hidradenite supurativa ativa moderada a grave	
<b>Tipo de Tecnologia em Saúde</b>	Medicamento	
<b>Tipo de PAR*</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
<b>PAR vinculadas</b>		
<b>Nº de protocolo</b>	<b>Unidade</b>	<b>Proponente</b>
43637.140eWX21fiffE	9746110	ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

DUT – Diretriz de Utilização

### CONTEXTO

Trata-se de proposta de atualização que tem como objeto a incorporação do medicamento imunobiológico Adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave.

Adicionalmente, conforme art. 21 da RN nº 439/2018 as tecnologias avaliadas e recomendadas positivamente pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC serão avaliadas pelo órgão técnico competente da ANS e poderão compor a Nota Técnica de Consolidação das Propostas de Atualização do Rol – NTCP. O Relatório CONITEC nº 395, de outubro de 2018, recomendou a incorporação do Adalimumabe para tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada, no âmbito do SUS.

Conforme o Relatório CONITEC nº 395/2018, 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. HS é uma doença multifatorial que incluem fatores como predisposição genética, influência hormonal na expressão gênica e resposta imune exagerada. 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.

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PCDT da Hidradenite Supurativa, a HS se manifesta geralmente após a puberdade, durante a segunda ou terceira década de vida dos pacientes.

Apresenta-se com maior frequência em mulheres (3:1), acometendo principalmente as regiões axilar, da virilha, mamária e infra-mamária, com atenuação da atividade da doença com o início da menopausa. Nos homens afeta com maior frequência as regiões glútea, perianal, nuca e retroauricular, com maior atividade da doença até a quinta década de vida.

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 são altamente prevalentes em indivíduos com HS.

Atualmente existem vários modelos de classificação e estadiamento da doença. No PCDT da HS são preconizadas as seguintes ferramentas para classificação da doença: Estágios de Hurley (publicações recentes estimam que aproximadamente 68% dos pacientes estão no estágio I de Hurley, 28% no estágio II e 4% no estágio III (mais grave)); Sistema Internacional de Avaliação de Gravidade da Hidradenite Supurativa (International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System - IHS4) e a Avaliação Global Médica da Hidradenite Supurativa (Physician's Global Assessment HS-PGA). A ferramenta a ser utilizada para avaliar a resposta ao tratamento é a Resposta Clínica para Hidradenite Supurativa - Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR). A resposta ao tratamento é definida como: redução de no mínimo 50% no quantitativo de abscessos e nódulos inflamatórios, sem aumento do número de abscessos e fístulas. Redução de 25% a 49% dos mesmos parâmetros é considerada resposta parcial. São considerados não respondedores aqueles que apresentem menos de 25% de redução no HiSCR

O manejo da doença hoje segue uma abordagem gradual que depende da gravidade da doença, e requer uma combinação de medidas não farmacológicas, estratégias médicas e cirúrgicas. Inclui o uso de medicamentos tópicos, mudança de hábitos, uso de medicamentos sistêmicos, imunossuppressores ou cirurgia. Os agentes farmacológicos sistêmicos para HS são antibióticos (monoterapia ou terapia antibiótica combinada); terapia hormonal; retinóides orais; imunossuppressores orais; agentes biológicos e outros. A terapia medicamentosa tópica está indicada para pacientes com HS localizada em estágios de Hurley I ou para lesões superficiais nos casos de agudização. As terapias sistêmicas são indicadas em caso de falha à terapia tópica nos portadores de HS estágio de Hurley I (IHS4 leve a moderada) ou para os estágios Hurley II e III (IHS4 moderada a grave). O objetivo do tratamento é reduzir a extensão e a progressão da doença e reduzir a atividade da doença ao estágio mais brando possível.

## **TECNOLOGIA EM SAÚDE**

Adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1), produzido por tecnologia de DNA recombinante. Adalimumabe liga-se com alta afinidade e alta especificidade ao fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), neutralizando sua função biológica por meio do bloqueio de sua interação com os receptores de TNF (p55 e p75) presentes na superfície celular. O aumento dos níveis de TNF é encontrado nas lesões de hidradenite supurativa.

