

DOCUMENTO PRINCIPAL

**EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E ECONÔMICAS NA PERSPECTIVA DO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

**Abrocitinibe (Cibinqo®) para o tratamento, em segunda linha, de
pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) com dermatite
atópica moderada a grave que não responderam ao tratamento
sistêmico prévio com ciclosporina**

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação do medicamento abrocitinibe (Cibinqo®) para o tratamento de pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) com dermatite atópica moderada a grave que não responderam ao tratamento com ciclosporina, submetido pela Pfizer Brasil Ltda, ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde para apreciação do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

São Paulo
Novembro de 2023

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO.....	6
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	11
LISTA DE QUADROS	13
LISTA DE FIGURAS.....	19
1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	23
1.1 Introdução.....	23
1.2 Epidemiologia.....	24
1.2.1 Dados internacionais e nacionais obtidos da literatura	24
1.2.2 Dados disseminados do DATASUS.....	24
1.3 Diagnóstico.....	26
1.4 Tratamento atual da doença.....	27
1.5 Necessidades médicas não atendidas.....	28
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	31
2.1 Proposta de incorporação	31
2.2 Identificação do medicamento	31
2.3 Indicação terapêutica.....	31
2.4 Posologia	32
2.5 Características farmacológica	32
2.5.1 Propriedades farmacocinéticas	32
2.5.2 Propriedades farmacodinâmicas	33
3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	34
3.1 Diretrizes e checklist	34
3.2 Objetivo	34
3.3 Método.....	34
3.3.1 Pergunta de pesquisa.....	34
3.3.2 População.....	35
3.3.3 Intervenção	35
3.3.4 Comparadores.....	35
3.3.5 Desfechos.....	37
3.3.6 Desenhos de estudos	39
3.3.7 Fontes de informações e estratégia de busca	40
3.3.8 Seleção dos estudos.....	40
3.3.9 Extração dos dados	41
3.3.10 Avaliação do risco de viés	41

3.3.11	Análise da qualidade da evidência	42
3.3.12	Análise dos dados	42
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	43
4.1	Estudos selecionados	43
4.2	Características dos estudos e participantes.....	43
4.2.1	JADE TEEN	43
4.3	Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	46
4.4	Síntese qualitativa dos resultados por desfecho	47
4.4.1	IGA (gravidade da doença).....	48
4.4.2	EASI-50 (gravidade e extensão da doença).....	48
4.4.3	EASI-75 (gravidade e extensão da doença).....	49
4.4.4	EASI-90 (gravidade e extensão da doença).....	50
4.4.5	PP-NRS4 (intensidade do prurido)	51
4.4.6	CDLQI (qualidade de vida).....	55
4.4.7	POEM (qualidade de vida)	56
4.4.8	Eventos adversos gerais ou emergentes do tratamento	57
4.4.9	Eventos adversos graves	57
4.4.10	Eventos adversos com descontinuação do tratamento	58
4.5	Avaliação da qualidade da evidência	58
4.6	Síntese dos resultados	59
4.7	Discussão	61
5	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	64
6	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	65
6.1	Apresentação e objetivo	65
6.2	Método.....	67
6.2.1	População-alvo.....	67
6.2.2	Perspectiva da análise.....	67
6.2.3	Intervenção	67
6.2.4	Comparador	67
6.2.5	Horizonte temporal.....	68
6.2.6	Taxa de desconto	68
6.2.7	Desfechos considerados – medidas de custo e efetividade	68
6.2.8	Estrutura do modelo econômico	68
6.2.1	Fontes de dados e parâmetros de efetividade	75
6.2.2	Dados de qualidade de vida (utilidade)	76
6.3	Estimativa de recursos e custos	78

6.3.1	Custo de tratamento da dermatite atópica	79
6.3.2	Custo do manejo das comorbidades em decorrência da dermatite atópica..	80
6.3.3	Custo do manejo da doença estável	87
6.4	Análise de sensibilidade	89
6.4.1	DSA.....	89
6.4.2	PSA	90
7	RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	93
7.1	Caso-base	93
7.2	DSA	93
7.3	PSA	94
7.4	Discussão	95
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	98
8.1	Apresentação e objetivos.....	98
8.2	Métodos	99
8.2.1	Premissas e estimativas dos parâmetros.....	99
8.2.2	População elegível	100
8.2.3	Perspectiva.....	110
8.2.4	Intervenção	110
8.2.5	Comparador	110
8.2.6	Horizonte temporal.....	110
8.2.7	Participação de mercado (market share).....	111
8.3	Custos	112
8.4	Análise de sensibilidade	113
8.4.1	DSA.....	113
8.4.2	PSA	113
9	RESULTADOS E DISCUSSÃO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	115
9.1	Caso-base	115
9.2	DSA	115
9.3	PSA	116
9.4	Discussão	116
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	119
11	REFERÊNCIAS.....	120
	ANEXO 1. MÉTODO PARA OBTENÇÃO DA PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DA DERMATITE ATÓPICA COM BASE NOS DADOS DISSEMINADOS DO DATASUS.....	131
	ANEXO 2. REDES DE COMPARAÇÃO INDIRETA DA META-ANÁLISE PUBLICADA.....	134
	ANEXO 3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA REALIZADAS NAS BASES DE DADOS	136

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS E MOTIVOS DE EXCLUSÃO	137
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELA FERRAMENTA GRADE	140
ANEXO 7. REVISÕES RÁPIDAS PARA A AVALIAÇÃO DE CUSTO-UTILIDADE	144
ANEXO 8. MACROCUSTEIO	192
ANEXO 9. REVISÕES RÁPIDAS PARA A ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	196

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: A dermatite atópica (DA) ou eczema atópico é uma doença inflamatória crônica da pele que acomete crianças e adultos, podendo variar de leve a grave. Esta condição pode se manifestar clinicamente por eritema, prurido intenso, dor local e lesões eczematosas. Pessoas com DA possuem um conjunto de comorbidades ligadas à condição atópica da doença, como asma, rinite alérgica, alergias alimentares, conjuntivite alérgica, doenças cardiovasculares, além de susceptíveis a infecções virais e bacterianas. Distúrbios psicológicos e comportamentais, como depressão e ansiedade, são altamente frequentes nesta população, deixando a DA com a maior taxa de *Disability Adjusted Life Years* ou Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade padronizada por idade entre todas as doenças de pele. No Brasil, as taxas gerais de prevalência e incidência da DA por 100 mil pessoas estimadas em 2017 foram de 2.664,44 por 100.000 pessoas (IC95%: 2.563,06-2.778,40) e 320,08 (IC95%: 303,60-337,42), respectivamente. A doença é mais prevalente em crianças e adolescentes (< 18 anos de idade), com uma taxa de prevalência estimada em 20,1% no país. Para a população adulta (> 18 anos e <60 anos), estima-se uma taxa de prevalência de 1,15%. Atualmente, de acordo com o primeiro Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para manejo da DA publicado pelo Ministério da Saúde (MS), pacientes com DA moderada a grave, inclusive adolescentes, devem ser tratados de forma sistêmica, quando elegíveis clinicamente, com ciclosporina oral, único medicamento incorporado no SUS para o tratamento sistêmico da doença. Contudo, o tratamento com ciclosporina, preferencialmente, não deve ultrapassar a 12 meses, dado o seu perfil desfavorável de eventos adversos (EA). Além disso, considerando-se o relatório final nº 772, de setembro de 2022 de recomendação do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), mesmo incorporada para crianças e adolescentes, a sua eficácia e segurança não foi avaliada em estudos clínicos para essa população. Diferentemente das diretrizes clínicas internacionais, o PCDT não faz recomendações sobre o tratamento em linhas subsequentes dos pacientes que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina, gerando uma lacuna assistencial importante aos pacientes com as formas moderada a grave da doença. Nesse contexto, o objetivo deste documento é apresentar e discutir as evidências clínicas e econômicas do uso do abrocitinibe no tratamento, em segunda linha, da DA moderada a grave em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) que não responderam adequadamente ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina ofertado no SUS.

Intervenção: Abrocitinibe 100mg e 200mg na forma de comprimidos revestidos para administração oral de 100mg por dia ou 200mg por dia, em monoterapia.

Indicação proposta para incorporação: Tratamento em segunda linha de pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.

Preço para incorporação: O preço unitário (por comprimido revestido) proposto para a incorporação do abrocitinibe 100mg é de R\$ 98,33 e de R\$ 110,00 para o abrocitinibe 200mg. Esses preços correspondem a um desconto de aproximadamente 34% e 49% sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) na alíquota 18% para as apresentações de abrocitinibe 100mg e 200mg e de 49% e 60% sobre o Preço Fábrica (PF) 18%, respectivamente; portanto, esse preço proposto contém todos os impostos.

Comparador: Placebo ou o melhor cuidado de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona).

Pergunta de pesquisa (PICOS): O abrocitinibe é mais eficaz e seguro do que o placebo ou o melhor cuidado de suporte, no tratamento, em segunda linha, de pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos) com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina?

Evidências clínicas: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para buscar ensaios clínicos randomizados (ECR) com o intuito de desenvolver uma síntese narrativa do abrocitinibe vs. placebo na população de interesse, visto que a ciclosporina incorporada no SUS não está indicada no PCDT do Ministério da Saúde para tratamento em segunda linha da DA moderada a grave. Foram priorizados os desfechos primários de gravidade e extensão da doença e intensidade do prurido provocado pela DA: *Investigator's Global Assessment* (IGA) e *Eczema Area and Severity Index* (EASI) e *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (PP-NRS4). Já para os desfechos secundários, foram elegíveis: *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM), eventos adversos (EA) gerais, EA graves e EA com descontinuidade do tratamento. O risco de viés dos ECRs foi avaliado pela ferramenta *Risk of Bias da Cochrane*, versão 2.0 (RoB 2). A qualidade da evidência foi analisada por meio do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Ao final, foi incluído um estudo clínico para compor a evidência principal da síntese narrativa. Em termos de eficácia, os resultados mostraram que pacientes tratados com abrocitinibe apresentaram melhoras estatisticamente significantes para os desfechos de eficácia, como IGA (abrocitinibe 100mg: 16,7% [IC95%: 3,5-29,9; $p = 0,0147$] e abrocitinibe 200mg: 20,6% [IC95%: 7,3-33,9; $p = 0,0030$]); EASI-50 (abrocitinibe 100mg: 18,2% [IC95%: 6,9-29,4; $p < 0,05$] e abrocitinibe 200mg: 16,8% [IC95%: 5,6-28,0; $p < 0,05$]); EASI-75 (abrocitinibe 100mg: 26,5% [IC95%: 13,1-39,8; $p = 0,0002$] e abrocitinibe 200mg: 29,4% [IC95%: 16,3-42,5; $p < 0,0001$]); EASI-90 (abrocitinibe

100mg: 23,4% [IC95%: 10,50-36,2; $p < 0,05$] e abrocitinibe 200mg: 30,9% [IC95%: 18,0-43,8; $p < 0,0001$]; PP-NRS4 na semana 2 (abrocitinibe 100mg: 14,7% [IC95%: 3,5-25,9; $p = 0,0119$] e abrocitinibe 200mg: 26,1% [IC95%: 13,9-38,3; $p = <0,0001$]); PP-NRS4 na semana 4 (abrocitinibe 200mg: 29,4% [IC95%: 16-42,9; $p = <0,0001$]); PP-NRS4 na semana 8 (abrocitinibe 200mg: 24,9% [IC95%: 10,8-39,0; $p < 0,05$]); e PP-NRS4 na semana 12 (abrocitinibe 200mg: 25,6% [IC95%: 10,6-40,6; $p = 0,0013$]). Pacientes tratados com abrocitinibe também demonstraram melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida (QV) conforme demonstrado pelo instrumento CDLQI (abrocitinibe 100 mg: DM: -2,3 [IC95% = -3,7 até -0,8; $p < 0,05$] e abrocitinibe 200mg: DM: -2,3 [IC95%: -3,8 até -0,9; $p < 0,05$]) e POEM (abrocitinibe 100mg: DM: -4,1 [IC95%: -6,1 até -2,2; $p < 0,0001$] e abrocitinibe 200mg: DM: -3,9 [IC95%: -6,1 até -2,2; $p < 0,0001$]). Ao analisar os EAs gerais ou emergentes do tratamento, EAs graves e a taxa de descontinuação devido aos EAs, não foi observado diferenças entre o perfil de segurança do abrocitinibe e o placebo. O ECR JADE TEEN apresentou baixo risco de viés e, de forma geral, a qualidade da evidência foi considerada alta em todos os desfechos avaliados, exceto PP-NRS4 em 4 semanas, PP-NRS4 em 8 semanas, EAs gerais ou emergentes do tratamento, EAs graves e EAs com descontinuação do tratamento (qualidade moderada).

Avaliação econômica: Seguindo os modelos econômicos bastante difundidos na literatura, foi construído um modelo de árvore de decisão (tratamento de indução) acoplado a um modelo de Markov (período de manutenção) para analisar os custos e consequências em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico com ciclosporina. O modelo de custo-utilidade foi construído na perspectiva do SUS, em horizonte temporal *lifetime* (pacientes iniciam com 12 anos, chegando até 80 anos), aplicando-se 5% de desconto para custos e efetividade. Em síntese, os pacientes com DA moderada a grave no parâmetro EASI-50, EASI-75 ou EASI-90 iniciam a coorte hipotética da árvore de decisão recebendo abrocitinibe 200mg como tratamento de indução por 12 semanas. Os respondedores mantêm o tratamento até 52 semanas e os não respondedores iniciam o tratamento com melhor cuidado de suporte no modelo de Markov. Os pacientes no parâmetro EASI-50 ou EASI-75 ou EASI-90 que iniciaram a árvore de decisão com o melhor cuidado de suporte, permanecem com este tratamento, independentemente do *status* de resposta, sendo reavaliados na semana 52. Se a resposta for mantida, entram no Markov no estado "tratamento de manutenção", se for perdida, transitam para o estado "tratamento subsequente". O modelo de Markov possui três estados de transição mutuamente excludentes (tratamento de manutenção, tratamento subsequente e morte). Ao final de cada ciclo anual, os pacientes podem permanecer respondedores, descontinuar o

tratamento (se estiverem inicialmente utilizando abrocitinibe) ou morrer. O modelo considera, como medida de efetividade, os desfechos EASI (EASI-50, EASI-75 e EASI-90) obtidos do ECR denominado JADE TEEN e discutido no PTC. Os valores de utilidades e demais variáveis importantes associadas aos estados de transição foram obtidas por meio de revisão rápida da literatura. Além dos custos diretos de tratamento da doença, foram inseridos os custos de manejo das comorbidades em decorrência do caráter atópico da doença, do tratamento subsequente dos casos não responsivos ao tratamento com a intervenção e comparador, de monitoramento da doença estável e custo de fim de vida. Tais custos foram obtidos dos ciclos 2 a 6 do modelo de Markov. O desfecho de efetividade avaliado foi o QALY. Foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados. Ao longo do horizonte de 68 anos, o tratamento com abrocitinibe proporcionou ganhos de 24,663 QALY na comparação com 21,727 no grupo melhor cuidado de suporte (incremento de 2,936) com um custo incremental total de R\$ 54.207,87, o que produziu uma RCUI/QALY de R\$ 18.464,65, tornando-se uma alternativa custo-efetiva na perspectiva do SUS a um limiar de custo de efetividade (LCE) proposto pelo MS de R\$ 40.000,00 por QALY. Na DSA, as variáveis de utilidade foram as mais sensíveis, gerando uma RCUI/QALY entre R\$ 10.748,27 a R\$ 110.947,86. Na PSA com 1.000 iterações de MMC, a RCUI/QALY média foi de R\$ 16.831,54, ou seja, variação dentro do LCE de R\$ 40.000,00/QALY.

Impacto orçamentário: Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação do abrocitinibe vs. melhor cuidado de suporte (dexametasona e hidrocortisona) para o tratamento, em segunda linha, dos pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina, em horizonte temporal de 5 anos e modelo estático. No cenário-base, a população elegível foi estimada pelo método epidemiológico, empregando-se: 1) dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e do *The Institute For Health Metrics And Evaluation* para as estimativas da população de adolescentes vivos com DA no país, independentemente, da gravidade da doença (leve, moderada ou grave) e; 2) revisões rápidas da literatura para estimar as demais variáveis para a definição da população elegível, sendo elas: *i)* proporção de pacientes com as formas moderada a grave da DA; *ii)* taxa de mortalidade específica da doença; *iii)* proporção de pacientes que não respondem ao tratamento, em primeira linha, com ciclosporina; *iv)* taxa de permanência terapêutica e *v)* participação de mercado (*market share*) da intervenção e comparador. Todos os custos médicos diretos foram oriundos dos ciclos 2 ao 6 do modelo de Markov para representar os custos e efetividade do tratamento de manutenção. Foram

realizadas DSA e PSA para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados no caso-base. Estima-se que o impacto orçamentário incremental da incorporação do abrocitinibe no SUS para tratamento da população de adolescentes será de R\$ 41,9 milhões, em cinco anos, no caso-base. Na DSA, as variáveis que mais influenciaram no caso-base foram os percentuais de pacientes com DA moderada a grave e falha ao tratamento prévio com ciclosporina, com um intervalo da AIO que variou entre R\$ 16,4 milhões e R\$ 79,3 milhões, em cinco anos. Na PSA, o impacto orçamentário médio foi de R\$ R\$ 41.473.320,06 (DP: R\$ R\$ 17.142.948,66; IC95%: R\$ R\$ 41.473.063,44 a R\$ R\$ 41.473.576,69), em cinco anos.

Considerações finais: A empresa entende que a incorporação do abrocitinibe no SUS resolverá uma lacuna assistencial importante, uma vez que quase 30% dos adolescentes apresentarão falha terapêutica, ou quando usada por no máximo dois anos, deverão interromper o tratamento devido ao seu perfil de EA. Nesse contexto, sem outro tratamento sistêmico eficaz e seguro incorporado, esses pacientes com DA moderada a grave ficarão desassistidos e, invariavelmente, demandarão ações meramente paliativas no SUS, por meio da continuidade do tratamento tópico da DA e tratamento das muitas comorbidades adjacentes.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ACE	Avaliação de custo-efetividade
ACU	Avaliação de custo-utilidade
ANMAT	<i>Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDLQI	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
D	Domínio
DA	Dermatite Atópica
DAS	<i>Deterministic sensitivity analysis</i>
DATASUS	Departamento de Informação e Tecnologia do SUS
DFI	<i>Dermatitis Family Impact</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DM	Diferença média
DP	Desvio padrão
EA	Eventos Adversos
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EUA	Estados Unidos da América
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
ITT	Intenção de tratar
JAK	Janus Kinase
LCE	Limiar de custo-efetividade
MACE	Evento cardiovascular adverso maior
MCS	Melhor cuidado de suporte
MMC	Método Monte de Carlo
MS	Ministério da Saúde
N	Número
NI	Não informado
NICE	<i>National Institute For Care Excellence</i>
NMA	<i>Network meta-analysis</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo

POEM	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
PP-NRS	<i>Peak Pruritus Numerical Rating Scale</i>
PRISMA	<i>Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses</i>
PSA	<i>Probabilistic sensitivity analysis</i>
PSAAD	<i>Pruritus and Symptoms Assessment for AD</i>
PTC	Parecer Técnico Científico
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>
QV	Qualidade de vida
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RoB	Risk of Bias
RR	Risco relativo
SABEIS	Sala aberta de inteligência em saúde
SCORAD	<i>Scoring of AD index</i>
SIA	Sistema de Informação Hospitalar
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Informações técnicas do abrocitinibe de acordo com a bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (67).....	31
Quadro 2.	Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]).....	35
Quadro 3.	Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática realizada sobre a eficácia e a segurança do abrocitinibe no tratamento de pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) de idade com DA moderada a grave.....	45
Quadro 4.	Resumo da qualidade da evidência realizada com a ferramenta GRADE.....	59
Quadro 5.	Resumo dos resultados de eficácia e segurança do ensaio clínico randomizado incluído na revisão sistemática da literatura sobre abrocitinibe no tratamento de adolescentes (de 12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave.....	60
Quadro 6.	Avaliações do abrocitinibe por agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde.....	64
Quadro 7.	Características da avaliação de custo-efetividade do abrocitinibe em pacientes com dermatite moderada a grave e que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina.....	66
Quadro 8.	Probabilidades de ocorrência dos eventos de interesse (resposta EASI-50, EASI-75, EASI-90) utilizadas no modelo de custo-utilidade para a intervenção (abrocitinibe) e comparador (melhor cuidado de suporte) no tratamento de pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite moderada a grave.....	75
Quadro 9.	Probabilidades de ocorrência dos eventos de interesse (resposta sustentada em 52 semanas pelo EASI-50, EASI-75, EASI-90) utilizadas no modelo de custo-utilidade para a intervenção (abrocitinibe) e comparador (melhor cuidado de suporte) no tratamento de pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite moderada a grave.....	76
Quadro 10.	Valores de utilidade usados no modelo de custo-utilidade do abrocitinibe no tratamento de pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite moderada a grave e que não responderam à terapia sistêmica prévia com ciclosporina.....	77
Quadro 11.	Proposta de preço para incorporação do abrocitinibe no SUS.....	79
Quadro 12.	Preços unitários e custos diretos de tratamento da dermatite atópica considerados na análise, para os medicamentos comparadores.....	80
Quadro 13.	Resumo dos custos do manejo da asma moderada e rinite em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave, definido por meio de macrocusteio.....	82
Quadro 14.	Resumo dos custos do manejo da asma grave e rinite em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave, definido por meio de macrocusteio.....	83
Quadro 15.	Resumo dos custos do manejo da depressão em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave, definido por meio de macrocusteio.....	85

Quadro 16.	Resumo dos custos do manejo da ansiedade generalizada em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave, definido por meio de macrocusteio.	86
Quadro 17.	Resumo dos custos de monitoramento da doença estável em pacientes tratados com melhor cuidado de suporte, definido por meio de macrocusteio.	88
Quadro 18.	Resumo dos custos de monitoramento da doença estável em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) tratados com abrocitinibe 200mg, definido por meio de macrocusteio.....	88
Quadro 19.	Resumo dos custos do tratamento subsequente de pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave e que não responderam ao tratamento com abrocitinibe ou melhor cuidado de suporte, definido por meio de macrocusteio.	89
Quadro 20.	Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de análise de custo-utilidade.	91
Quadro 21.	Resultados da análise de custo-utilidade no caso base da comparação entre abrocitinibe e o melhor cuidado de suporte no tratamento de pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com DA que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.	93
Quadro 22.	Características do modelo de impacto orçamentário do abrocitinibe para tratamento de pacientes de adolescentes (12 a 17 anos) com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.....	99
Quadro 23.	Projeção da população de adolescentes feminino e masculino (12 a 17 anos) no país, no período de 2024 a 2028.	101
Quadro 24.	Taxa de mortalidade por faixa etária e gênero na população de 12 a 17 anos no país.....	101
Quadro 25.	População de adolescentes feminino e masculino (12 a 17 anos) vivos no país no período de 2024 a 2028.	102
Quadro 26.	Taxa de prevalência da dermatite atópica em adolescentes de 12 a 17 anos, estratificada por faixa etária e gênero.....	103
Quadro 27.	Pessoas de 12 a 17 anos com dermatite atópica, independentemente da gravidade da doença, por faixa etária e total, no período de 2024 a 2028.....	104
Quadro 28.	Total de pessoas de 12 a 17 anos com DA, independentemente da gravidade da doença, no período de 2024 a 2028 e consideradas na análise de impacto orçamentário	105
Quadro 29.	Total de adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave no período de 2024 a 2028 e consideradas na análise de impacto orçamentário.....	106
Quadro 30.	Total de adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave e vivas no período de 2024 a 2028 e consideradas na análise de impacto orçamentário	108
Quadro 31.	População elegível ao tratamento com abrocitinibe e considerada na análise de impacto orçamentário, no período de 2024 a 2028.	109
Quadro 32.	População elegível ao tratamento com abrocitinibe e considerada na análise de impacto orçamentário, no período de 2024 a 2028.	109
Quadro 33.	Participação do mercado dos medicamentos usados no tratamento de pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica de moderada a grave que não	

	responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina, no cenário sem abrocitinibe	111
Quadro 34.	Participação do mercado dos medicamentos usados no tratamento de adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica de moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina, no cenário com abrocitinibe	111
Quadro 35.	Número de pacientes de 12 a 17 anos com dermatite atópica moderada a grave a serem tratados com as tecnologias em avaliação, no cenário sem abrocitinibe.....	112
Quadro 36.	Número de pacientes de 12 a 17 anos com dermatite atópica moderada a grave a serem tratados com as tecnologias em avaliação, no cenário com abrocitinibe	112
Quadro 37.	Custos de manejo (incluindo tratamento e monitoramento) da dermatite atópica moderada a grave em adolescentes (12 a 17 anos) que não responderam ao tratamento sistêmico prévio à ciclosporina, considerando-se os custos dos anos 2 a 6 do modelo de Markov da avaliação de custo-utilidade.	113
Quadro 38.	Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de impacto orçamentário.	114
Quadro 39.	Impacto orçamentário da incorporação do abrocitinibe no tratamento de adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte de tempo de cinco anos (em R\$).	115
Quadro 40.	Estratégias de busca para atender à PICOS.	136
Quadro 41.	Estudos excluídos e motivos da exclusão.	137
Quadro 42.	Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE para a comparação abrocitinibe 100mg vs. placebo.	140
Quadro 43.	Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE para a comparação abrocitinibe 200mg vs. placebo.	142
Quadro 44.	Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para as utilidades com dermatite atópica.	145
Quadro 45.	Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre as utilidades com dermatite atópica.	146
Quadro 46.	Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre as utilidades em pacientes com dermatite atópica.	149
Quadro 47.	Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre as utilidades em pacientes com dermatite atópica.....	151
Quadro 48.	Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a prevalência e incidência da asma ou da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica.	152
Quadro 49.	Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a prevalência e a incidência da asma ou da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica.	153

Quadro 50.	Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a prevalência e a incidência da asma e da rinite alérgica em pacientes adolescentes com dermatite atópica.	156
Quadro 51.	Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a prevalência e a incidência da asma e da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica.	157
Quadro 52.	Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (paciente, intervenção, controle, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.	159
Quadro 53.	Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.....	160
Quadro 54.	Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.	162
Quadro 55.	Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.....	164
Quadro 56.	Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a prevalência e incidência de depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica.	165
Quadro 57.	Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a prevalência e a incidência da depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica.....	166
Quadro 58.	Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a prevalência e incidência de depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica.	170
Quadro 59.	Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a prevalência e incidência de depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica.....	172
Quadro 60.	Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (paciente, intervenção, controle, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a redução dos sintomas clínicos da depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.	175
Quadro 61.	Estratégias de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICOS da redução dos sintomas clínicos da depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe	176
Quadro 62.	Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a redução dos sinais clínicos de depressão e ansiedade em pacientes com DA tratados com abrocitinibe.	179
Quadro 63.	Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a redução dos sinais clínicos da depressão e ansiedade pelo uso do abrocitinibe em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.	180

Quadro 64.	Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes com dermatite atópica.	182
Quadro 65.	Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS sobre a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes com dermatite atópica.	183
Quadro 66.	Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes com dermatite atópica.	186
Quadro 67.	Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes com dermatite atópica.	187
Quadro 68.	Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (paciente, intervenção, controle, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a redução dos sintomas clínicos da conjuntivite alérgica em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.	188
Quadro 69.	Estratégia de busca na base de dados consultada para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICOS da redução dos sintomas clínicos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.	189
Quadro 70.	Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a redução dos sintomas de alergia ou episódios alérgicos em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.	191
Quadro 71.	Estratégias de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos para a revisão sistemática com meta-análise da prevalência da dermatite atópica.	197
Quadro 72.	Características dos estudos incluídos na revisão sistemática com meta-análise sobre a proporção de pacientes com dermatite atópica moderada a grave.	198
Quadro 73.	Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a taxa de mortalidade específica por dermatite atópica.	199
Quadro 74.	Estratégia de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a mortalidade específica em pacientes com dermatite atópica.	200
Quadro 75.	Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a mortalidade específica de pacientes com dermatite atópica.	202
Quadro 76.	Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a mortalidade específica em pacientes com dermatite atópica.	203
Quadro 77.	Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para o percentual de falha, refratariedade ou descontinuidade por EA ao tratamento sistêmico com ciclosporina em pacientes com dermatite atópica.	205
Quadro 78.	Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre o percentual de falha, refratariedade ou descontinuidade por eventos adversos ao tratamento sistêmico com ciclosporina em pacientes com dermatite atópica.	206

Quadro 79.	Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre o percentual de falha, refratariedade ou descontinuidade por eventos adversos ao tratamento sistêmico com ciclosporina em pacientes com dermatite atópica.	208
Quadro 80.	Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre o percentual de falha, refratariedade ou descontinuidade por eventos adversos ao tratamento sistêmico com ciclosporina em pacientes com dermatite atópica.	209
Quadro 81.	Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para o percentual de persistência terapêutica em pacientes com DA.	212
Quadro 82.	Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre percentual de persistência terapêutica em pacientes com dermatite atópica.	213
Quadro 83.	Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre percentual de persistência terapêutica em pacientes com dermatite atópica.	215
Quadro 84.	Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre percentual de persistência terapêutica em pacientes com dermatite atópica.	216

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Representação da pirâmide etária dos pacientes com dermatite atópica estratificado, de acordo com os dados do SIA/SIH no período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de maio de 2023.	25
Figura 2.	Risco de viés por desfecho do ensaio clínico randomizado denominado JADE TEEN conduzido por Eichenfield <i>et al.</i> , (2021) (60) para a comparação abrocitinibe 100mg vs. placebo.	47
Figura 3.	Risco de viés por desfecho do ensaio clínico randomizado denominado JADE TEEN conduzido por Eichenfield <i>et al.</i> , (2021) (60) para a comparação abrocitinibe 200mg vs. placebo.	47
Figura 4.	Proporção de pacientes que alcançaram a Investigator's Global Assessment Scale (IGA) em 12 semanas. Adaptado de Eichenfield <i>et al.</i> , (2022) (60).....	48
Figura 5.	Proporção de pacientes que alcançaram Eczema Area and Severity Indexa 50 (EASI-50) em 12 semanas. Adaptado de Eichenfield <i>et al.</i> , (2022) (60).....	49
Figura 6.	Proporção de pacientes que alcançaram Eczema Area and Severity Indexa 75 (EASI-75) em 12 semanas. Adaptado de Eichenfield <i>et al.</i> , (2022) (60).....	50
Figura 7.	Proporção de pacientes que alcançaram Eczema Area and Severity Indexa 90 (EASI-90) em 12 semanas. Adaptado de Eichenfield <i>et al.</i> , (2022) (60).....	51
Figura 8.	Proporção de pacientes que obtiveram pelo menos 4 pontos de melhora em relação ao valor basal em 2 semanas na Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS4) adaptado de Eichenfield <i>et al.</i> , (2022) (60).	52
Figura 9.	Proporção de pacientes que obtiveram pelo menos 4 pontos de melhora em relação ao valor basal em 4 semanas na Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS4) adaptado de Eichenfield <i>et al.</i> , (2022) (60).	53
Figura 10.	Proporção de pacientes que obtiveram pelo menos 4 pontos de melhora em relação ao valor basal em 8 semanas na Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS4) adaptado de Eichenfield <i>et al.</i> , (2022) (60).	54
Figura 11.	Proporção de pacientes que obtiveram pelo menos 4 pontos de melhora em relação ao valor basal em 12 semanas na Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS4) adaptado de Eichenfield <i>et al.</i> , (2022) (60).	55
Figura 12.	Mudança na pontuação, das semanas 2 a 12, do instrumento de qualidade de vida Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) adaptado de Eichenfield <i>et al.</i> , (2022) (60).	56

Figura 13.	Mudança na pontuação, das semanas 2 a 12, do instrumento de qualidade de vida Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) adaptado de Eichenfield et al., (2022) (60).....	57
Figura 14.	Modelo de árvore de decisão representando a fase inicial do tratamento (primeiro ano – 52 semanas) da dermatite atópica moderada a grave em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.....	70
Figura 15.	Modelo de Markov representando o período de manutenção do tratamento (segundo ano em diante) da dermatite atópica moderada a grave em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina.....	71
Figura 16.	Meta-análise de proporção para depressão em pacientes adolescentes com dermatite atópica moderada a grave. Os resultados são baseados em um estudo com 3.141 observações e 430 eventos.....	84
Figura 17.	Meta-análise de proporção para ansiedade generalizada em pacientes adolescentes com dermatite atópica moderada a grave. Os resultados são baseados em 8 estudos com 172.661 observações e 20.946 eventos.....	85
Figura 18.	Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-utilidade na comparação entre abrocitinibe e melhor cuidado de suporte em adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica e que falharam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.....	94
Figura 19.	Análise de sensibilidade probabilística avaliando as variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-utilidade na comparação entre abrocitinibe e o melhor cuidado de suporte em adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica e que falharam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.....	95
Figura 20.	Meta-análise da proporção de pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave. O modelo de AIO considerou a prevalência calculada pelo método <i>Scoring of Atopic Dermatitis</i> (SCORAD) recomendado no PCDT para DA publicado pelo Ministério da Saúde. Os resultados são baseados em quatro estudos, com 4.297 observações e 1.873 eventos.....	106
Figura 21.	Meta-análise da proporção de mortalidade em pacientes com dermatite atópica, estratificado por faixa etária. O modelo de impacto orçamentário considerou a proporção na população de 18 a 40 anos de idade. Os resultados são baseados em dois estudos, com 283.136 observações e 1.035 eventos.	107

Figura 22.	Resultados da meta-análise (modelo de efeitos aleatórios) do percentual de falha ao tratamento com ciclosporina em pacientes de 12 a 17 anos com AD de moderada a grave. Os resultados são baseados em 5 estudos com 158 participantes analisados.	108
Figura 23.	Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística do modelo de impacto orçamentário.	115
Figura 24.	Gráfico de dispersão pelo Método de Monte Carlo das estimativas do impacto orçamentário de acordo com as simulações (N = 1.000).	116
Figura 25.	Distribuição de sistemas de informação do DATASUS	131
Figura 26.	Metodologia do Linkage probabilístico (Probabilistic Record Linkage).....	133
Figura 27.	Filtros aplicados aos dados para melhoria da qualidade.	133
Figura 28.	Meta-análise em rede sem conexão com ciclosporina para o desfecho de qualidade de vida (DLQI). (A) 16 semanas ou mais de seguimento (B) 16 semanas de seguimento.	134
Figura 29.	Meta-análise em rede sem conexão com ciclosporina para o desfecho EASI. (A) 16 semanas ou mais de seguimento (B) 16 semanas de seguimento.	134
Figura 30.	Meta-análise em rede sem conexão com ciclosporina para o desfecho de segurança (eventos adversos). (A) 16 semanas ou mais de seguimento (B) 16 semanas de seguimento.	135
Figura 31.	Meta-análise indireta sem conexão com ciclosporina para o desfecho de descontinuação do tratamento. (A) 16 semanas ou mais de seguimento (B) 16 semanas de seguimento.	135
Figura 32.	Fluxograma de seleção dos estudos para a revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança do abrocitinibe no tratamento, em segunda linha, da dermatite atópica moderada a grave em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina. Fonte: Adaptado de Page et al., (2020) (71)	139
Figura 33.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre as utilidades em pacientes com dermatite atópica.	148
Figura 34.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre a prevalência e a incidência da asma e da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica.	155
Figura 35.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.	161

Figura 36.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre a prevalência e incidência de depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica.	169
Figura 37.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre a redução dos sinais clínicos da depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe....	178
Figura 38.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes com dermatite atópica.	185
Figura 39.	Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos da redução dos sintomas de alergia ou episódios alérgicos em pacientes com dermatite atópica moderada a grave e tratados com abrocitinibe.....	191
Figura 40.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre a taxa de mortalidade específica em pacientes com dermatite atópica.....	201
Figura 41.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre o percentual de falha, refratariedade ou descontinuidade por eventos adversos ao tratamento sistêmico com ciclosporina em pacientes com dermatite atópica.....	207
Figura 42.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre percentual de persistência terapêutica em pacientes com dermatite atópica.....	214

1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Introdução

A dermatite atópica (DA), também conhecida como eczema atópico, é uma doença inflamatória crônica da pele que se desenvolve, na maioria dos casos, na primeira infância, sendo 45% dos pacientes diagnosticados até os 6 meses de idade e 70% a 85% até os 5 anos de idade (1–5). É uma doença tipicamente episódica, onde ocorrem crises (de duas ou três por mês) e remissões, podendo, em alguns casos, ser contínua (1).

Apesar do quadro clínico ser variável, a depender da idade, da gravidade da doença e da etnia, a pele afetada pela DA normalmente é xerótica (seca) e pruriginosa (6–8). Muitos casos desaparecem ou melhoram durante a infância; porém, em uma parcela dos pacientes, a doença persiste na idade adulta. Algumas crianças podem, ainda, desenvolver asma ou rinite alérgica, sendo essa sequência de eventos denominada de "marcha atópica" (1).

A etiologia da DA é multifatorial, sendo resultado de uma combinação entre suscetibilidade genética e fatores ambientais que contribuem para o desenvolvimento da doença (9,10). O componente genético está relacionado a mutações no gene da filagrina, uma proteína que se decompõe formando um acúmulo de aminoácidos essenciais que promovem uma barreira eficaz na pele. O comprometimento funcional da barreira da epiderme provoca aumento da sensibilização a antígenos cutâneos, sendo esse, um fator importante na fisiopatologia da DA (10–14). Além disso, foi identificada uma relação entre DA e as áreas do genoma conhecidas por codificar citocinas e receptores envolvidos na resposta imune mediada pelos linfócitos Th2, predominantes na doença (15).

A DA gera um significativo impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, familiares e cuidadores, representando a maior taxa de *Disability Adjusted Life Years* (ou anos de vida perdidos ajustados por incapacidade ou DALY) padronizada por idade de todas as doenças de pele (1,16). Independente da gravidade da DA, mesmo sendo leve, é possível observar um impacto negativo no bem-estar psicológico e psicossocial dos pacientes (1).

Sendo assim, o objetivo deste documento é apresentar e discutir as evidências científicas sobre a eficácia, a segurança e as consequências econômicas do abrocitinibe no tratamento, em segunda linha da DA em pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) que não responderam adequadamente ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina. Espera-se que o conjunto das informações aqui apresentadas e discutidas possam contribuir para uma recomendação apropriada do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação

de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e, conseqüentemente, melhorar a tomada de decisão do Ministério da Saúde (MS) sobre este tema.

1.2 Epidemiologia

1.2.1 Dados internacionais e nacionais obtidos da literatura

No cenário global, de acordo com dados da *Global Burden of Disease* (GBD) de 2017, a taxa de prevalência de DA foi de 2.690 por 100.000 pessoas (IC95%: 2.535-2.861), sendo as maiores taxas observadas em crianças com até 4 anos de idade (16). Estima-se, ainda, uma incidência de 327,91 (IC95%: 312,76-343,67) novos casos por 100.000 pessoas por ano em todo o mundo (17). No Brasil, a taxa geral de prevalência da DA estimada em 2017 foi de 2.664,44 por 100.000 pessoas (IC95%: 2.563,06-2.778,40) (16) e a taxa geral de incidência por ano foi de 320,08 (IC95%: 303,60-337,42) casos novos por 100.000 pessoas (17).

Um estudo desenvolvido para avaliar a variação global da DA estimou que a prevalência em crianças de 6 a 7 anos varia entre 0,9% (Jodhpur, Índia) a 22,5% (Quito, Equador). Já para adolescentes entre 13 e 14 anos de idade, essa taxa variou de 0,2% (Tibete, China) a 24,6% (Barranquilla, Colômbia). Os dados sugerem que o aumento da prevalência atingiu um platô em países com as maiores taxas, por exemplo, Reino Unido e Nova Zelândia, mas continua aumentando em países de baixa renda, como os países da América Latina e Sudeste Asiático, especialmente, na faixa etária de 6 a 7 anos (18). Especificamente para a população pediátrica (<18 anos de idade), no Brasil, a taxa global de prevalência foi estimada em 20,1%, superando as estimativas de países da América do Norte, América Latina, Europa, Oriente Médio e Eurásia, Turquia, Emirados Árabes Unidos e Ásia Oriental (19).

1.2.2 Dados disseminados do DATASUS

Para complementar os dados da literatura apresentado anteriormente, foi realizada uma análise sistematizada dos dados de mundo real sobre a prevalência e incidência da DA no país, com uma coorte retrospectiva de 01 de janeiro de 2013 a 31 de maio de 2023, considerando-se os dados disseminados das bases dos Sistemas de Informação Ambulatorial (SIA) e Hospitalar (SIH) sob a gestão do Departamento de Informação e Tecnologia do SUS (DATASUS) (20). A descrição dos métodos está apresentada no Anexo 1 do presente dossiê.

Considerando-se os 10 anos de seguimento dos pacientes nas duas bases citadas, na coorte retrospectiva final, foram verificados 53.028 pacientes únicos diagnosticados com DA no país, distribuídos em todas as 26 unidades da federação e Distrito Federal. Desse total de pacientes, 96% dos atendimentos são ambulatoriais, com apenas 4% de registros de hospitalizações. A prevalência média durante os 10 anos na coorte retrospectiva variou de 0,29 paciente por 100.000 habitantes (IC95%: 0,26–0,32) a 5,62 pacientes por 100.000 habitantes (IC95%: 5,52–5,72) em 2022, último ano completo da coorte retrospectiva, atingindo o valor máximo de prevalência entre crianças até 12 anos de idade, com 17,16 pacientes por 100.000 habitantes (IC95%: 16,74 – 17,57), em 2022. Segundo esses dados, a DA é mais frequente em mulheres (29.541 pessoas, 56%) e pessoas brancas (23.541 pessoas, 44%).