Dentre outras indicações, conforme bula registrada na ANVISA, o adalimumabe é indicado para reduzir os sinais e sintomas da hidradenite supurativa ativa moderada a grave em pacientes adultos, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada, incluindo o tratamento de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abscessos e fístulas. Uso subcutâneo. O esquema posológico recomendado para pacientes adultos com hidradenite supurativa (HS) é de 160 mg inicialmente, no Dia 1, seguidas de 80 mg duas semanas depois, no Dia 15. Duas semanas depois (Dia 29) continuar com uma dose de 40 mg a cada 7 dias ou 80 mg a cada 14 dias por via subcutânea.

## SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

No Relatório de Recomendação CONITEC nº 395/2018, foram avaliados 7 artigos, sendo duas publicações referentes a uma revisão sistemática Cochrane (a revisão sistemática de Ingram et al. 2015 e sua metanálise atualizada de 2017), um estudo referente a dois ensaios clínicos randomizados fase 3 (PIONEER I e II) e quatro estudos de análise post-hoc (Gottlieb et al 2016; Scheinfeld et al 2016; Giamarellos-Bourboulis et al 2017; Kimball et al 2016). A revisão sistemática e os dois ensaios clínicos foram considerados de moderada qualidade metodológica. Não houve avaliação de qualidade dos estudos post-hoc.

Ingram et al (2015) realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar os efeitos de diferentes tratamentos em pacientes com hidradenite supurativa em qualquer idade. Em 2017, foi publicada a atualização da RS supracitada, em que os autores Ingram et al (2017), incluíram a publicação de Kimball et al (2016), referente aos estudos de fase III PIONEER I e PIONEER II.

A publicação de Kimball et al (2016) 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  $\geq 3$ ) 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. 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. 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. 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%,  $P < 0,001$ ).

Na metanálise atualizada de Ingram et al (2017), adalimumabe semanal foi significativamente superior a placebo, com redução de 2,81 pontos em 12 a 16 semanas. Na análise post hoc de Scheinfeld et al (2016), 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%;  $P < 0,01$ ).

No ECR PIONEER I, a proporção de pacientes que apresentaram melhora de dor foi de 27,9% x 24,8%, para grupos adalimumabe e placebo, 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 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 adalimumabe e placebo, respectivamente.

Nos estudos PIONEER I e II, 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. A maioria dos eventos foram leves ou moderados.

Em complementação ao Relatório de Recomendação CONITEC nº 395/2018, foi realizado o Relatório de Revisão Rápida - Adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave, DGITIS/MS (2020). No Relatório de Revisão Rápida foram avaliadas duas publicações, Zouboulis et al

(2018) e Jemec et al (2019), que realizaram análises post hoc (análise a posteriori, quando um procedimento estatístico é realizado para analisar padrões nos dados, que não foram determinados *a priori*, após o experimento ter sido concluído) dos ensaios clínicos randomizados de fase 3, PIONEER I e PIONEER II, incluídos no Relatório de Recomendação da CONITEC. As análises post hoc dos estudos PIONEER corroboram os achados descritos no Relatório de Recomendação CONITEC nº 395/2018. Adalimumabe se mostrou eficaz e seguro, tanto a curto prazo quanto a longo prazo, no tratamento da hidradenite supurativa, principalmente quando utilizado semanalmente. Não foram encontradas, portanto, evidências que pudessem alterar a estimativa de efeito que subsidiou a recomendação final do Relatório CONITEC.

## SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente apresentou um modelo de custo-efetividade da tecnologia avaliada sob a perspectiva da saúde suplementar, considerando um horizonte temporal lifetime, comparando o adalimumabe com tratamento suporte, e aplicando-se uma taxa de 5% ao ano para os custos e benefícios. A avaliação econômica enviada pelo demandante foi submetida pela equipe da ANS a um check-list de conformidade baseado nas Diretrizes Metodológicas para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.