Conforme mostrado na Figura 1, há uma concentração de pacientes diagnosticados com até 12 anos de idade (50,67%), em linha com os dados da literatura (16,19), sendo que esses resultados apresentam perfil semelhante ao estudo publicado por Santos *et al.*, (2021) (21), que também avaliou o perfil da DA no Brasil, a partir dos dados disseminados nas bases gerenciadas pelo DATASUS (SIA e SIH).

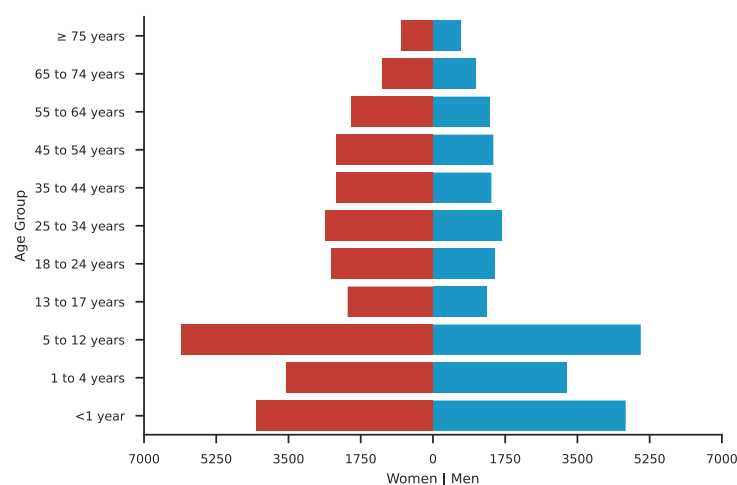


Figura 1. Representação da pirâmide etária dos pacientes com dermatite atópica estratificado, de acordo com os dados do SIA/SIH no período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de maio de 2023.

Do ponto de vista das distribuições geográficas dos casos, observou-se que a maioria dos pacientes se concentra nas regiões Sudeste e Sul, com 59% e 18% dos pacientes, respectivamente. Já em pacientes por 100 mil habitantes, em 2022, destacam-se Alagoas, Ceará, Mato Grosso do Sul e os estados do Sul e Sudeste com as maiores prevalências da doença.

As principais comorbidades associadas à DA, segundo esses dados, foram os transtornos mentais e comportamentais (3.536 pacientes; 6,67%), outras doenças atópicas (3.284 pacientes, 6,19%), doenças do olho e anexos (5.004 pacientes, 9,44%) e doenças metabólicas (2.399 pacientes, 4,52%). Essas comorbidades foram consideradas na avaliação econômica (capítulos 6 e 7) e na análise de impacto orçamentário (capítulos 8 e 9), especificamente, na estimativa de custos do monitoramento dos pacientes da coorte hipotética.

Tais achados também são mencionados em outros estudos (22–24). Isto é, o indivíduo com DA não possui apenas uma doença crônica, mas sim um conjunto de comorbidades crônicas ligadas à atopia ou causadas pela condição atópica, tais como - asma, rinossinusite alérgica, alergias alimentares e conjuntivite alérgica – e até mesmo a associação de outras doenças autoimunes (p.e., alopecia areata, vitiligo, urticária crônica, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide), doenças cardiovasculares, infecções virais de pele (p.e., herpes) e bacterianas (*Staphylococcus aureus*) (25), dentre outras condições clínicas.

1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da DA é geralmente clínico, com base na história, morfologia, distribuição das lesões cutâneas, sinais clínicos associados e exclusão de múltiplas condições eritematosas e eczematosas. Devido à alta variabilidade da apresentação clínica, relacionada à idade, etnia e gravidade, o diagnóstico pode ser difícil, especialmente em bebês e idosos (26,27). O rosto é um local de acometimento comum em bebês, enquanto regiões de dobras e área flexural são, geralmente, afetadas em crianças maiores. Em alguns pacientes, o eczema se torna generalizado, e naqueles que apresentam tons de pele mais escuros, o envolvimento folicular proeminente é comum (26).

No exame físico, é possível observar xerose, liquenificação (espessamento e aumento das marcas da pele), eczema (incluindo áreas mal definidas de eritema, descamação, lesões vesico papulosas agrupadas e crostas) e escoriações (devido principalmente aos arranhões decorrentes do ato de coçar) (1,26,27).

Adicionalmente, é necessário que sejam avaliadas a extensão e as características das lesões cutâneas. Deve ser considerado, tanto para o diagnóstico quanto para a classificação da gravidade da DA, a cronicidade, recidivas, aspecto e distribuição das lesões, idade e comprometimento da qualidade de vida (4).

A biópsia de pele e os testes laboratoriais, incluindo níveis de IgE, não são usados rotineiramente na avaliação de pacientes com suspeita de DA. No entanto, em alguns pacientes, o exame histológico da biópsia de pele ou outros testes laboratoriais podem ser úteis no diagnóstico diferencial com outras doenças de pele (26,27).

1.4 Tratamento atual da doença

O principal objetivo do tratamento da DA é controlar a doença a curto e longo prazo, reduzindo os sintomas, as crises e, conseqüentemente, melhorando a qualidade de vida dos pacientes (28). Por ser uma doença crônica e recidivante, é fundamental que os pacientes e seus familiares, inicialmente, sejam instruídos sobre os cuidados básicos com a pele para que consigam evitar os fatores desencadeantes da doença (29–31).

A abordagem terapêutica é feita de forma gradual, iniciando o tratamento com emolientes e progredindo para o uso de corticosteroides tópicos e inibidores de calcineurina (1,32). A maioria dos pacientes controla os sintomas após essa abordagem inicial; porém, aqueles que apresentam DA resistente ao tratamento tópico, necessitam ser tratados com imunossupressores sistêmicos ou terapia com luz ultravioleta.

A imunossupressão pode ser realizada com a administração de corticosteroides sistêmicos ou com o uso de imunossupressores orais, como azatioprina, micofenolato de mofetil, metotrexato (todos usados de forma *offlabel*) e ciclosporina. No entanto, não é recomendado o uso de ciclos prolongados com corticosteroides orais para o tratamento da DA, uma vez que os seus eventos adversos (EA) incluem, entre outros, hipertensão, ganho de peso, intolerância à glicose, diabetes, osteoporose, miopatia, afecções gástricas como gastrite, úlcera, glaucoma, catarata, insônia, depressão, acne, Síndrome de Cushing, supressão adrenal e potencial diminuição do crescimento linear na população pediátrica (33).

Dentre os tratamentos imunossupressores citados acima, destaca-se que a ciclosporina oral é o único com aprovação em bula para o tratamento da DA moderada a grave e que foi incorporada no SUS em 2023 por meio da Portaria SCTIE/MS nº 116, de 05 de outubro de 2022 (34) após a recomendação favorável do Comitê de Medicamentos da Conitec (35).

Vale salientar que, assim como as diretrizes nacionais e internacionais, o PCDT para DA modera a grave sob elaboração do Ministério da Saúde (a versão final ainda não foi publicada após o período da consulta pública realizada no período de 19 de abril a 08 de maio de 2023) (36), recomenda que a ciclosporina deve ser usada na menor dose capaz de controlar a doença,

e para minimizar a ocorrência de EA, deve ser utilizada por no máximo dois anos contínuos, mas, preferencialmente, deve ser utilizada por um período entre 8 e 12 meses. O consenso brasileiro para DA publicado em 2023 pela Sociedade Brasileira de Dermatologia preconiza que o tempo máximo de tratamento sistêmico com a ciclosporina é de um ano, podendo ser estendido para mais um ano se bem tolerado (37), sendo similar ao tempo recomendado pelo PCDT para DA (36).

Após esse período e para os pacientes que falharam ao tratamento sistêmico com ciclosporina, diferentemente da diretriz nacional (37) e das diretrizes internacionais (38–40), o PCDT para DA do MS não faz nenhuma recomendação de tratamento sistêmico em segunda linha para os pacientes com DA moderada a grave. Isto é, após o tempo máximo de dois anos de tratamento, os pacientes não possuem nenhum tratamento sistêmico para o manejo adequado no SUS. Contudo, as diretrizes clínicas preconizam que, quando um paciente com DA moderada a grave não responde ao tratamento sistêmico convencional, incluindo a ciclosporina incorporada no SUS, deve ser considerado o tratamento com terapias-alvo, como o abrocitinibe, pertencente à classe dos inibidores da família de enzimas Janus-quinase (37).

Vale ressaltar que, tanto o Consenso Brasileiro de DA publicado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia em 2023 (37), quanto o guia de tratamento da DA grave da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) publicado em 2022 (41), já incluem o abrocitinibe como possibilidade terapêutica para pacientes com DA com indicação de terapia sistêmica.

1.5 Necessidades médicas não atendidas

Conforme descrito acima, a DA é uma doença inflamatória crônica da pele, caracterizada por coceira intensa, lesões cutâneas eczematosas, dor e episódios de melhora e piora, provocando elevada carga socioeconômico e de saúde para os pacientes acometidos (42–44). A natureza constante, visível e imprevisível dos sintomas, juntamente com as exacerbações frequentes e episódicas da doença impactam gravemente a qualidade de vida (QV) dos pacientes, resultando em distúrbios do sono, deficiências funcionais e problemas relacionados à saúde mental, como depressão e ansiedade. Adicionalmente, consequências secundárias como limitações na participação social, redução do bem-estar e da capacidade de trabalho dos indivíduos contribuem para a elevada carga negativa da doença (45–48).

De acordo com o estudo desenvolvido por Vos *et al.*, (2010) (49), a DA é a doença de pele mais onerosa em termos de anos vividos com incapacidade. Apesar dos prejuízos substanciais na QV, a elevada carga da doença é frequentemente subestimada, tendo graves consequências indiretas e secundárias ainda pouco compreendidas. Um estudo desenvolvido por Eyerick *et al.*, (2021) avaliou a carga da DA em 1.500 pacientes adolescentes e adultos de 28 países (50). De acordo com os resultados observados, pacientes com DA moderada a grave (SCORAD $\geq$ 25; n = 237) tiveram uma carga da doença significativamente maior quando comparada com paciente com DA leve (SCORAD < 25; n = 57; p < 0,05) (50).

Aliado a isso, a DA provoca impacto negativo na vida dos pacientes com DA pela associação aos transtornos mentais, como depressão e ansiedade (51,52), além do aumento significativo das taxas de ideação suicida e tentativa de suicídio (53,54). Uma revisão sistemática com meta-análise publicada Sandhu *et al.*, (2019) (55), mostrou claramente esse impacto negativo, evidenciando que os pacientes com DA têm 44% maior probabilidade de apresentar ideação suicida e ainda têm 36% mais probabilidade de ter uma tentativa de suicídio quando comparados a pacientes sem DA (55).

Atualmente no Brasil, a ciclosporina oral é o único tratamento sistêmico disponível para pacientes com DA moderada a grave no SUS (35), sendo que até então, esses pacientes não possuíam alternativas terapêuticas disponíveis. Embora a ciclosporina tenha apresentado eficácia na maioria dos pacientes com DA, experimentando reduções na gravidade da doença, pacientes em tratamento apresentam recaída rápida da doença, levando a interrupção do tratamento (56). Além disso, a maior preocupação com o uso dos imunomoduladores sistêmicos é o perfil de EAs graves. A ciclosporina tem meia-vida plasmática de 24 horas, metabolismo hepático e eliminação biliar; porém, acumula-se nos tecidos em concentrações três a quatro vezes maiores do que no plasma, mesmo após sua suspensão. Os EAs mais comuns associados à ciclosporina incluem nefrotoxicidade, hipertensão, infecção (37), anorexia, letargia, hirsutismo, tremores, parestesia, hipertrofia gengival, distúrbios gastrointestinais e cefaleia, limitando o seu uso em período curto de tempo (57,58), sendo que tais eventos devem ser monitorados, segundo o PCDT do MS para DA (36).

A Sociedade Brasileira de Dermatologia em seu último Consenso (37), preconiza o controle do uso da ciclosporina com a monitorização dos exames de sangue, como contagem de células sanguíneas e exames laboratoriais para avaliações das funções renal e hepática, no início e após as primeiras quatro semanas da terapia e depois a cada três meses e triagem de hepatite B/C e HIV. Quaisquer sinais de hipertensão ou níveis séricos elevados de creatinina requerem

redução da dose e monitoramento. Cabe lembrar, ainda, que mesmo em estudos de curta duração, foram reportados casos de hipertensão e elevações de bilirrubina e creatinina séricas. Por outro lado, a redução da dose ou longos intervalos sem tratamento, que minimizariam esses eventos, estão associados a um pior controle da doença (59).

Dessa forma, os pacientes adultos com DA moderada a grave que requerem tratamento constante e de longa duração e que falharam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina não têm nenhuma opção de tratamento em linhas subsequentes no SUS, o que compromete o adequado manejo da doença ao longo dos anos, especialmente porque a DA é uma doença crônica. Vale salientar que mesmo a ciclosporina, primeira linha de tratamento recomendada pelo PCDT para DA do SUS, tem o tempo máximo de tratamento limitado em dois anos de uso. De todo modo, o atual PCDT (36) foi um grande avanço no tratamento dos pacientes com DA; porém ainda existe uma necessidade médica não atendida, pois, após dois anos de tratamento com a ciclosporina (ou até mesmo antes, caso apresentem intolerância ou EA), os pacientes ficam completamente desassistidos, caso ainda necessitem de terapia sistêmica para o tratamento da DA. Além disso, o PCDT idealmente deve considerar o conjunto de comorbidades crônicas ligadas à atopia ou causadas pela condição atópica (24,25), provavelmente, com uma nova atualização motivada pelas áreas técnicas do MS.

Neste cenário, o abrocitinibe (Cibinqo®) apresenta-se como uma alternativa para o tratamento de pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com DA moderada a grave que não respondem ao tratamento com ciclosporina. Conforme será mostrado no Parecer Técnico Científico (PTC), a eficácia e segurança do abrocitinibe foram avaliadas por meio de um ensaio clínico randomizado (JADE TEEN), especificamente, em pacientes adolescentes (média de idade 15 anos) com DA moderada a grave (60), diferentemente da ciclosporina que, apesar de ter sido incorporada para tratamento de bebês a partir de seis meses (35), os estudos clínicos foram conduzidos em pessoas adultas, considerando as evidências incluídas no relatório de recomendação nº 772, de 2022 do Comitê de Medicamentos da Conitec (35,61–66).

Nesse sentido, a incorporação do abrocitinibe no SUS contribuirá para o aperfeiçoamento do arsenal terapêutico para o manejo da DA moderada a grave em pacientes adolescentes (12 a 17 anos), possibilitando o tratamento daqueles pacientes que não apresentaram controle da doença após uma primeira linha de tratamento sistêmico com ciclosporina.

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Proposta de incorporação

Tratamento, em segunda linha, de pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) com dermatite atópica moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.

2.2 Identificação do medicamento

As principais informações do abrocitinibe (Cibinqo®) estão apresentadas no Quadro 1, sendo sistematizadas a partir da bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (67).

Quadro 1. Informações técnicas do abrocitinibe de acordo com a bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (67).

Nome comercial	Cibinqo®
Nome genérico	Abrocitinibe
Apresentação	Comprimido revestido
Via de administração	Uso oral
Uso	Adulto (acima de 18 anos de idade) e pediátrico (12 a 17 anos de idade).
Composição	Cada comprimido revestido de Cibinqo® contém o equivalente a 50 mg, 100mg ou 200mg de abrocitinibe.
Excipientes	Celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico anidro, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, opadry rosa II, Opadry® (hipromelose, dióxido de titânio, lactose monoidratada, macrogol, triacetina, óxido de ferro vermelho).

2.3 Indicação terapêutica

O abrocitinibe é indicado para o tratamento da DA moderada a grave, em adultos (acima de 18 anos de idade) e adolescentes (de 12 a 17 anos de idade), candidatos à terapia sistêmica, podendo ser utilizado com ou sem a associação de terapias tópicas para tratamento da dermatite atópica (67).

Destaca-se que, apesar da indicação terapêutica incluir adultos, o presente dossiê é direcionado para a população de pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina. Para

a população de adultos (≥ 18 anos de idade), dada as particularidades das evidências clínicas e econômicas, a empresa desenvolveu e submeteu à Conitec um dossiê específico.

2.4 Posologia

A dose inicial recomendada do abrocitinibe é de 100mg ou 200mg uma vez ao dia, com base nas características individuais do paciente (67):

- Uma dose inicial de 100 mg uma vez ao dia é recomendada para pacientes com maior risco de tromboembolismo venoso (TEV), evento cardiovascular adverso maior (MACE) e malignidade. Se o paciente não responder adequadamente a 100mg uma vez ao dia, a dose pode ser aumentada para 200mg uma vez ao dia (ver abaixo).
- Uma dose de 200mg uma vez ao dia pode ser apropriada para pacientes que não apresentam maior risco de TEV, MACE e malignidade ou para pacientes com uma resposta inadequada a 100mg uma vez ao dia. Após o controle da doença, a dose deve ser reduzida para 100mg uma vez ao dia. Se o controle da doença não for mantido após a redução da dose, o novo tratamento com 200mg uma vez ao dia pode ser considerado.
- Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve, ou seja, taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) de 60 a < 90 mL/min. Porém, em pacientes com insuficiência renal moderada (eGFR 30 a < 60 mL/min), a dose recomendada de abrocitinibe deve ser reduzida pela metade para 100 mg ou 50 mg uma vez ao dia. Além disso, em pacientes com insuficiência renal grave (eGFR < 30 mL/min), a dose inicial recomendada é de 50 mg uma vez ao dia, sendo a dose diária máxima de 100 mg;

2.5 Características farmacológica

2.5.1 Propriedades farmacocinéticas

O abrocitinibe é bem absorvido, com mais de 91% de extensão de absorção oral e biodisponibilidade oral absoluta de aproximadamente 60%. A absorção oral de abrocitinibe é rápida e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 1 hora. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de abrocitinibe são alcançadas dentro de 48 horas após a

administração uma vez ao dia. A concentrações máxima (C_{máx}) e a área sob a curva (ASC) do abrocitinibe aumentaram proporcionalmente até a dose 400 mg.

A meia-vida de eliminação do abrocitinibe é de cerca de 5 horas. O abrocitinibe é eliminado principalmente por mecanismos de depuração metabólica, com menos de 1% da dose excretada na urina em forma inalterada (67).

2.5.2 Propriedades farmacodinâmicas

Abrocitinibe é um inibidor da Janus quinase (JAK) 1. As JAKs são enzimas intracelulares que transmitem sinais resultantes da interação do receptor da citocina ou fator de crescimento na membrana celular para influenciar os processos celulares da hematopoiese e a função imunológica das células. As JAKs fosforilam e ativam Transdutores de Sinais e Ativadores de Transcrição (STATs), os quais modulam a atividade intracelular, inclusive a expressão gênica. A inibição de JAK1 modula as vias de sinalização impedindo a fosforilação e ativação de STATs (67).

No ensaio bioquímico, o abrocitinibe tem seletividade para JAK1 sobre as outras 3 isoformas JAK2 (28 vezes), JAK3 (> 340 vezes) e tirosina quinase 2 (TYK 2, 43 vezes). Em ambientes celulares, este inibe preferencialmente a fosforilação de STAT induzida por citocina por pares de sinalização envolvendo JAK1 e poupa a sinalização por JAK2/JAK2 ou pares JAK2/TYK2. A relevância da inibição de enzimática seletiva de JAK específicas para efeito clínico não é conhecido atualmente (67).

3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

3.1 Diretrizes e *checklist*

O presente PTC seguiu as recomendações das “Diretrizes metodológicas: elaboração de Pareceres Técnico-Científicos”, das “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados”, do Ministério da Saúde (68,69) e as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e foi relatado de acordo com o PRISMA (*Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*) e com *checklist* de relato para o PTC presente na diretriz metodológica do Ministério da Saúde (70,71).

3.2 Objetivo

Dado o contexto clínico apresentando na seção 1.5, o objetivo do presente PTC foi avaliar a eficácia e a segurança do abrocitinibe para o tratamento, em segunda linha, de pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) com DA moderada a grave que não respondem ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.

3.3 Método

3.3.1 Pergunta de pesquisa

Foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa, estruturada no formato PICOS (população, intervenção, comparadores, desfechos [*outcomes*] e desenho de estudo [*study*]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 2: O abrocitinibe é mais eficaz e seguro do que o placebo ou o melhor cuidado de suporte no tratamento, em segunda linha, de pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina?

Quadro 2. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]).

P – População	Pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) com dermatite moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina
I – Intervenção	Abrocitinibe em monoterapia
C – Comparação	Placebo ou o melhor cuidado de suporte
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	Primários • Investigator’s Global Assessment Scale • Eczema Area and Severity Index • Peak Pruritus Numerical Rating Scale score Secundários • Dermatology Life Quality Index • Patient-Oriented Eczema Measure • Eventos adversos gerais ou emergentes do tratamento • Eventos adversos graves • Descontinuação devido a eventos adversos
Desenho de estudo (<i>Study</i>)	Ensaios clínicos randomizados

3.3.2 População

Do ponto de vista de população, para considerar que um estudo seria elegível, foram aceitos os critérios de diagnóstico e inclusão estabelecidos pelos próprios estudos que descreviam que os pacientes tinham DA moderada a grave, sendo admitido estudos que avaliaram somente pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) com DA. Além disso, foram permitidos os critérios estabelecidos pelos estudos para a descrição da linha terapêutica que o paciente com DA estava, ou seja, pacientes com ou sem falha terapêutica prévia ao tratamento sistêmico com ciclosporina, medicamento disponível no atual PCDT de DA no SUS (36).

3.3.3 Intervenção

Foram aceitos estudos que avaliaram o abrocitinibe em qualquer posologia prevista em bula, ou seja, 100mg ou 200mg, ambos uma vez ao dia (67).

3.3.4 Comparadores

Inicialmente, planejou-se incluir, como comparador, a ciclosporina incorporada no SUS para tratamento da DA moderada a grave. Todavia, essa comparação não foi possível por dois motivos principais: a) a ciclosporina é indicada somente para o tratamento em primeira linha da

doença e por um período limitado de tempo, idealmente, não superior a um ano ou até no máximo por dois anos (36,37); b) na ausência de ECRs com comparação, *head to head*, entre abrocitinibe e ciclosporina para tratamento desta população, uma possibilidade seria a comparação quantitativa por meta-análise em rede (*network meta-analysis* – NMA) entre as duas tecnologias. Ocorre que, conforme a revisão sistemática com NMA desenvolvida por Drucker *et al.*, (2022) (72), os estudos clínicos que avaliaram o uso da ciclosporina não se conectam na NMA, porque não possuem um comparador comum para se conectar à rede, impossibilitando qualquer tipo de comparação entre as tecnologias. Os detalhes das redes construídas por Drucker *et al.*, (2022) (72) estão apresentadas no Anexo 2.

Adicionalmente, foram avaliados os estudos clínicos da ciclosporina incluídos no PCDT de DA moderada a grave publicado pelo Ministério da Saúde para a condução de uma comparação indireta, por meio de NMA, com o abrocitinibe (36). Pôde ser observado que não há estudos clínicos que avaliaram a ciclosporina no tratamento de adolescentes, conforme os estudos incluídos no relatório de recomendação do Comitê de Medicamentos da Conitec nº 772/2022 (35,61–66).

Por último, avaliou-se a possibilidade da condução de uma outra metodologia de comparação indireta entre abrocitinibe e ciclosporina, ou seja, a *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC), sendo empregado os dados do estudo clínico denominado METHODA (73). Esse ensaio clínico de fase 3 comparou a não inferioridade em termos de eficácia e segurança do metotrexato à ciclosporina em pacientes adultos com DA moderada a grave, cujo desfecho primário foi a proporção dos pacientes que alcançaram o *Eczema Area and Severity Index* (EASI) (avalia a gravidade e extensão da doença). Vale salientar que a escala EASI é um dos desfechos primários dos estudos clínicos do abrocitinibe. O estudo METHODA incluiu 97 pacientes, cujo desfecho de eficácia foi medido após 8 semanas de tratamento. Contudo, dada a limitação das características basais dos pacientes incluídos no METHODA, em comparação com aqueles dos estudos clínicos do abrocitinibe, o ajuste para tais características resultou em perda de 80% no tamanho amostral (isto é, apenas 19 pacientes foram elegíveis para a MAIC), impedindo qualquer generalização dos resultados. Essa conclusão também foi realizada pela agência de avaliação de tecnologias em saúde do Canadá (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - CADTH) no âmbito do processo de avaliação da incorporação do abrocitinibe no contexto do sistema de saúde canadense (74). Nesse sentido, a condução de uma MAIC também não era factível.

Assim, diante desse cenário, foram considerados o placebo e o melhor cuidado de suporte como comparadores para todas as análises (clínicas e econômicas) realizadas neste dossiê de incorporação. Como explicado anteriormente, para os pacientes com DA moderada a grave que falharam ao tratamento prévio com ciclosporina, não há disponibilidade de uma segunda linha de tratamento sistêmico. Nesse sentido, considerou-se que, nesses casos, os pacientes serão tratados com terapia tópica (p.e., dexametasona e/ou hidrocortisona disponíveis no SUS), ou fototerapia, sendo essas alternativas consideradas como melhor cuidado de suporte. Cabe ressaltar que a utilização de medicamentos *offlabel* tópicos ou sistêmicos não foram considerados como melhor cuidado de suporte.

3.3.5 Desfechos

Para ser elegível, os estudos deveriam ter avaliado pelo menos um dos seguintes desfechos primários: parâmetros *Investigator's Global Assessment Scale* (IGA) e EASI que avaliam a gravidade e gravidade e extensão da DA, respectivamente, e *Peak Pruritus Numerical Rating Scale score* (PP-NRS) que avalia o prurido provocado pela DA. Já para os desfechos secundários foram elegíveis: *Children's Dermatology Life Quality Index*; (CDLQI), *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM), que avaliam a qualidade de vida (QV) em pacientes com DA, e eventos adversos (EA) gerais, EA graves e EA que provocaram a descontinuação do tratamento. Foram incluídos estudos que avaliassem qualquer tempo de seguimento de uso do abrocitinibe. Foram excluídos estudos que não tinham avaliado nenhum dos desfechos de interesse. Os desfechos primários e secundários foram validados por três médicos com experiência em dermatologia e foram eleitos pela importância clínica e por serem desfechos frequentemente avaliados em estudos de DA.

- IGA: É uma escala de cinco pontos que fornece uma avaliação clínica global da gravidade da DA que varia de 0 a 4. O escore 0 indica que não há lesão; 1 indica que quase não há lesão; 2 indica lesão leve; 3 mostra uma lesão moderada e 4 indica lesão grave. A redução ≥ 2 graus na escala IGA até a semana 12 é um dos objetivos do tratamento da doença (75). Assim, foram priorizados aqueles estudos com o menor tempo de seguimento possível para atingimento da redução mínima clinicamente relevante.
- EASI: É utilizada para avaliar a gravidade e extensão da DA, sendo avaliadas, pelo investigador, quatro características da doença (eritema, infiltração/papulação,

escoriações e liquenificação). A pontuação EASI varia de 0 a 72 pontos, sendo que a maior pontuação indica pior gravidade da DA. Como a melhora em 50%, 75% e 90% no escore EASI em relação ao *baseline* até a semana 12 é um objetivo do tratamento da DA, priorizou-se os estudos com o menor tempo de seguimento possível para atingimento da redução mínima do EASI.

- PP-NRS: É um instrumento usado pelos pacientes para relatar a intensidade do prurido durante um período diário usando um sistema interativo de resposta de voz. Os pacientes são solicitados a avaliar a intensidade geral (média) e máxima da coceira experimentada durante as últimas 24 horas em uma escala de 0 a 10 (0 = sem coceira e 10 = pior coceira imaginável). A redução ≥ 3 ou ≥ 4 pontos na média semanal do pico diário PP-NRS é um dos objetivos do tratamento e, como a coceira intensa tem alta relação com a QV dos pacientes, por exemplo, pela redução do tempo e qualidade do sono, espera-se que a redução da coceira ocorra em até duas semanas. Assim, foram priorizados os estudos que avaliaram a melhora na escala PP-NRS com o menor tempo de seguimento possível.
- CDLQI: É um instrumento de QV específico para crianças e amplamente utilizado na dermatologia. A versão original consistia em 10 itens que avalia seis diferentes aspectos que podem afetar a QV do paciente com DA. Cada uma das 10 questões recebe uma pontuação de 0 (zero) a 3, gerando uma pontuação máxima de 30 pontos. Quando maior a pontuação, pior é a QV. Como a DA é uma doença que afeta sobremaneira a QV dos pacientes, foram incluídos estudos que avaliaram esse desfecho (76).
- POEM: É um questionário de sete itens usados para avaliar sintomas da doença em crianças e adultos. Com base na frequência de ocorrência durante a última semana, os sete itens (secura, coceira, descamação, fissuras, perda de sono e sangramento) são avaliados por meio de uma escala de cinco pontos. A pontuação total máxima é de 28 pontos, sendo que quanto maior a pontuação, pior é a QV (75). Como a DA é uma doença que afeta sobremaneira a QV dos pacientes, estudos que avaliaram esse desfecho foram incluídos.
- Para escolher os *cutoffs* clínicos para os desfechos primários e secundários do presente PTC, foram utilizadas as diretrizes clínicas mais atualizadas sobre o tratamento sistêmico da DA moderada a grave (38,39,58). Assim, para um

follow-up de 12 semanas ou 3 meses, os seguintes *cutoffs* clínicos foram priorizados: 1) reduzir ao menos um ponto na escala IGA; 2) atingir o EASI-50; 3) reduzir pelo menos 3 pontos na escala PP-NRS; 4) reduzir pelo menos 4 pontos no instrumento de QV (DLQI); e 5) reduzir pelo menos 4 pontos no questionário POEM.

- Já para um *follow-up* de 24 semanas ou 6 meses, os seguintes *cutoffs* clínicos foram escolhidos: 1) reduzir ao menos dois pontos na escala IGA, atingir o EASI-75; 2) reduzir de pelo menos 4 pontos na escala PP-NRS; 3) reduzir pelo menos 5 pontos no instrumento de QV (DLQI); 4) e reduzir pelo menos 7 pontos no instrumento no questionário POEM. Vale salientar que quando apenas uma meta clínica é alcançada, (p.e., apenas o desfecho IGA ou apenas um dos desfechos relacionados com a DA, ou seja, EASI, PP-NRS, DLQI ou POEM), o medicamento não alcançou a significância clínica, sendo meramente estatístico. No entanto, a significância clínica foi priorizada em *follow-up* mais curtos do que 12 semanas ou 3 meses, ou seja, elevando ainda mais o nível de performance exigido para o conjunto de desfechos clínico do PTC. Vale salientar que o atual PCDT de DA no SUS (36) não deixa claro quais são os *cutoff* clínicos que os tratamentos sistêmicos devem atingir para serem considerados clinicamente significantes. Assim, foram priorizadas as diretrizes internacionais (38–40).
- EA: Foram selecionados, sempre que possível, os dados com período mais longo de seguimento dos EAs gerais ou emergentes do tratamento, EAs graves e dos EAs que provocaram descontinuação do tratamento. Prioritariamente, os resultados foram considerados não relevante clinicamente se: 1) os EAs com abrocitinibe de 100mg ou 200mg fossem menores ou iguais ao do placebo ou melhor cuidado de suporte (isto é, sem significância estatística); 2) os EAs fossem não graves ou de duração limitada com fácil manejo; e 3) com uma descontinuação de tratamento $\leq 5\%$ ou significância estatística entre abrocitinibe de 100mg ou 200mg e placebo ou melhor cuidado de suporte.

3.3.6 Desenhos de estudos

Foram elegíveis ECR que avaliassem o abrocitinibe nas doses de 100mg e 200mg vs. placebo ou os melhores cuidados de suporte (p.e., dexametasona e/ou hidrocortisona

disponíveis no SUS). O delineamento selecionado foi escolhido por se tratar de tipo de estudo mais indicado para avaliar a eficácia e a segurança de novas tecnologias. Não houve restrição com relação ao idioma ou ano de publicação do estudo, tamanho amostral, risco de viés ou qualquer outra característica relacionada ao delineamento do estudo (aspectos metodológicos). Foram excluídos estudos reportados apenas como resumo de congresso; porém, se recuperados na busca, os resumos de congresso foram usados para localização dos estudos completos. Além disso, se possível, poderiam ser utilizados nas análises de sensibilidades.

De forma adicional, também foram excluídos estudos do tipo: estudos com tecnologias *offlabel* como comparadores, análise de impacto orçamentário e modelos econômicos, revisões sistemáticas de modelos econômicos ou de análise de impacto orçamentário, revisões narrativas e integrativas, artigos de opinião, protocolos de pesquisa, *guidelines* clínicos, estudos incompletos ou parciais - *brief report*, análise *post-hoc* ou secundárias de ECR, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica. Por fim, foram priorizados ECRs que poderiam compor uma síntese quantitativa por meta-análise em pares.

3.3.7 Fontes de informações e estratégia de busca

Com base na pergunta PICOS descrita no Quadro 2, foram realizadas buscas em 23 de setembro de 2023 nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed) e Embase (via Elsevier). Vale salientar que os resumos de congresso incluídos na fase 2 da busca foram usados para recuperar os estudos na íntegra. As estratégias de busca detalhadas nas duas bases de dados com a data das buscas estão mostradas no Anexo 3.

3.3.8 Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 20, para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor independente, e quando necessário, um segundo revisor foi consultado. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (71), cujos detalhes estão mostrados no Anexo 4. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por

meio da plataforma Rayyan (77). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados no Anexo 5.

3.3.9 Extração dos dados

O processo de extração de dados foi realizado por meio de um formulário padronizado elaborado para este PTC no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Um revisor realizou a extração de dados de forma independente, sendo que se necessário, um segundo revisor foi consultado.

Foram extraídas as seguintes informações dos estudos incluídos: dados bibliográficos (autor e ano); características do estudo (local, número de centros, tamanho da amostra, número de indivíduos em cada braço de tratamento, critérios de inclusão e exclusão do estudo, delineamento do estudo, tempo de seguimento); características do *baseline* do estudo (isto é, idade, gênero, etnia, método do diagnóstico, tempo de diagnóstico, nível de gravidade da doença, QV, outras doenças de base, uso prévio de outros medicamentos, dentre outros), características da intervenção (método de administração, posologia, frequência de administração e duração do tratamento), métricas, método de mensuração dos desfechos primários e secundário, dados dos desfechos em todos os tempos de seguimento e dosagens avaliados (número de indivíduos avaliados e número de eventos). Foram coletados, preferencialmente, os dados relacionados ao número de indivíduos avaliados por intenção de tratar (ITT), ou intenção de tratar modificada (ITT modificado), quando julgada apropriada. Foram extraídos os dados de todos os tempos de seguimento e dosagens avaliados nos estudos incluídos. Os estudos que tinham mais de uma publicação foram identificados na tabela de resultados dos estudos incluídos apenas como o estudo principal (pivotal); porém, as demais publicações foram utilizadas como fonte de informação para extração de dados dos desfechos e tempos de seguimento de interesse. Caso houvesse dados que não tinham sido relatados pelos autores nos estudos incluídos, estes foram identificados como NR (não relatado) nas tabelas do presente PTC.

3.3.10 Avaliação do risco de viés

O risco de viés de ECR foi avaliado por meio da ferramenta *Risk of Bias* da Cochrane, versão 2.0 (RoB 2) (78), a qual possui cinco domínios de avaliação: ‘viés do processo de randomização’, ‘viés devido a desvios das intervenções pretendidas’, ‘viés devido a dados

faltantes dos desfechos', 'viés na mensuração dos desfechos' e 'viés na seleção dos resultados relatados'. Ao final da análise, foi realizado um julgamento geral do risco de viés em nível do desfecho para cada estudo incluído, os quais podem ser julgados como risco de viés 'baixo', com 'algumas preocupações' ou risco de viés 'alto' (78). A avaliação do risco de viés pelo RoB 2 foi realizada por um único pesquisador e posteriormente submetida a um processo de verificação por um investigador independente, sendo que as inconsistências foram resolvidas por consenso.

3.3.11 Análise da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi analisada por meio do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) permitindo-se a graduação em alta, moderada, baixa ou muito baixa. Foram avaliados os cinco critérios de rebaixamento da certeza no conjunto final da evidência (risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação). Também foram avaliados os critérios para elevação da qualidade da evidência (grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores residuais de confusão). O resultado da qualidade da evidência foi apresentado por meio da tabela sumária da evidência elaborada no software GRADEpro. A condução e relato da avaliação da qualidade da evidência seguiu o *handbook* do GRADE (79,80). A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por um único pesquisador e posteriormente submetida a um processo de verificação por um investigador independente, sendo que as inconsistências foram resolvidas por consenso.

3.3.12 Análise dos dados

Nenhuma meta-análise em pares ou de comparação indireta foi planejada, visto que há estudos de comparação direta entre a intervenção (abrocitinibe na dose de 100 mg ou 200 mg) e comparador (placebo) (ver explicações na seção 3.3.4). Nesse sentido, os dados foram sintetizados de forma descritiva ou narrativa com quadros e figuras do estudo primário incluído no PTC.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

4.1 Estudos selecionados

A busca nas duas bases de dados identificou um total 287 publicações. Após a remoção das duplicatas (133), 154 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Na etapa seguinte, 15 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade (fase 2), sendo 14 excluídos por não atenderem aos critérios definidos previamente. Ao final do processo, uma publicação foi incluída na análise (JADE TEEN) (60). Os estudos excluídos na fase 2 (leitura do texto completo), com suas respectivas razões para exclusão estão disponíveis no Anexo 4. O fluxograma (PRISMA) (71) do processo de seleção de tais estudos está apresentado no Anexo 5.

4.2 Características dos estudos e participantes

O Quadro 3 sumariza as principais características do estudo JADE TEEN (60) incluído no PTC, cujos resultados foram sintetizados de forma descritiva com tabelas, quadros e figuras (seção 4.4). Em conjunto, o ensaio clínico randomizou 285 pacientes adolescentes com DA moderada a grave, com ligeira predominância de participantes do sexo masculino (n = 145 participantes, 50,9%). Em relação aos dados dos indivíduos randomizados, a idade média geral dos 285 participantes foi de 15 anos. Do total de participantes, 175 (61,4%) apresentam a doença moderada medida pelo escore IGA (IGA = 3). Dos 285 participantes, 282 (98,9%) foram tratados previamente e, desses, 73 (25,6%) com terapia sistêmica, incluindo a ciclosporina incorporada no SUS para tratamento da DA moderada a grave pelo atual PCDT da doença (36).

4.2.1 JADE TEEN

Eichenfield *et al.*, (2021) (60) conduziram o estudo denominado JADE TEEN, um ECR de fase III, multicêntrico, de grupos paralelos, que teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do abrocitinibe nas doses de 100mg ou 200mg associado à terapia tópica, em uma população de pacientes adolescentes com DA moderada a grave.

Os critérios de elegibilidade incluíram pacientes entre 12 e 17 anos de idade, com peso corporal de 24,9 kg ou mais e um diagnóstico confirmado de DA de acordo com os critérios de Hanifin e Rajka (81). Adicionalmente, os pacientes deveriam ter DA moderada a grave no *baseline*. Os pacientes selecionados foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 para receber abrocitinibe por via oral, uma vez ao dia, na dose de 200 mg ou 100 mg ou placebo, em

conjunto com um tratamento tópico por 12 semanas (p.e., emolientes tópicos, corticosteroides tópicos, dentre outros). Vale salientar que a quantidade de emolientes tópicos não farmacológicos e os tratamentos farmacológicos não foram mensurados (60).

Os desfechos primários controlados por multiplicidade foram a proporção de pacientes que atingiram resposta na IGA (claro [0] ou quase claro [1] e uma melhora de ≥ 2 graus em relação ao *baseline*) e/ou resposta EASI-75 ($\geq 75\%$ de melhora em relação ao *baseline*). Os principais desfechos secundários, controlados por multiplicidade, foram: proporção de pacientes que alcançaram melhora de ≥ 4 pontos no escore PP-NRS, em relação ao *baseline*, nas semanas 2, 4 e 12 e mudança no escore total do PSAAD na semana 12, em relação ao *baseline*. Adicionalmente, foram avaliados os desfechos reportados pelos pacientes, que incluiu a variação entre a semana 12 e o *baseline*, no CDLQI, POEM e no DFI (*Dermatitis Family Impact*). Também foram reportados desfechos de segurança, como incidência de EAs gerais ou emergentes do tratamento, EAs graves e EAs que levaram a descontinuação do tratamento (60). As principais características dos participantes incluídos estão descritas no Quadro 3 e a síntese dos resultados de eficácia e segurança está demonstrada no Quadro 4.

Quadro 3. Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática realizada sobre a eficácia e a segurança do abrocitinibe no tratamento de pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) de idade com DA moderada a grave.

Autor e ano (nome do estudo)	Desenho de estudo (registro)	Local	População	Características dos participantes	Participantes randomizados			Seguimento (semanas)
					Abrocitinibe 100mg/dia	Abrocitinibe 200mg/dia	Placebo	
Eichenfield <i>et al.</i> , (2021) (60) JADE TEEN	ECR fase 3 (NCT03796676)	Multicêntrico em serviços de saúde da Austrália, China, República Checa, Alemanha, Hungria, Itália, Japão, Letônia, México, Polônia, Espanha, Taiwan, Reino Unido e EUA	Pacientes ≥ 12 anos com DA modera a grave	N	95	94	96	12
				Idade (em anos) – mediana (IIQ)	16 (14 até 17)	15 (13 até 16)	14 (13,5 até 16,5)	
				Sexo – N (%) homem	45 (47,4)	56 (59,6)	44 (45,8)	
				Duração da doença – anos (DP)	9,8 (5,4)	9,7 (5,3)	10,5 (4,8)	
				DA modera (escore IGA = 3) – N (%)	57 (60,0)	61 (64,9)	57 (59,4)	
				DA grave (escore IGA = 4) – N (%)	38 (40,0)	33,0 (35,1)	39 (40,6)	
				Escore PP-NRS – média (DP)	7,0 (1,8)	6,8 (2,0)	7,2 (1,7)	
				Uso prévio de tratamento sistêmico – N (%)	27 (28,4)	22 (23,4)	24 (25,0)	

Legenda: DP = desvio padrão; ECR = ensaio clínico randomizado; IIQ = intervalo interquartile; IGA = *investigator's global assessment scale*; EASI = *eczema area and severity index*

4.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A Figura 2 e a Figura 3 apresentam as avaliações do risco de viés por desfecho do ECR JADE TEEN incluído no PTC (60), considerando-se as comparações de abrocitinibe 100mg vs. placebo e abrocitinibe 200mg vs. placebo. Os desfechos avaliados foram IGA, EASI-50, EASI-75 e EASI-90, PP-NRS (semanas 2, 4, 8 e 12) CDLQI, POEM, EA geral, EA grave e EA que levou a descontinuação do tratamento. A partir dessas avaliações, julgou-se que o ECR apresenta baixo risco global de viés para todos os desfechos. Sobre essa conclusão, cabem os seguintes comentários:

1. Para o JADE TEEN (60) não pareceu haver evidência de desvio das intervenções pretendidas, nem problemas no processo de randomização, visto que foi realizado por processo eletrônico e cegado para pacientes, pesquisadores e financiadores; por isso, o baixo risco nos domínios 1 e 2.
2. Os autores realizaram análise por ITT para todos os desfechos, inclusive para os desfechos reportados pelos pacientes, reduzindo o risco de viés associado ao domínio 3. Para o desfecho EA, as análises foram realizadas na população de segurança, sendo majoritariamente descritivas, com o objetivo de fornecer uma compreensão mais clara do perfil de efeitos adversos, gerenciamento de toxicidade e experiência do paciente com abrocitinibe, o que não é influenciado por este risco de viés.
3. Considerando-se que todos os desfechos, incluindo os desfechos de segurança (EAs), foram avaliados por comitê independente cegado, pode-se considerar que também há baixo risco no domínio 4.
4. Todos os desfechos foram pré-especificados em protocolo previamente registrado, e todas as análises foram realizadas de acordo com um plano pré-especificado que foi finalizado antes que os dados de resultados não cegos estivessem disponíveis para análises. Desta forma, o domínio 5 foi classificado como baixo risco de viés.

Análise	Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral		
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 100mg	Placebo	IGA	+	+	+	+	+	+	+	● Baixo risco
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 100mg	Placebo	EASI-50	+	+	+	+	+	+	!	Algumas preocupações
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 100mg	Placebo	EASI-75	+	+	+	+	+	+	●	
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 100mg	Placebo	EASI-90	+	+	+	+	+	+	●	Alto risco
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 100mg	Placebo	PP-NRS (semana 2)	+	+	+	+	+	+	+	D1 Processo de randomização
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 100mg	Placebo	PP-NRS (semana 4)	+	+	+	+	+	+	+	D2 Desvio das intervenções pretendidas
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 100mg	Placebo	PP-NRS (semana 8)	+	+	+	+	+	+	+	D3 Desfecho incompleto
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 100mg	Placebo	PP-NRS (semana 12)	+	+	+	+	+	+	+	D4 Mensuração do resultado
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 100mg	Placebo	CDLQI	+	+	+	+	+	+	+	D5 Seleção do resultado reportado
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 100mg	Placebo	POEM	+	+	+	+	+	+	+	
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 100mg	Placebo	EA geral	+	+	+	+	+	+	+	
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 100mg	Placebo	EA grave	+	+	+	+	+	+	+	
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 100mg	Placebo	EA grave (descontinuação)	+	+	+	+	+	+	+	

Figura 2. Risco de viés por desfecho do ensaio clínico randomizado denominado JADE TEEN conduzido por Eichenfield *et al.*, (2021) (60) para a comparação abrocitinibe 100mg vs. placebo.

Legenda: D: domínio, IGA: Investigator's Global Assessment, EASI: Eczema Area and Severity Index, PP-NRS: Peak Pruritus Numerical Rating Scale, CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index, POEM: Patient-Oriented Eczema Measure, EA: eventos adversos, ITT: intention to treat.

Análise	Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 200mg	Placebo	IGA	+	+	+	+	+	+	⬢ Baixo risco
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 200mg	Placebo	EASI-50	+	+	+	+	+	+	! Algumas preocupações
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 200mg	Placebo	EASI-75	+	+	+	+	+	+	⬢ Alto risco
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 200mg	Placebo	EASI-90	+	+	+	+	+	+	
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 200mg	Placebo	PP-NRS (semana 2)	+	+	+	+	+	+	D1 Processo de randomização
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 200mg	Placebo	PP-NRS (semana 4)	+	+	+	+	+	+	D2 Desvio das intervenções pretendidas
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 200mg	Placebo	PP-NRS (semana 8)	+	+	+	+	+	+	D3 Desfecho incompleto
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 200mg	Placebo	PP-NRS (semana 12)	+	+	+	+	+	+	D4 Mensuração do resultado
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 200mg	Placebo	CDLQI	+	+	+	+	+	+	D5 Seleção do resultado reportado
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 200mg	Placebo	POEM	+	+	+	+	+	+	
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 200mg	Placebo	EA geral	+	+	+	+	+	+	
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 200mg	Placebo	EA grave	+	+	+	+	+	+	
ITT	Eichenfield et al., (2021)	Abrocitinibe 200mg	Placebo	EA grave (descontinuação)	+	+	+	+	+	+	

Figura 3. Risco de viés por desfecho do ensaio clínico randomizado denominado JADE TEEN conduzido por Eichenfield *et al.*, (2021) (60) para a comparação abrocitinibe 200mg vs. placebo.

Legenda: D: domínio, IGA: Investigator's Global Assessment, EASI: Eczema Area and Severity Index, PP-NRS: Peak Pruritus Numerical Rating Scale, CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index, POEM: Patient-Oriented Eczema Measure, EA: eventos adversos, ITT: intention to treat.

4.4 Síntese qualitativa dos resultados por desfecho

A seguir, serão apresentados de forma descritiva os resultados do ECR JADE TEEN (60) para os desfechos IGA, EASI-50, EASI-75 e EASI-90, PP-NRS (semanas 2, 4, 8 e 12), CDLQI, POEM, EA geral ou emergentes do tratamento, EA grave e EA que levou a descontinuação do tratamento nas comparações entre abrocitinibe 100mg e 200mg vs. placebo. Não foram encontrados estudos com os melhores cuidados de suporte elencados nos comparadores dos métodos; nesse sentido, apenas o placebo foi avaliado. Sempre que houver um resultado estatisticamente significativo, este será destacado em negrito. Já para os resultados sem significância estatística, os resultados serão marcados como não significantes ($p = NS$).

4.4.1 IGA (gravidade da doença)

Na semana 12, as respostas na escala IGA ocorreram em 43 (46,2%), 37 (41,6%) e 23 (24,5%) nos grupos tratados com abrocitinibe 200mg, abrocitinibe 100mg e no grupo placebo, respectivamente. As diferenças nas taxas de resposta no parâmetro IGA na semana 12 vs. placebo foram de **20,6% (IC95%: 7,3-33,9; $p = 0,0030$)** para o grupo tratado com abrocitinibe 200mg e de **16,7% (IC95%: 3,5-29,9; $p = 0,0147$)** para o grupo tratado com abrocitinibe 100mg (Figura 4) (60).

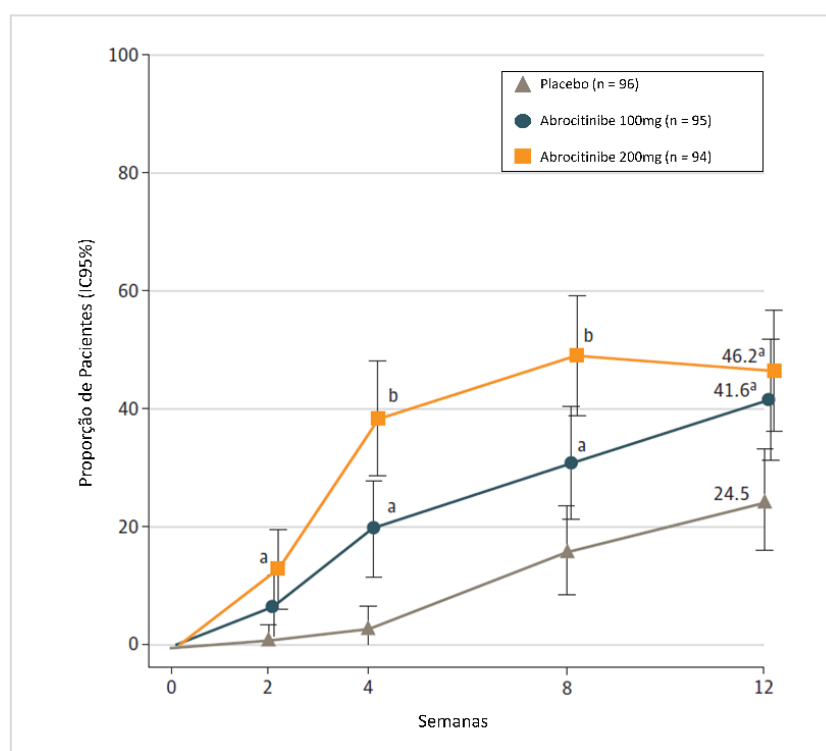


Figura 4. Proporção de pacientes que alcançaram a *Investigator's Global Assessment Scale* (IGA) em 12 semanas. Adaptado de Eichenfield *et al.*, (2022) (60).

Legenda: ^a $p < 0,05$ vs. placebo; ^b $p < 0,0001$ vs. placebo. As barras de erro representam os intervalos de confiança de 95%. A conclusão da significância estatística foi controlada pela multiplicidade na semana 12. Os valores de p para as demais comparações não foram controlados pela multiplicidade.

4.4.2 EASI-50 (gravidade e extensão da doença)

Na semana 12, as respostas no parâmetro EASI-50 ocorreram em 81 (87,1%), 78 (87,6%) e em 65 (69,1%) nos grupos tratados com abrocitinibe 200mg, 100mg e placebo, respectivamente. As diferenças nas taxas de resposta na EASI-50 na semana 12 vs. placebo foram de **16,8% (IC95%: 5,6-28,0; $p < 0,05$)** para o grupo tratado com abrocitinibe 200mg e de **18,2% (IC95%: 6,9-29,4; $p < 0,05$)** para o grupo tratado com abrocitinibe 100mg (Figura 5) (60).

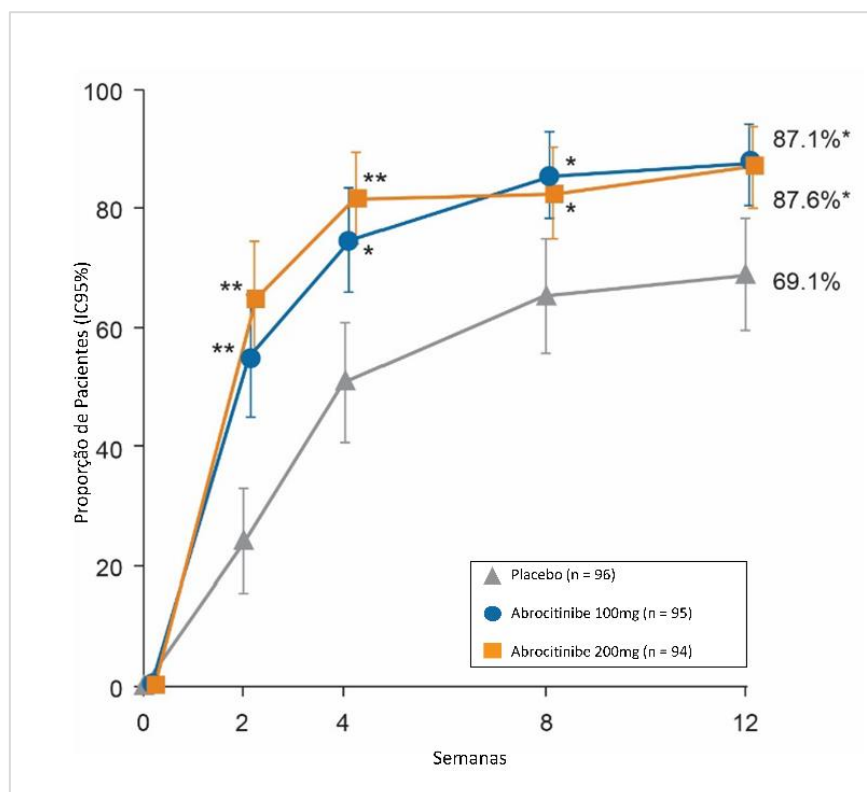


Figura 5. Proporção de pacientes que alcançaram *Eczema Area and Severity Index* 50 (EASI-50) em 12 semanas. Adaptado de Eichenfield *et al.*, (2022) (60).

Legenda: * $p < 0,05$ vs. placebo; ** $p < 0,0001$ vs. placebo. As barras de erro representam os intervalos de confiança de 95%. A conclusão da significância estatística não foi controlada pela multiplicidade.

4.4.3 EASI-75 (gravidade e extensão da doença)

Na semana 12, as respostas no parâmetro EASI-75 ocorreram em 67 (72%), 61 (68,5%) e em 39 (41,5%) nos grupos tratados com abrocitinibe 200mg, 100mg e placebo, respectivamente. As diferenças nas taxas de resposta na EASI-75 na semana 12 vs. placebo foram de **29,4% (IC95%: 16,3-42,5; $p < 0,0001$)** para o grupo tratado com abrocitinibe 200mg e de **26,5% (IC95%: 13,1-39,8; $p = 0,0002$)** para o grupo tratado com abrocitinibe 100mg (Figura 6) (60).

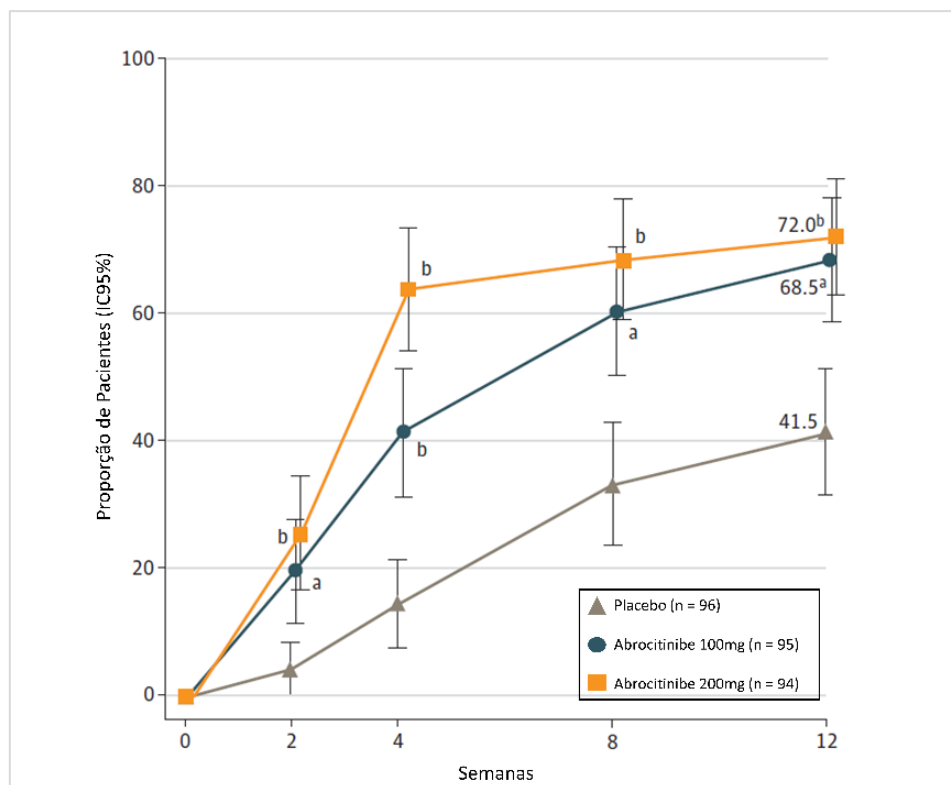


Figura 6. Proporção de pacientes que alcançaram *Eczema Area and Severity Index* 75 (EASI-75) em 12 semanas. Adaptado de Eichenfield *et al.*, (2022) (60).

Legenda: ^a $p < 0,05$ vs. placebo; ^b $p < 0,0001$ vs. placebo. As barras de erro representam os intervalos de confiança de 95%. A conclusão da significância estatística não foi controlada pela multiplicidade. Os valores de p para as demais comparações não foram controlados pela multiplicidade.

4.4.4 EASI-90 (gravidade e extensão da doença)

Na semana 12, as respostas no parâmetro EASI-90 ocorreram em 46 (49,5%), 37 (41,6%) e em 17 (18,1%) nos grupos tratados com 200mg, 100mg e placebo, respectivamente. As diferenças nas taxas de resposta na EASI-90 na semana 12 vs. placebo foram de **30,9% (IC95%: 18,0-43,8; $p < 0,0001$)** para o grupo tratado com abrocitinibe 200mg e de **23,4% (IC95%: 10,50-36,2; $p < 0,05$)** para o grupo tratado com abrocitinibe 100mg (Figura 7) (60).

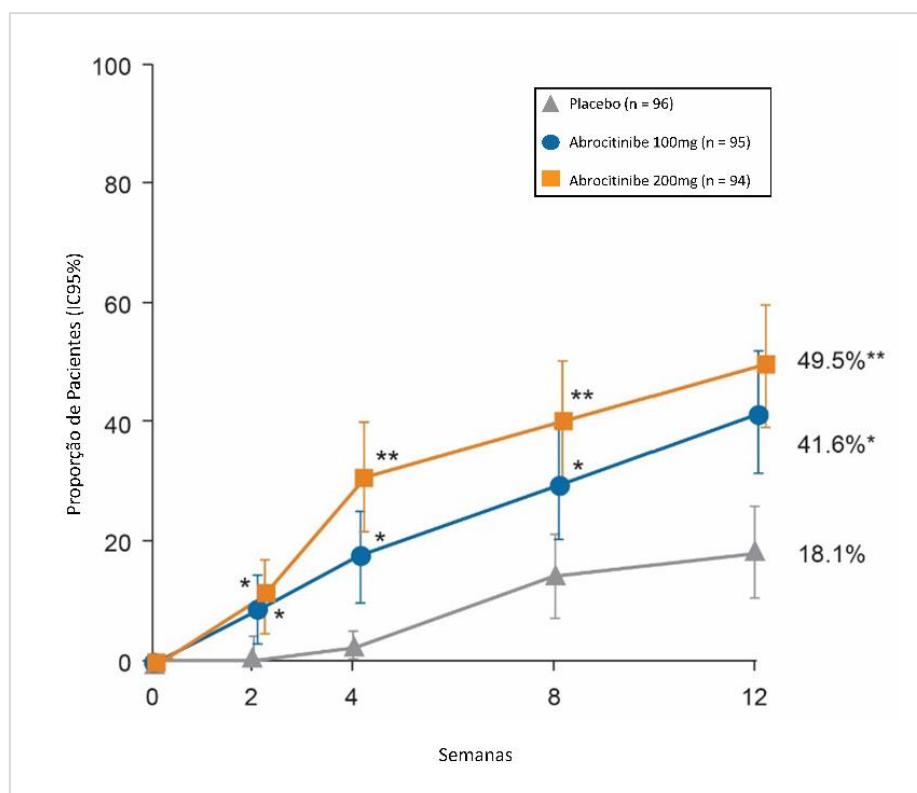


Figura 7. Proporção de pacientes que alcançaram *Eczema Area and Severity Index* 90 (EASI-90) em 12 semanas. Adaptado de Eichenfield *et al.*, (2022) (60).

Legenda: * $p < 0,05$ vs. placebo, ** $p < 0,0001$ vs. placebo. As barras de erro representam os intervalos de confiança de 95%. A conclusão da significância estatística não foi controlada pela multiplicidade.

4.4.5 PP-NRS4 (intensidade do prurido)

Semana 2

Na semana 2, as respostas no parâmetro PP-NRS4, com pelo menos 4 pontos de melhora em relação ao valor da linha de base, ocorreram em 34 (38,6%), 25 (27,2%) e em 12 (12,6%) nos grupos tratados com abrocitinibe 200mg, 100mg e placebo, respectivamente. As diferenças nas taxas de resposta na PP-NRS4 na semana 2 vs. placebo foram de **26,1% (IC95%: 13,9-38,3; $p < 0,0001$)** para o grupo tratado com abrocitinibe 200mg e de **14,7% (IC95%: 3,5-25,9; $p = 0,0119$)** para o grupo tratado com abrocitinibe 100mg (Figura 11) (60).

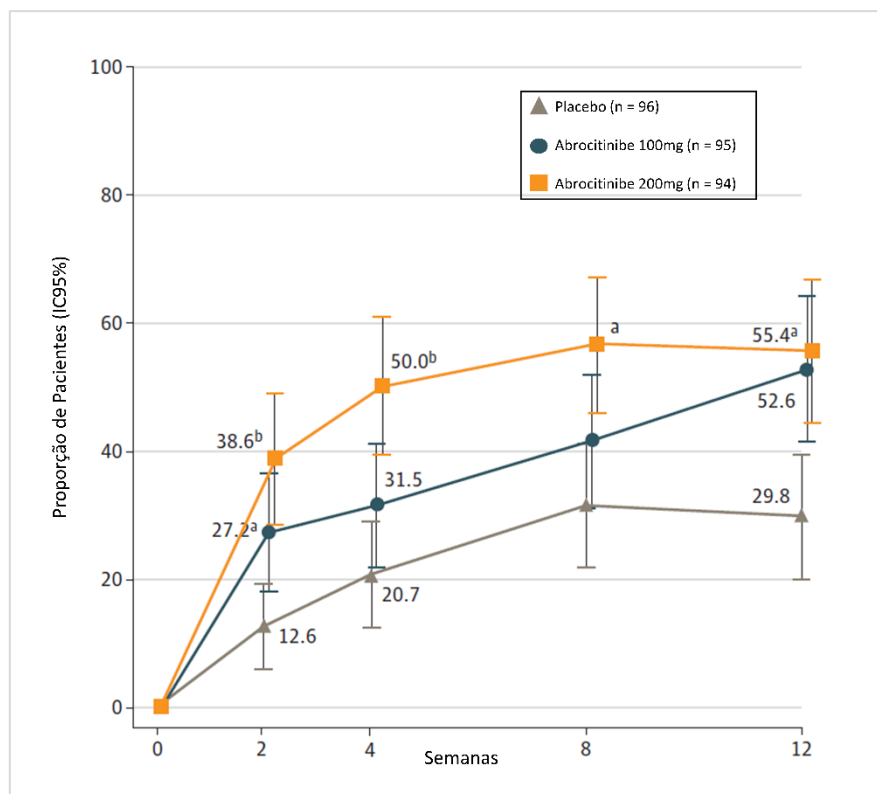


Figura 8. Proporção de pacientes que obtiveram pelo menos 4 pontos de melhora em relação ao valor basal em 2 semanas na *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (PP-NRS4) adaptado de Eichenfield *et al.*, (2022) (60).

Legenda: ^a $p < 0,05$ vs. placebo; ^b $p < 0,0001$ vs. placebo. A conclusão da significância estatística foi controlada para multiplicidade nas semanas 2, 4 e 12. Os valores de p para as demais comparações não foram controlados pela multiplicidade.

Semana 4

Na semana 4, as respostas no parâmetro PP-NRS4, com pelo menos 4 pontos de melhora em relação ao valor da linha de base, ocorreram em 42 (50%), 28 (31,5%) e em 19 (20,7%) nos grupos tratados com abrocitinibe 200mg, 100mg e placebo, respectivamente. As diferenças nas taxas de resposta na PP-NRS4 na semana 4 vs. placebo foram de **29,4% (IC95%: 16-42,9; $p < 0,0001$)** para grupo tratado com abrocitinibe 200mg e de 10,9% (IC95%: -1,8 até 23,6; $p = \text{NS}$) para o grupo tratado com abrocitinibe 100mg (Figura 9) (60).

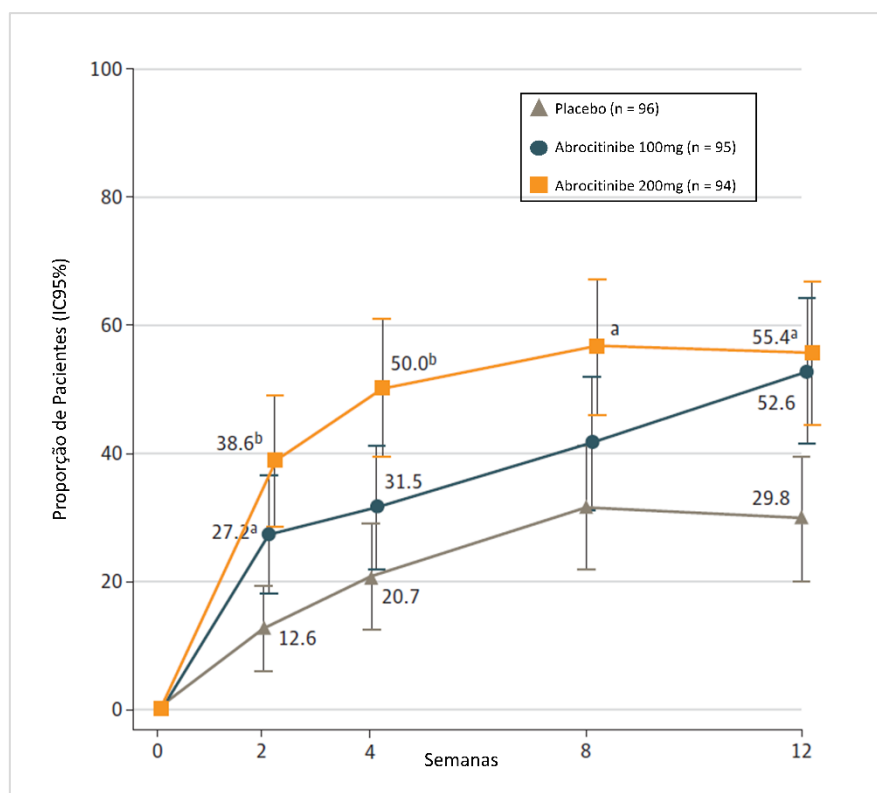


Figura 9. Proporção de pacientes que obtiveram pelo menos 4 pontos de melhora em relação ao valor basal em 4 semanas na *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (PP-NRS4) adaptado de Eichenfield *et al.*, (2022) (60).

Legenda: ^a $p < 0,05$ vs. placebo; ^b $p < 0,0001$ vs. placebo. A conclusão da significância estatística foi controlada para multiplicidade nas semanas 2, 4 e 12. Os valores de p para as demais comparações não foram controlados pela multiplicidade.

Semana 8

Na semana 8, as respostas PP-NRS4, com pelo menos 4 pontos de melhora em relação ao valor da linha de base, ocorreram em 48 (56,5%), 36 (41,4%) e em 29 (31,5%) nos grupos tratados com 200mg, 100mg e placebo, respectivamente. As diferenças nas taxas de resposta na PP-NRS4 na semana 8 vs. placebo foram de **24,9% (IC95%: 10,8-39,0; $p < 0,05$)** para o grupo tratado com abrocitinibe 200mg e de 9,9% (IC95%: -4,0 até 23,9; $p = \text{NS}$) para o grupo tratado com abrocitinibe 100mg (Figura 10) (60).

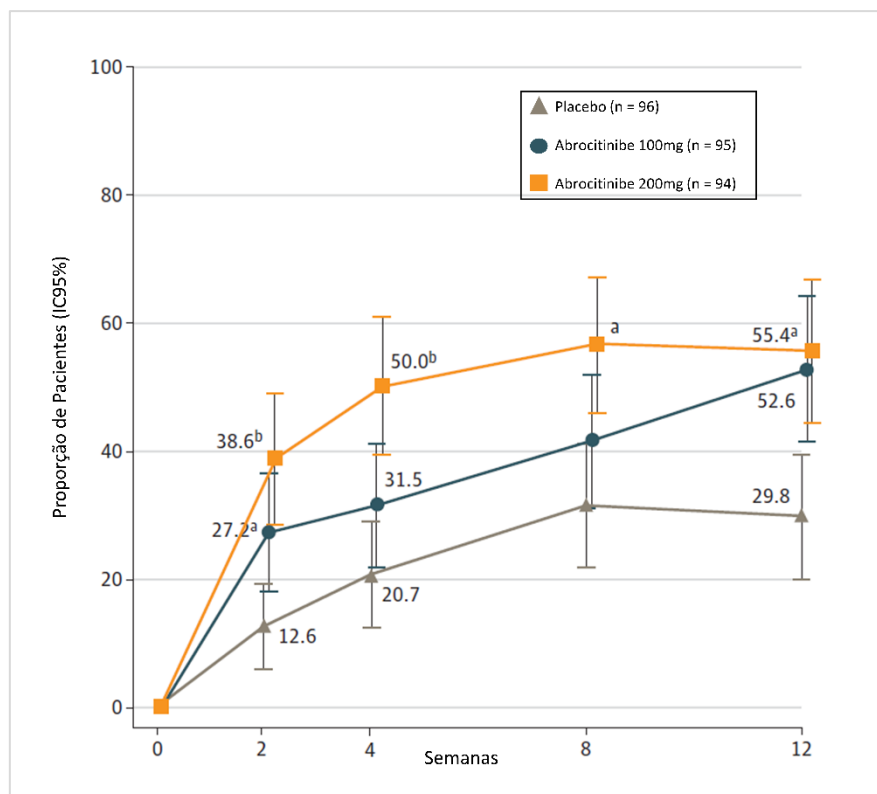


Figura 10. Proporção de pacientes que obtiveram pelo menos 4 pontos de melhora em relação ao valor basal em 8 semanas na *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (PP-NRS4) adaptado de Eichenfield *et al.*, (2022) (60).

Legenda: ^a $p < 0,05$ vs. placebo; ^b $p < 0,0001$ vs. placebo. A conclusão da significância estatística foi controlada para multiplicidade nas semanas 2, 4 e 12. Os valores de p para as demais comparações não foram controlados pela multiplicidade.

Semana 12

Na semana 12, as respostas PP-NRS4, com pelo menos 4 pontos de melhora em relação ao valor da linha de base, ocorreram em 41 (55,4%), 40 (52,6%) e em 25 (29,8%) nos grupos tratados com abrocitinibe 200mg, 100mg e placebo, respectivamente. As diferenças nas taxas de resposta na PP-NRS4 na semana 12 vs. placebo foram de **25,6% (IC95%: 10,6-40,6; $p = 0,0013$)** para o grupo tratado com abrocitinibe 200mg e de 22,8% (IC95%: 8,0-37,7; $p = \text{NS}$) para o grupo tratado com abrocitinibe 100mg (Figura 11) (60).

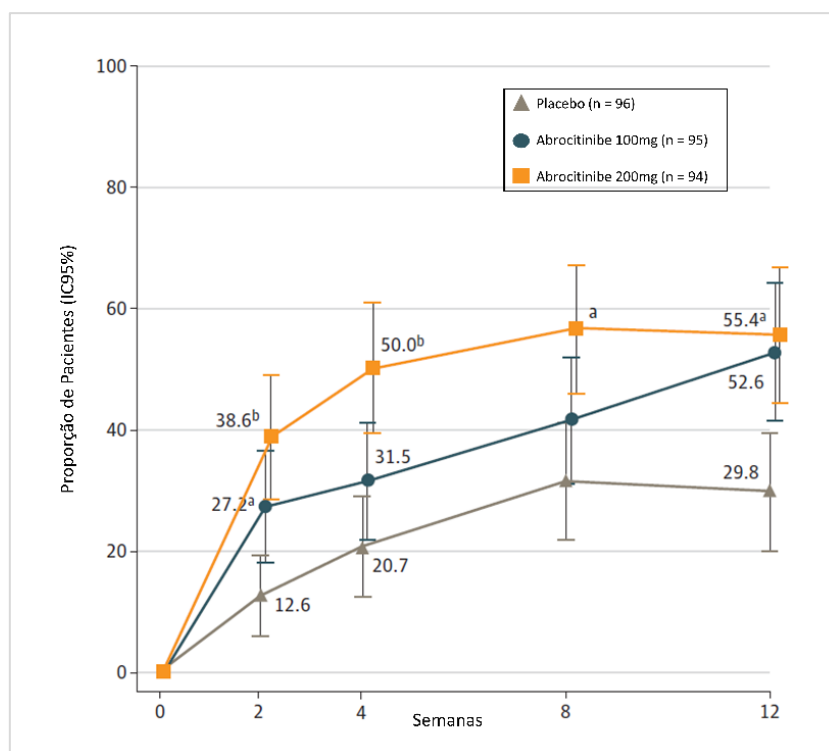


Figura 11. Proporção de pacientes que obtiveram pelo menos 4 pontos de melhora em relação ao valor basal em 12 semanas na *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (PP-NRS4) adaptado de Eichenfield *et al.*, (2022) (60).

Legenda: ^a $p < 0,05$ vs. placebo; ^b $p < 0,0001$ vs. placebo. A conclusão da significância estatística foi controlada para multiplicidade nas semanas 2, 4 e 12. Os valores de p para as demais comparações não foram controlados pela multiplicidade.

4.4.6 CDLQI (qualidade de vida)

Das semanas 2 a 12, a variação média dos mínimos quadrados em relação à linha de base no escore do instrumento CDLQI foi de -8,7 (IC95%: -9,7 até -7,6), -8,6 (IC95%: -9,6 até -7,5) e -6,3 (IC95%: -7,4 até -5,3) nos grupos tratados com abrocitinibe 200mg, 100mg e placebo, respectivamente. A diferença média dos mínimos quadrados no escore do instrumento CDLQI vs. placebo, das semanas 2 a 12, foi de **-2,3 (IC95%: -3,8 até -0,9; $p < 0,05$)** para o grupo tratado com abrocitinibe 200mg e de **-2,3 (IC95%: -3,7 até -0,8; $p < 0,05$)** para o grupo tratado com abrocitinibe 100mg (Figura 12) (60).

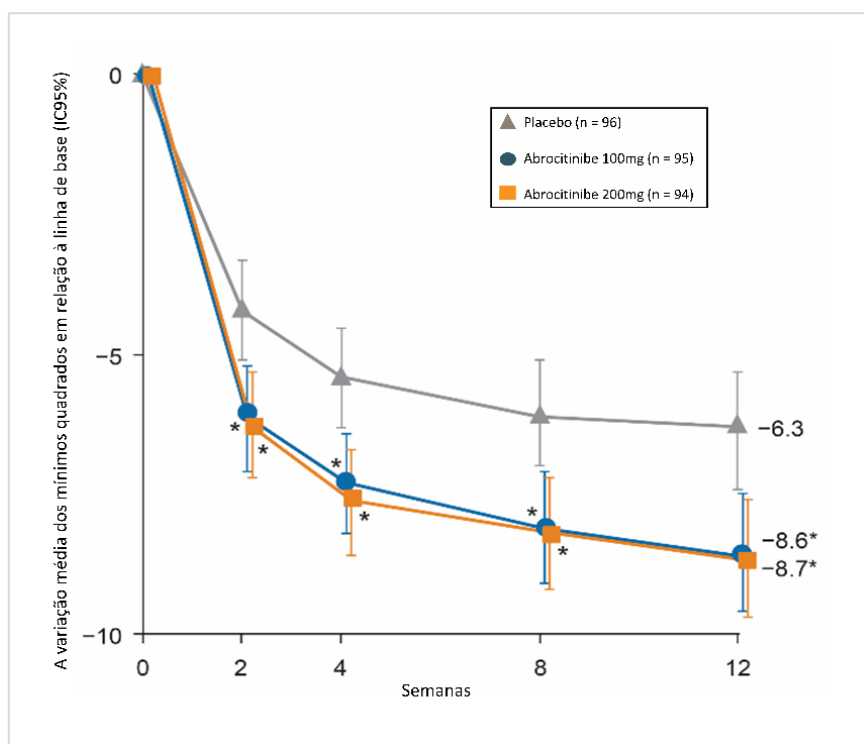


Figura 12. Mudança na pontuação, das semanas 2 a 12, do instrumento de qualidade de vida *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) adaptado de Eichenfield *et al.*, (2022) (60).

Legenda: * $p < 0,05$ vs. placebo. As barras de erro representam os intervalos de confiança de 95%. A conclusão da significância estatística não foi controlada pela multiplicidade.

4.4.7 POEM (qualidade de vida)

Das semanas 2 a 12, a variação média dos mínimos quadrados em relação à linha de base no escore do instrumento POEM foi de -10,9 (IC95%: -12,2 até -9,5), -11,1 (IC95%: -12,5 até -9,7) e -6,9 (IC95%: -8,3 até -5,6) nos grupos tratados com abrocitinibe 200mg, 100mg e placebo, respectivamente. A diferença média dos mínimos quadrados no escore do instrumento POEM vs. placebo, das semanas 2 a 12, foi de **-3,9 (IC95%: -5,9 até -2,0; $p < 0,0001$)** para o grupo abrocitinibe 200mg e de **-4,1 (IC95%: -6,1 até -2,2; $p < 0,0001$)** para o grupo abrocitinibe 100mg (Figura 13) (60).

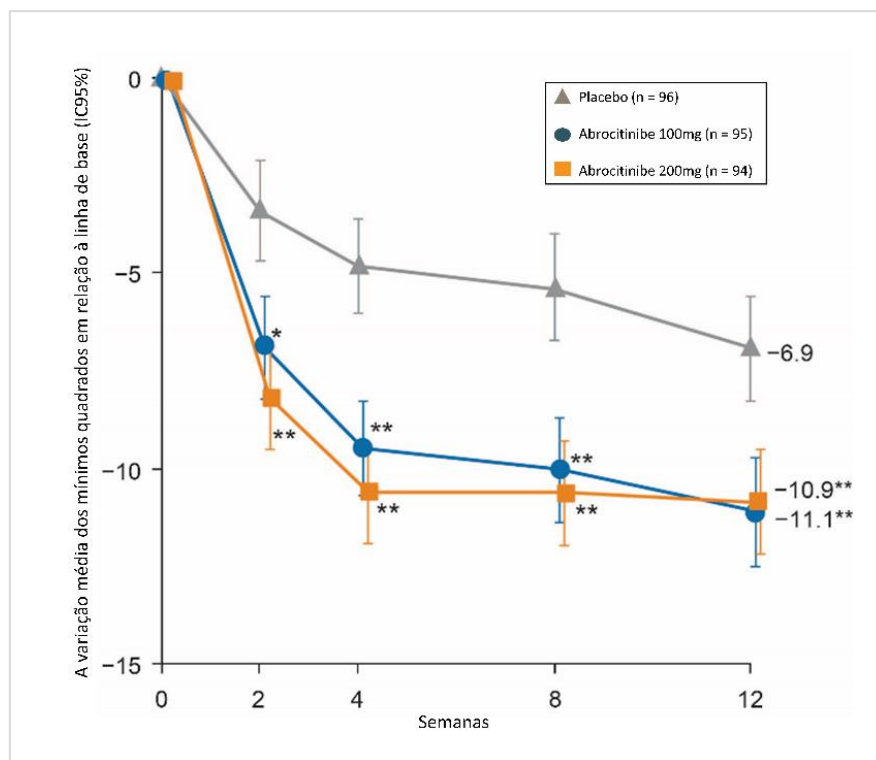


Figura 13. Mudança na pontuação, das semanas 2 a 12, do instrumento de qualidade de vida *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) adaptado de Eichenfield *et al.*, (2022) (60).

Legenda: * $p < 0,05$ vs. placebo; ** $p < 0,0001$ vs. placebo. As barras de erro representam os intervalos de confiança de 95%. A conclusão da significância estatística não foi controlada pela multiplicidade.

4.4.8 Eventos adversos gerais ou emergentes do tratamento

No geral, 59 (62,8%) tratados com abrocitinibe 200mg, 54 (56,8%) tratados com abrocitinibe 100mg e 50 (52,1%) tratados com placebo apresentaram EAs gerais ou emergentes do tratamento. Os EAs mais frequentemente relatados foram náuseas no grupo tratado com abrocitinibe 200mg com 17 relatos (18,1%), infecção do trato respiratório superior no grupo tratado com abrocitinibe 100mg com 9 (9,5%), e infecção do trato respiratório superior no grupo tratado com placebo com 10 (10,4%). A maioria dos EAs de náusea foi leve; entretanto, houve dois casos graves de náusea no grupo abrocitinibe 200mg (60).