Como resultado da avaliação econômica, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) varia entre R\$ 247.745/QALY e R\$ 1.287.800/QALY ganho, de acordo com o tempo médio de duração do tratamento nos cenários de descontinuação, cenário alternativo e cenário base respectivamente. Em ambos os cenários o medicamento apresentou maior custo e maior efetividade.

O impacto orçamentário da incorporação do adalimumabe para hidradenite ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS foi analisado considerando-se que os medicamentos orais alternativos não são cobertos no Rol devido à legislação vigente que exclui medicamentos orais. O impacto foi calculado pela ANS considerando um horizonte temporal de 5 anos e na perspectiva da saúde suplementar. Para o cálculo da população alvo foi considerada a quantidade de beneficiários de planos privados de saúde com 18 ou mais anos, aplicando-se a prevalência de hidradenite supurativa (0,41%), dentre os quais 32% encontram-se no estágio Hurley II ou III. Destes pacientes, só incluímos os que falharam ao uso dos sistêmicos (18,53%), totalizando uma média de 9.367/ano. Foram incluídos custos diretos relacionados ao tratamento com o adalimumabe (CMED/ANVISA) de 01/10/2019, preço fábrica acrescido de 18% de impostos.

Foram construídos 3 cenários:

Cenário de Referência: Sem a incorporação do adalimumabe (0% nos 5 anos de análise).

Cenário alternativo 1: Com a incorporação do adalimumabe considerando uma taxa de penetração no mercado de 10% em 5 anos (2021: 2%; 2022: 4%; 2023: 6%; 2024: 8%; 2025: 10%).

Cenário alternativo 2: Com a incorporação do adalimumabe considerando uma taxa de penetração no mercado de 20% em 5 anos (2021: 5%; 2022: 10%; 2023: 15%; 2024: 20%; 2025: 20%).

O resultado do impacto orçamentário incremental com a incorporação do adalimumabe nos 5 anos de análise é de aproximadamente de R\$ 612,4 milhões para o cenário alternativo 1 em comparação com o cenário de referência (média de R\$ 122,5 milhões por ano), e de R\$ 1,43 bilhões para o cenário alternativo 2 em comparação com o cenário de referência (média de R\$ 286 milhões por ano).

## CAPACIDADE INSTALADA

Trata-se de medicamento imunobiológico com via de administração subcutânea. O procedimento "TERAPIA IMUNOBIOLOGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)" já está listado no Rol para outras condições de saúde. Nesse sentido, a capacidade instalada para administração do medicamento já está consolidada no âmbito da saúde suplementar.

## ANÁLISE TÉCNICA

As evidências científicas disponíveis, baseadas em ensaios clínicos randomizados de fase III, com moderada qualidade metodológica, indicam que o medicamento imunobiológico Adalimumabe se mostrou eficaz para o tratamento de pacientes com hidradenite moderada a severa com resposta inadequada a antibióticos, com resposta clínica para hidradenite supurativa - HiSCR (traduzida como redução de no mínimo 50% no quantitativo de abscessos e nódulos inflamatórios, sem aumento do número de abscessos e fístulas), ao final da semana 12, significativamente superior ao grupo placebo. Adicionalmente, Adalimumabe se mostrou seguro, tanto a curto prazo quanto a longo prazo, no tratamento da hidradenite supurativa, principalmente quando utilizado semanalmente.

## PARTICIPAÇÃO SOCIAL

### REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 18

Data: 04/03/2020

URL: [https://www.pscp.tv/w/1mnGeQPMyvRGX?q=ans\\_reguladora](https://www.pscp.tv/w/1mnGeQPMyvRGX?q=ans_reguladora)