4.4.9 Eventos adversos graves

Do ponto de vista dos EAs graves, foram notificados 1 (1,1%) e 2 (2,1%) EAs graves nos grupos tratados com abrocitinibe 200mg e placebo, respectivamente. Não houve relato de EAs graves no grupo abrocitinibe 100mg. Um paciente do grupo abrocitinibe 200mg relatou um EA grave de ansiedade. Um paciente do grupo placebo desenvolveu um EA grave de angioedema devido a alergia; outro apresentou grave EA de piora da DA. Esses eventos não resultaram em

mudanças no regime posológico e não foram considerados relacionados ao tratamento pelos investigadores independentes (60).

4.4.10 Eventos adversos com descontinuação do tratamento

Sobre os EAs que causaram descontinuação do tratamento, foram notificados 2 (2,1%), 1 (1,1%) e 2 (2,1%) pacientes nos grupos abrocitinibe 200mg, abrocitinibe 100mg e placebo, respectivamente, interromperam o tratamento por apresentarem tais EAs. Um paciente do grupo abrocitinibe 200mg desenvolveu cefaleia e outro apresentou refluxo gastroesofágico, náuseas e vômitos; todos foram considerados relacionados ao tratamento pelos investigadores independentes. Um paciente do grupo abrocitinibe 100mg desenvolveu infecção gastrointestinal, que não foi considerada relacionada ao tratamento pelos investigadores independentes. Um paciente do grupo placebo desenvolveu infecção do trato respiratório superior e outro desenvolveu abscesso na lesão na pele (ferida); nenhum dos dois foi considerado relacionado ao tratamento por pelos investigadores independentes (60).

4.5 Avaliação da qualidade da evidência

Conforme previsto no método, a avaliação da qualidade da evidência foi realizada utilizando a ferramenta GRADE (79,80). A avaliação foi realizada de forma individualizada considerando os desfechos primários e secundários priorizados na pergunta de pesquisa (PICOS) do presente PTC e as comparações de abrocitinibe vs. placebo (Quadro 4). De forma geral, levando-se em consideração todos os desfechos e comparações, a qualidade da evidência foi classificada como alta na maioria das comparações por desfecho em ambas as apresentações do abrocitinibe vs. placebo, exceto para os EA que foi considerada moderada. Os detalhes sobre a graduação da qualidade da evidência podem ser encontrados no Anexo 6.

Quadro 4. Resumo da qualidade da evidência realizada com a ferramenta GRADE.

Desfechos (Importância)	Abrocitinibe 100mg vs. placebo	Abrocitinibe 200mg vs. placebo
IGA (importante)	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta
EASI-50 (importante)	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta
EASI-75 (importante)	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta
EASI-90 (importante)	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta
PP-NRS4 em 2 semanas (importante)	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta
PP-NRS4 em 4 semanas (importante)	⊕⊕⊕○ Moderada	⊕⊕⊕⊕ Alta
PP-NRS4 em 8 semanas (importante)	⊕⊕⊕○ Moderada	⊕⊕⊕⊕ Alta
PP-NRS4 em 12 semanas (importante)	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta
CDLQI (importante)	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta
POEM (importante)	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta
EA gerais ou emergentes do tratamento (importante)	⊕⊕⊕○ Moderada	⊕⊕⊕○ Moderada
EA graves (crítico)	⊕⊕⊕○ Moderada	⊕⊕⊕○ Moderada
Descontinuação devido a EA (importante)	⊕⊕⊕○ Moderada	⊕⊕⊕○ Moderada

Legenda: IGA: *Investigator's Global Assessment*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; PP-NRS4: *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*; CDLQI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; POEM: *Patient-Oriented Eczema Measure*; EA: eventos adversos.

4.6 Síntese dos resultados

O Quadro 5 apresenta, de forma resumida, os resultados de eficácia e segurança do abrocitinibe 100mg e 200mg vs. placebo, respectivamente, reportados de forma descritiva na seção 4.4. Todos os estudos foram avaliados no contexto da população-alvo do presente PTC, ou seja, pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) com DA moderada a grave, a partir dos resultados apresentados anteriormente na síntese qualitativa dos resultados.

Quadro 5. Resumo dos resultados de eficácia e segurança do ensaio clínico randomizado incluído na revisão sistemática da literatura sobre abrocitinibe no tratamento de adolescentes (de 12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave.

Autor, ano	Desenho	Desfechos	Tempo (semanas)	Intervenções	Resultados por braço	Tamanho do efeito (IC95%) (vs. placebo)	Direção do efeito (vs. placebo)	Qualidade da evidência
Eichenfield <i>et al.</i> , (2021) (60)	ECR fase III	IGA; n (%)	12	Abrocitinibe 100mg	37 (41,6%)	16,7% (3,5–29,9)	Favorece abrocitinibe 100 mg	Alta
				Abrocitinibe 200mg	43 (46,2%)	20,6% (7,3–33,9)	Favorece abrocitinibe 200 mg	Alta
				Placebo	23 (24,5%)	-	-	-
		EASI-50; n (%)	12	Abrocitinibe 100mg	78 (87,6%)	18,2% (6,9–29,4)	Favorece abrocitinibe 100 mg	Alta
				Abrocitinibe 200mg	81 (87,1%)	16,8% (5,6–28,0)	Favorece abrocitinibe 200 mg	Alta
				Placebo	65 (69,1%)	-	-	-
		EASI-75; n (%)	12	Abrocitinibe 100mg	61 (68,5%)	26,5% (13,1–39,8)	Favorece abrocitinibe 100 mg	Alta
				Abrocitinibe 200mg	62 (72,0%)	29,4% (16,3–42,5)	Favorece abrocitinibe 200 mg	Alta
				Placebo	39 (41,5%)	-	-	-
		EASI-90; n (%)	12	Abrocitinibe 100mg	37 (41,6%)	23,4% (10,5–36,2)	Favorece abrocitinibe 100 mg	Alta
				Abrocitinibe 200mg	46 (49,5%)	30,9% (18,0–43,8)	Favorece abrocitinibe 200 mg	Alta
				Placebo	17 (18,1%)	-	-	-
		PP-NRS4; n (%)	2	Abrocitinibe 100mg	25 (27,2%)	14,7% (3,5–25,9)	Favorece abrocitinibe 100 mg	Alta
				Abrocitinibe 200mg	34 (38,6%)	26,1% (13,9–38,3)	Favorece abrocitinibe 200 mg	Alta
				Placebo	12 (12,6%)	-	-	-
		PP-NRS4; n (%)	4	Abrocitinibe 100mg	28 (31,5%)	10,9% (-1,8 até 23,6)	NS	Moderada
				Abrocitinibe 200mg	42 (50,0%)	29,4% (16,0–42,9)	Favorece abrocitinibe 200 mg	Alta
				Placebo	19 (20,7%)	-	-	-
		PP-NRS4; n (%)	8	Abrocitinibe 100mg	36 (41,4%)	9,9% (-4,1 até 23,9)	NS	Moderada
				Abrocitinibe 200mg	48 (56,5%)	24,9% (10,8–39,0)	Favorece abrocitinibe 200 mg	Alta
				Placebo	29 (31,5%)	-	-	-
		PP-NRS4; n (%)	12	Abrocitinibe 100 mg	40 (52,6%)	22,8% (8,0–37,7)	NS	Alta
				Abrocitinibe 200 mg	41 (55,4%)	25,6% (10,6–40,6)	Favorece abrocitinibe 200 mg	Alta
				Placebo	25 (29,8%)	-	-	-
		CDLQI (LSM [IC95%])	12	Abrocitinibe 100 mg	-8,6 (-9,6 até -7,5)	-2,3 (-3,7 até -0,8)	Favorece abrocitinibe 100 mg	Alta
				Abrocitinibe 200 mg	-8,7 (-9,7 até -7,6)	-2,3 (-3,8 até -0,9)	Favorece abrocitinibe 200 mg	Alta
				Placebo	-6,3 (-7,4 até -5,3)	-	-	-
		POEM (LSM [IC95%])	12	Abrocitinibe 100 mg	-11,1 (-12,5 até -9,7)	-4,1 (-6,1 até -2,2)	Favorece abrocitinibe 100 mg	Alta
				Abrocitinibe 200 mg	-10,9 (-12,2 até -9,5)	-3,9 (-5,9 até -2,0)	Favorece abrocitinibe 200 mg	Alta
				Placebo	-6,9 (-8,3 até -5,6)	-	-	-
		EAs gerais ou emergentes do tratamento; n (%)	-	Abrocitinibe 100 mg	54 (56,8%)	NR	NR	Moderada
				Abrocitinibe 200 mg	59 (62,8%)	NR	NR	Moderada
				Placebo	50 (52,1%)	NR	NR	-
		EAs graves; n (%)	-	Abrocitinibe 100 mg	0	NR	NR	Moderada
				Abrocitinibe 200 mg	2 (2,1%)	NR	NR	Moderada
				Placebo	2 (2,1%)	NR	NR	-
		Descontinuação do tratamento por EAs; n (%)	-	Abrocitinibe 100 mg	1 (1,1%)	NR	NR	Moderada
				Abrocitinibe 200 mg	2 (2,1%)	NR	NR	Moderada
				Placebo	2 (2,1%)	NR	NR	-

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; NR: não relatado; NS: não significante; IGA: *Investigator Global Assessment*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; PP-NRS: *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*; CDLQI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; POEM: *Patient Oriented Eczema Measure*; LSM: *Least-squares mean*.

4.7 Discussão

Os critérios de elegibilidade adotados neste PTC com síntese qualitativa foram bastante sensíveis; porém, considerando-se a pergunta PICOS definida previamente no método, foi incluído um ECR no PTC, que comparou a eficácia e segurança do abrocitinibe (100mg/dia e 200mg/dia) associado à terapia tópica vs. placebo mais terapia tópica em pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) com DA moderada a grave (JADE TEEN) (60). Nesse sentido, não foi possível realizar uma síntese quantitativa por meta-análise em pares, pois, apesar da busca sensível, apenas um estudo foi recuperado. No total, o JADE TEEN randomizou 285 adolescentes com DA moderada a grave, com ligeira predominância de participantes do sexo masculino (n = 145 participantes, 50,9%), sendo que a idade média geral foi de 15 anos. Do ponto de vista de tratamento prévio, 73 (25,6%) adolescentes foram tratados anteriormente com terapia sistêmica, incluindo a ciclosporina incorporada no SUS para tratamento da DA moderada a grave pelo atual (60).

Em relação aos achados de eficácia clínica, o JADE TEEN (60) demonstrou que os pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) com DA moderada a grave que receberam abrocitinibe nas doses diárias de 100mg ou 200mg, durante 12 semanas, tiveram melhora significativa nos sinais e sintomas da DA quando comparado ao placebo para os desfechos primários de eficácia (IGA, EASI, PP-NRS) e para os desfechos secundários de QV (CDLQI e POEM). Em outras palavras, para todos os desfechos priorizados previamente nos critérios de inclusão do método, os pacientes tratados com abrocitinibe de 100mg e 200mg obtiveram resultados estatisticamente significantes. As únicas exceções foram para os desfechos de prurido (PP-NRS4) avaliados na quarta, oitava e décima segunda semana em pacientes adolescentes tratados com abrocitinibe 100mg. No entanto, mais pacientes adolescentes obtiveram uma resposta clínica nos desfechos IGA, EASI-75 e PP-NRS4 na semana 2 em comparação ao placebo, ilustrando o início precoce da atividade do medicamento. A propósito, a melhora do prurido explica, em boa parte, a melhora substancial da QV reportada por meio do instrumento CDLQI e POEM (60).

Em termos de significância clínica, os achados do PTC demonstraram que os pacientes conseguiram atingir o objetivo determinado no método em 12 semanas, ou seja, reduzir ao menos um ponto na escala IGA, atingir o EASI-50, reduzir pelo menos 3 pontos na escala PP-NRS, reduzir pelo menos 4 pontos no instrumento de QV (CDLQI) e no questionário POEM (38–40). Tais achados estão em linha os *cutoffs* clínicos das principais diretrizes internacionais sobre o manejo da DA moderada a grave (38–40). Porém, a significância clínica

foi obtida apenas para o abrocitinibe 200mg, uma vez que não houve resultados estatisticamente significantes para o desfecho PP-NRS4 na quarta, oitava e décima segunda semana com abrocitinibe 100mg. Isso não é uma surpresa, visto que três revisões sistemáticas com meta-análise chegaram na mesma conclusão, ou seja, o abrocitinibe apresenta maior eficácia no tratamento da DA moderada a grave em adolescentes e adultos, quando comparado ao placebo; no entanto, o efeito é maior na dose de 200 mg/dia do que na dose de 100 mg/dia, especialmente no alívio da coceira (PP-RNS) (72,82,83). Esse resultado é relevante do ponto de vista clínico, pois o prurido é um dos sintomas mais impactantes da DA, tendo relação direta com a perda de QV e de sono provocada pela doença. Em se tratando de mundo real, os resultados também são favoráveis ao tratamento com abrocitinibe em pacientes com falha ao tratamento com ciclosporina. No estudo de coorte prospectivo conduzido por Olydam *et al.*, (2023) (84), os achados apontam que o abrocitinibe é um tratamento efetivo para pacientes com DA moderada a grave, com falha anterior ao tratamento ciclosporina. Dos 41 pacientes investigados, cerca 38 (92,7%) falharam com ciclosporina anteriormente (84).

Em relação à segurança, os EAs foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento, sendo, em sua maioria, autolimitado (p.e., náuseas no grupo tratado com abrocitinibe 200mg e infecção do trato respiratório superior no grupo tratado com abrocitinibe 100mg e placebo). Adicionalmente, a incidência de EAs graves e que levaram a descontinuação do tratamento foi semelhante ou até mesmo menor nos pacientes tratados com abrocitinibe (p.e., na dose de 100mg/dia não houve relato de EAs graves). Nesse sentido, os achados de segurança sugerem um perfil de risco-benefício favorável ao tratamento com abrocitinibe. Tais resultados foram observados em outros estudos (72,82,83).

De uma maneira geral, a qualidade da evidência foi alta para todos os desfechos de eficácia e QV, sendo moderada para o desfecho PP-NRS em 4 e 8 semanas para apresentação do abrocitinibe 100mg. Já para os desfechos de segurança, a qualidade da evidência foi moderada. Consequentemente, os resultados do PTC são robustos. No entanto, a evidência encontrada e o PTC, *per se*, possuem algumas limitações, tais como: 1) apesar de uma busca sensível, o PTC localizou apenas um estudo (JADE TEEN). Nesse sentido, não foi possível realizar uma meta-análise; 2) a extração dos dados, o julgamento do risco de viés, a qualidade da evidência e a síntese dos resultados foi feita por único pesquisador; porém, foi validada por um segundo pesquisador; 3) o JADE TEEN possui uma extensão limitada em 12 semanas de *follow-up*. Assim, os dados devem ser interpretados com cautela, pois não foram localizados estudos de eficácia e segurança a longo prazo. No entanto, considerando-se que para a maioria dos desfechos, as respostas foram atingidas já em poucos dias (no caso da redução do prurido) ou

em até 4 semanas (no caso do IGA e EASI-75), mantendo-se em melhora na semana 12, pode-se projetar que um maior número de pacientes poderia ter alcançado respostas clínicas expressivas com tratamento mais prolongado, principalmente na dose de 200mg; 4) o corpo da evidência, JADE TEEN, foi composto estritamente por dados do abrocitinibe mais terapia tópica vs. placebo mais terapia tópica; porém foi a única evidência encontrada para adolescentes na literatura. Vale ressaltar, ainda, que como não há medicamento algum incorporado no SUS para tratamento de pacientes que falharam à exposição sistêmica prévia à ciclosporina, as evidências aqui apresentadas e discutidas possuem relevância estatística e clínica, como acima comentado.

5 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Foram realizadas buscas utilizando-se o termo “abrocitinib” no dia 23 de setembro de 2023 por avaliações do abrocitinibe para o tratamento, especificamente em segunda linha, de pacientes adultos com DA moderada a grave nas seguintes Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde: *National Institute For Care Excellence* (NICE) (Inglaterra), CADTH (Canadá), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) (Austrália), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (Escócia) e *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) (Alemanha).

O *status* das avaliações e decisões sobre o uso do tratamento da DA está mostrado no Quadro 6. Não foram identificadas quaisquer avaliações e/ou recomendações pela agência de ATS da Austrália (PBAC).

Quadro 6. Avaliações do abrocitinibe por agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde.

Agência	Recomendação
NICE (Inglaterra) (85)	Recomendou o abrocitinibe como opção para o tratamento da DA moderada a grave em adultos e adolescentes com 12 anos ou mais, somente se: • a doença não respondeu a pelo menos 1 imunossupressor sistêmico ou estes não são adequados.
SMC (Escócia) (86)	Recomendou o abrocitinibe como opção para o tratamento da DA moderada a grave em adultos e adolescentes com 12 anos ou mais, somente para: • uso em pacientes que não responderam ou perderam resposta a pelo menos uma terapia imunossupressora sistêmica, ou nos quais estas são contraindicadas ou não toleradas.
CADTH (Canadá) (74)	Recomendou o abrocitinibe para o tratamento de pacientes com idade igual ou superior a 12 anos com DA refratária moderada a grave, incluindo o alívio do prurido, que tiveram uma resposta inadequada a outros medicamentos sistêmicos (como, esteroides ou biológicos), ou para os quais esses tratamentos não são aconselháveis.
IQWiG (Alemanha) (87)	Recomendou o abrocitinibe para o tratamento de pacientes com idade < 40 anos e ≥ 40 anos igual com DA refratária moderada a grave que necessitem de tratamento sistêmico da doença.
PBAC (Austrália)	Não identificada

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1 Apresentação e objetivo

De acordo com a pergunta PICOS definida previamente, foram incluídos no PTC, os resultados de um ECR (JADE TEEN) (60) que compararam a eficácia e a segurança do abrocitinibe (100mg/dia e 200mg/dia) em associação com medicamento para uso tópico vs. placebo mais medicamento para uso tópico em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com DA moderada a grave. Dadas as características metodológicas do estudo, especialmente as populações incluídas, os resultados foram descritos de forma qualitativa para os desfechos de interesse (primários: IGA, EASI e PP-NRS4 e secundários: CDLQI, POEM, EAs gerais ou emergentes do tratamento, EAs graves e EAs que provocaram descontinuidade do tratamento).

Em síntese, os pacientes que receberam abrocitinibe nas doses diárias de 100mg ou 200mg, durante 12 semanas, tiveram melhora significativa nos sinais e sintomas da DA quando comparado ao placebo para os desfechos primários de eficácia (IGA, EASI, PP-NRS4) e para os desfechos secundários de QV (CDLQI e POEM). Esses resultados foram acompanhados de um perfil de segurança similar aos pacientes tratados com placebo. De forma geral, a qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi considerada alta em todos os desfechos avaliados, exceto para o desfecho PP-NRS4 na semana 4 com abrocitinibe 100mg e desfechos relacionados ao EA gerais, EA graves e EA com descontinuação do tratamento (qualidade moderada). O estudo JADE TEEN (60) incluído apresentou baixo risco de viés global e, de forma geral, a qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi considerada alta em todos os desfechos avaliados, exceto para os desfechos relacionados ao EA gerais, EA graves e EA com descontinuação do tratamento (qualidade moderada).

Considerando-se os diferentes desfechos avaliados no PTC, sendo todos favoráveis ao abrocitinibe, o modelo considerou, como medida de resposta, a proporção de pacientes que atingiu os desfechos EASI-50, EASI-75 e EASI-90 após a exposição ao tratamento com abrocitinibe ou com o melhor cuidado de suporte (dexametasona e hidrocortisona). Assim, com base nos resultados clínicos informados anteriormente, elaborou-se uma avaliação econômica do tipo análise de custo-utilidade (ACU), utilizando-se um modelo híbrido (árvore de decisão acoplado ao modelo de Markov), no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem *Visual Basic for Applications* (VBA ou macro), com uma planilha padronizada, com o objetivo de estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do abrocitinibe vs. melhor cuidado de suporte, para o tratamento, em segunda linha, de pacientes

adultos com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina disponível no SUS.

Essa avaliação foi conduzida seguindo-se as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde de 2014 (88) e relatada de acordo com o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report da International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)* (89). O Quadro 7 apresenta os aspectos gerais considerados na elaboração do respectivo modelo econômico, que serão abordados e discutidos de forma detalhada ao longo deste documento.

Quadro 7. Características da avaliação de custo-efetividade do abrocitinibe em pacientes com dermatite moderada a grave e que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina.

População-alvo	Pacientes adolescentes (>12 anos de idade) com dermatite atópica moderada a grave que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Abrocitinibe 200mg, uma vez ao dia, em monoterapia
Comparadores	Melhor cuidado de suporte (dexametasona e hidrocortisona)
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (horizonte temporal de 68 anos)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Taxa de desconto	5% para custos e efetividade
Estimativa dos custos	Macrocusteio (<i>top-down</i>) Custos médicos diretos relacionados à tecnologia (aquisição dos medicamentos, manejo das comorbidades em decorrência da dermatite atópica, manutenção da doença estável, tratamento subsequente após falha ao tratamento e óbito)
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Análise de custo-utilidade
Tipo de modelagem	Modelo híbrido (árvore de decisão acoplado ao modelo de Markov)
Análise de sensibilidade	Determinística univariada – Diagrama de Tornado Probabilística – Método de Monte Carlo
Pressupostos do modelo	Descritos e explicados na seção 6.2.8.3

6.2 Método

6.2.1 População-alvo

A coorte hipotética de pacientes foi composta por pessoas adolescente (>12 anos) com DA moderada a grave e que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina, conforme descrito na seção 3.3.2.

6.2.2 Perspectiva da análise

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde, visto que, caso seja incorporado, o medicamento deverá ser ofertado por meio da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, sob coordenação nacional do Ministério da Saúde.

6.2.3 Intervenção

A intervenção considerada na análise foi o abrocitinibe 200mg/dia, administrado por via oral, em monoterapia, sendo essa a dose padrão recomendada na bula oficial do medicamento (67). Além de pacientes ≥ 65 anos de idade (que não se aplica neste caso), a bula do abrocitinibe adota outros critérios para uso inicial de dose de 100mg, independentemente da idade: pacientes com maior risco de TEV, MACE e qualquer tipo de câncer (67). Porém, como tais eventos são raros em adolescentes, assumiu-se de forma cautelosa, que os pacientes em tratamento com abrocitinibe serão tratados com 200mg por dia.

6.2.4 Comparador

Apesar dos resultados do PTC não ter localizado estudos que compararam o melhor cuidado de suporte vs. abrocitinibe e apesar de não haver alternativas disponíveis no SUS para tratamento sistêmico dos pacientes com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina, o melhor cuidado de suporte foi considerado como comparador na avaliação econômica. Conforme explicado na seção 3.3.4, na falha à ciclosporina e sem alternativa terapêutica sistêmica em segunda linha, os pacientes com DA moderada a grave continuarão o tratamento tópico à base de dexametasona e hidrocortisona ofertados pelo SUS, sendo esse tratamento considerado no modelo como o melhor cuidado de suporte.

6.2.5 Horizonte temporal

Considerando-se a característica crônica da DA, seus impactos na QV dos pacientes e a necessidade de tratamentos contínuos, adotou-se um horizonte temporal *lifetime* (horizonte temporal de 68 anos ou 80 anos do paciente), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde (88), que recomenda que o horizonte temporal deve refletir a história natural da doença.

6.2.6 Taxa de desconto

Considerando o horizonte temporal de 68 anos, foi aplicada taxa de desconto de 5% para custos e desfechos, seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde (88).

6.2.7 Desfechos considerados – medidas de custo e efetividade

Os resultados para os custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$). Os desfechos clínicos considerados foram mensurados em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (*Quality-adjusted life years* – QALY), sendo estimadas as razões de custo-utilidade incrementais (RCUI) para abrocitinibe em comparação ao melhor cuidado de suporte (Equação 1).

$$RCUI = \frac{Custo_{abrocitinibe} - Custo_{melhor\ cuidado\ de\ suporte}}{Efetividade_{abrocitinibe} - Efetividade_{melhor\ cuidado\ de\ suporte}}$$

Equação 1. Definição da fórmula utilizada para o cálculo da razão de custo efetividade incremental.

6.2.8 Estrutura do modelo econômico

Após uma revisão rápida da literatura sobre valores de utilidade e modelos econômicos desenvolvidos no contexto de avaliações tecnológicas para tratamento da DA (Anexo 7), verificou-se que o uso de modelos híbridos (90,91) que combinam modelo de árvore de decisão com modelo de Markov, é uma abordagem metodológica complexa, mas que representa de forma mais adequada a história natural da doença. Por exemplo, esse é o método mais comumente empregado em publicações recentes sobre o tema (90–92), além de ser a

modelagem utilizada pelo NICE (TA814) no processo de avaliação da incorporação do abrocitinibe na perspectiva sistema de saúde do Reino Unido (85).

Tendo essas referências como fonte para desenvolvimento do modelo aqui apresentado e discutido, e considerando-se os ajustes necessários ao contexto brasileiro, a simulação hipotética de custos e efetividade (QALY) foi realizada por meio de dois modelos sequenciais: a) uma árvore de decisão com duração de 1 ano, projetada para estimar a efetividade do tratamento na fase inicial da DA moderada a grave, acoplado a; b) um modelo de Markov, no horizonte *lifetime* (68 anos), para estimar a efetividade do tratamento da doença em longo prazo, a partir do segundo ano da coorte hipotética.

6.2.8.1 Árvore de decisão

Conforme mostrado na Figura 14, a árvore de decisão foi desenvolvida para capturar a resposta na fase de indução (primeiro ano – 52 semanas) do tratamento da DA. Assim, os pacientes iniciam o modelo em EASI-50 ou EASI-75 ou EASI-90, sendo tratados com abrocitinibe 200mg ou o melhor cuidado de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona), percorrendo a árvore de decisão de acordo com as probabilidades de obtenção da melhora nos parâmetros de EASI na avaliação clínica realizada 12 semanas após a entrada no modelo. Vale salientar que o desfecho EASI foi escolhido, pois, do ponto de vista clínico, ele é considerado o desfecho mais importante para DA. Em seguida, os pacientes que respondem ao tratamento com abrocitinibe 200mg, mantém o tratamento até o horizonte de 52 semanas. Aqueles que não apresentaram resposta, interrompem o tratamento com abrocitinibe 200mg e iniciam o tratamento com o melhor cuidado de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona) no modelo de Markov.

Por outro lado, os pacientes no EASI-50 ou EASI-75 ou EASI-90 que iniciaram a árvore de decisão com o melhor cuidado de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona), permanecem com este tratamento, independentemente do *status* de resposta, sendo reavaliados na semana 52. Se a resposta for mantida, os pacientes entram no Markov no estado "tratamento de manutenção". Se a resposta for perdida, os pacientes não respondedores entram no modelo de Markov no estado "tratamento subsequente".

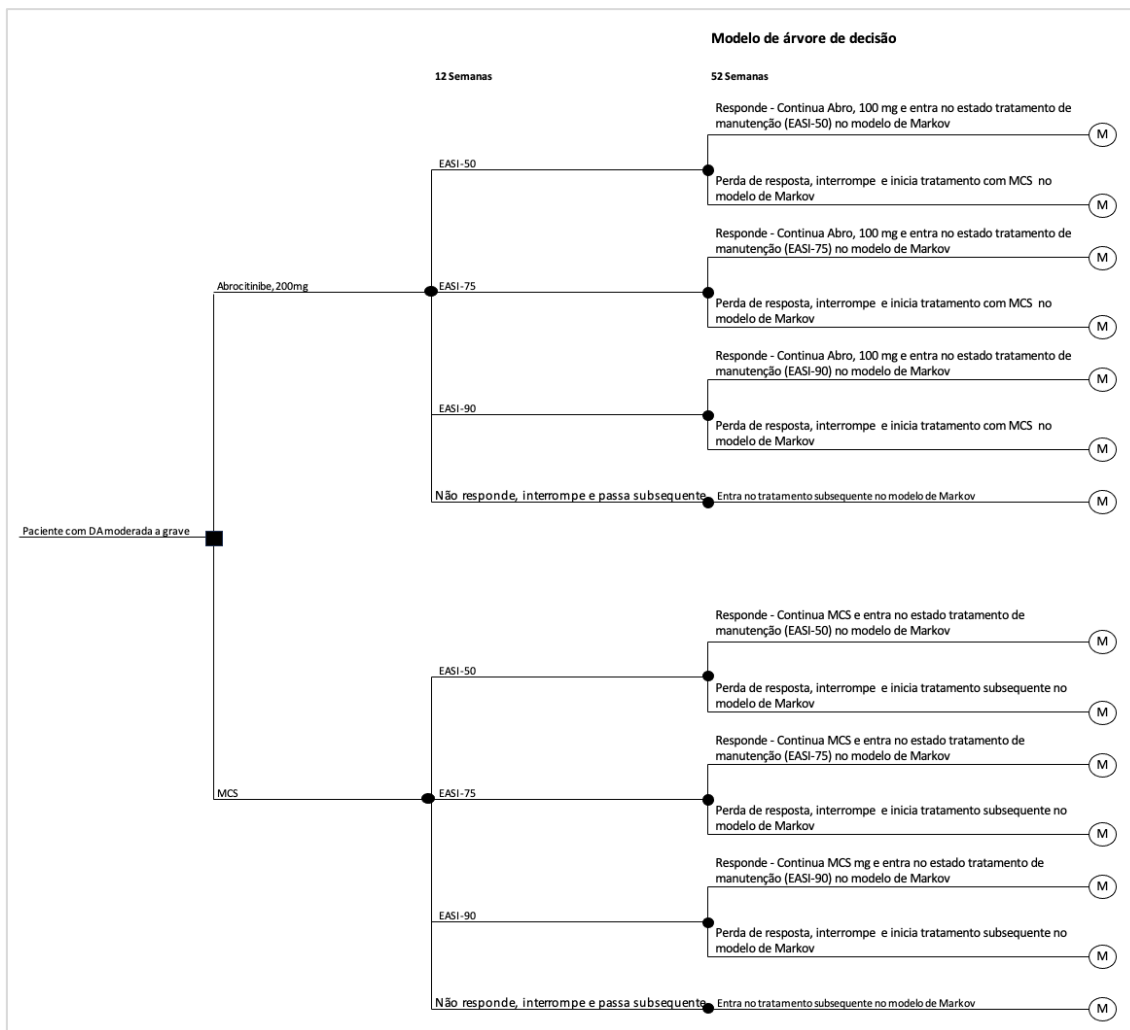


Figura 14. Modelo de árvore de decisão representando a fase inicial do tratamento (primeiro ano – 52 semanas) da dermatite atópica moderada a grave em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina

6.2.8.2 Modelo de Markov

Para considerar os desfechos em longo prazo durante a expectativa de vida dos pacientes, incluindo o acúmulo de QALY, foi construído um modelo de Markov convencional de ciclos anuais (Figura 15). A escolha fundamenta-se no fato de que o uso de probabilidades constantes de manutenção e descontinuação dos tratamentos, em vez da predição por eventos identificáveis, é uma estratégia plausível com a evolução da DA e com baixo impacto do pressuposto markoviano (ausência de memória). O modelo de Markov trabalha com três possíveis estados de transição mutuamente excludentes: tratamento de manutenção, tratamento subsequente e morte. Assim, ao final de cada ciclo anual, os pacientes podem permanecer respondedores, descontinuar o tratamento (se estiverem inicialmente utilizando

abrocitinibe) ou morrer. No estado “tratamento de manutenção”, os pacientes vindos da árvore de decisão entram no modelo no EASI-50 ou EASI-75 ou EASI-90, não podem transitar entre eles.

Os pacientes respondedores ou não respondedores tratados com o melhor cuidado de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona) não podem transitar para o estado de saúde “Tratamento de manutenção” com abrocitinibe. A transição para “Morte”, o único estado de absorção no modelo, pode ocorrer a partir de qualquer estado de saúde, considerando-se probabilidade constante de óbito em todo o modelo. Para os pacientes que iniciaram o tratamento com abrocitinibe e que apresentaram resposta inicial (ou seja, aqueles em “Tratamento de Manutenção”), a descontinuação pode ocorrer somente devido aos EA que provocam interrupção do tratamento. Após a descontinuação, os pacientes passam para o melhor cuidado de suporte (estado de saúde “Tratamento Subsequente”) e são categorizados como não respondedores, acumulando a utilidade de um paciente não respondedor.

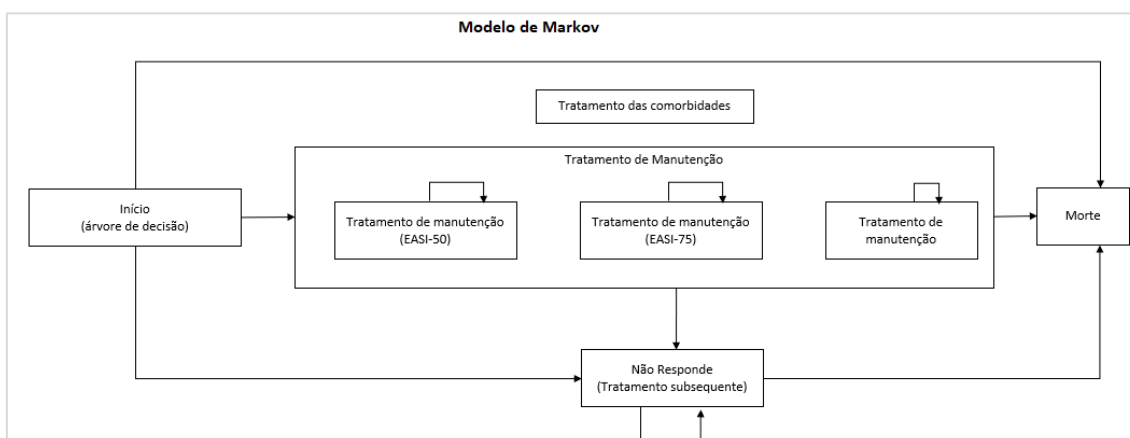


Figura 15. Modelo de Markov representando o período de manutenção do tratamento (segundo ano em diante) da dermatite atópica moderada a grave em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina

6.2.8.3 Pressupostos do modelo

Dada a necessidade de simplificação da realidade em parâmetros mensuráveis de custo e efetividade, a construção do modelo assumiu alguns pressupostos:

- Todos os indivíduos iniciam o tratamento aos 12 anos de idade, em linha com os critérios de inclusão do ECR JADE TEEN incluído no PTC (60), sendo que a média de idade dos participantes do estudo foi de 15 anos.

- Apesar do JADE TEEN ter comparado o uso associado de abrocitinibe com terapia tópica com placebo mais terapia tópica (60), todo o dossiê de incorporação e as análises econômicas consideraram o uso do abrocitinibe em monoterapia, em linha com a bula do medicamento, que permite uso associado ou isolado do medicamento. Além disso, os ensaios clínicos JADE MONO-1 (93) e JADE MONO-2 (94) que avaliaram o uso em monoterapia do abrocitinibe em pacientes com DA incluíram pacientes adolescentes na amostra. Esses ECR foram excluídos do PTC porque incluíram, também, pacientes adultos. Nesse caso, eles foram incluídos no dossiê de incorporação do medicamento para a população de adultos, em dossiê específico.
- Todos os pacientes iniciam o modelo usando 200mg/dia de abrocitinibe, mesmo a bula recomendando o uso de 100mg para casos de pacientes com TEV, MACE e qualquer tipo de câncer (67). Isso porque essas condições clínicas, de forma simultânea, são raras em adolescentes. Como o preço proposto para a apresentação de 100mg de abrocitinibe é menor, ao considerar o uso de dose diárias de 200mg, o modelo se torna mais conservador, tendendo a ampliar os custos para a intervenção do modelo.
- Como medida de resposta ao tratamento, considerou-se o desfecho EASI (EASI-50, EASI-75 e EASI-90) na semana 12, dada a sua importância clínica e a utilização desse desfecho nos modelos econômicos para DA publicados na literatura e incluídos na revisão rápida apresentada no Anexo 7 (91).
- Os níveis de resposta obtidos durante o período de indução (52 semanas) são mantidos até a descontinuação do tratamento. Após o período de indução, não é prevista a transição entre os níveis de melhora do EASI, pois tais probabilidades não foram localizadas em nenhuma revisão rápida (Anexo 7). Contudo, a saída dos níveis é prevista nas taxas de descontinuação por EA.
- O modelo não conta com as probabilidades de transição entre os estados de EASI (EASI-50, EASI-75 e EASI-90), pois não há dados na literatura que suportem as transições. Tais conclusões são demonstradas nos modelos econômicos para DA publicados na literatura e incluídos na revisão rápida de utilidades apresentada no Anexo 7 (90,91).

- Para o melhor cuidado de suporte, o modelo considera a utilização de tratamento tópico à base de dexametasona e hidrocortisona preconizados pelo PCDT da DA (36), visto que o SUS não disponibiliza tratamento sistêmico para pacientes sem resposta ao tratamento prévio com ciclosporina. Assim, para o custo do melhor cuidado de suporte, considerou-se que 75% dos pacientes vão utilizar dexametasona e 25% hidrocortisona. Esses percentuais foram pressupostos usados a partir de consulta com três especialistas em dermatologia.
- Pacientes sem resposta ao abrocitinibe ou ao melhor cuidado de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona) poderão ser tratados, na forma de tratamento subsequente, com terapia tópica, ou terapia sistêmica com ciclosporina ou fototerapia.
- O modelo não considera os custos de manejo de EAs, porque, de acordo com os resultados do ECR JADE TEEN (60), os EAs foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento, sendo, em sua maioria, autolimitado (p.e., náuseas no grupo tratado com abrocitinibe 200mg e infecção do trato respiratório superior no grupo tratado com abrocitinibe 100mg e placebo).
- O modelo considera os custos e a efetividade do manejo das principais comorbidades em pacientes com DA (asma moderada, asma grave, rinite alérgica, depressão e ansiedade generalizada). Sempre que possível, priorizou-se por meio de revisões rápidas da literatura (Anexo 7), a prevalência dessas comorbidades em pacientes adolescentes, mas quando não disponível, foram utilizados os dados de pacientes adultos ou estudos com adolescentes e crianças em outras faixas etárias, conforme explicado na seção 6.3.2.
- Não foi localizado na revisão rápida de literatura, a prevalência da asma moderada e da asma grave em pacientes com DA de forma separada. Assim, foi assumida a mesma prevalência de 18% (IC95%: 14,4-21,6) para a asma moderada e grave em pacientes com DA (Anexo 7).
- Para o controle da asma moderada, asma grave e rinite alérgica, assumiu-se os dados laboratoriais da redução percentual dos eosinófilos dos pacientes entre a linha de base e o *follow-up*. Por se tratar de duas doenças inflamatórias, tais pressupostos podem ser considerados racionais e aceitáveis.

- Considerou-se que, para o manejo da asma grave, 5% dos pacientes serão tratados com omalizumabe e 5% com mepolizumabe, ambos incorporados no SUS e preconizados pelo PCDT de asma do Ministério da Saúde para tratamento de pacientes com asma alérgica grave e com concentração séria de IgE 30-1.500 UI/m (omalizumabe) e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL (mepolizumabe) (95). Esse percentual arbitrário foi usado em consulta com especialistas em dermatologia como pressuposto porque o PCDT da asma do Ministério da Saúde não menciona o percentual de pacientes elegíveis ao tratamento com esses medicamentos.
- Conforme os dados disseminados pelo DATASUS e pela revisão rápida da literatura apresentada no Anexo 7, a conjuntivite alérgica é uma comorbidade prevalente em pacientes com DA, sendo de 29,4% (IC95%: 24,1%-35,1%) em crianças e adolescentes (96). Essa proporção foi considerada no modelo, mas como a redução desse evento pelo uso do abrocitinibe e pelo melhor cuidado de saúde não está disponível na literatura (não foram encontrados estudos que descem suporte a parametrização do modelo na revisão rápida do anexo 7), os custos do manejo da conjuntivite não foram considerados na avaliação econômica.
- O modelo considera um custo de fim de vida para todos os pacientes que entram no estado de saúde morte. Como não há um procedimento específico na Tabela SIGTAP para cuidados prolongados em dermatologia, utilizou-se a média da produção hospitalar do procedimento 03.03.13.006-7 (atendimento a pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas) para o período de janeiro a agosto de 2023. Isso porque esse procedimento contempla os valores para manejo do melanoma, mais próximo de uma doença de pele e crônica, como a DA.
- Foram usados valores de efetividade variáveis ao longo dos ciclos de Markov, pois, em se tratando de mundo real, a efetividade das tecnologias tende a decrescer ao longo do tempo nas coortes. Nesse sentido, foi adotado o pressuposto de que a efetividade teria um efeito decrescente ao longo dos anos no modelo markoviano. O modelo tem uma efetividade para o período inicial do tratamento e outra efetividade de longo prazo. Para tanto, foi imputada uma

taxa de desconto na efetividade do abrocitinibe de 200mg de 0,199% e outra taxa de desconto na efetividade do melhor cuidado de suporte de 0,227%.

6.2.1 Fontes de dados e parâmetros de efetividade

Os dados de efetividade utilizados no modelo foram extraídos do PTC, considerando-se o parâmetro EASI (EASI-50, EASI-75 e EASI-90), cujos resultados foram descritos de forma quantitativa previamente descritas nos capítulos 3 e 4. Resumidamente, as proporções de pacientes que obtiveram melhora nos parâmetros de EASI foram calculadas com base no número de pacientes que alcançaram uma resposta/melhora na semana 12, dividido pelo total da amostra dos ECR para este desfecho (60). As probabilidades calculadas para cada desfecho, intervenção e comparador são apresentadas no Quadro 8.

Quadro 8. Probabilidades de ocorrência dos eventos de interesse (resposta EASI-50, EASI-75, EASI-90) utilizadas no modelo de custo-utilidade para a intervenção (abrocitinibe) e comparador (melhor cuidado de suporte) no tratamento de pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite moderada a grave.

Parâmetro	Abrocitinibe 200mg	Melhor cuidado de suporte	Fonte
EASI-50	0,393	0,443	JADE TEEN (60)
EASI-75	0,325	0,260	
EASI-90	0,223	0,113	

EASI: *Eczema Area and Severity Index*.

Todos os pacientes têm uma fase de tratamento inicial de 12 semanas para a determinação daqueles que são respondedores ou não. Os pacientes que apresentam resposta pelos parâmetros do EASI no final dessas 12 semanas são definidos como respondedores, assumindo-se que permanecerão em tratamento até o final do primeiro ano (semana 52), na árvore de decisão. Após esse período, os pacientes serão reavaliados para definição do *status* da resposta, sendo que os respondedores entram na fase de manutenção (modelo de Markov). Assim, o Quadro 9 resume as probabilidades de resposta sustentada na semana 52 para a intervenção e comparador. Utilizando uma abordagem conservadora, as probabilidades na semana 52 foram calculados com base na resposta apresentada na semana 12, utilizando-se a equação de Briggs, Claxton e Sculpher (2006) (97).

Quadro 9. Probabilidades de ocorrência dos eventos de interesse (resposta sustentada em 52 semanas pelo EASI-50, EASI-75, EASI-90) utilizadas no modelo de custo-utilidade para a intervenção (abrocitinibe) e comparador (melhor cuidado de suporte) no tratamento de pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite moderada a grave.

Parâmetros	Abrocitinibe 200mg	Melhor cuidado de suporte	Fonte
EASI-50	1,000	0,994	Derivados dos valores da semana 12
EASI-75	0,996	0,902	
EASI-90	0,948	0,579	

EASI: *Eczema Area and Severity Index*

6.2.2 Dados de qualidade de vida (utilidade)

Os dados de utilidade são usados no modelo para o cálculo dos desfechos de QALYs, que representam um fator de QV em uma escala que parte do 0 (zero), equivalente a morte, indo até o 1 (um), que representa um indivíduo em pleno estado de saúde. No caso específico da DA, a QV é comumente avaliada pelo instrumento específico CDLQI, conforme discussão realizada nos capítulos 3 e 4.

Para localizar os dados de utilidade em pacientes com DA, foi realizada uma revisão rápida da literatura empregando-se o método apresentado no Anexo 7. Como não há dados de utilidade em DA na perspectiva brasileira, o modelo considerou os dados internacionais publicados na literatura. Assim, foram calculadas as utilidades médias com os respectivos IC95% para cada estado de saúde do modelo de Markov (Quadro 10), considerando-se os estudos incluídos na revisão rápida da literatura (98–103). Para calcular a utilidade média e os respectivos limites inferiores e superiores de cada nó de chance da árvore (isto é, EASI-50, EASI-75 e EASI-90) e dos estados de transição do modelo de Markov (isto é, tratamento de manutenção, tratamento subsequente e morte), sempre que possível, foi usado o teorema do limite central de Briggs, Claxton e Sculpher (2006) (97); porém, se não fosse matematicamente possível usar o teorema do limite central, os limites inferiores e superiores foram obtidos de forma arbitrária variando mais ou menos 20% o valor da estimativa pontual da média. As características dos estudos incluídos estão mostradas no Anexo 7.

Assim, com base nos dados obtidos da literatura (98–103) e sintetizados no (Quadro 10), estimou-se que os pacientes com resposta adequada no parâmetro EASI têm valores médios de utilidade de 0,931 (IC95%: 0,566–1,000) com tratamento com abrocitinibe 200mg e de 0,770 (IC95%: 0,539-0,924) com melhor tratamento de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona). Já os pacientes sem resposta adequada no parâmetro de EASI apresentam valores de utilidade de 0,735 (IC95%: 0,588-0,882) para o abrocitinibe 200mg e 0,622 (IC95%: 0,498-0,746) para o melhor cuidado de suporte, sendo a dexametasona e a hidrocortisona (Quadro 10).

Quadro 10. Valores de utilidade usados no modelo de custo-utilidade do abrocitinibe no tratamento de pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite moderada a grave e que não responderam à terapia sistêmica prévia com ciclosporina.

Severidade da DA	Status da DA	Tratamento	Média da utilidade	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Moderada-grave	Basal/sem resposta	Abrocitinibe 200mg	0,636	0,356	0,915	(98–100)
Moderada-grave	Basal/sem resposta	Melhor cuidado de suporte	0,636	0,356	0,915	(98–100)
Moderada-grave	EASI50	Abrocitinibe 200mg	0,887	0,813	0,961	(98–102)
Moderada-grave	EASI50	Melhor cuidado de suporte	0,887	0,813	0,961	(98–100)
Moderada-grave	EASI75	Abrocitinibe 200mg	0,892	0,851	0,932	(98–102)
Moderada-grave	EASI75	Melhor cuidado de suporte	0,892	0,851	0,932	(98–100)
Moderada-grave	EASI90	Abrocitinibe 200mg	0,909	0,862	0,956	(98–100)
Moderada-grave	EASI90	Melhor cuidado de suporte	0,909	0,862	0,956	(98–100)
Moderada-grave	Com resposta/manutenção	Abrocitinibe 200mg	0,931	0,566	1,000	(98–100)
Moderada-grave	Com resposta/manutenção	Melhor cuidado de suporte	0,770	0,539	0,924	(98–100)
Moderada-grave	Sem resposta	Abrocitinibe 200mg	0,735	0,588	0,882	(98–100)
Moderada-grave	Sem resposta	Melhor cuidado de suporte	0,622	0,498	0,746	(98–100)

6.3 Estimativa de recursos e custos

Foram contabilizados os recursos de saúde associados à aquisição direta do abrocitinibe de 200mg, do melhor cuidado de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona), dos medicamentos utilizados no manejo das comorbidades em decorrência da DA, custo do tratamento subsequente em caso de não resposta ao tratamento com a intervenção ou comparador, e custo de fim da vida. Esses dados foram sistematizados da seguinte maneira, cujos detalhes estão mostrados na sequência.

- *Custo do tratamento da DA moderada a grave com abrocitinibe*: Para o custo de tratamento da DA com abrocitinibe ponderou-se a proposta de preço unitário do fabricante para a incorporação do abrocitinibe 200mg com a posologia recomendada para adolescentes de 12 a 17 anos.
- *Custo do tratamento tópico da DA moderada a grave como o melhor cuidado de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona)*: Calculado por macrocusteio, a partir da frequência de uso e posologia dos medicamentos de uso tópico preconizados no PCDT da DA publicado pelo MS (36).
- *Custo do manejo das comorbidades em decorrência da DA*: Calculado por meio de macrocusteio a partir das comorbidades mais prevalentes encontradas na literatura e valores unitários definidos na Tabela SIGTAP e nos preços unitários do Banco de Preços em Saúde (BPS).
- *Custo do manejo da doença estável*: Para os pacientes com a doença estável em cada braço de tratamento, foram calculados, por macrocusteio, os custos de manutenção da doença a partir dos valores unitários definidos na Tabela SIGTAP e nos preços unitários do BPS.
- *Custo do tratamento subsequente da DA*: Calculado por meio de macrocusteio a partir dos medicamentos e procedimentos necessários para tratamento dos pacientes sem resposta com abrocitinibe e ao melhor cuidado de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona), a partir dos valores unitários definidos na Tabela SIGTAP e nos preços unitários do BPS.
- *Custo de fim de vida*: Calculado o custo médio no período de janeiro a agosto de 2023, a partir do procedimento 03.03.13.006-7 (atendimento a pacientes sob

cuidados prolongados por enfermidades oncológicas) para todos os pacientes no estado de saúde morte.

6.3.1 Custo de tratamento da dermatite atópica

6.3.1.1 Preço para incorporação do abrocitinibe

O preço proposto para a incorporação do abrocitinibe (comprimido revestido de 200mg) no SUS para tratamento da DA moderada a grave estão apresentados no Quadro 11. O preço proposto unitário corresponde a um desconto de aproximadamente 49% sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) na alíquota 18% para o abrocitinibe 200mg e de 60% sobre o Preço Fábrica (PF) 18%, respectivamente. É importante salientar que esses preços propostos contêm todos os impostos (ou seja, ICMS e Pis/Cofins), visto que o medicamento não está inserido em nenhuma lista oficial de desoneração.

Quadro 11. Proposta de preço para incorporação do abrocitinibe no SUS.

Medicamento	Apresentação	Posologia	Preços unitários*		
			PF18%	PMVG18%	Preço para incorporação
Abrocitinibe	Comprimido revestido 200mg	200mg por dia	R\$ 276,10	R\$ 216,66	R\$ 110,00

Legenda: PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo na alíquota de ICMS 18%, considerando-se a aplicação de 21,53% sobre o Preço Fábrica publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em novembro de 2023. *Preço contém todos os impostos (ICMS e Pis/Cofins).

É importante salientar que, apesar da apresentação de 100mg do abrocitinibe não ter sido incluída no modelo pelos motivos discutidos na seção 6.2.3, essa apresentação é importante para alguns pacientes adolescentes, em caso de necessidade de redução de dose para aqueles casos definidos na bula do produto (67). Nesse sentido, como 100% dos pacientes do modelo vão utilizar abrocitinibe na dose diária de 200mg, o preço proposto no dossiê de adultos (submetido de forma separada à Conitec) de **R\$ 98,33** por comprimido revestido de abrocitinibe 100mg, com todos os impostos (ICMS e Pis/Cofins), é válido neste contexto. Ou seja, caso o medicamento seja incorporado no SUS, as duas concentrações (100mg e 200mg) também devem ser aplicados aos pacientes adolescentes, assim como na população de adultos.

6.3.1.2 Custo de tratamento da dermatite atópica com o melhor cuidado de suporte

Conforme explicado no item 3.3.4, o comparador utilizado no PTC foi o placebo, pois não foram encontrados estudos na revisão de literatura que comparassem o abrocitinibe vs. o melhor cuidado de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona). No entanto, sabe-se que o atual PCDT de DA (36) trata os pacientes com terapia tópica (isto é, dexametasona e hidrocortisona). Nesse sentido, como não há tratamento sistêmico em segunda linha para manejo da DA moderada a grave no SUS e não foram localizados estudos com comparador ativo na revisão de literatura, o modelo considerou a utilização da terapia tópica com o melhor cuidado de suporte, sendo os medicamentos dexametasona e hidrocortisona preconizados no PCDT de DA, ambas na apresentação de creme (36). Assim, considerando-se o preço unitário de ambos os medicamentos, as respectivas posologias definidas no PCDT, a frequência anual de utilização (75% dexametasona e 25% hidrocortisona), o modelo considerou um custo por ciclo anual, por paciente, de R\$ 52,59 referente ao melhor cuidado de suporte, como mostrado no Quadro 12.

Sobre os preços unitários da dexametasona e hidrocortisona, utilizou-se como critério, a utilização do menor preço de compra pública, na modalidade pregão, praticado e registrado no BPS no período entre 30 de abril de 2022 a 31 de outubro de 2023 (últimos 18 meses), com busca realizada no dia 31 de outubro de 2023. A síntese dos custos usados no modelo para cada um dos dois medicamentos está mostrada no Quadro 12, com o detalhamento do macrocusteio mostrado no Anexo 8.

Quadro 12. Preços unitários e custos diretos de tratamento da dermatite atópica considerados na análise, para os medicamentos comparadores.

Medicamento	Custo*	Fonte
Dexametasona 1mg/g (creme)	R\$ 45,99	Macrocusteio, Anexo 8
Acetato de hidrocortisona creme 10mg/g (1%)	R\$ 6,60	
Custo total por ciclo anual	R\$ 52,59	

*Os preços de aquisição foram consultados no Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>). Considerou-se o menor preço de compra pública praticado, via pregão, e registrado no BPS entre 30 de abril de 2022 a 31 de outubro de 2023, com busca realizada no dia 31 de outubro de 2023.

6.3.2 Custo do manejo das comorbidades em decorrência da dermatite atópica

Considerando-se que um indivíduo com DA pode apresentar um conjunto de comorbidades crônicas em função da atopia ou devido à própria condição atópica (22–24), o modelo considera os custos de tratamento daquelas comorbidades mais prevalentes em

indivíduos com DA moderada a grave. Assim, a partir dos dados disseminados pelo DATASUS, conforme discutido na seção 1.2.2 e no Anexo 1, foram avaliadas para a inclusão no modelo, as comorbidades mais frequentes, sendo elas: asma moderada, asma grave, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, depressão e ansiedade generalizada. A partir disso, foram realizadas revisões rápidas da literatura para avaliação da prevalência de tais comorbidades em pacientes com DA, cujos métodos estão mostrados no Anexo 7.

Os custos do manejo/tratamento desses agravos foram estimados por macrocusteio (Anexo 8), considerando-se os valores dos procedimentos da Tabela SIGTAP e dos preços unitários dos medicamentos a partir do BPS. A frequência anual de consultas médicas, os procedimentos necessários e os medicamentos usados para tratamento da condição clínica foram validados por três médicos especialistas na área, sempre considerando as recomendações dos respectivos PCDT do Ministério da Saúde (quando aplicável) para cada comorbidades e dos medicamentos inseridos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais publicada em 2022 (104).

6.3.2.1 Asma e rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica

6.3.2.1.1 Prevalência

A prevalência de asma em pacientes com DA foi obtida por meio de revisão rápida da literatura, cujos métodos estão mostrados no Anexo 7. Foram incluídas duas revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram a proporção de pacientes com asma independentemente da gravidade (isto é, moderada ou grave) (105) e rinite alérgica (106), em pacientes adultos e adolescentes com DA. Assim, para a população de adolescentes com DA, o modelo considerou uma prevalência de asma e rinite de 31,75% (IC95%: 29,35-34,10), considerando-se a média dos resultados dos dois estudos incluídos, ou seja, 26,3% (IC95%: 23,5% a 29,1%) na publicação de Ravnborg *et al.*, (2021) (105) e de 37,2% (35,2-39,1) na publicação de Knudgaard *et al.*, (2021) (106) (seção 6.2.8.3), sendo usado os valores de prevalência específica para pessoas < 18 anos de idade.

6.3.2.1.2 Redução da asma e rinite alérgica pelo uso do abrocitinibe

Por meio de uma revisão rápida da literatura, cujos métodos estão mostrados no Anexo 7, foram realizadas buscas para a localização de estudos que avaliaram a redução dos casos de asma e rinite alérgica em pacientes com DA pelo uso de abrocitinibe. Com isso, foi

incluída a análise *post hoc* conduzida por Geng *et al.*, (2023) (107) a partir dos dados dos ECR JADE COMPARE (incluído no PTC específico de adultos) (108) e o JADE DARE (que comparou diretamente a eficácia e segurança do abrocitinibe com dupilumabe em pacientes adultos com DA moderada a grave) (109). Nesse estudo, foram avaliados os efeitos do abrocitinibe e dupilumabe na redução da eosinofilia em pacientes com DA moderada a grave, com ou sem asma e rinite alérgica, visto que a eosinofilia é comum em doenças inflamatórias.

Nesse sentido, o modelo considerou que pacientes tratados com abrocitinibe 200mg terão controle de 18% (IC95%: 14,4%-21,6%) na asma, tanto moderada quanto grave, e na rinite alérgica. Já para os pacientes tratados com o melhor cuidado de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona), considerou-se o resultado do braço comparador com dupilumabe. Na presente análise, houve um aumento de 7,5% (IC95%: 6%-9%) nos eosinófilos entre a linha de base e o *follow-up* no braço de tratamento com dupilumabe. Vale salientar que não foi possível realizar uma meta-análise de proporção, sendo previsto do método do Anexo 7.

Apesar de não ser indicado para tratamento da asma e rinite alérgica, por compartilharem da mesma via de resposta das doenças atópicas com resposta do tipo 2 (Th2) nos estudos clínicos do programa JADE, não foi visto piora dos sintomas de asma ou rinite nos pacientes com DA. Soma-se, ainda, pela análise *post hoc* de Geng *et al* (2023) (107), que a redução da eosinofilia em pacientes com DA pode haver uma melhora nas outras doenças atópicas, como rinite e asma.

6.3.2.1.3 Custo do manejo da asma moderada e rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica

Os custos do manejo da asma moderada e rinite foram definidos com base em macrocusteio, levando-se em consideração o padrão de uso de recursos definido por especialistas médicos, os valores de reembolso definidos na Tabela SIGTAP e os preços unitários dos medicamentos no BPS. Tais custos por evento, por ciclo anual, podem ser observados no e detalhados no Anexo 8.

Quadro 13. Resumo dos custos do manejo da asma moderada e rinite em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave, definido por meio de macrocusteio.

Procedimento	Custo anual por evento	Fonte
Consultas e exames	R\$ 101,91	Macrocusteio, Anexo 8
Medicamentos	R\$ 1.391,70	
Total	R\$ 1.493,61	

6.3.2.1.4 Custo do manejo da asma grave e rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica

Os custos do manejo da asma grave e rinite foram definidos com base em macrocusteio, levando-se em consideração o padrão de uso de recursos definidos por três especialistas médicos, os valores de reembolso definidos na Tabela SIGTAP e os preços unitários dos medicamentos no BPS. Tais custos por evento, por ciclo anual, podem ser observados no Quadro 14 e detalhados no Anexo 8. A diferença nos custos anuais de tratamento da asma grave em relação à asma moderada refere-se a inclusão do uso de omalizumabe e mepolizumabe por 5% do total de pacientes para cada um desses medicamentos, considerando-se as recomendações de uso destes medicamentos pelo PCDT da asma do Ministério da Saúde.

Quadro 14. Resumo dos custos do manejo da asma grave e rinite em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave, definido por meio de macrocusteio.

Procedimento	Custo anual por evento	Fonte
Consultas e exames	R\$ 101,91	Macrocusteio, Anexo 8
Medicamentos	R\$ 5.186,95	
Total	R\$ 5.288,86	

6.3.2.2 Depressão em pacientes com dermatite atópica

6.3.2.2.1 Prevalência

A prevalência de depressão em pacientes adolescentes com DA foi obtida por meio de revisão rápida da literatura, cujos métodos estão mostrados no Anexo 7. Foram incluídos os dados de um estudo de coorte prospectivo, publicado por Kern *et al.*, (2021) (110), que avaliou a prevalência da depressão em pacientes adolescentes com DA moderada a grave, nas diferentes faixas etárias de 12 a 18 anos (110). As características desse estudo estão mostradas no Anexo 7. Conforme previsto no método do Anexo 7, foi confeccionada uma meta-análise de proporções dos dados desses estudos, considerando-se as quatro faixas etárias entre 12 e 18 anos. A meta-análise de proporções demonstrou uma prevalência geral de depressão em pacientes com DA moderada a grave em pacientes adolescentes de 15% (IC95%: 7%-26%) no efeito aleatório (Figura 16), sendo esse o percentual usado no modelo.

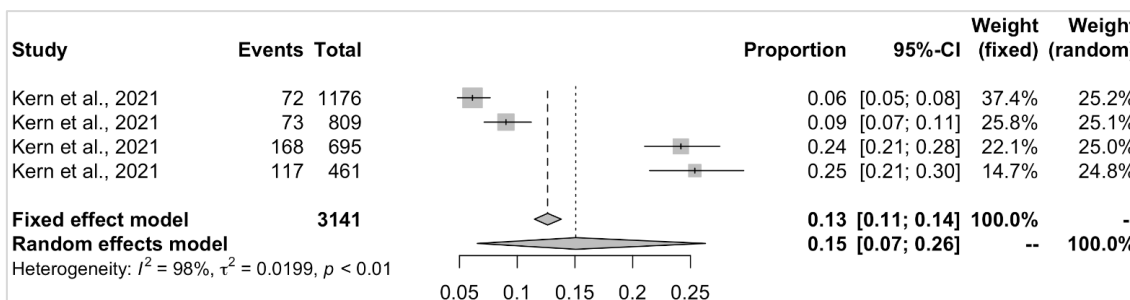


Figura 16. Meta-análise de proporção para depressão em pacientes adolescentes com dermatite atópica moderada a grave. Os resultados são baseados em um estudo com 3.141 observações e 430 eventos.

6.3.2.2.2 Redução da depressão pelo uso do abrocitinibe

Por meio de uma revisão rápida da literatura, cujos métodos estão mostrados no Anexo 7, foram realizadas buscas para a localização de estudos que avaliaram a redução dos casos de depressão em pacientes com DA. Como não foram localizados estudos na população de adolescentes, o modelo considerou os dados da população adulta, sendo que as características dos estudos incluídos estão mostradas no Anexo 7. Com isso, foi incluída a análise *post hoc* conduzida por Silverberg *et al.*, (2021) (111) a partir dos dados dos ECR JADE MONO-1 e MONO-2 (incluído no PTC de adultos) (93,94) e um ensaio clínico de fase 2 que avaliou a eficácia e segurança do abrocitinibe no tratamento da DA moderada a grave (112). Nesta análise *post hoc*, foram avaliados os efeitos do abrocitinibe 100mg e 200mg em desfechos de QV, incluindo a redução de depressão em pacientes adultos com DA moderada a grave.

Nesse sentido, o modelo considerou que pacientes adultos tratados com abrocitinibe 200mg terão uma redução de 46,7% (IC95%: 34,0%-59,3%) no quadro de depressão. No caso de tratamento com o melhor cuidado de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona), essa redução é de 27,3% (IC95%: 12,10%-42,5%) que corresponde ao braço placebo da avaliação realizada por Silverberg *et al.*, (2021) (111). Como não foram localizados dados específicos na população de adolescentes, foi utilizado o dado da população de adultos.

6.3.2.2.3 Custo do manejo da depressão em pacientes com dermatite atópica

Os custos do manejo da depressão foram definidos com base em macrocusteio, levando-se em consideração o padrão de uso de recursos definido por especialistas médicos, os valores de reembolso definidos na Tabela SIGTAP e os preços unitários dos medicamentos no BPS. Tais custos por evento, por ciclo anual, podem ser observados no Quadro 15 e detalhados no Anexo 8.

Quadro 15. Resumo dos custos do manejo da depressão em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave, definido por meio de macrocusteio.

Procedimento	Custo anual por evento	Fonte
Consultas e exames	R\$ 40,00	Macrocusteio, Anexo 8
Medicamentos	R\$ 45,41	
Total	R\$ 85,41	

6.3.2.3 Ansiedade generalizada em pacientes com dermatite atópica

6.3.2.3.1 Prevalência

A prevalência de ansiedade generalizada em pacientes adolescentes com DA foi obtida por meio de revisão rápida da literatura, cujos métodos estão mostrados no Anexo 7. Foram incluídos dados de 9 estudos primários que avaliaram a prevalência da ansiedade generalizada em pacientes com DA moderada a grave (113–121). Como não foram localizados estudos na população de adolescentes, o modelo considerou os dados da população adulta, sendo que as características dos estudos incluídos estão mostradas no Anexo 7. Conforme previsto no método do Anexo 7, foi confeccionada uma meta-análise de proporções dos dados dos 9 estudos primários incluídos (113–121). A meta-análise de proporções demonstrou uma prevalência geral de ansiedade generalizada em pacientes com DA moderada a grave de 11% (IC95%: 7%-17%) no efeito aleatório (Figura 17), sendo esse o percentual usado no modelo.

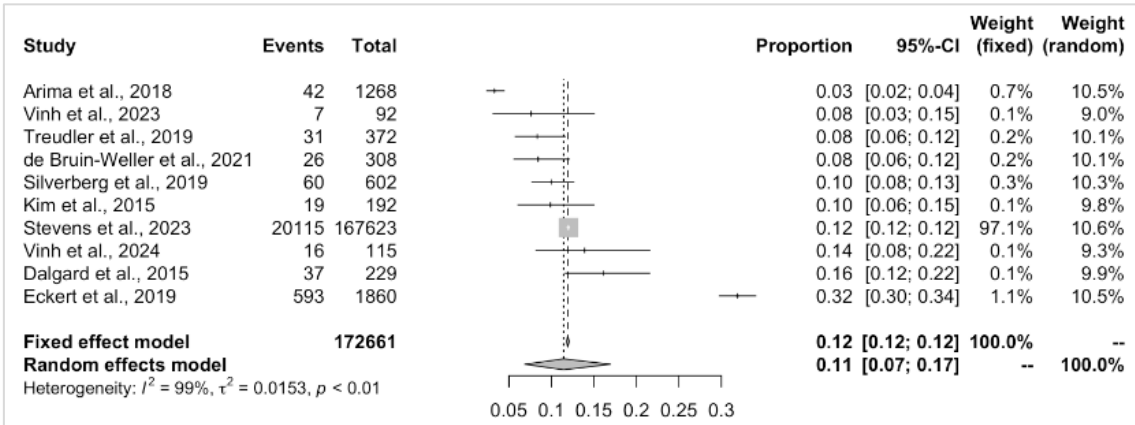


Figura 17. Meta-análise de proporção para ansiedade generalizada em pacientes adolescentes com dermatite atópica moderada a grave. Os resultados são baseados em 8 estudos com 172.661 observações e 20.946 eventos.

6.3.2.3.2 Redução da ansiedade generalizada pelo uso do abrocitinibe

Por meio de uma revisão rápida da literatura, cujos métodos estão mostrados no Anexo 7, foram realizadas buscas para a localização de estudos que avaliaram a redução dos casos de ansiedade generalizada em pacientes com DA, pelo uso de abrocitinibe. Como não foram localizados estudos na população de adolescentes, o modelo considerou os dados da população adulta, sendo que as características dos estudos incluídos estão mostradas no Anexo 7. Com isso, foi incluída a análise *post hoc* conduzida por Silverberg *et al.*, (2021) (111) a partir dos dados dos ECR JADE MONO-1 e MONO-2 (incluído no PTC específico para a população de adultos) (93,94) e um ensaio clínico de fase 2 que avaliou a eficácia e segurança do abrocitinibe no tratamento da DA moderada a grave (112). Nesta análise, foram avaliados os efeitos do abrocitinibe 100mg e 200mg em desfechos de QV, incluindo a redução de ansiedade em pacientes adultos com DA moderada a grave.

Nesse sentido, o modelo considerou que pacientes adultos tratados com abrocitinibe 200mg terão redução de 54,1% (IC95%: 44,2-63,9) na ansiedade. No caso de tratamento com o melhor cuidado de suporte, essa redução é de 25,4% (IC95%: 15,0-35,8) que corresponde ao braço placebo da avaliação realizada por Silverberg *et al.*, (2021) (111).

6.3.2.3.3 Custo do manejo da ansiedade generalizada em pacientes com dermatite atópica

Os custos do manejo da ansiedade generalizada foram definidos com base em macrocusteio, levando-se em consideração o padrão de uso de recursos definido por três especialistas médicos, os valores de reembolso definidos na Tabela SIGTAP e os preços unitários dos medicamentos no BPS. Tais custos por evento, por ciclo anual, podem ser observados no Quadro 16 e detalhados no Anexo 8.

Quadro 16. Resumo dos custos do manejo da ansiedade generalizada em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave, definido por meio de macrocusteio.

Procedimento	Custo anual por evento	Fonte
Consultas e exames	R\$ 20,00	Macrocusteio, Anexo 8
Medicamentos	R\$ 19,17	
Total	R\$ 39,17	

6.3.2.4 Conjuntivite alérgica em pacientes com dermatite atópica

6.3.2.4.1 Prevalência

A prevalência de conjuntivite alérgica em pacientes adultos com DA foi obtida por meio de revisão rápida da literatura, cujos métodos estão mostrados no Anexo 7. Com isso, foi incluída uma revisão sistemática com meta-análise que estimou uma prevalência de 29,4% (IC95%: 24,1%-35,1%) de conjuntivite alérgica em pacientes adolescentes (< 18 anos) com DA moderada a grave (96). Esses resultados foram obtidos de 57 estudos incluídos na revisão sistemática, envolvendo 812.814 pacientes adolescentes (< 18 anos) com DA, sendo que as características dessa publicação estão mostradas no Anexo 7.

6.3.2.4.2 Redução da conjuntivite alérgica generalizada pelo uso do abrocitinibe

Por meio de uma revisão rápida da literatura, cujos métodos estão mostrados no Anexo 7, foram realizadas buscas para a localização de estudos que avaliaram a redução dos casos de conjuntivite alérgica em pacientes com DA moderada a grave tratados com abrocitinibe. A revisão rápida não recuperou nenhum estudo. Ou seja, a revisão foi vazia.

6.3.2.4.3 Custo do manejo conjuntivite alérgica em pacientes com dermatite atópica

Como os resultados das buscas não retornaram nenhum estudo (Anexo 7), os custos do manejo da conjuntivite (R\$ 10,98 – ver Anexo 8), calculados por macrocusteio e mostrados no Anexo 8, não foram considerados na avaliação econômica. Assim, os custos se anulam, pois são iguais em ambos os braços de tratamento (isto é, abrocitinibe 200mg e dexametasona e hidrocortisona).

6.3.3 Custo do manejo da doença estável

6.3.3.1 Melhor cuidado de suporte

Pacientes em tratamento com o melhor cuidado de suporte (dexametasona e hidrocortisona) e com a doença estável, terão um custo de manutenção, calculado por macrocusteio (Anexo 8). Os procedimentos necessários com as respectivas frequências de uso foram obtidos por meio de consulta a especialistas em dermatologia, cuja síntese dos custos está mostrada no Quadro 17.

Quadro 17. Resumo dos custos de monitoramento da doença estável em pacientes tratados com melhor cuidado de suporte, definido por meio de macrocusteio.

Procedimento	Custo anual por evento	Fonte
Consultas e exames	R\$ 42,33	Macrocusteio, Anexo 8
Medicamentos	R\$ 0,00	
Total	R\$ 42,33	

6.3.3.2 Abrocitinibe

Pacientes em tratamento com o abrocitinibe 200mg e com a doença estável, terão um custo de manutenção, calculado por macrocusteio (Anexo 8). Os procedimentos necessários com as respectivas frequências de uso foram obtidos por meio de consulta a especialistas em dermatologia, cuja síntese dos custos está mostrada no Quadro 18.

Quadro 18. Resumo dos custos de monitoramento da doença estável em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) tratados com abrocitinibe 200mg, definido por meio de macrocusteio.

Procedimento	Custo anual por evento	Fonte
Consultas e exames	R\$ 79,47	Macrocusteio, Anexo 8
Medicamentos	R\$ 0,00	
Total	R\$ 79,47	

6.3.3.3 Custo do tratamento subsequente da dermatite atópica

Os pacientes que não respondem ao tratamento com abrocitinibe 200mg ou o melhor cuidado de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona), receberão tratamento subsequente, a partir dos procedimentos clínicos e medicamentos necessários. Os cálculos foram realizados por macrocusteio, considerando-se os valores unitários definidos na Tabela SIGTAP e nos preços unitários do BPS para os procedimentos definidos previamente, conforme mostrado no Anexo 8. É importante salientar que foi considerada a possibilidade de uso de ciclosporina por até 12 meses, fototerapia e terapia tópica, nesses casos. Tais custos por evento, por ciclo anual, podem ser observados no Quadro 19 e detalhados no Anexo 8.

Quadro 19. Resumo dos custos do tratamento subsequente de pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave e que não responderam ao tratamento com abrocitinibe ou melhor cuidado de suporte, definido por meio de macrocusteio.

Procedimento	Custo anual por evento	Fonte
Consultas e exames	R\$ 62,83	Macrocusteio, Anexo 8
Medicamentos	R\$ 3.687,38	
Total	R\$ 3.750,21	

6.3.3.4 Custo do final de vida

O modelo considera o valor médio de R\$ 1.110,79 para o custo de fim da vida, estimado a partir da média da produção hospitalar do procedimento 03.03.13.006-7 (atendimento a pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas) no período de janeiro a agosto de 2023. Esse procedimento foi utilizado porque não há nenhum outro específico na Tabela SIGTAP para cuidados prolongados em dermatologia. Esse procedimento contempla os valores para manejo do melanoma, mais próximo de uma doença de pele e crônica como a DA. Assim, esse custo total foi aplicado para todos os pacientes que morrem, ou seja, que transitam para o estado “morte” de acordo com a probabilidade definida previamente. Os detalhes desse custo estão mostrados no Anexo 8.

6.4 Análise de sensibilidade

Considerando a amplitude de valores, seus limites inferiores e superiores e suas respectivas distribuições de probabilidade descritas no Quadro 20, foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da ACU. Todas as análises foram conduzidas com uso do software Microsoft Excel® e a linguagem VBA (macro) em uma planilha padronizada.

6.4.1 DSA

A DSA foi realizada para análises de pares, variando-se cada parâmetro incerto entre seus valores de limite superior e inferior para todos as estimativas pontuais, cujos parâmetros estão mostrados no Quadro 20.

6.4.2 PSA

A PSA foi realizada para avaliar o impacto da variação simultânea de cada parâmetro incerto entre seus valores de limite superior e inferior (IC95% para todos as estimativas pontuais), cujos parâmetros e referências estão mostrados no Quadro 20. Para isso, foram atribuídas as distribuições Dirichlet para as probabilidades de EASI-50, EASI-75 e EASI-90 na semana 12; gamma para as probabilidades de EASI-50, EASI-75 e EASI-90 na semana 52 e proporção e custos de tratamento das comorbidades por DA; e beta para valores de utilidade e taxas de desconto. A PSA foi calculada com 1.000 iterações de Método Monte de Carlo (MMC).

Quadro 20. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de análise de custo-utilidade.

Parâmetros	Estimativa pontual	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
EASI-50 - Abrocitinibe 200 mg	0,393	0,315	0,472	Dirichlet	JADE TEEN (60)
EASI-75 - Abrocitinibe 200 mg	0,325	0,260	0,390	Dirichlet	JADE TEEN (60)
EASI-90 - Abrocitinibe 200 mg	0,223	0,179	0,268	Dirichlet	JADE TEEN (60)
Não responde - Abrocitinibe 200 mg	0,058	0,047	0,070	Dirichlet	JADE TEEN (60)
EASI-50 – Melhor cuidado de suporte	0,433	0,347	0,520	Dirichlet	JADE TEEN (60)
EASI-75 - Melhor cuidado de suporte	0,260	0,208	0,312	Dirichlet	JADE TEEN (60)
EASI-90 - Melhor cuidado de suporte	0,113	0,091	0,136	Dirichlet	JADE TEEN (60)
Não responde - Melhor cuidado de suporte	0,193	0,155	0,232	Dirichlet	JADE TEEN (60)
EASI-50 - Abrocitinibe 200 mg (52 semanas)	1,000	0,800	1,200	Gamma	Calculado
EASI-75 - Abrocitinibe 200 mg (52 semanas)	0,996	0,797	1,195	Gamma	Calculado
EASI-90 - Abrocitinibe 200 mg (52 semanas)	0,948	0,758	1,138	Gamma	Calculado
EASI-50 - Melhor cuidado de suporte (52 semanas)	0,994	0,795	1,193	Gamma	Calculado
EASI-75 - Melhor cuidado de suporte (52 semanas)	0,902	0,722	1,082	Gamma	Calculado
EASI-90 - Melhor cuidado de suporte (52 semanas)	0,579	0,463	0,694	Gamma	Calculado
Proporção paciente em cuidado de fim de vida	0,12	0,020	0,280	Gamma	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Proporção pacientes com asma e rinite alérgica - Abrocitinibe 200 mg	0,82	0,784	0,856	Gamma	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Proporção pacientes com depressão - Abrocitinibe 200 mg	0,53	0,407	0,660	Gamma	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Proporção pacientes com ansiedade generalizada - Abrocitinibe 200 mg	0,52	0,422	0,618	Gamma	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Proporção pacientes com asma e rinite alérgica - Melhor cuidado de suporte	1,08	1,090	1,060	Gamma	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Proporção pacientes com depressão - Melhor cuidado de suporte	0,73	0,575	0,879	Gamma	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Proporção pacientes com ansiedade generalizada - Melhor cuidado de suporte	0,746	0,642	0,850	Gamma	Macrocusteio (Anexo 8)
Custo melhores cuidados de suporte - Melhor cuidado de suporte	52,59	42,07	63,11	Gamma	Macrocusteio (Anexo 8)
Custo manejo da asma moderada e rinite alérgica	R\$ 1.493,61	R\$ 1.194,89	R\$ 1.792,33	Gamma	Macrocusteio (Anexo 8)
Custo manejo da asma grave e rinite alérgica	R\$ 5.288,86	R\$ 4.231,09	R\$ 6.346,63	Gamma	Macrocusteio (Anexo 8)
Custo manejo da depressão	R\$ 85,41	R\$ 68,33	R\$ 102,49	Gamma	Macrocusteio (Anexo 8)
Custo manejo da ansiedade generalizada	R\$ 39,17	R\$ 31,34	R\$ 47,00	Gamma	Macrocusteio (Anexo 8)
Custo monitoramento da doença estável com melhor cuidado de suporte	R\$ 42,33	R\$ 33,86	R\$ 50,80	Gamma	Macrocusteio (Anexo 8)

Parâmetros	Estimativa pontual	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
Custo monitoramento da doença estável com abrocitinibe 200 mg	R\$ 79,47	R\$ 63,58	R\$ 95,36	Gamma	Macrocusteio (Anexo 8)
Custo tratamento subsequente (paciente sem resposta)	R\$ 3.750,21	R\$ 3.000,17	R\$ 4.500,25	Gamma	Macrocusteio (Anexo 8)
Utilidade EASI-50	0,887	0,813	0,961	Beta	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Utilidade EASI-75	0,892	0,851	0,932	Beta	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Utilidade EASI-90	0,909	0,862	0,956	Beta	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Utilidade com resposta/manutenção – Abrocitinibe 200mg	0,931	0,566	1	Beta	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Utilidade com resposta/manutenção – Melhor cuidado de suporte	0,770	0,539	0,924	Beta	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Utilidade sem resposta – Abrocitinibe 200mg	0,735	0,588	0,882	Beta	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Utilidade sem resposta – Melhor cuidado de suporte	0,622	0,498	0,746	Beta	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Utilidade com comorbidade – Abrocitinibe 200mg	0,728	0,571	0,884	Beta	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Utilidade com comorbidade – Melhor cuidado de suporte	0,722	0,529	0,914	Beta	Diretriz Metodológica de Avaliação Econômica do MS (88)
Taxa de desconto na efetividade – Abrocitinibe 200mg	0,199	0,159	0,239	Beta	Pressuposto
Taxa de desconto na efetividade – Melhor cuidado de suporte	0,227	0,182	0,272	Beta	Pressuposto

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Caso-base

Os resultados da ACU produziram estimativas de custo e efetividade para as coortes hipotéticas de adolescentes (12 a 17 anos) com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina, sendo que os resultados principais para a análise do caso-base estão resumidos no Quadro 21. Ao longo do horizonte de 68 anos, o tratamento com abrocitinibe proporcionou ganhos de 24,666 QALY na comparação com 21,727 QALY no grupo do melhor cuidado de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona). Contudo, esses benefícios em utilidade foram acompanhados de um custo incremental total de R\$ 54.207,87, o que produziu uma RCUI/QALY de R\$ 18.464,65, tornando-se uma alternativa custo-efetiva na perspectiva do SUS, considerando-se o limiar de custo-efetividade (LCE) de R\$ 40.000,00/QALY proposto pelo Ministério da Saúde (122).

Quadro 21. Resultados da análise de custo-utilidade no caso base da comparação entre abrocitinibe e o melhor cuidado de suporte no tratamento de pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.

Parâmetros	Abrocitinibe	Melhor cuidado de suporte	Incremental
Custo total	R\$ 141.444,73	R\$ 87.236,85	R\$ 54.207,87
QALY	24,663	21,727	2,936
RCUI / QALY	-	-	R\$ 18.464,65

Legenda: QALY: Anos de vida ajustado por qualidade (*quality-adjusted life year*), RCEI: Razão de custo-utilidade incremental.

7.2 DSA

Os resultados da DSA para a comparação entre abrocitinibe e o melhor cuidado de saúde estão mostrados Figura 18, sendo que as variáveis que mais influenciaram no resultado do caso base foram as utilidades da doença com e sem resposta aos tratamentos, sendo que nesses casos, a RCUI/QALY variaram de R\$ 10.748,27 a R\$ 110.947,86.