Proponente apresentou as características dos pacientes acometidos com a doença ressaltando que experimentam uma qualidade de vida muito ruim, pior que aquela apresentada por pacientes com psoríase em função da dor crônica, odor das lesões e quadro depressivo. Informou que cerca de 1/3 dos pacientes apresenta falha com os tratamentos convencionais. Informou que a prevalência é incerta, com literatura nacional apontando para 0.41% e internacional até 4% da população. Apresentou o consenso brasileiro para o tratamento da doença informando que se faz manejo integrado da terapia clínica e da cirúrgica. Apresentou revisão Cochrane com o adalimumabe como evidência Ib para tratamento de primeira linha. Trouxe as evidências provenientes, eminentemente, dos estudos Pioneer I e II com resultado favorável ao uso do adalimumabe em comparação ao placebo com perfil de segurança similar ao encontrado em pacientes que usam o adalimumabe para outras condições de saúde. Acrescentou que agências de outros países recomendam a incorporação e que o CONITEC incorporou em 2019 para a indicação: “pacientes adultos com HS ativa moderada a grave que falharam a terapia com antibióticos sistêmicos ou que apresentam intolerância ou contraindicação aos antibióticos sistêmicos”. Sendo a mesma a proposta para a DUT da saúde suplementar.

No que tange à avaliação econômica, o proponente utilizou o modelo de Markov com horizonte lifetime com 4 estados de saúde, considerando um cenário base e outro alternativo, com RCEI's de R\$ 1.2 milhões/QALY e R\$ 287 mil, respectivamente. O último cenário estimou a manutenção das taxas de descontinuação do período de 36 semanas para os pacientes respondedores e 100% para aqueles não respondedores. Quanto à população-alvo foi apontado que a taxa de prevalência foi baseada em estudo brasileiro. O IO estimado (cenário base) no primeiro ano foi de 38 milhões e incremental de 540 milhões em cinco anos.

Representante da Fenasaúde e Abramge iniciou a apresentação enfatizando que é uma doença negligenciada e sem alternativas de boa eficácia. Fez considerações críticas a respeito dos estudos Pioneer I e II, em especial que os melhores resultados do estudo II poderiam advir de pacientes com melhores escores de doença ou menos graves e que a taxa de descontinuação no estudo II foi alto o que prejudicou o resultado dos desfechos que não tiveram significância estatística. Entretanto, apontou que os resultados pareciam promissores para os pacientes com HS. O horizonte tecnológico não apresenta outras alternativas em curto ou médio prazo e conclui, da parte clínica, que a droga traz benefícios para os pacientes com perfil de segurança similar ao placebo.

Em relação ao AIO apresentado pelo proponente, foram realizadas considerações críticas em relação às incertezas no que tange à população elegível e apontou que o custo zero para o tratamento com antibióticos poderia ser reconsiderado pois o paciente apresenta gastos para o sistema para além dos antibióticos. Cada ponto desses poderia aumentar ou diminuir o valor o impacto. Considerou boa a análise de custo utilidade do proponente. Mencionou a importância de se estabelecer critérios mais

detalhados na DUT incluindo o de interrupção. Informou que outras agências incorporaram e opinou pela incorporação do medicamento, mesmo com a avaliação crítica apresentada e suas incertezas, desde que seja mantido o equilíbrio econômico financeiro na saúde suplementar.

Durante os debates foram trazidas as questões da utilização de biossimilares na saúde suplementar, do ICER de 40 vezes o PIB per capita para o medicamento discutido, da importância de se pensar na forma de gerenciar o manejo clínico deste paciente considerando ser uma doença complexa e proposta de inclusão de referência de critério clínico na DUT.

## **NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL**

### **RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP**

Recomendar a inclusão da hidradenite supurativa na lista de doenças/condições de saúde para as quais está indicado o procedimento TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA. A cobertura obrigatória se dará de acordo com os seguintes critérios:

“Hidradenite supurativa - HS: cobertura obrigatória do imunobiológico Adalimumabe para pacientes adultos com hidradenite supurativa ativa moderada a grave que falharam, apresentam intolerância ou contraindicação a terapia com antibióticos sistêmicos.”

## **DOCUMENTOS VINCULADOS**

1. Relatório de Recomendação CONITEC nº 395, de outubro de 2018, Adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave.
2. Relatório de Revisão Rápida - Adalimumabe para o tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/MS, 2020.
3. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hidradenite Supurativa. Portaria Conjunta Nº 14, de 11 de setembro de 2019.