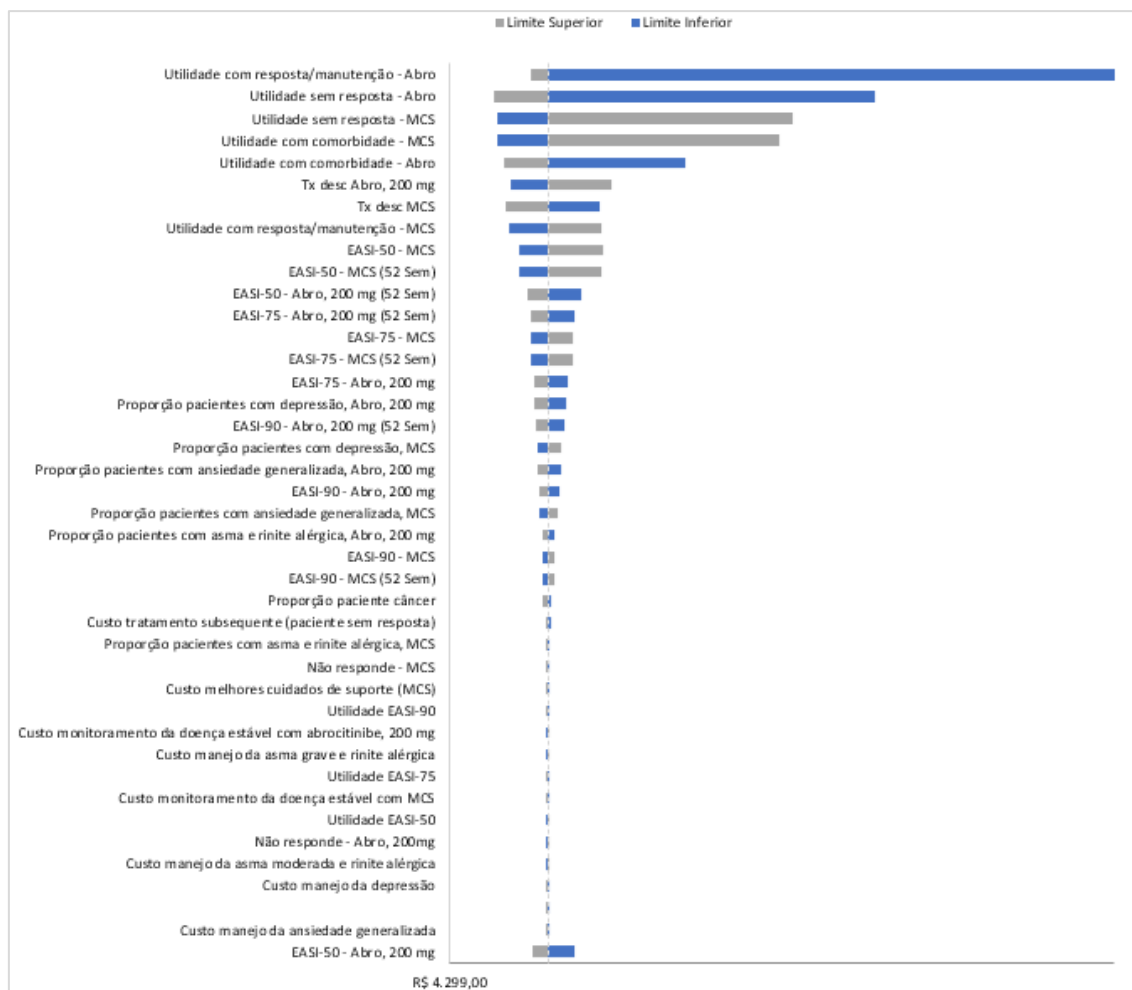


Figura 18. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-utilidade na comparação entre abrocitinibe e melhor cuidado de suporte em adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica e que falharam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.

7.3 PSA

Os resultados da PSA (1.000 iterações pelo MMC) para a comparação entre abrocitinibe e o melhor cuidado de saúde (isto é, dexametasona e hidrocortisona) estão apresentados nas Figura 19, que indica o respectivo plano de custo-utilidade incremental. Os resultados mostram que 100% das iterações permanecem no quadrante I (maior efetividade e maior custo) com uma RCUI/QALY média de R\$ 16.831,54; portanto, nenhuma variável incerta do modelo influencia os resultados do caso-base. Em outras palavras, os resultados de 1.000 iterações pelo MMC continuam dentro do LCE de R\$ 40.000,00/QALY proposto pelo Ministério da Saúde (122).

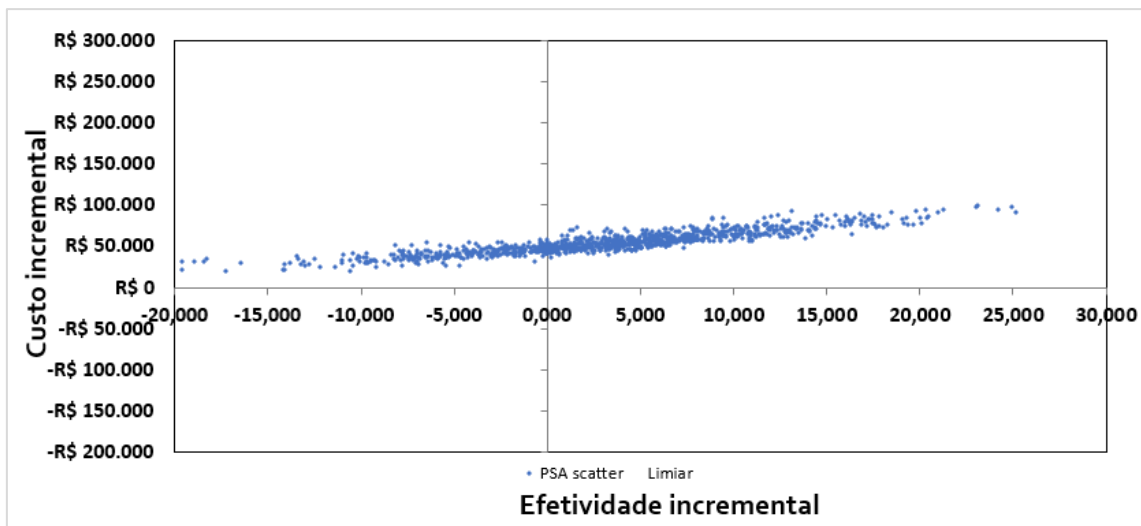


Figura 19. Análise de sensibilidade probabilística avaliando as variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-utilidade na comparação entre abrocitinibe e o melhor cuidado de suporte em adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica e que falharam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.

7.4 Discussão

Foi construído um modelo de árvore de decisão para analisar o tratamento de indução, acoplado a um modelo de Markov (período de manutenção) para avaliar os custos e consequências em termos de QALY em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico com ciclosporina. Essa modelagem é bem difundida na literatura, inclusive com modelos semelhantes publicados especificamente para avaliação de medicamentos no tratamento da DA (90–92).

Os dados de efetividade inseridos no modelo foram obtidos do ECR JADE TEEN para o desfecho EASI (EASI-50, EASI-75 e EASI-90) (60). Os resultados desse ECR mostraram que pacientes adolescentes com DA moderada a grave que receberam abrocitinibe 200mg durante 12 semanas, tiveram melhora significativa nos sinais e sintomas da DA quando comparado ao placebo para os desfechos primários de eficácia (IGA, EASI, PP-NRS4) e para os desfechos secundários de QV (CDLQI e POEM). Dada a sua relevância clínica na avaliação da gravidade e extensão da doença, e considerando os modelos previamente publicados (90–92), o desfecho EASI foi considerado como parâmetro de efetividade no modelo, pois, dentre os desfechos primários, é o mais importante para avaliar a história natural da doença. Tomando-se como base os *cutoffs* das principais diretrizes (38–40), ou seja, reduzir ao menos um ponto na escala IGA, atingir o EASI-50, reduzir pelo menos 3 pontos na escala PP-NRS, reduzir pelo menos 4 pontos no instrumento de QV (CDLQI) e no questionário POEM em 12 semanas, os achados descritos

no PTC mostraram diferenças estatisticamente e clinicamente significantes na comparação com o grupo placebo, o que justificou a realização de uma ACU na perspectiva do SUS.

Dito isso, os resultados do caso-base da ACU, ou seja, ganho em termos de QALY (incremento de 2,936) com incremento de custo de R\$ 54.207,87, torna o abrocitinibe uma tecnologia custo-efetiva (RCUI/QALY R\$ 18.464,65) na perspectiva do SUS a um LCE de R\$ 40.000/QALY proposto pelo Ministério da Saúde. Esses resultados são consistentes com os achados do ECR, visto que o abrocitinibe proporcionou ganhos estatisticamente e clinicamente significantes em todos os desfechos de eficácia e QV. Por exemplo, os resultados de eficácia dos desfechos de EASI, usados como desfecho para parametrizar a ACU, foram mantidos ao longo do tempo, sendo demonstrado no PTC. Consequentemente, os resultados da ACU demonstraram os ganhos de efetividade (QALY) no horizonte de tempo estimado para uma doença crônica, sendo altamente favoráveis ao abrocitinibe no modelo.

De acordo com a literatura e como mostrado pelos dados disseminados pelo DATASUS, um indivíduo com DA pode apresentar um conjunto de comorbidades em decorrência da atopia ou da própria condição atópica, como asma e rinosinusite alérgica, conjuntivite alérgica, alergias alimentares, doenças cardiovasculares, infecções virais de pele, além de condições psicológicas/psiquiátricas, como ansiedade e depressão. Portanto, os pacientes com DA moderada a grave necessitam de tratamento constante e de longa duração, justificando-se o horizonte temporal de 68 anos, ou seja, os pacientes entram no modelo com 12 anos de idade chegando até 80 anos de vida, em linha com a expectativa de vida média do brasileiro, pelo IBGE. Nesse sentido, o modelo desenvolvido considerou os custos de tratamento das comorbidades mais prevalentes em indivíduos com DA moderada a grave (asma moderada a grave, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, ansiedade e depressão), no sentido de refletir o curso natural da doença e das comorbidades adjacentes. Por meio de revisões rápidas da literatura, sempre que possível, foram usadas taxas de comorbidade específicas para a população de adolescentes.

Como os pacientes não responsivos ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina no prazo máximo de 2 anos não têm opção alguma de tratamento em linhas subsequentes, conforme o PCDT para DA, eles continuam no SUS com a DA descontrolada (principalmente em termos de EASI), demandando assistência para tratamento das comorbidades, além de manterem os tratamentos tópicos disponibilizados pelo SUS (dexametasona e hidrocortisona). Adicionalmente, como na comparação com o abrocitinibe, um número maior de pacientes no braço de tratamento com o melhor cuidado de suporte (dexametasona e hidrocortisona) não atinge resposta adequada nos parâmetros de EASI nas 52

semanas de tratamento de indução no modelo de árvore de decisão, eles transitam para o “tratamento subsequente” no modelo de Markov, mantendo-se neste estado de saúde até o estado morte, sendo exatamente o que acontece atualmente no PCDT de DA (36) do SUS. Como o tratamento subsequente é composto pela combinação de tratamento tópico, fototerapia e a própria ciclosporina, pacientes no melhor cuidado de suporte ficarão muito mais tempo consumindo os custos subsequentes em relação ao abrocitinibe, ou seja, um custo anual de R\$ 3.750,21.

Esse cenário mostra que, mesmo com a incorporação da ciclosporina, os adolescentes com as formas moderada a grave da doença vão demandar tratamento sistêmico em segunda linha, seja pela não resposta direta ou pela presença de EA à ciclosporina. Outro fato relevante é que, como se trata de uma condição atópica com a presença de múltiplas comorbidades, os resultados da ACU mostram que o atual PCDT da DA precisa ser ajustado para se conectar com as formas de tratamento das doenças adjacentes, como a asma moderada e grave, além de indicar a necessidade de incorporação de tratamentos direcionados aos pacientes refratários ao tratamento sistêmico em primeira linha com ciclosporina, pois atualmente só existe terapia tópica.

Por fim, é importante destacar que, sabidamente, os modelos econômicos apresentam limitações, sendo que as mesmas devem ser avaliadas criticamente no contexto das avaliações e na tomada de decisão. Para dar transparência ao modelo desenvolvido, todos os pressupostos foram apresentados e discutidos, sendo que algumas limitações e incertezas merecem destaque. As probabilidades para os parâmetros EASI-50, EASI-75 e EASI-90 na semana 52 foram ajustadas pela equação de Briggs, Claxton e Sculpher (2006) (97) para o horizonte temporal do modelo, a partir dos dados de 12 semanas apresentados no PTC. O modelo considerou somente o uso de abrocitinibe na dose de 200mg por dia porque as condições clínicas para o uso de dose diária de 100mg previstos na bula (TEV, MACE e qualquer tipo de câncer) foi considerado que tais comorbidades são raras na população de adolescentes. Com isso, como o preço proposto para a apresentação de 100mg é menor do que a de 200mg, o modelo se tornou mais conservador na perspectiva do SUS. Os custos de manejo das comorbidades foram estimados por macrocusteio, considerando-se que os recursos necessários foram definidos com base em experiência de especialistas na área. Como não há um procedimento na SIGTAP específico para cuidados prolongados em dermatologia, foi considerado um procedimento para cuidados paliativos em oncologia para a definição do custo único por evento morte.

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Apresentação e objetivos

Os achados sobre a eficácia e segurança do abrocitinibe no tratamento de pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) com DA moderada a grave são oriundos do ECR denominado JADE TEEN (60) descrito e discutido no PTC (seções 3 e 4). Em síntese, os pacientes que receberam abrocitinibe nas doses diárias de 100mg ou 200mg, durante 12 semanas, tiveram melhora significativa nos sinais e sintomas da DA quando comparado ao placebo para os desfechos primários de eficácia (IGA, EASI, PP-NRS4) e para os desfechos secundários de QV (CDLQI e POEM). Esses resultados foram acompanhados de um perfil de segurança similar aos pacientes tratados com placebo. De forma geral, a qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi considerada alta em todos os desfechos avaliados, exceto para o desfecho PP-NRS4 na semana 4 com abrocitinibe 100mg e desfechos relacionados ao EA gerais, EA graves e EA com descontinuação do tratamento (qualidade moderada).

Com base nas evidências apresentadas, foi desenvolvida uma ACU na perspectiva do SUS, descrita em detalhes nos capítulos 6 e 7. A avaliação econômica é uma ferramenta eficiente utilizada por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados. Todavia, como a ACU não se destina a responder às questões específicas de financiamento da tecnologia em avaliação (abrocitinibe), foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO), na perspectiva do SUS, para estimar as consequências orçamentárias da incorporação do abrocitinibe no tratamento de pacientes de 12 a 17 anos com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina ofertada no SUS.

Assim, foi elaborado um modelo estático no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem *Visual Basic for Applications* (macro), com uma planilha padronizada. O desenho do modelo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (123). Com a finalidade de aumentar a clareza e a transparência, os principais aspectos da AIO foram sumarizados de forma semelhante à estrutura do CHEERS da ISPOR para avaliações econômicas (89), conforme mostrado no Quadro 22.

Quadro 22. Características do modelo de impacto orçamentário do abrocitinibe para tratamento de pacientes de adolescentes (12 a 17 anos) com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.

População-alvo	Pacientes adolescentes (12 a 17 anos de idade) com dermatite atópica moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Abrocitinibe 200mg, uma vez por dia, em monoterapia
Comparadores	Melhor cuidado de suporte (dexametasona e hidrocortisona)
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa dos custos	Custos médicos diretos oriundos da ACU: Custos médicos diretos relacionados à tecnologia (aquisição dos medicamentos, manejo das comorbidades em decorrência da dermatite atópica, manutenção da doença estável, tratamento subsequente após falha ao tratamento e óbito)
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Modelo estático em Excel
Análise de sensibilidade	Determinística univariada – Diagrama de Tornado Probabilística – Método de Monte Carlo (MMC)
Premissas do modelo	• A população elegível foi definida pelo método epidemiológico • Para a difusão do abrocitinibe ao longo do horizonte temporal foi utilizado uma premissa de <i>market share</i>, cujos percentuais mínimos e máximos foram avaliados nas análises de sensibilidade

8.2 Métodos

8.2.1 Premissas e estimativas dos parâmetros

Os valores dos parâmetros utilizados no modelo são baseados, em sua maioria, em fontes brasileiras, tais como IBGE, valores da SIGTAP e preços de aquisição dos medicamentos publicados no BPS. Para a estimativa da prevalência da DA, independentemente da gravidade da doença (leve, moderada ou grave), foram utilizados os dados disseminados pelo *The Institute For Health Metrics And Evaluation* – IHME (centro independente de pesquisa em saúde global da Universidade de Washington) (124). Além disso, a proporção de pacientes com DA moderada a grave, o percentual de não respondedores ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina e a taxa de mortalidades específica por DA para a população de adolescentes (12 a 17 anos) foram obtidas por meio de revisões rápidas da literatura, cujos métodos e resultados estão apresentados no Anexo 9. Na sequência, os métodos e os resultados da AIO, além das análises de sensibilidade, estão descritos e comentados.

8.2.2 População elegível

Em linha com a pergunta de pesquisa definida previamente pelo acrônimo PICOS (apresentada e discutida no PTC) e, conseqüentemente, com a avaliação econômica (ACU), a AIO considerou pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina, conforme descrito na seção 3.3.2.

Inicialmente, planejou-se que a população de adolescentes (12 a 17 anos) com DA no país seria estimada por meio de dados aferidos, a partir dos dados disseminados pelo DATASUS (SIA e SIH), cuja metodologia está mostrada no Anexo 1. Ocorre que foram encontradas algumas inconsistências em tais dados; por exemplo, as incidências da DA foram maiores que a taxa de prevalência na coorte retrospectiva de 10,56 anos, o que claramente não representa a plausibilidade epidemiológica, visto que a DA é uma doença crônica que demanda a utilização dos serviços de saúde por toda a vida do paciente. Em outras palavras, a coorte retrospectiva de 10,56 anos dos dados disseminados pelo DATASUS (SIA e SIH) não acumulou pacientes ao longo tempo (prevalência), pois os pacientes obtinham diagnóstico e saíam da base. Nesse sentido, os casos novos apareciam na coorte retrospectiva (incidência) com maior frequência. Essa situação pode ser explicada, em partes, pelo fato de que o PCDT para DA ainda não foi implementado, de fato, no SUS. Além disso, não havia nenhum tratamento sistêmico até a entrada da ciclosporina que, diga-se de passagem, ainda não foi implementada porque o PCDT para DA ainda não foi publicado em sua versão final. Assim, o método aferido não pôde ser utilizado na AIO.

Portanto, para a determinação da população elegível na presente análise, a partir da estimativa do IBGE das populações de adolescentes (feminino e masculino) de 12 a 17 anos no país (125), foram aplicadas as respectivas prevalências da DA divulgadas pelo IHME (124) para esta população e publicadas por Shin *et al.*, (2023) (126), além de outras variáveis necessários no fluxo de pacientes, conforme descrito na sequência.

8.2.2.1 Estimativa da população de adolescentes vivos no país

A primeira etapa para o cálculo da população elegível ao tratamento com abrocitinibe foi a estimativa do número de pessoas adolescentes (de 12 a 17 anos) vivas no país no horizonte temporal da análise (2024 a 2028). Par isso, utilizou-se a projeção populacional divulgada pelo IBGE para o período de 2010 a 2060 (125), cujos dados estão mostrados no Quadro 23.

Quadro 23. Projeção da população de adolescentes feminino e masculino (12 a 17 anos) no país, no período de 2024 a 2028.

Ano	População adolescentes (de 12 a 17 anos) - feminino	População adolescentes (de 12 a 17 anos) - masculino	Fonte
2024	8.577.949	8.955.394	IBGE (125)
2025	8.537.927	8.916.753	
2026	8.528.866	8.910.066	
2027	8.559.439	8.944.485	
2028	8.581.470	8.969.549	

Sobre os dados da população geral mostrados anteriormente, foram aplicadas as probabilidades de morte específicas por faixa etária e por gênero (Quadro 24), de acordo com as taxas de mortalidade estimadas pelo IBGE em 2021 (127), obtendo-se a estimativa de indivíduos de 12 a 17 anos vivos no período de 2024 a 2028 (Quadro 25). Importante ressaltar que como as prevalências da DA disseminadas pelo IHME são para faixas de três em três anos e a taxa de mortalidade do IBGE é divulgada por ano, realizou-se a média da mortalidade do IBGE para cada faixa de três anos, sendo essa média aplicada aos dados por faixar etária do IHME.

Quadro 24. Taxa de mortalidade por faixa etária e por gênero na população de 12 a 17 anos no país.

Faixa etária	Probabilidade de morte - Mulheres	Probabilidade de morte - Homens	Fonte
12 a 14 anos	0,000236254	0,000384338	IBGE (127)
15 a 17 anos	0,000362396	0,001226818	

Por fim, os dados de mortalidade obtidos foram aplicados na população de adolescentes (12 a 17 anos) calculada anteriormente, sendo que os resultados são apresentados no Quadro 25.

Quadro 25. População de adolescentes feminino e masculino (12 a 17 anos) vivos no país no período de 2024 a 2028.

Faixa etária	População de adolescentes vivos (feminino)					População de adolescentes vivos (masculino)				
	2024	2025	2026	2027	2028	2024	2025	2026	2027	2028
12 a 14 anos	4.246.807	4.250.728	4.270.063	4.314.070	4.332.092	4.439.164	4.444.400	4.465.595	4.512.462	4.532.046
15 a 17 anos	4.328.569	4.284.642	4.256.251	4.242.812	4.246.814	4.508.985	4.465.159	4.437.304	4.424.853	4.430.318
TOTAL	8.575.376	8.535.369	8.526.314	8.556.881	8.578.907	8.948.149	8.909.560	8.902.899	8.937.315	8.962.365

8.2.2.2 Prevalência de dermatite atópica em adolescentes no país

A partir da estimativa do total de pessoas com idade entre 12 e 17 anos vivas no período de 2024 a 2028 mostrada anteriormente, aplicou-se a prevalência da DA para cada uma das faixas etárias incluídas na AIO, obtendo-se a população de 12 a 17 anos com DA no país, independentemente da gravidade da doença (leve, moderada ou grave). Assim, como os dados disseminados pelo DATASUS se mostraram inconsistentes, conforme explicado na 8.2.2, e como não há dados de DA publicados na população brasileira, foram utilizadas as prevalências da doença divulgadas pelo IHME (124). Em síntese, por meio de um portal independente para disseminação de informações em saúde, o Instituto divulgou as prevalências e incidências da DA, a partir dos dados sistematizados pelo *Global Burden of Diseases* (GBD) no período de 1990 a 2019, cuja metodologia foi publicada por Shin *et al.*, 2023 (126). Em resumo, por meio de um modelo preditivo, o GBD estimou a incidência e prevalência da DA a partir dos dados obtidos de diversos países e de diversas fontes, tais como, revisão sistemática da literatura, dados de inquéritos populações, de vigilância em saúde e de prontuários médicos. A AIO considerou os dados específicos para o Brasil. Assim, a taxa de prevalência de DA na população de adolescentes usada na AIO estão mostradas no Quadro 26. Essas taxas foram aplicadas à população de pessoas de 12 a 17 anos vivas (Quadro 25), obtendo-se a população de pessoas de 12 a 17 anos com DA no país, independentemente, da gravidade da doença conforme mostrado no Quadro 26 e Quadro 27.

Quadro 26. Taxa de prevalência da dermatite atópica em adolescentes de 12 a 17 anos, estratificada por faixa etária e gênero.

Faixa etária	Prevalência da dermatite atópica – adolescente feminino	Prevalência da dermatite atópica - adolescente feminino	Fonte
12 a 14 anos	0,039	0,030	The Institute For Health Metrics And Evaluation – IHME (124)
15 a 17 anos	0,024	0,019	

Quadro 27. Pessoas de 12 a 17 anos com dermatite atópica, independentemente da gravidade da doença, por faixa etária e total, no período de 2024 a 2028.

Faixa etária	População de adolescentes vivos com dermatite atópica - feminino					População de adolescentes vivos com dermatite atópica - masculino				
	2024	2025	2026	2027	2028	2024	2025	2026	2027	2028
12 a 14 anos	165.625	165.778	166.532	168.249	168.952	133.175	133.332	133.968	135.374	135.961
15 a 17 anos	103.886	102.831	102.150	101.827	101.924	85.671	84.838	84.309	84.072	84.176
TOTAL	269.511	268.610	268.682	270.076	270.875	218.846	218.170	218.277	219.446	220.137

Quadro 28. Total de pessoas de 12 a 17 anos com dermatite atópica, independentemente da gravidade da doença, no período de 2024 a 2028 e consideradas na análise de impacto orçamentário

Ano	Estimativa total de pessoas de 12 a 17 anos com dermatite atópica
2024	488.357
2025	486.780
2026	486.959
2027	489.522
2028	491.013

8.2.2.3 Estimativa de pacientes com dermatite atópica moderada a grave

Para estimar a proporção de pacientes adolescentes com DA moderada a grave no conjunto de total de pacientes com a doença, foi desenvolvida uma revisão sistemática com meta-análise, cujo método está descrito no Anexo 9. Em linhas gerais, essa revisão sistemática teve como objetivo secundário, estimar a gravidade dos pacientes com DA (leve, moderada a grave e grave), estratificados por faixa etária. Assim, para a proporção de pacientes de 12 a 17 anos com DA moderada a grave foram incluídos quatro estudos transversais (128–131), cujas características estão descritos no Anexo 8. Como a prevalência da gravidade da doença pode variar de acordo com as escalas utilizadas, a estimativa empregada na AIO foi aquela calculada pela escala *Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD) já validada para este fim e recomendada pelo PCDT da DA publicado pelo Ministério da Saúde. Assim, conforme mostrado na Figura 20, considerou que do total de pacientes com DA, 32,36% (IC95%: 12,65%–61,23%) apresentam a doença na sua forma moderada a grave. Essa taxa de prevalência foi aplicada sobre a estimativa total de pacientes de 12 a 17 anos com DA, resultando na estimativa de pacientes de 12 a 17 anos com DA moderada a grave (Quadro 29).

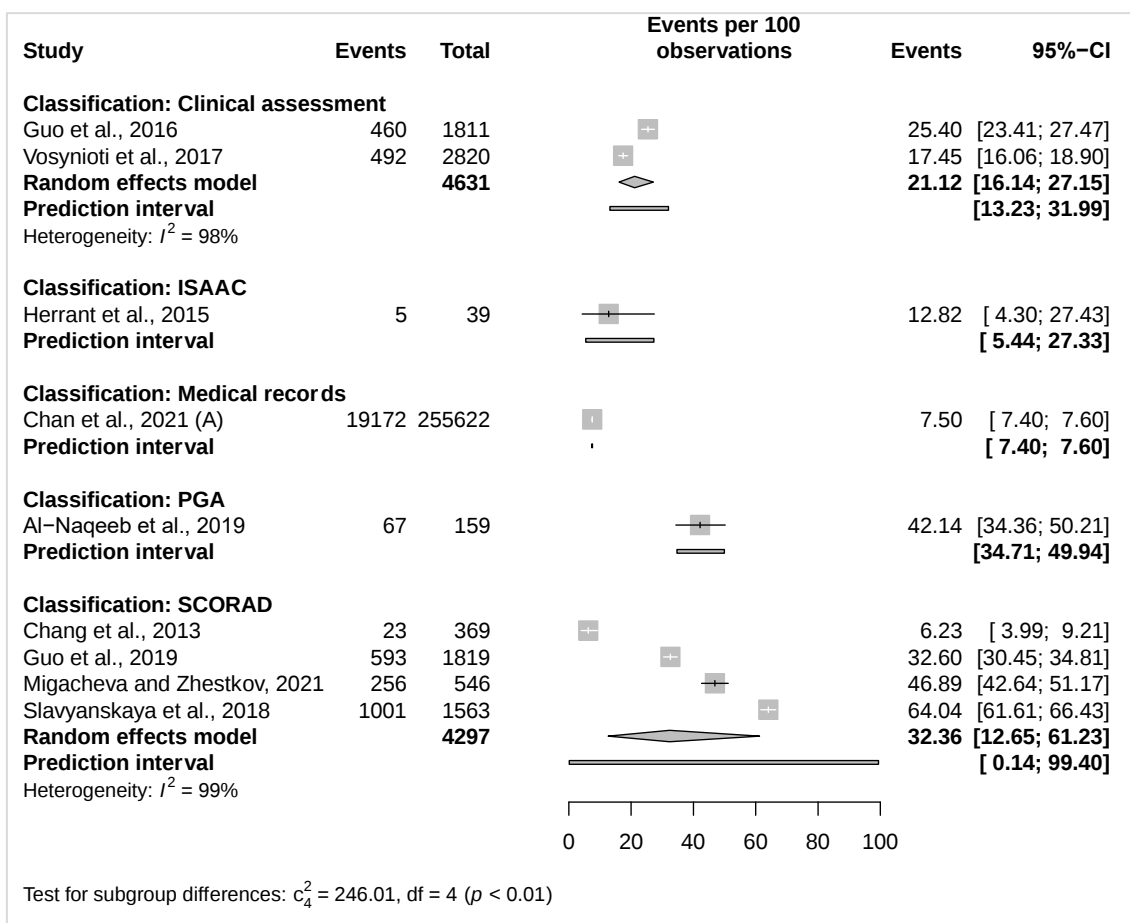


Figura 20. Meta-análise da proporção de pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave. O modelo de AIO considerou a prevalência calculada pelo método *Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD) recomendado no PCDT para DA publicado pelo Ministério da Saúde. Os resultados são baseados em quatro estudos, com 4.297 observações e 1.873 eventos.

Quadro 29. Total de adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave no período de 2024 a 2028 e consideradas na análise de impacto orçamentário.

Ano	Estimativa total de adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave
2024	158.032
2025	157.522
2026	157.580
2027	158.409
2028	158.892

8.2.2.4 Estimativa da taxa de mortalidade em pacientes de 12 a 17 anos com dermatite atópica moderada a grave

A partir da estimativa dos pacientes de 12 a 17 anos vivos com DA moderada a grave, aplicou-se uma taxa de mortalidade específica para a doença, cujo dado foi obtido por meio de revisão rápida da literatura, cujo método e resultados estão mostrados no Anexo 9. Foi

realizada uma busca ampla para a localização dessa evidência e, por se tratar de taxa de mortalidade, não foram excluídos aqueles estudos que não explicitaram a gravidade da doença.

Foram incluídos dados de dois estudos que avaliaram a taxa de mortalidade em pacientes com DA, estratificado por faixa de idade (18 a 40 anos, 40 a 60 anos e > 60 anos de idade (132,133). A meta-análise desses dados individuais mostrou uma prevalência de mortalidade por DA de 1% (IC95%: 0%-3%) nos pacientes com idade entre 18 a 40 anos; 8% (IC95%:0-0,26) naqueles pacientes na faixa etária de 40 a 60 anos e de 39% (IC95%: 0,15-0,66) na população com DA acima de 60 anos de idade (Figura 21). Adotou-se como premissa para a população de 12 a 17 anos de idade, a mesma taxa de mortalidade da população de 18 a 40 anos visto ser essa a melhor evidência disponível. Quando aplicada sobre a estimativa total de pacientes de 12 a 17 anos com DA moderada a grave, tem-se a estimativa de pacientes adolescentes com DA moderada a grave e vivos no final do horizonte de cinco anos da AIO (Quadro 30).

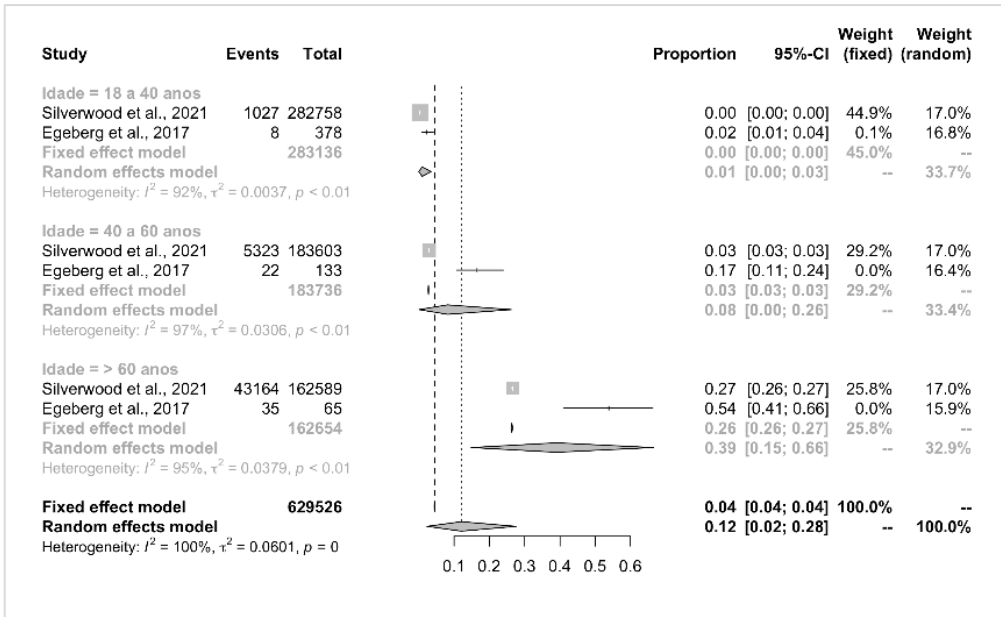


Figura 21. Meta-análise da proporção de mortalidade em pacientes com dermatite atópica, estratificado por faixa etária. O modelo de impacto orçamentário considerou a proporção na população de 18 a 40 anos de idade. Os resultados são baseados em dois estudos, com 283.136 observações e 1.035 eventos.

Quadro 30. Total de adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave e vivos no período de 2024 a 2028 e consideradas na análise de impacto orçamentário

Ano	Estimativa total de pessoas de 12 a 17 anos vivos com dermatite atópica moderada a grave
2024	156.452
2025	155.947
2026	156.004
2027	156.825
2028	157.303

8.2.2.5 Percentual de falha ao tratamento sistêmico com ciclosporina

Considerando-se a população elegível definida previamente, dos pacientes de 12 a 17 anos com DA moderada a grave, foi necessário estimar o percentual de indivíduos que apresentam falha ao tratamento sistêmico com ciclosporina. Para isso, foi realizada uma revisão rápida, cujos métodos e resultados estão descritos em detalhes no Anexo 9. Foram incluídos cinco estudos, sendo que três avaliaram a falha ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina em pacientes adolescentes com DA moderada a grave (134–136) e dois estudos que avaliaram essa taxa em pacientes com DA grave, ambos os casos, os pacientes foram expostos ao tratamento com ciclosporina por até 24 semanas (137,138). A meta-análise desse conjunto de dados primários mostraram uma taxa de falha à ciclosporina de 29% (IC95%: 21% - 36%) (Figura 22) na população de adolescentes. Essa taxa de refratariedade foi aplicada sobre a estimativa total de pacientes de 12 a 17 anos com DA moderada a grave e vivos, resultando na estimativa de pacientes de 12 a 17 anos com DA moderada a grave e que não responderam à terapia prévia com ciclosporina (Quadro 31).

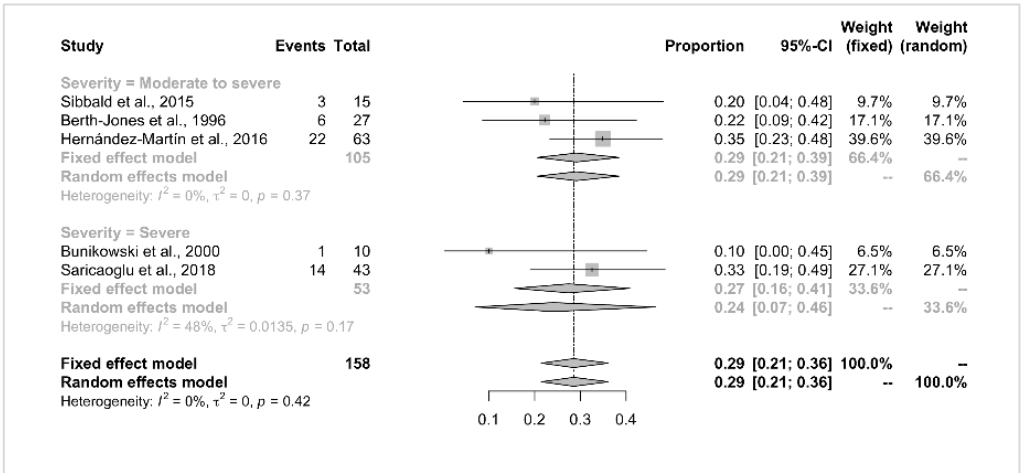


Figura 22. Resultados da meta-análise (modelo de efeitos aleatórios) do percentual de falha ao tratamento com ciclosporina em pacientes de 12 a 17 anos com AD de moderada a grave. Os resultados são baseados em 5 estudos com 158 participantes analisados.

Quadro 31. População elegível ao tratamento com abrocitinibe e considerada na análise de impacto orçamentário, no período de 2024 a 2028.

Ano	População elegível
2024	45.371
2025	45.225
2026	45.241
2027	45.479
2028	45.618

8.2.2.6 Percentual de persistência ao tratamento da dermatite atópica

Considerando-se a população elegível definida previamente, dos pacientes de 12 a 17 anos com DA moderada a grave, foi necessário estimar o percentual de indivíduos que persistem no tratamento da DA ao longo do horizonte temporal. Para isso, foi realizada uma revisão rápida, cujos métodos e resultados estão descritos em detalhes no Anexo 9. Foram incluídos quatro estudos observacionais (coortes prospectivas e retrospectivas) que avaliaram a persistência ao tratamento da DA com o dupilumabe em seguimentos que variaram de seis a 36 meses (139–142). A média dos dados primários mostrou uma taxa de persistência ao tratamento de 68,17% (IC95%: 63,13% a 72,58%), sendo que essa taxa foi aplicada sobre a estimativa total de pacientes de 12 a 17 anos com DA moderada a grave e vivos e que não responderam ao tratamento com ciclosporina, resultando na estimativa de pacientes de 12 a 17 anos com DA moderada a grave elegíveis ao tratamento com abrocitinibe no horizonte de cinco anos da AIO (Quadro 32).

Quadro 32. População elegível ao tratamento com abrocitinibe e considerada na análise de impacto orçamentário, no período de 2024 a 2028.

Ano	População elegível
2024	30.931
2025	30.831
2026	30.843
2027	31.005
2028	31.099

8.2.3 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde, visto que, caso seja incorporado, o medicamento deverá ser ofertado por meio da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, sob coordenação nacional do Ministério da Saúde.

8.2.4 Intervenção

A intervenção considerada na análise foi o abrocitinibe 200mg/dia, administrado por via oral, em monoterapia, sendo essa a dose padrão recomendada na bula oficial do medicamento (67). Além de pacientes ≥ 65 anos de idade (que não se aplica neste caso), a bula do abrocitinibe adota outros critérios para uso inicial de dose de 100mg, independentemente da idade: pacientes com maior risco TEV, MACE e qualquer tipo de câncer (67). Porém, como tais eventos são raros em adolescentes, assumiu-se de forma cautelosa, que os pacientes em tratamento com abrocitinibe serão tratados com 200mg por dia.

8.2.5 Comparador

Como não há alternativa disponível no SUS para tratamento dos pacientes com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina, assim como a ACU, o melhor cuidado de suporte foi considerado como comparador na AIO. Assim, na falha à ciclosporina e sem alternativa terapêutica sistêmica em segunda linha, os adolescentes com DA moderada a grave continuarão o tratamento tópico à base de dexametasona e hidrocortisona ofertados pelo SUS, sendo esse tratamento considerado no modelo como melhor cuidado de suporte.

8.2.6 Horizonte temporal

Seguindo as recomendação das Diretrizes Metodológicas de AIO publicado pelo Ministério da Saúde (123), o horizonte temporal da análise foi calculado no período de cinco anos.

8.2.7 Participação de mercado (*market share*)

As participações de mercado (*market share*) estimadas entre 2024 e 2028 estão apresentados no Quadro 33 para o cenário sem a incorporação do abrocitinibe (cenário atual) e no Quadro 34 para o cenário projetado com a incorporação do abrocitinibe.

Quadro 33. Participação do mercado dos medicamentos usados no tratamento de pacientes adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica de moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina, no cenário sem abrocitinibe.

Tecnologia	2024	2025	2026	2027	2028
Abrocitinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Melhor cuidado de suporte	100%	100%	100%	100%	100%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Quadro 34. Participação do mercado dos medicamentos usados no tratamento de adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica de moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina, no cenário com abrocitinibe.

Tecnologia	2024	2025	2026	2027	2028
Abrocitinibe	25%	25%	25%	25%	25%
Melhor cuidado de suporte	75%	75%	75%	75%	75%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Como discutido na seção 1.5, apesar da incorporação da ciclosporina no SUS ter contribuído para melhorar o tratamento a curto prazo dos pacientes com DA moderada a grave, 29% (IC95%: 21% - 36%) dos pacientes adolescentes não responderão ao tratamento prévio, demandando tratamento sistêmico em segunda linha. Como pressuposto para a estimativa do *market share* para a AIO, foi considerado um estudo de coorte retrospectiva publicado por Fenske *et al.*, (2022) (142), que avaliou o padrão de prescrição dos medicamentos para tratamento da DA em 75.794 pacientes em 2017 e 89.618 em 2018 na perspectiva norte americana, identificando que, mesmo com a disponibilidade de tratamentos sistêmicos, aproximadamente, 75% do mercado é composto por pacientes que utilizam terapia tópica, incluindo neste percentual, aproximadamente 35% de uso associado com a terapia oral, sendo que o percentual do dupilumabe foi de 6,68%. Esse estudo foi incluído na revisão rápida da literatura sobre a persistência terapêutica dos tratamentos da DA, conforme explicado na seção 8.2.2.6 e Anexo 9.

Nesse sentido, considerando-se que a população de adolescentes compreende apenas cinco anos (12 a 17 anos), o *market share* apresentado no Quadro 34 considerou, de

forma conservadora, que todo os 25% de disponibilidade do mercado de terapias sistêmicas para tratamento da DA prevista no estudo observacional publicado por Fenske *et al.*, (2022) (142), corresponderão ao *market share* projetado. Entende-se que esse pressuposto é a forma mais apropriada de trazer realidade ao dado epidemiológico usado no método para a definição da população elegível. Assim, quando aplicado o *market share* definido na população estimada no Quadro 32, o Quadro 35 e o Quadro 36 mostram a população que realmente será tratada no SUS no cenário com e sem abrocitinibe em cinco anos, respectivamente.

Quadro 35. Número de pacientes de 12 a 17 anos com dermatite atópica moderada a grave a serem tratados com as tecnologias em avaliação, no cenário **sem abrocitinibe**

Tecnologia	2024	2025	2026	2027	2028
Abrocitinibe	0	0	0	0	0
Melhor cuidado de suporte	30.931	30.831	30.843	31.005	31.099
Total	30.931	30.831	30.843	31.005	31.099

Quadro 36. Número de pacientes de 12 a 17 anos com dermatite atópica moderada a grave a serem tratados com as tecnologias em avaliação, no cenário **com abrocitinibe**

Tecnologia	2024	2025	2026	2027	2028
Abrocitinibe	7.733	7.708	7.711	7.751	7.775
Melhor cuidado de suporte	23.198	23.123	23.132	23.254	23.325
Total	30.931	30.831	30.843	31.005	31.099

8.3 Custos

Para refletir resultados em termos de custos e efetividade ao longo do horizonte temporal da ACU, do ponto de vista de custos, a AIO considerou aqueles advindos dos resultados da avaliação econômica. Nesse sentido, foram considerados os custos dos ciclos 2 ao 6 do modelo de Markov, pois eles representam os anos iniciais do tratamento de manutenção da doença, sendo que os custos utilizados estão mostrados no Quadro 37. A utilização de tais custos é apropriada porque inclui, não apenas os valores gastos com a aquisição direta dos medicamentos anualmente, mas também, todos os custos relacionados ao manejo da DA, tais como: custo direto de tratamento da doença com o abrocitinibe e melhor cuidado de suporte, custo do manejo das comorbidades em decorrência do caráter atópico da doença, custo de tratamento subsequente dos casos não responsivos ao tratamento com a intervenção e comparador, custo de monitoramento da doença estável e custo com cuidados terminais (custo de fim de vida). Além disso, esse método permite captar os benefícios incrementais proporcionados pelo abrocitinibe em toda a ACU, especialmente, após o período de não

resposta ao tratamento inicial em que os pacientes passam a utilizar o tratamento de subsequente.

Quadro 37. Custos de manejo (incluindo tratamento e monitoramento) da dermatite atópica moderada a grave em adolescentes (12 a 17 anos) que não responderam ao tratamento sistêmico prévio à ciclosporina, considerando-se os custos dos anos 2 a 6 do modelo de Markov da avaliação de custo-utilidade.

Ano	Custos totais considerados no modelo	
	Abrocitinibe	Melhor cuidado de suporte
2024	R\$ 7.031,16	R\$ 5.390,86
2025	R\$ 6.008,93	R\$ 4.707,67
2026	R\$ 5.195,57	R\$ 4.166,90
2027	R\$ 4.544,44	R\$ 3.733,68
2028	R\$ 4.018,67	R\$ 3.381,37

8.4 Análise de sensibilidade

Considerando-se a amplitude de valores, seus intervalos de confiança e distribuições de probabilidade descritos no Quadro 38, foram realizadas DSA e PSA para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da AIO. Todas as análises foram conduzidas com uso do software Microsoft Excel® e a linguagem VBA (macro) em uma planilha padronizada.

8.4.1 DSA

A DSA foi realizada para análises de pares, variando-se cada parâmetro incerto entre seus valores de limite inferior e superior para todas as estimativas pontuais, cujos parâmetros estão mostrados no Quadro 38.

8.4.2 PSA

A PSA foi realizada para avaliar o impacto da variação simultânea de cada parâmetro incerto entre seus valores de limite superior e inferior de todas as estimativas pontuais, cujos parâmetros e referências estão mostrados no Quadro 38. Para isso, foram atribuídas a distribuição gama para todas as variáveis. A PSA foi calculada com 1.000 iterações de MMC.

Quadro 38. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de impacto orçamentário.

Parâmetros	Estimativa pontual	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
Percentual de pacientes adolescentes com DA moderada a grave	32,36%	12,65%	61,23%	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 9)
Percentual de falha ao tratamento com ciclosporina	29,00%	21,00%	36,00%	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 9)
Persistência terapêutica	68,17%	63,13%	72,58%	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 9)
Market-share ano 1	25,00%	20,00%	30,00%	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 9)
Market-share ano 2	25,00%	20,00%	30,00%	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 9)
Market-share ano 3	25,00%	20,00%	30,00%	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 9)
Prevalência DA 12 a 14 anos - feminino	0,039	0,035	0,042	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 9)
Market-share ano 4	25,00%	20,00%	30,00%	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 9)
Prevalência DA 12 a 14 anos - masculino	0,030	0,028	0,034	Gama	IHME (124)
Market-share ano 5	25,00%	20,00%	30,00%	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 9)
Prevalência DA 15 a 17 anos - feminino	0,024	0,022	0,027	Gama	IHME (124)
Taxa de mortalidade por DA em adolescentes	1,00%	0,00%	3,00%	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 9)
Prevalência DA 15 a 17 anos - masculino	0,019	0,018	0,021	Gama	IHME (124)

9 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

9.1 Caso-base

Adotando-se constantes os valores esperados para todas as variáveis inseridas no modelo, estima-se no caso-base, que o impacto orçamentário incremental da incorporação do abrocitinibe no SUS será de R\$ 41,9 milhões, em cinco anos, conforme mostrado no Quadro 39.

Quadro 39. Impacto orçamentário da incorporação do abrocitinibe no tratamento de adolescentes (12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte de tempo de cinco anos (em R\$).

Ano	Cenário sem abrocitinibe	Cenário com abrocitinibe	Incremental
2024	R\$ 166.745.525,38	R\$ 179.429.601,18	R\$ 12.684.075,79
2025	R\$ 145.143.303,20	R\$ 155.173.250,27	R\$ 10.029.947,07
2026	R\$ 128.518.232,31	R\$ 136.449.928,18	R\$ 7.931.695,87
2027	R\$ 115.762.787,02	R\$ 122.047.134,25	R\$ 6.284.347,23
2028	R\$ 105.158.598,69	R\$ 110.113.454,83	R\$ 4.954.856,14
Total	R\$ 661.328.446,61	R\$ 703.213.368,70	R\$ 41.884.922,10

9.2 DSA

O diagrama de tornado (DSA) mostrou que a variável que mais influenciou no resultado do caso-base foi o percentual de pacientes com DA moderada a grave, sendo que, considerando essa variável, o intervalo do impacto orçamentário total variou entre R\$ 16,4 milhões e R\$ 79,2 milhões, em cinco anos. As demais variáveis não apresentaram diferença expressiva em relação ao caso-base.

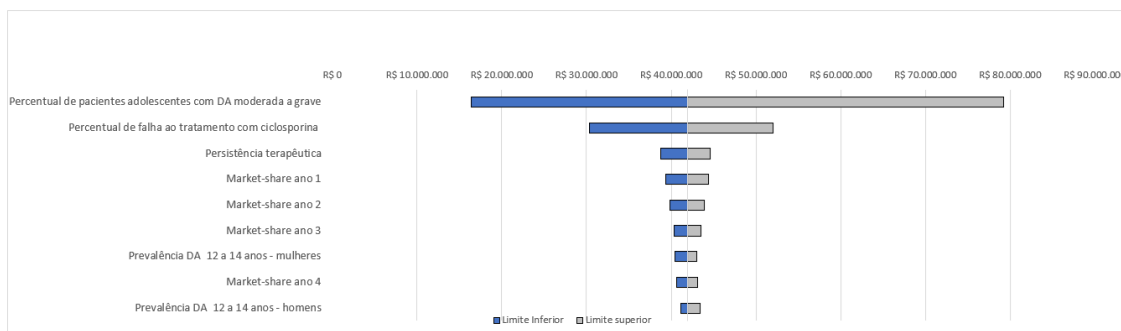


Figura 23. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística do modelo de impacto orçamentário.

9.3 PSA

A partir das 1.000 simulações pelo MMC, o impacto orçamentário médio estimado foi de R\$R\$ 41.473.320,06 (DP: R\$ R\$ 17.142.948,66; IC95%: R\$ R\$ 41.473.063,44 a R\$ 41.473.576,69), em cinco anos. Já a mediana foi de R\$ R\$ 38.395.046,32 (Q1: R\$ 29.584.315,29; Q3: R\$ 49.579.599,47; IIQ: R\$ 19.995.284,18), em cinco anos. O perfil de distribuição das estimativas de impacto orçamentário total está mostrado na Figura 24.

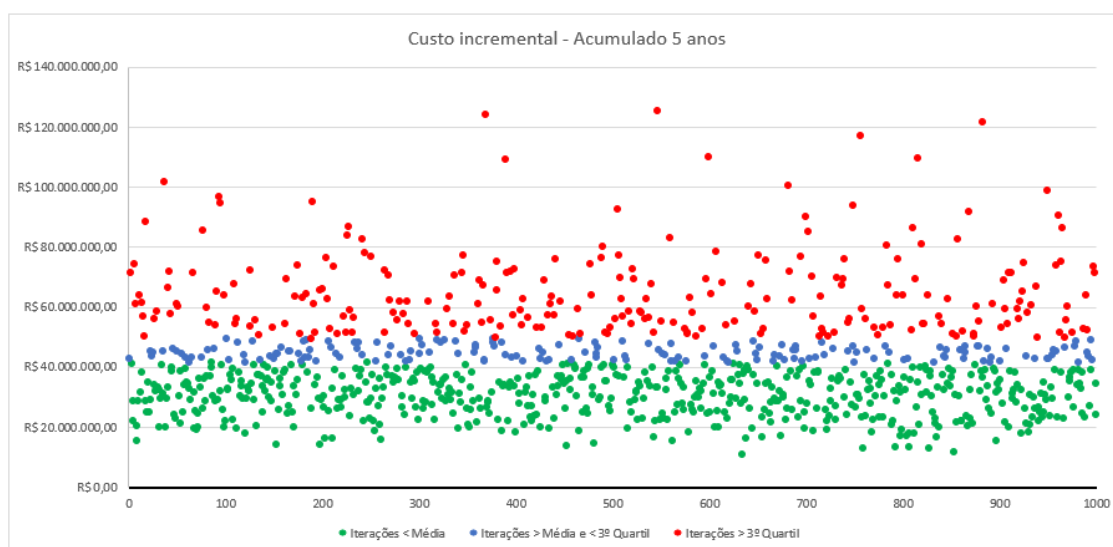


Figura 24. Gráfico de dispersão pelo Método de Monte Carlo das estimativas do impacto orçamentário de acordo com as simulações (N = 1.000).

9.4 Discussão

A AIO apresentada avaliou a incorporação do abrocitinibe no tratamento de pacientes adolescentes com idade entre 12 e 17 anos com DA moderada a grave e que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina, conforme as evidências clínicas discutidas no PTC. Apesar do avanço proporcionado com a incorporação da ciclosporina no SUS em 2022, torna-se fundamental a ampliação do atual PCDT da DA para tratamento dos pacientes não responsivos ao uso sistêmico desse corticosteroide. De fato, 29% (IC95%: 21% - 36%) da população de adolescente tratada com ciclosporina vai demandar tratamento subsequente, especialmente em função da falha sistêmica prévia, sem considerar os EA que limitam o seu uso sistêmico por até 12 meses contínuos ou no máximo por dois anos (38–40). Nesse sentido, por meio do modelo aqui apresentado, discutiu-se o impacto orçamentário para a implementação do abrocitinibe no SUS no tratamento da DA moderada a grave em pacientes tratados em

primeira linha com ciclosporina, visto que a avaliação econômica (ACU) mostrou que o medicamento é uma alternativa custo-efetiva na perspectiva do SUS.

A definição da população elegível é uma etapa primordial em modelos de impacto orçamentário, especialmente, nos cenários em que dados locais não estão disponíveis ou, quando disponíveis, apresentam limitações relevantes, como neste caso. Inicialmente, planejou-se a utilização de dados de mundo real sobre os pacientes com DA atendidos no SUS, aferidos a partir dos dados disseminados pelo DATASUS, conforme método apresentado no Anexo 1. Por meio de *linkage* probabilístico das bases do SIA/SUS e SIH/SUS de uma coorte retrospectiva de 10,56 anos, quantificou-se o total de 53.028 pacientes únicos registrados no período de janeiro de 2013 a maio de 2023. Ocorre que a taxa de permanência dos pacientes no sistema foi muito baixa, ou seja, a prevalência se mostrou menor do que a incidência não mostrando qualquer plausibilidade epidemiológica, visto que a DA é uma doença crônica que demanda a utilização dos serviços de saúde por toda a vida do paciente. Assim, esse método ficou impossibilitado de ser empregado na AIO.

Nesse sentido, para o cálculo da estimativa da população elegível, empregou-se uma abordagem epidemiológica, ou seja, aplicou-se a prevalência da DA estimada pelo IHME (124) para cada faixa etária e gênero, independentemente da gravidade da doença, sobre a população de 12 a 17 anos estimada pelo IBGE para o período de cinco anos do modelo. Sobre esta população, aplicou-se variáveis importantes no fluxo de pacientes, tais como o percentual de pacientes com a DA moderada a grave, taxa de falha ao tratamento prévio com ciclosporina e taxa de persistência ao tratamento, sendo que tais variáveis foram sistematizadas da literatura por meio de revisões rápidas (métodos no Anexo 9). O resultado foi a estimativa de aproximadamente 30,9 mil pacientes elegíveis no ano 1, chegando a 31,1 mil no ano 5.

Para que haja uma melhor orientação para o planejamento financeiro e aquisição pelos gestores do SUS, principalmente do Departamento de Logística e do Departamento de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde, caso o medicamento seja incorporado com aquisição centralizada, se faz necessário a aplicação de uma taxa de implementação ou participação do mercado (*market share*) factível com a realidade. Nesse sentido, a taxa de implementação ou participação de mercado (*market share*) se torna uma variável chave no modelo. Assim, a partir da população elegível estimada previamente, empregou-se um *market share* de 25% constante durante os cinco anos da análise, resultando em uma população a ser tratada com abrocitinibe de 7,7 mil pessoas durante todo o período analisado. Este dado foi obtido a partir da análise retrospectiva publicada por Fenske *et al.*, (2022) (142), que

demonstrou que a partir de mais de 165 mil pessoas com DA nos EUA, mesmo com a disponibilidade de terapia-alvo sistêmica, 75% do mercado é mantida com tratamentos orais e tópicos, ou seja, apenas 25% dos pacientes restantes fazem uso de alguma terapia sistêmica alvo-específico, como no caso do abrocitinibe. Nesse cenário, o impacto orçamentário incremental estimado foi de R\$ 41,9 milhões em cinco anos.

Sabe-se que os modelos construídos com método epidemiológico, como no caso-base desta AIO, tendem a apresentar resultados incrementais muito maiores em relação ao método por demanda aferida (DATASUS). Por exemplo, uma avaliação conduzida recentemente por Faleiros *et al.*, (2022) (143) mostrou que o impacto orçamentário estimado no processo de incorporação do adalimumabe para tratamento da artrite reumatoide foi muito menor do que aquele calculado por demanda aferida da população-alvo, na perspectiva do SUS. Em síntese, os autores avaliaram qual seria o resultado do impacto orçamentário com a utilização de dados de mundo real para calcular a população elegível, ao invés dos dados epidemiológicos de quando o modelo foi construído para a sua incorporação no SUS, em 2010. Na comparação, o número total de tratamentos foi subestimado em 10% com variações maiores nos primeiros anos da incorporação, sendo que o impacto incremental total foi superestimado em 463%. Em cinco anos, a diferença total entre os valores estimados e o impacto real chegou a US\$ 1,1 bilhão (143).

No presente caso, empregou-se o método epidemiológico para a estimativa da população elegível, porque os dados de mundo real para a DA no SUS ainda não estão bem consolidados. Tais achados podem ser explicados, em partes, porque o PCDT da doença ainda não foi publicado em sua versão final e o acesso à ciclosporina ainda não está consolidado. Além disso, não havia tratamento sistêmico para DA antes da incorporação da ciclosporina. Do ponto de vista metodológico, portanto, empregou-se as melhores evidências disponíveis, mas os resultados parecem não encontrar respaldo na prática. Isso porque a implementação do acesso às tecnologias incorporadas depende de muitos fatores, especialmente, em situações clínicas com demanda assistencial na médica e alta complexidade, como no caso da DA. Fatores atinentes à própria estrutura do SUS, tais como, a organização dos serviços, a disponibilidade de médicos especialistas, a aquisição dos medicamentos, etc; e ao próprio indivíduo, como a sua disponibilidade para procurar serviços de saúde, a adesão e persistência terapêutica, etc são fatores que, geralmente, tornam a demanda epidemiológica, um método que superestima os modelos de impacto orçamentário.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em relação aos achados de eficácia, o ECR JADE TEEN (60) incluído no PTC demonstrou que os pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) com DA moderada a grave que receberam abrocitinibe nas doses diárias de 100mg ou 200mg, durante 12 semanas, tiveram melhora significativa nos sinais e sintomas da DA quando comparado ao placebo para os desfechos primários de eficácia (IGA, EASI, PP-NRS) e para os desfechos secundários de QV (CDLQI e POEM). De uma maneira geral, a qualidade da evidência foi alta para todos os desfechos de eficácia e QV, sendo moderada para o desfecho PP-NRS em 4 e 8 semanas para apresentação do abrocitinibe 100mg. Já para os desfechos de segurança, a qualidade da evidência foi moderada.

Com relação aos resultados econômicos (ACU e AIO), o abrocitinibe se mostrou custo-efetivo (RCUI/QALY de R\$ 18,5 mil) a um LCE proposto de R\$ 40 mil por QALY em comparação ao melhor cuidado de suporte à base de terapia tópica com dexametasona e/ou hidrocortisona, na perspectiva do SUS. Estes resultados foram fortemente influenciados pelo ganho de QALY proporcionado pelo medicamento, pela redução da progressão da doença e, em menor parte, pela frequência e custos relacionados às comorbidades em decorrência da atopia característica da DA, aliado a uma proposta de preço com redução expressiva em relação ao PMVG definido pela CMED.

Em conclusão, a empresa entende que a incorporação do abrocitinibe no SUS se faz necessária, uma vez que resolverá uma lacuna assistencial importante, pois apesar da ciclosporina ter sido incorporada, quase metade dos pacientes apresentarão falha terapêutica, ou quando usada por mais tempo (no limite de dois anos pelo PCDT), deverão interromper o tratamento devido ao seu perfil de EAs. Nesse contexto, sem outro tratamento sistêmico eficaz e seguro incorporado, os pacientes invariavelmente demandarão ações meramente paliativas no SUS, por meio da continuidade do tratamento tópico da DA e tratamento das diversas comorbidades adjacentes.

11 REFERÊNCIAS

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). topic eczema in under 12s: diagnosis and management [Internet]. [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57/resources/atopic-eczema-in-under-12s-diagnosis-and-management-pdf-975512529349>
2. Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl. 1):8–16.
3. Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz clinical pediatric dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence [Internet]. [Internet]. 5th ed. Elsevier Saunders, organizador. Philadelphia; 2016. 1–627 p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/book/9780323244756/hurwitz-clinical-pediatric-dermatology#book-info>
4. Spergel J. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Dec;112(6):S118–27.
5. Williams HC. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2005 Jun 2;352(22):2314–24.
6. Kaufman BP, Guttman-Yassky E, Alexis AF. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups—Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol*. 2018 Apr;27(4):340–57.
7. Pugliarello S, Cozzi A, Gisondi P, Girolomoni G. Phenotypes of atopic dermatitis: Phenotypes of atopic dermatitis. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2011 Jan;9(1):12–20.
8. Silvestre Salvador J, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017 Apr 10;27(2):78–88.
9. Morar N, Cookson WOCM, Harper JI, Moffatt MF. Filaggrin Mutations in Children with Severe Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007 Jul;127(7):1667–72.
10. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006 Apr;38(4):441–6.
11. Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 2004 Mar 1;113(5):651–7.
12. McLean WHI. Filaggrin failure - from ichthyosis vulgaris to atopic eczema and beyond. *Br J Dermatol*. 2016 Oct;175:4–7.
13. McGrath JA. Filaggrin and the great epidermal barrier grief. *Australas J Dermatol*. 2008 May;49(2):67–74.
14. Løset M, Brown SJ, Saunes M, Hveem K. Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance. *Dermatology*. 2019;235(5):355–64.
15. Meagher LJ, Wines NY, Cooper AJ. Atopic dermatitis: Review of immunopathogenesis and advances in immunosuppressive therapy. *Australas J Dermatol*. 2002 Nov;43(4):247–54.
16. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990–2017*. *Br J Dermatol*. 2021 Feb;184(2):304–9.

17. Xue Y, Bao W, Zhou J, Zhao QL, Hong SZ, Ren J, et al. Global Burden, Incidence and Disability-Adjusted Life-Years for Dermatitis: A Systematic Analysis Combined With Socioeconomic Development Status, 1990–2019. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Apr 12;12:861053.
18. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;124(6):1251-1258.e23.
19. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Apr;126(4):417-428.e2.
20. Brasil. Ministério da Saúde. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde [Internet]. 2009. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/experiencia_brasileira_sistemas_saude_volume1.pdf
21. Barbosa A, Taminato A, Malbouisson I, Laredo F. Características demográficas e utilização de recursos por pacientes com dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS). *J Bras Econ Saúde*. 2021 Dec;13(3):279–87.
22. Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Rhinitis and Asthma. *Curr Dermatol Rep*. 2017 Mar;6(1):35–41.
23. Broderick C, Ziehefreund S, Van Bart K, Arents B, Eyerich K, Weidinger S, et al. Biomarkers associated with the development of comorbidities in patients with atopic dermatitis: A systematic review. *Allergy*. 2023 Jan;78(1):84–120.
24. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JI. Comorbidities of atopic dermatitis—what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol*. 2023 May;151(5):1155–62.
25. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *The Lancet*. 2020 Aug;396(10247):345–60.
26. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590–8.
27. Kulthanan K, et. al.,. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 26]; Available from: https://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2021/09/4_AP-010221-1050-No-Supplement.pdf
28. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, Zaniboni MC, Oliveira ZNPD, Rivitti-Machado MC, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019 Apr;94(2 suppl 1):67–75.
29. Levy ML. Atopic dermatitis: understanding the disease and its management. *Curr Med Res Opin*. 2007 Jan 1;23(12):3091–103.
30. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Mar;24(3):317–28.
31. Simpson EL. Atopic dermatitis: a review of topical treatment options. *Curr Med Res Opin*. 2010 Mar 1;26(3):633–40.

32. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen AP, Arents BW. Emollients and moisturisers for eczema. Cochrane Skin Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017 Feb 6 [cited 2023 Sep 26];2020(8). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012119.pub2>
33. Yu SH, Drucker AM, Lebwohl M, Silverberg JL. A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr;78(4):733-740.e11.
34. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA SCTIE/MS No 116 [Internet]. [cited 2023 Sep 26]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20221007_portaria-sctie-ms-no-116.pdf
35. Conitec. Relatório de recomendação no 772 da Ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave [Internet]. [cited 2023 Sep 26]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007_relatorio_ciclosporina_dermatite_secretaria_772_2022_final.pdf
36. Ministério da Saúde (Conitec). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dermatite Atópica [Internet]. [cited 2023 Sep 29]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230418_relatorio_de_recomendacao_pcdt_dermatite_atopica_cp_09.pdf
37. Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMMD, Hirayama ADS, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. *An Bras Dermatol*. 2023 Nov;98(6):814–36.
38. Wollenberg A, Werfel T, Ring J, Ott H, Gieler U, Weidinger S. Atopic dermatitis in children and adults. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2023 Mar 31 [cited 2023 Nov 11]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.m2023.0011>
39. Bruin-Weller M, Biedermann T, Bissonnette R, Deleuran M, Foley P, Girolomoni G, et al. Treat-to-Target in Atopic Dermatitis: An International Consensus on a Set of Core Decision Points for Systemic Therapies. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(2):adv00402.
40. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Sep;36(9):1409–31.
41. Prado E, Pastorino AC, Harari DK, Mello MC, Chong-Neto H, Carvalho VO, et al. Dermatite atópica grave: guia prático de tratamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asmas Alerg E Imunol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 15];6(4). Available from: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1324
42. Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Predictors of atopic dermatitis severity over time. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Mar;50(3):349–56.
43. Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, Baurecht H, Cifuentes L, Høgh JK, et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy*. 2010 Jul;65(7):911–8.
44. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins

characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Dec;130(6):1344–54.

45. Bickers DR, Lim HW, Margolis D, Weinstock MA, Goodman C, Faulkner E, et al. The burden of skin diseases: 2004. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Sep;55(3):490–500.
46. Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, Patel KR, Singam V, Patel N, et al. Burden of skin pain in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Dec;119(6):548–552.e3.
47. Yu SH, Attarian H, Zee P, Silverberg JI. Burden of Sleep and Fatigue in US Adults With Atopic Dermatitis. *Dermatitis*. 2016 Mar;27(2):50–8.
48. Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin*. 2016 Oct 2;32(10):1645–51.
49. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012 Dec;380(9859):2163–96.
50. Eyerich K, Sugerman P, Wu M, Fritz B, Irvine AD. 27000 The real-world burden of atopic dermatitis—Initial results from a multicountry study. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Sep;85(3):AB125.
51. Bruin-Weller MD, Pink AE, Patrizi A, Gimenez-Arnau AM, Agner T, Roquet-Gravy PP, et al. Disease burden and treatment history among adults with atopic dermatitis receiving systemic therapy: baseline characteristics of participants on the EUROSTAD prospective observational study. *J Dermatol Treat*. 2021 Feb 17;32(2):164–73.
52. Eckert L, Gupta S, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. Burden of illness in adults with atopic dermatitis: Analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):187–95.
53. Fan R, Leasure AC, Damsky W, Cohen JM. Alcohol use disorder among adults with atopic dermatitis: A case-control study in the All of Us research program. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Dec;87(6):1378–80.
54. Joshi TP, Bancroft A, DeLeon D, Garcia D, Kunisetty B, Truong P, et al. Association of atopic dermatitis with substance use disorders: A case-control study in the All of Us research program. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Nov;89(5):e237–8.
55. Sandhu JK, Wu KK, Bui TL, Armstrong AW. Association Between Atopic Dermatitis and Suicidality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019 Feb 1;155(2):178.
56. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Sep;26(9):1176–93.
57. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327–49.
58. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic

dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May;32(5):657–82.

59. Hoare, Li Wan Po, Williams. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess [Internet]*. 2000 [cited 2023 Oct 19];4(37). Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta4370>
60. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2022;157(10):1165.
61. Munro CS, Levell NJ, Shuster S, Friedmann PS. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol*. 1994 Mar;130(3):376–80.
62. Sowden JM, Allen BR, Berth-Jones J, Graham-Brown RAC, Motley RJ, Finlay AY, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *The Lancet*. 1991 Jul;338(8760):137–40.
63. Granlund H, Erkkö P, Eriksson E, Reitamo S. Comparison of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol*. 1996 Sep 1;76(5):371–6.
64. Wahlgren CF, Scheynius A, Hägermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1990;70(4):323–9.
65. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial: Prednisolone vs. ciclosporin for eczema. *Br J Dermatol*. 2010 Mar;162(3):661–8.
66. Joost Th, Heule F, Korstanje M, Broek MJTB, Stenveld HJ, Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 1994 May;130(5):634–40.
67. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Bulário eletrônico [Internet]. [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=121100491>
68. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Ministério da Saúde. 2021. 98 p.
69. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Ministério da Saúde. 2021. 124 p.
70. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. [Internet]. [cited 2023 Oct 17]. Available from: www.cochrane-handbook.org
71. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;n71.
72. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022 May 1;158(5):523.

73. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Mar;6(2):562-569.e3.
74. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation Abrocitinib (Cibinqo) [Internet]. [cited 2023 Sep 28]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0686REC-Cibinqo_Final.pdf
75. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Validity of Outcomes Measures [Internet]. [cited 2023 Oct 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539234/>
76. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol*. 2010 Sep 6;132(6):942–9.
77. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210.
78. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;4898.
79. GRADE. GRADE handbook [Internet]. [cited 2023 Oct 19]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
80. GRADEpro. GRADEpro [Internet]. [cited 2023 Oct 19]. Available from: <https://www.gradepro.org/>
81. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980 Nov 11;60:44–7.
82. Li L, Yu J, Chen B, Guo Y, Yang Y. Efficacy and safety of abrocitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis in adolescents and adults: Meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 May 4;14:1154949.
83. Fadlalmola HA, Albadrani MS, Elhusein AM, Mohamedsalih WE, Swamy VDS, Mamanao DM. Effectiveness and Safety of Abrocitinib in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Stinco G, editor. *Dermatol Res Pract*. 2021 Jun 22;2021:1–13.
84. Olydam JI, Schlösser AR, Custurone P, Nijsten TEC, Hijnen D. Real-world effectiveness of abrocitinib treatment in patients with difficult-to-treat atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Aug 2;jdv.19378.
85. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis [Internet]. [cited 2023 Sep 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta814/resources/abrocitinib-tralokinumab-or-upadacitinib-for-treating-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-pdf-82613310355141>
86. Scottish Medicines Consortium (SMC). abrocitinib (Cibinqo®) is accepted for restricted use within NHSScotland. [Internet]. [cited 2023 Sep 28]. Available from: abrocitinib (Cibinqo®) is accepted for restricted use within NHSScotland.
87. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Abrocitinib (atopic dermatitis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V.

88. Brasil. Ministério da Saúde. SCTIE. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica - 2a edição.
89. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)-explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. *Value Health*. 2013;16(2):231–50.
90. Heinz KC, Willems D, Hiligsmann M. Economic evaluation of a JAK inhibitor compared to a monoclonal antibody for treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from a UK perspective. *J Med Econ*. 2022 Dec 31;25(1):491–502.
91. Zimmermann M, Rind D, Chapman R, Kumar V, Kahn S, Carlson J. Economic Evaluation of Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Cost-Utility Analysis. *J Drugs Dermatol JDD*. 2018 Jul 1;17(7):750–6.
92. Costanzo A, Furneri G, Bitonti R, Pedone MP, Fanelli F, Di Turi R. Cost-effectiveness analysis of dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in adults in Italy: Analisi costo-utilità di dupilumab per il trattamento della dermatite atopica grave negli adulti in Italia. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2020 Aug 24;7(1):57–65.
93. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020 Jul;396(10246):255–66.
94. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Aug 1;156(8):863.
95. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 14, DE 24 DE AGOSTO DE 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 9]. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210830_pcdt_asma_pt14.pdf
96. Ravn NH, Ahmadzay ZF, Christensen TA, Larsen HHP, Loft N, Rævdal P, et al. Bidirectional association between atopic dermatitis, conjunctivitis, and other ocular surface diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Aug;85(2):453–61.
97. Briggs AH, Claxton Karl, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford University Press; 2006. 237 p.
98. Fasseeh AN, Elezbawy B, Korra N, Tannira M, Dalle H, Aderian S, et al. Burden of Atopic Dermatitis in Adults and Adolescents: a Systematic Literature Review. *Dermatol Ther*. 2022 Dec;12(12):2653–68.
99. Fanelli F, Pedone MP, Serra A, Bitonti R, Furneri G. PBI11 Cost-Effectiveness Analysis of Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis in Adolescent Patients in Italy. *Value Health*. 2020 Dec;23:S412.
100. Galli E, Pedone MP, Dobrev M, Bitonti R, Di Turi R. [Cost-Utility Analysis of Dupilumab for the Treatment of Severe Atopic Dermatitis in Children and Adolescents in Italy]. *Farmaeconomia Health Econ Ther Pathw* [Internet]. 2022 Jun 22 [cited 2023 Nov 15];23(1). Available from: <http://journals.seedmedicalpublishers.com/index.php/FE/article/view/1527>

101. Zimmermann M, Rind D, Chapman R, Kumar V, Kahn S, Carlson J. Economic Evaluation of Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Cost-Utility Analysis. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(7):750–6.
102. Heinz KC, Willems D, Hiligsmann M. Economic evaluation of a JAK inhibitor compared to a monoclonal antibody for treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from a UK perspective. *J Med Econ*. 2022 Dec 31;25(1):491–502.
103. Healy E, Bentley A, Fidler C, Chambers C. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis: twice-weekly maintenance treatment vs. standard twice-daily reactive treatment of exacerbations from a third party payer (U.K. National Health Ser: Cost-effectiveness analysis of tacrolimus ointment. *Br J Dermatol*. 2011 Feb;164(2):387–95.
104. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022 [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 9]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/20220128_rename_2022.pdf
105. Ravnborg N, Ambikaibalan D, Agnihotri G, Price S, Rastogi S, Patel KR, et al. Prevalence of asthma in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Feb;84(2):471–8.
106. Knudgaard MH, Andreasen TH, Ravnborg N, Bieber T, Silverberg JI, Egeberg A, et al. Rhinitis prevalence and association with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Jul;127(1):49-56.e1.
107. Geng B, Nosbaum A, Boguniewicz M, Lazariciu I, Feeney C, Rebollo F, et al. Effect of Abrocitinib and Dupilumab on Eosinophil Levels in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis and With or Without Comorbid Asthma or Allergic Rhinitis: A Post Hoc Pooled Analysis of JADE COMPARE and JADE DARE. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Feb;151(2):AB153.
108. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1101–12.
109. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *The Lancet*. 2022 Jul;400(10348):273–82.
110. Kern C, Wan J, LeWinn KZ, Ramirez FD, Lee Y, McCulloch CE, et al. Association of Atopic Dermatitis and Mental Health Outcomes Across Childhood: A Longitudinal Cohort Study. *JAMA Dermatol*. 2021 Oct 1;157(10):1200.
111. Silverberg JI, Thyssen JP, Simpson EL, Yosipovitch G, Ständer S, Valdez H, et al. Impact of Oral Abrocitinib Monotherapy on Patient-Reported Symptoms and Quality of Life in Adolescents and Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Pooled Analysis of Patient-Reported Outcomes. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Jul;22(4):541–54.
112. Study To Evaluate Pf-04965842 In Subjects With Moderate To Severe Atopic Dermatitis [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02780167>
113. Eckert L, Gupta S, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. Burden of illness in adults with atopic dermatitis: Analysis of National Health and Wellness Survey data from France,

Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):187–95.

114. Bruin-Weller MD, Pink AE, Patrizi A, Gimenez-Arnau AM, Agner T, Roquet-Gravy PP, et al. Disease burden and treatment history among adults with atopic dermatitis receiving systemic therapy: baseline characteristics of participants on the EUROSTAD prospective observational study. *J Dermatol Treat*. 2021 Feb 17;32(2):164–73.
115. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. The Psychological Burden of Skin Diseases: A Cross-Sectional Multicenter Study among Dermatological Out-Patients in 13 European Countries. *J Invest Dermatol*. 2015 Apr;135(4):984–91.
116. Kim SH, Hur J, Jang JY, Park HS, Hong CH, Son SJ, et al. Psychological Distress in Young Adult Males with Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94(23):e949.
117. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. *Br J Dermatol*. 2019 Sep;181(3):554–65.
118. Treudler R, Zeynalova S, Riedel-Heller SG, Zuelke AE, Roehr S, Hinz A, et al. Depression, anxiety and quality of life in subjects with atopic eczema in a population-based cross-sectional study in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Apr;34(4):810–6.
119. Arima K, Gupta S, Gadkari A, Hiragun T, Kono T, Katayama I, et al. Burden of atopic dermatitis in Japanese adults: Analysis of data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Dermatol*. 2018 Apr;45(4):390–6.
120. Stevens L, Kumparatana P, Elyze M, Clemens R, Weiss S. 43889 Characterization of Patients with Co-morbid Dermatological and Mental Health Conditions. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Sep;89(3):AB24.
121. Ngo Minh V, Vu Thi Thuy T, Luong T, Huynh Thi Xuan T, Le Thi Thuy H, Pham Van B. The anxiety and depression disorder in adults with atopic dermatitis: experience of a dermatology hospital. *Dermatol Rep [Internet]*. 2022 Jul 6 [cited 2023 Nov 12]; Available from: <https://www.pagepress.org/journals/index.php/dr/article/view/9524>
122. Ministério da Saúde. O USO DE LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE NAS DECISÕES EM SAÚDE: RECOMENDAÇÕES DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 9]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiar-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
123. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário. 2012.
124. The Institute For Health Metrics And Evaluation – IHME. Prevalência da dermatite atópica [Internet]. [cited 2023 Oct 16]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/epi/>
125. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2010-2060 [Internet]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
126. Shin YH, Hwang J, Kwon R, Lee SW, Kim MS, GBD 2019 Allergic Disorders Collaborators, et al. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in

204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Allergy*. 2023 Aug;78(8):2232–54.

127. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
128. Chang HY, Seo JH, Kim HY, Kwon JW, Kim BJ, Kim HB, et al. Allergic Diseases in Preschoolers Are Associated With Psychological and Behavioural Problems. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5(5):315.
129. Guo Y, Zhang H, Liu Q, Wei F, Tang J, Li P, et al. Phenotypic analysis of atopic dermatitis in children aged 1–12 months: elaboration of novel diagnostic criteria for infants in China and estimation of prevalence. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Aug;33(8):1569–76.
130. Migacheva NB, Zhestkov AV. Prevalence of atopic dermatitis in young children in the central region of russian federation-results of a cross sectional study. *Allergy*. 2021 Nov;76(S110):23–423.
131. Tatiana Slavyanskaya, Natalia Petrova Vladislava Derkach, Vladislava Derkach. Epidemiological features and risk factors for early development of atopic dermatitis in children. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;73:695.
132. Egeberg A, Skov L, Andersen YMF, Mallbris L, Gislason GH, Silverberg JI, et al. Ten-year mortality is increased after hospitalization for atopic dermatitis compared with the general population, but reduced compared with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan;76(1):98–105.
133. Silverwood RJ, Mansfield KE, Mulick A, Wong AYS, Schmidt SAJ, Roberts A, et al. Atopic eczema in adulthood and mortality: UK population–based cohort study, 1998–2016. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 May;147(5):1753–63.
134. Hernández-Martín A, Noguera-Morel L, Bernardino-Cuesta B, Torrelo A, Pérez-Martin MA, Aparicio-López C, et al. Cyclosporine A for severe atopic dermatitis in children. efficacy and safety in a retrospective study of 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 May;31(5):837–42.
135. Sibbald C, Pope E, Ho N, Weinstein M. Retrospective Review of Relapse after Systemic Cyclosporine in Children with Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2015 Jan;32(1):36–40.
136. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Goodyear H, Lewis-Jones S, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: A multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Jun;34(6):1016–21.
137. Bunikowski R, Gerhold K, Bräutigam M, Hamelmann E, Renz H, Wahn U. Effect of Low-Dose Cyclosporin A Microemulsion on Disease Severity, Interleukin-6, Interleukin-8 and Tumor Necrosis Factor Alpha Production in Severe Pediatric Atopic Dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;125(4):344–8.
138. Saricaoglu H, Yazici S, Zorlu Ö, Bülbül Başkan E, Aydoğan K. Cyclosporine-A for severe childhood atopic dermatitis: clinical experience on efficacy and safety profile. *Turk J Med Sci*. 2018 Oct 31;48(5):933–8.

139. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Gadkari A, Kuznik A, Mallya UG, Mastey V, et al. Real-world persistence with dupilumab among adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Jan;126(1):40–5.
140. Gori N, Sernicola A, Tolino E, Mariano M, Galluzzo M, Moretta G, et al. Analysis of predictive factors influencing dupilumab continuation rate in adult patients with atopic dermatitis: results from an Italian multicenter study. *J Dermatol Treat*. 2023 Dec 31;34(1):2230685.
141. Mindy R. Hong, Jonathan I. Silverberg. Persistence and adherence with dupilumab therapy in patients with atopic dermatitis: A single-center experience.
142. Fenske C, Boytsov N, Guo J, Dawson Z. Prescription Market Share and Treatment Patterns in Atopic Dermatitis: A Retrospective Observational Study Using US Insurance Claims. *Adv Ther*. 2022 May;39(5):2052–64.
143. Faleiros DR, Alvares-Teodoro J, Nunes Da Silva E, Godman BB, Gonçalves Pereira R, Gurgel Andrade EI, et al. Budget impact analysis of medicines: estimated values versus real-world evidence and the implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2022 Feb 17;22(2):271–81.
144. Ali MS, Ichihara MY, Lopes LC, Barbosa GCG, Pita R, Carreiro RP, et al. Administrative Data Linkage in Brazil: Potentials for Health Technology Assessment. *Front Pharmacol*. 2019 Sep 23;10:984.
145. Méray N, Reitsma JB, Ravelli ACJ, Bonsel GJ. Probabilistic record linkage is a valid and transparent tool to combine databases without a patient identification number. *J Clin Epidemiol*. 2007 Sep;60(9):883.e1-883.e11.
146. Silveira DPD, Artmann E. Acurácia em métodos de relacionamento probabilístico de bases de dados em saúde: revisão sistemática. *Rev Saúde Pública*. 2009 Oct;43(5):875–82.
147. Clopper CJ, Pearson ES. THE USE OF CONFIDENCE OR FIDUCIAL LIMITS ILLUSTRATED IN THE CASE OF THE BINOMIAL. *Biometrika*. 1934;26(4):404–13.
148. ClinicalTrials.gov. Study To Evaluate Pf-04965842 In Subjects With Moderate To Severe Atopic Dermatitis [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02780167>
149. Anand P, Schneeweiss S, Mostaghimi A, Schneeweiss MC. Use patterns of systemic immunomodulators in the United States before and after dupilumab approval in adults with atopic dermatitis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023 May;32(5):567–76.
150. Eichenfield LF, DiBonaventura M, Xenakis J, Lafeuille MH, Duh MS, Wu JW, et al. 16455 Treatment patterns among patients with atopic dermatitis using advanced therapies in the united states: Analysis of a retrospective claims database. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Dec;83(6):AB64.
151. Socias Cañellas C, Riera P, Masip M, Serra-Baldrich E, Spertino J, Roé-Crespo E, et al. 5PSQ-113 Real-life effectiveness, safety and adherence of dupilumab in patients with atopic dermatitis. In: Section 5: Patient safety and quality assurance [Internet]. British Medical Journal Publishing Group; 2023 [cited 2023 Nov 12]. p. A149.3-A150. Available from: <https://ejhp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ejhp-2023-eahp.312>

ANEXO 1. MÉTODO PARA OBTENÇÃO DA PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DA DERMATITE ATÓPICA COM BASE NOS DADOS DISSEMINADOS DO DATASUS

Introdução

O SIA é um sistema subdividido em diferentes subsistemas de acordo com a sua especialidade. Dentre os principais estão incluídos formulários específicos para cirurgia bariátrica, quimioterapia, medicamentos, nefrologia, entre outras informações. Todos esses sistemas são vinculados a um principal sistema, chamado Produção Ambulatorial (PA), através da chave única de autorização de um procedimento especializado (APAC). Uma característica importante dos dados ambulatoriais é que existe a informação do código de cartão nacional de saúde (CNS) do paciente, que permite a identificação de um paciente único; entretanto, ela não está disponível ou é de preenchimento obrigatório em todos os procedimentos. No SIH existem dois subsistemas, o primeiro chamado de reduzido (RD) e o segundo chamado de serviços profissionais (SP). Esses sistemas são vinculados através da chave única de autorização para internação hospitalar (AIH). Entretanto, diferente do SIA, não há informação do código do CNS do paciente, não sendo possível a identificação de um paciente único. A Figura 25 exibe a distribuição desses sistemas e subsistemas de informação.

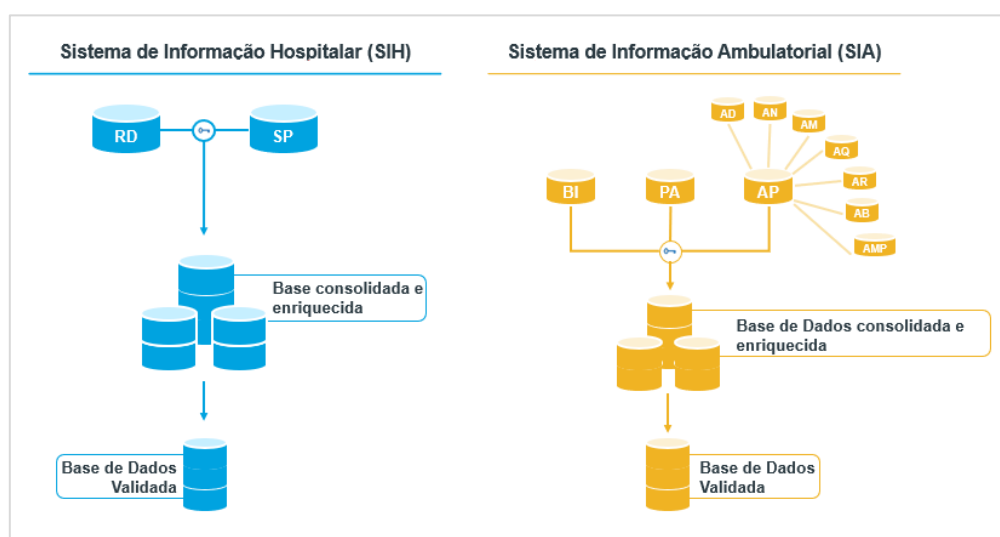


Figura 25. Distribuição de sistemas de informação do DATASUS

Vinculação de dados e seleção da coorte

Embora a proposta inicial dos sistemas seja administrativa, felizmente (para análises em saúde) os formulários de autorização coletam informações importantes, tais como

demográficas, diagnóstico, procedimento principal, tempo de estadia em uma hospitalização, tratamento quimioterápico, custos, entre outros (144). Entretanto, para análises seguras e confiáveis acerca do estado de saúde de uma população, existe ainda um fator dificultador: a falta de uma chave única de paciente entre os dois sistemas (SIA e SIH), no qual seja possível identificar os procedimentos realizados nos diferentes níveis e estados de saúde dos pacientes. Uma vez que não se tem um identificador único de pacientes entre as bases, a estratégia de vinculação probabilística de dados (*Probabilistic Record Linkage*) (145) se torna uma importante metodologia para estudos em saúde coletiva utilizando as bases de dados disponíveis no país (146).

Assim, foi realizada a técnica de vinculação probabilística de registros, utilizando processamento com a linguagem de programação Scala, em ambiente de servidores integrados em nuvem utilizando o Cloudera. Foram utilizadas 18 etapas com diferentes combinações de características dos pacientes (por exemplo, data de nascimento, sexo, raça, CEP, nacionalidade e outros) contidos nas bases do DATASUS para o período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de maio de 2023. Quando não havia data de nascimento no registro de saúde, foi calculado um intervalo probabilístico com base na data do procedimento e o perfil do paciente.

Além disso, para melhorar a qualidade da metodologia, uma coorte bem definida foi selecionada através da utilização do código internacional de doenças 10ª edição (CID-10). O sistema de informação conta com campos de CID-10 primário e secundário que foram considerados para a análise, sendo eles: L20 – Dermatite atópica; L20.0 - Prurigo de Besnier; L20.8 - Outras dermatites atópicas; e L20.9 - Dermatite Atópica, não especificada. Por fim, se um registro de saúde foi atribuído a mais de um código de paciente, este registro foi considerado incompatível e o vínculo foi desconsiderado. A Figura 26 mostra o processo de *linkage* probabilístico empregado (*Probabilistic Record Linkage*).

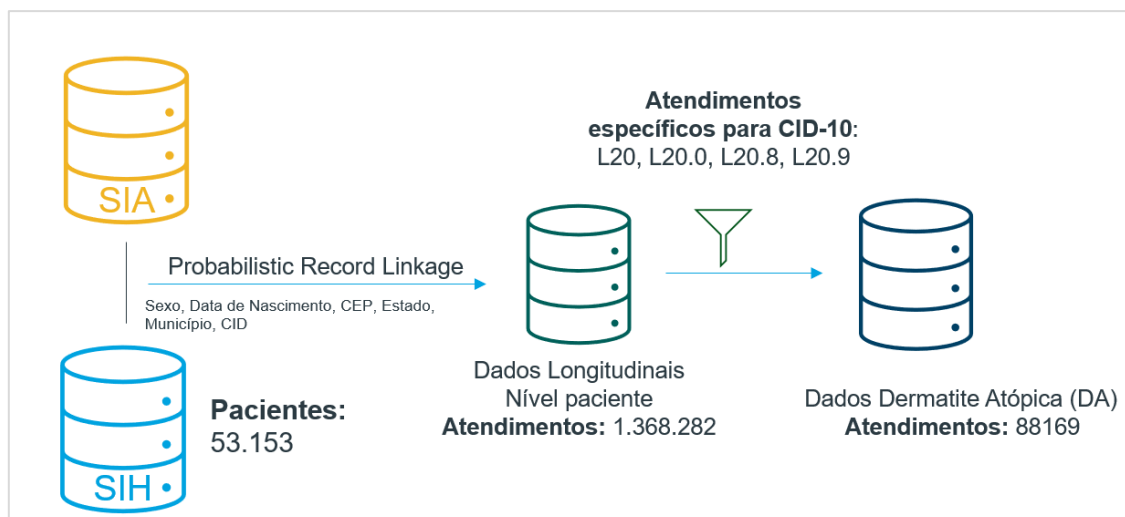


Figura 26. Metodologia do *Linkage* probabilístico (*Probabilistic Record Linkage*).

Após o processo de linkage, os resultados foram consolidados e passaram por um processo de limpeza, cujos filtros estão mostrados na Figura 27.

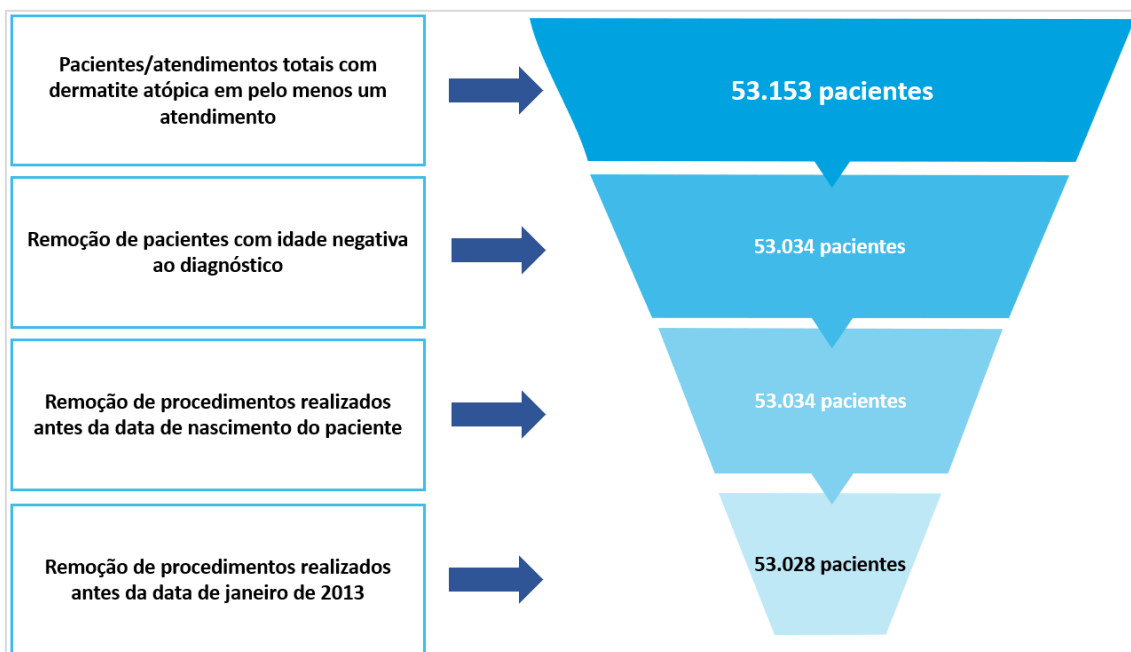


Figura 27. Filtros aplicados aos dados para melhoria da qualidade.

ANEXO 2. REDES DE COMPARAÇÃO INDIRETA DA META-ANÁLISE PUBLICADA

As Figura 28, Figura 29, Figura 30 e Figura 31 mostram as redes de comparação indireta construídas no âmbito da revisão sistemática com NMA publicada por Drucker *et al.*, (2022) (72), que mostram para diferentes desfechos, a impossibilidade de comparação (por falta de conexão) entre abrocitinibe (e qualquer outra terapia-alvo) com ciclosporina.

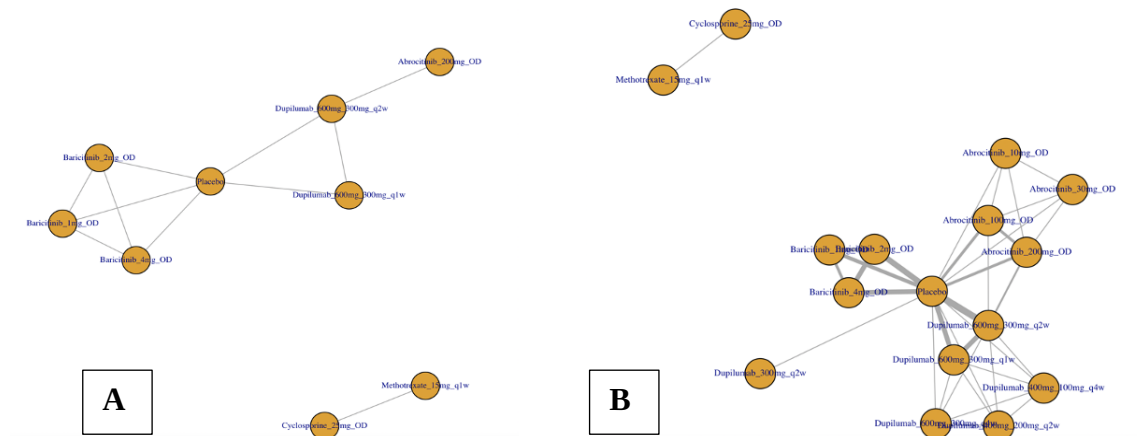


Figura 28. Meta-análise em rede sem conexão com ciclosporina para o desfecho de qualidade de vida (DLQI). (A) 16 semanas ou mais de seguimento (B) 16 semanas de seguimento.

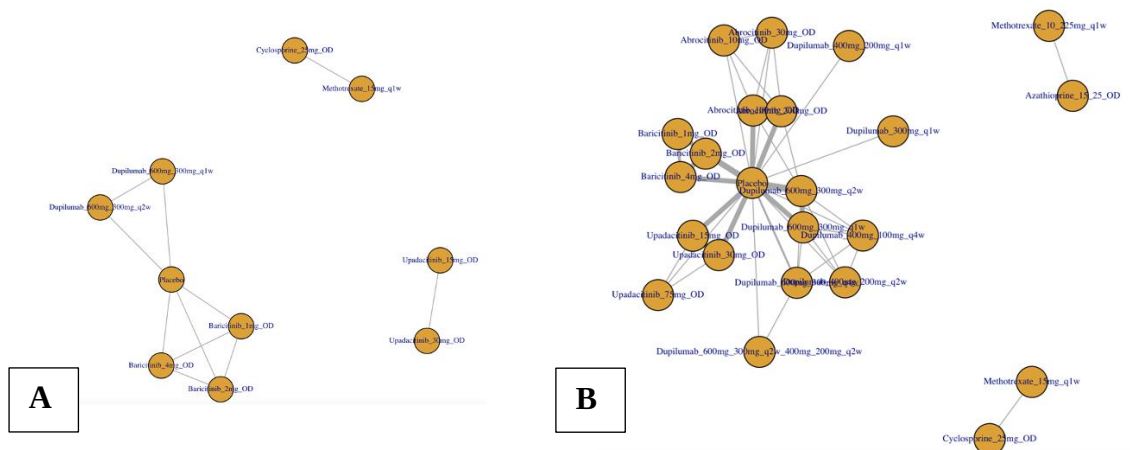


Figura 29. Meta-análise em rede sem conexão com ciclosporina para o desfecho EASI. (A) 16 semanas ou mais de seguimento (B) 16 semanas de seguimento.

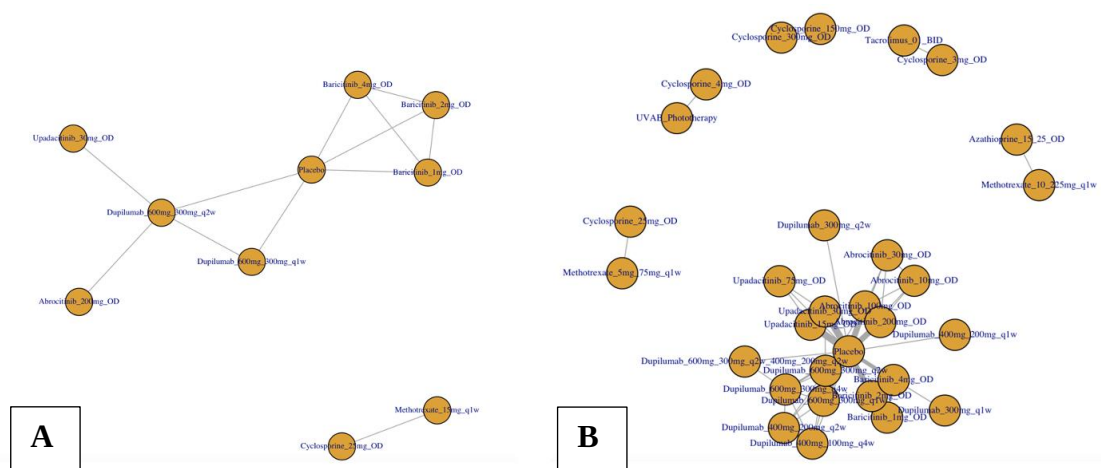


Figura 30. Meta-análise em rede sem conexão com ciclosporina para o desfecho de segurança (eventos adversos). (A) 16 semanas ou mais de seguimento (B) 16 semanas de seguimento.

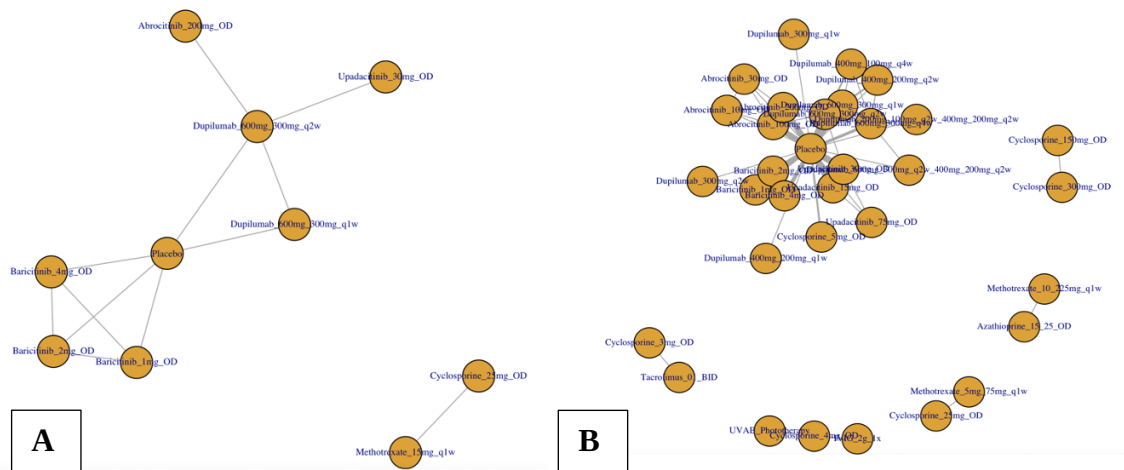


Figura 31. Meta-análise indireta sem conexão com ciclosporina para o desfecho de descontinuação do tratamento. (A) 16 semanas ou mais de seguimento (B) 16 semanas de seguimento.

ANEXO 3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA REALIZADAS NAS BASES DE DADOS

O Quadro 40 apresentam os resultados das estratégias de busca empregadas para a localização de ECRs relativos à pergunta PICOS do presente PTC.

Quadro 40. Estratégias de busca para atender à PICOS.

Bases de dados (data da busca)	Estratégia de busca realizada em 23 de setembro de 2023	Número de referências
MEDLINE (via Ovid)	exp Eczema/ OR eczema.mp. OR exp Dermatitis, Atopic/ OR neurodermatitis.mp. OR exp Neurodermatitis/ OR exp Dermatitis/ OR dermatitis.mp. AND abrocitinib.tw. OR Randomized Controlled Trials as Topic/ OR randomized controlled trial/ OR Random Allocation/ OR Double Blind Method/ OR Single Blind Method/ OR clinical trial/ OR clinical trial, phase i.pt. OR clinical trial, phase ii.pt. OR clinical trial, phase iii.pt. OR clinical trial, phase iv.pt. OR controlled clinical trial.pt. OR randomized controlled trial.pt. OR multicenter study.pt. OR clinical trial.pt. OR exp Clinical Trials as topic/ OR (clinical adj trial\$.tw. OR ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. OR PLACEBOS/ OR placebo\$.tw. OR randomly allocated.tw. OR (allocated adj2 random\$).tw. NOT case report.tw. OR letter/ OR historical article/	123
EMBASE (via Ovid)	exp eczema/ OR eczema.mp. OR exp eczema/ or eczema.mp. OR exp neurodermatitis/ OR neurodermatitis.mp. OR exp dermatitis/ OR dermatitis.mp. AND exp abrocitinib/ OR Clinical Trial/ OR Randomized Controlled Trial/ OR controlled clinical trial/ OR multicenter study/ OR Phase 3 clinical trial/ OR Phase 4 clinical trial/ OR exp RANDOMIZATION/ OR Single Blind Procedure/ OR Double Blind Procedure/ OR Crossover Procedure/ OR PLACEBO/ OR randomi?ed controlled trial\$.tw. OR rct.tw. OR (random\$ adj2 allocat\$).tw. OR single blind\$.tw. OR double blind\$.tw. OR ((treble or triple) adj blind\$).tw. OR placebo\$.tw. OR Prospective Study/ NOT Case Study/ OR case report.tw. OR abstract report/ OR letter/ OR Conference proceeding.pt. OR Conference abstract.pt. OR Editorial.pt. OR Letter.pt. OR Note.pt.	164
Total		287

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS E MOTIVOS DE EXCLUSÃO

Quadro 41. Estudos excluídos e motivos da exclusão.

Primeiro autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Gooderham <i>et al.</i> , (2019) (1)	Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients with Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial	Desenho do estudo errado
Silverberg <i>et al.</i> , (2020) (2)	Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial.	População errada
Simpson <i>et al.</i> , (2020) (3)	Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.	População errada
Bieber <i>et al.</i> , (2021) (4)	Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis	População errada
Kim <i>et al.</i> , (2021) (5)	Rapid Improvement of Itch Associated With Atopic Dermatitis With Abrocitinib Is Partially Independent of Overall Disease Improvement: Results From Pooled Phase 2b and 3 Monotherapy Studies	População errada
Napolitano <i>et al.</i> , (2021) (6)	The efficacy and safety of abrocitinib as a treatment option for atopic dermatitis: A short report of the clinical data	Desenho do estudo errado
Simpson <i>et al.</i> , (2021) (7)	Integrated Safety Analysis of Abrocitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis From the Phase II and Phase III Clinical Trial Program	População errada
Alexis <i>et al.</i> , (2022) (8)	Rapidity of Improvement in Signs/Symptoms of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis by Body Region with Abrocitinib in the Phase 3 JADE COMPARE Study	Desenho do estudo errado
Blauvelt <i>et al.</i> , (2022) (9)	Abrocitinib monotherapy in Investigator's Global Assessment nonresponders: improvement in signs and symptoms of atopic dermatitis and quality of life	Desenho do estudo errado
Silverberg <i>et al.</i> , (2022) (10)	Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: An Updated Network Meta-analysis	Intervenção errada
Thyssen <i>et al.</i> , (2022) (11)	Patient-reported outcomes from the JADE COMPARE randomized phase 3 study of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis.	População errada
Flohr <i>et al.</i> , (2023) (12)	Efficacy and safety of abrocitinib monotherapy in adolescents and adults: a post hoc analysis of the phase 3 JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE) REGIMEN clinical trial.	Desenho do estudo errado
Simpson <i>et al.</i> , (2023) (13)	Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients with Severe and/or Difficult-to-Treat Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of the Randomized Phase 3 JADE COMPARE Trial	Desenho do estudo errado
Yoon <i>et al.</i> , (2023) (14)	The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Intervenção errada

Referências dos estudos excluídos

- Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C, et al. Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2019 Dec 1;155(12):1371.
- Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020 Aug 1;156(8):863.
- Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2020 Jul;396(10246):255–66.

4. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al.. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1101-1112.
5. Kim BS, Silverberg JI, Ständer S, Yosipovitch G, Simpson EL, DiBonaventura M, et al. Rapid Improvement of Itch Associated With Atopic Dermatitis With Abrocitinib Is Partially Independent of Overall Disease Improvement: Results From Pooled Phase 2b and 3 Monotherapy Studies. *Dermatitis*. 2021 Oct;32(1S):S39–44.
6. Napolitano M, Fabbrocini G, Ruggiero A, Marino V, Nocerino M, Patruno C. The Efficacy and Safety of Abrocitinib as a Treatment Option for Atopic Dermatitis: A Short Report of the Clinical Data. *Drug Des Devel Ther*. 2021 Mar;Volume 15:1135–47.
7. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, Winthrop KL, Guttman-Yassky E, Hoffmeister KM, et al. Integrated Safety Analysis of Abrocitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis From the Phase II and Phase III Clinical Trial Program. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Sep;22(5):693–707.
8. Alexis A, De Bruin-Weller M, Weidinger S, Soong W, Barbarot S, Ionita I, et al. Rapidity of Improvement in Signs/Symptoms of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis by Body Region with Abrocitinib in the Phase 3 JADE COMPARE Study. *Dermatol Ther*. 2022 Mar;12(3):771–85.
9. Blauvelt A, Boguniewicz M, Brunner PM, Luna PC, Biswas P, DiBonaventura M, et al. Abrocitinib monotherapy in Investigator’s Global Assessment nonresponders: improvement in signs and symptoms of atopic dermatitis and quality of life. *J Dermatol Treat*. 2022 Jul 4;33(5):2605–13.
10. Silverberg JI, Hong HC ho, Thyssen JP, Calimlim BM, Joshi A, Teixeira HD, et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2022 May;12(5):1181–96.
11. Thyssen JP, Yosipovitch G, Paul C, Kwatra SG, Chu C -Y., DiBonaventura M, et al. Patient-reported outcomes from the JADE COMPARE randomized phase 3 study of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Mar;36(3):434–43.
12. Flohr C, Cork MJ, Arden-Jones MR, Eichenfield LF, Barbarot S, Feeney C, et al. Efficacy and safety of abrocitinib monotherapy in adolescents and adults: a post hoc analysis of the phase 3 JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE) REGIMEN clinical trial. *J Dermatol Treat*. 2023 Dec 31;34(1):2200866.
13. Simpson EL, Silverberg JI, Thyssen JP, Viguier M, Thaçi D, De Bruin-Weller M, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients with Severe and/or Difficult-to-Treat Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of the Randomized Phase 3 JADE COMPARE Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2023 Jul;24(4):609–21.
14. Yoon S, Kim K, Shin K, Kim HS, Kim B, Kim MB et al. The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;00:1–10.

ANEXO 5: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

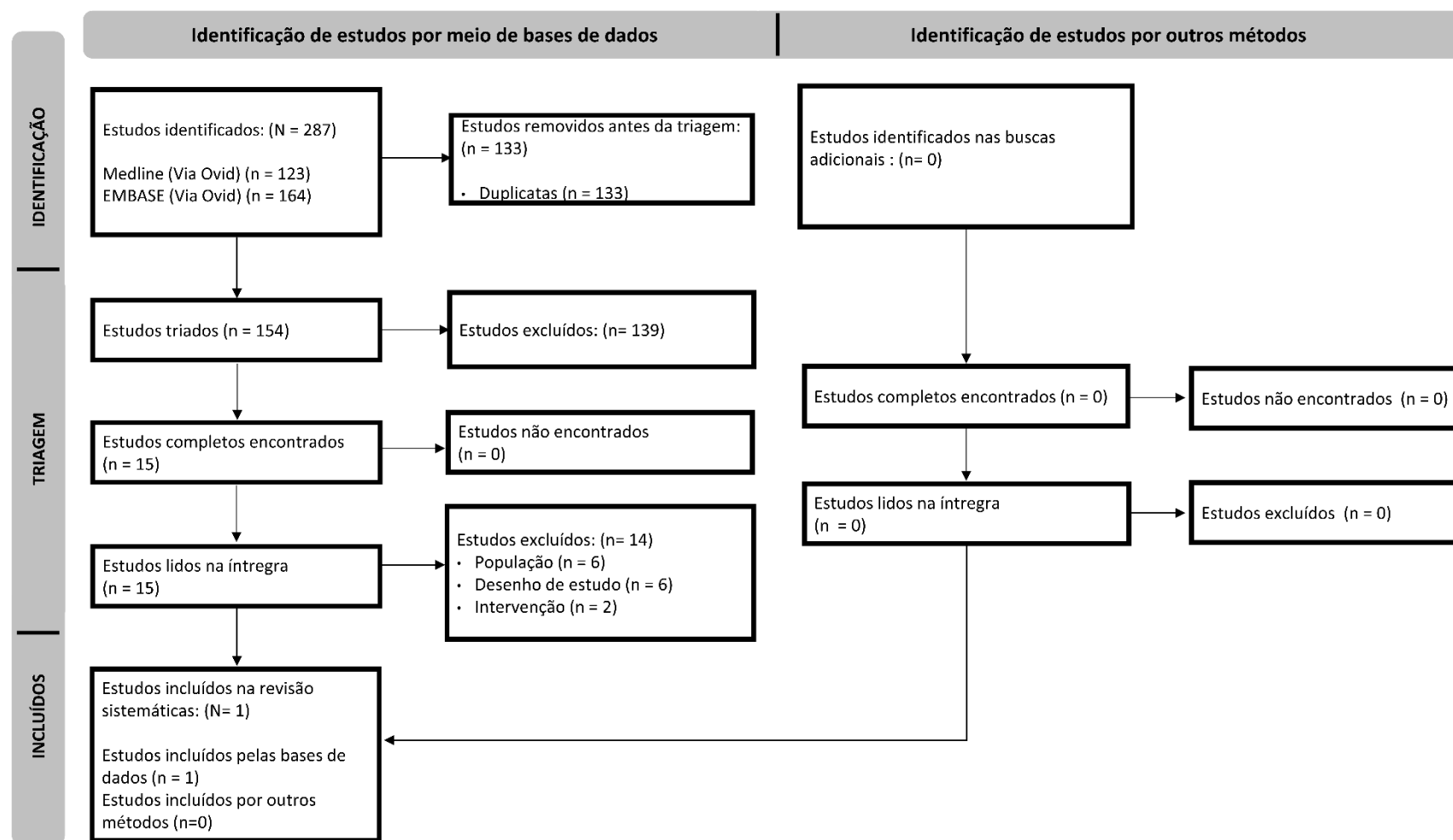


Figura 32. Fluxograma de seleção dos estudos para a revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança do abrocitinibe no tratamento, em segunda linha, da dermatite atópica moderada a grave em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina. **Fonte:** Adaptado de Page *et al.*, (2020) (71)

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELA FERRAMENTA GRADE

Quadro 42. Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE para a comparação abrocitinibe 100mg vs. placebo.

Avaliação da certeza							Sumário dos resultados				
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxa de eventos do estudo (%)		Efeito Relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Placebo	Com Abrocitinibe		Risco com Placebo	Diferença de risco com Abrocitinibe
Investigator's Global Assessment (IGA)											
183 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	23/94 (24,5%)	37/89 (41,6%)	RR 1.70 (1,10 até 2,62)	245 por 1.000	171 mais por 1.000 (de 24 mais até 396 mais)
Eczema Area and Severity Index 50% (EASI-50)											
183 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	65/94 (69,1%)	78/89 (87,6%)	RR 1,27 (1,08 até 1,48)	691 por 1.000	187 mais por 1.000 (de 55 mais até 332 mais)
Eczema Area and Severity Index 75% (EASI-75)											
183 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	39/94 (41,5%)	61/89 (68,5%)	RR 1,65 (1,25 até 2,18)	415 por 1.000	270 mais por 1.000 (de 104 mais até 490 mais)
Eczema Area and Severity Index 90% (EASI-90)											
183 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	17/94 (18,1%)	37/89 (41,6%)	RR 2,30 (1,40 até 3,77)	181 por 1.000	235 mais por 1.000 (de 72 mais até 501 mais)
Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) em 2 semanas											
187 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	12/95 (12,6%)	25/92 (27,2%)	RR 2,15 (1,15 até 4,02)	126 por 1.000	145 mais por 1.000 (de 19 mais até 381 mais)
Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) em 4 semanas											
181 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado	19/92 (20,7%)	28/89 (31,5%)	RR 1,52 (0,92 até 2,52)	207 por 1.000	107 mais por 1.000 (de 17 menos até 314 mais)
Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) em 8 semanas											
179 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado	29/92 (31,5%)	36/87 (41,4%)	RR 1,31 (0,89 até 1,94)	315 por 1.000	98 mais por 1.000 (de 35 menos até 296 mais)
Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) em 12 semanas											

160 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	25/84 (29,8%)	40/76 (52,6%)	RR 1,77 (1,20 até 2,62)	298 por 1.000	229 mais por 1.000 (de 60 mais até 482 mais)
Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)											
191 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	Abrocitinibe Alteração dos MMQ em relação à linha de base (IC95%): -8,6 (-9,6 até -7,5) Placebo Alteração dos MMQ em relação à linha de base (IC95%): -6,3 (-7,4 até -5,3) Diferença dos MMQ em relação ao placebo (IC95%): -2,3 (-3,7 até -0,8)				
Patient Oriented Eczema Measure (POEM)											
190 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	Abrocitinibe Alteração dos MMQ em relação à linha de base (IC95%): -11,1 (-12,5 até -9,7) Placebo Alteração dos MMQ em relação à linha de base (IC95%): -6,9 (-8,3 até -5,6) Diferença dos MMQ em relação ao placebo (IC95%): -4,1 (-6,1 até -2,2)				
Eventos adversos gerais											
191 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado	50/96 (52,1%)	54/95 (56,8%)	RR 1,09 (0,84 até 1,42)	521 por 1.000	47 mais por 1.000 (de 83 menos até 219 mais)
Eventos adversos graves											
191 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado	2/96 (2,1%)	0/95 (0,0%)	RR 0,20 (0,01 até 4,15)	21 por 1.000	17 menor por 1.000 (de 21 menos até 66 mais)
Descontinuação devido à eventos adversos											
191 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado	2/96 (2,1%)	1/95 (1,1%)	RR 0,51 (0,05 até 5,48)	21 por 1.000	10 menor por 1.000 (de 20 menos até 93 mais)

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; MMQ: média dos mínimos quadrados; RR: risco relativo

a. IC95% cruza a linha de não efeito

Quadro 43. Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE para a comparação abrocitinibe 200mg vs. placebo.

Avaliação da certeza							Sumário dos resultados				
Participantes (estudos)	Risco de vies	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxa de eventos do estudo (%)		Efeito Relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Placebo	Com Abrocitinibe		Risco com Placebo	Diferença de risco com Abrocitinibe
Investigator's Global Assessment (IGA)											
187 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	23/94 (24,5%)	43/93 (46,2%)	RR 1.89 (1,24 até 2,87)	245 por 1.000	218 mais por 1.000 (de 59 mais até 458 mais)
Eczema Area and Severity Index 50% (EASI-50)											
187 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	65/94 (69,1%)	81/93 (87,1%)	RR 1,26 (1,08 até 1,47)	691 por 1.000	180 mais por 1.000 (de 55 mais até 325 mais)
Eczema Area and Severity Index 75% (EASI-75)											
187 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	39/94 (41,5%)	67/93 (72,0%)	RR 1,74 (1,32 até 2,28)	415 por 1.000	307 mais por 1.000 (de 133 mais até 531 mais)
Eczema Area and Severity Index 90% (EASI-90)											
187 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	17/94 (18,1%)	46/93 (49,5%)	RR 2,73 (1,70 até 4,41)	181 por 1.000	313 mais por 1.000 (de 127 mais até 617 mais)
Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) em 2 semanas											
183 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	12/95 (12,6%)	34/88 (38,6%)	RR 3,06 (1,69 até 5,52)	126 por 1.000	260 mais por 1.000 (de 87 mais até 571 mais)
Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) em 4 semanas											
176 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	19/92 (20,7%)	42/84 (50,0%)	RR 2,50 (1,59 até 3,94)	207 por 1.000	310 mais por 1.000 (de 122 mais até 607 mais)
Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) em 8 semanas											
177 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	29/92 (31,5%)	48/85 (56,5%)	RR 1,79 (1,26 até 2,55)	315 por 1.000	249 mais por 1.000 (de 82 mais até 489 mais)
Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) em 12 semanas											
158 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	25/84 (29,8%)	41/74 (55,4%)	RR 2,04 (1,38 até 3,02)	298 por 1.000	310 mais por 1.000 (de 113 mais até 601 mais)
Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)											

190 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	Abrocitinibe Alteração dos MMQ em relação à linha de base (IC95%): -8,7 (-9,7 até -7,6) Placebo Alteração dos MMQ em relação à linha de base (IC95%): -6,3 (-7,4 até -5,3) Diferença dos MMQ em relação ao placebo (IC95%): -2,3 (-3,8 até -0,9)				
Patient Oriented Eczema Measure (POEM)											
189 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	Abrocitinibe Alteração dos MMQ em relação à linha de base (IC95%): -10,9 (-12,2 até -9,5) Placebo Alteração dos MMQ em relação à linha de base (IC95%): -6,9 (-8,3 até -5,6) Diferença dos MMQ em relação ao placebo (IC95%): -3,9 (-5,9 até -2,0)				
Eventos adversos gerais											
190 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado	50/96 (52,1%)	59/94 (62,8%)	RR 1,21 (0,94 até 1,54)	521 por 1.000	109 mais por 1.000 (de 31 menos até 281 mais)
Eventos adversos graves											
190 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado	2/96 (2,1%)	2/94 (2,1%)	RR 1,02 (0,15 até 7,10)	21 por 1.000	0 menor por 1.000 (de 18 menos até 127 mais)
Descontinuação devido à eventos adversos											
190 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado	2/96 (2,1%)	2/94 (2,1%)	RR 1,02 (0,15 até 7,10)	21 por 1.000	0 menor por 1.000 (de 18 menos até 127 mais)

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; MMQ: média dos mínimos quadrados; RR: risco relativo

a. IC95% cruza a linha de não efeito

ANEXO 7. REVISÕES RÁPIDAS PARA A AVALIAÇÃO DE CUSTO-UTILIDADE

Análise dos dados

Sempre que possível, foi realizada uma meta-análise de proporções (expressas em porcentagem) dos estudos primários incluídos em cada tópico da revisão rápida para a ACU, sendo os resultados demonstrado no corpo do dossiê. Para incorporar a heterogeneidade (antecipada entre os estudos incluídos nas revisões rápidas), as proporções foram combinadas utilizando o estimador DerSimonian-Laird de τ^2 . Foram considerados modelos de efeitos fixos e aleatórios. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Cochran Q e I^2 , com valores superiores a 75% indicando grande heterogeneidade. A transformação de duplo arco seno de Freeman-Tukey foi aplicada para estabilizar a variância da proporção de cada estudo. Intervalos de confiança de 95% foram estimados com base no método Clopper-Pearson (147). Se a meta-análise de proporção não fosse tecnicamente possível, as proporções individuais dos estudos foram extraídas para se obter a média dos resultados. Além disso, sempre que possível, foram obtidos os respectivos limites superiores e inferiores pelo teorema do limite central de Briggs, Claxton e Sculpher (2006) (97). Todas as meta-análises de proporção foram feitas no software R, v. 2022.12.0, por meio do pacote metaprop.

Utilidade em pacientes com dermatite atópica

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida das utilidades da DA, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 44. Qual a utilidade média dos pacientes adolescentes ou adultos com DA independentemente da fase da doença?

Quadro 44. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para as utilidades com dermatite atópica.

P – População	Pacientes adolescentes ou adultos com dermatite atópica
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> • Utilidade na linha de base • Utilidade no Eczema Area and Severity Index • Utilidade da doença moderada • Utilidade da doença grave • Utilidade da doença com resposta • Utilidade da doença sem resposta
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos secundários</u> Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos, estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) e modelos econômicos <u>Estudos primários</u> Ensaios clínicos, estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) e modelos econômicos

Fontes de informação, estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 10 de outubro de 2023 no MEDLINE (via PubMed) e no EMBASE (via Elsevier). As estratégias de busca detalhadas efetuadas nas plataformas eletrônicas podem ser consultadas no Quadro 45. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. As revisões sistemáticas foram priorizadas na busca e na triagem, mas, nos casos em que os estudos secundários não respondiam à pergunta de pesquisa, os estudos primários foram priorizados também. Além disso, para responder à pergunta de pesquisa integralmente, foram permitidos estudos primários e secundários e os resumos de congresso também foram permitidos; porém, se recuperados na busca, os resumos de congresso foram também usados para localização dos estudos completos, sendo uma prioridade. Finalmente, foram priorizados estudos com a população de adolescentes, principalmente entre 12 e 17 anos; porém, caso não fossem

localizados na literatura, os estudos com adultos foram usados para compor a evidência ou estudos com adolescentes e crianças em outras faixas etárias.

Quadro 45. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre as utilidades com dermatite atópica.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 10 de outubro de 2023	Resultados
Medline (Via Pubmed)	((("Dermatitis, Atopic"[Mesh]) OR (Dermatitis, Atopic OR Atopic Dermatitis OR Atopic Dermatitis, Atopic OR Neurodermatitis, Atopic OR Atopic Neurodermatitis OR Atopic Neurodermatitis OR Neurodermatitis, Atopic OR Neurodermatitis, Disseminated OR Disseminated Neurodermatitis OR Disseminated Neurodermatitis OR Neurodermatitis, Disseminated OR Eczema, Atopic OR Atopic Eczema OR Eczema, Infantile OR Infantile Eczema))) AND (("Quality of Life"[Mesh] OR Quality of Life OR Life Quality OR Health-Related Quality Of Life OR Health Related Quality Of Life OR HRQOL OR utility value OR economic utility OR utility function OR utility value OR Euroqol OR EQ-5D OR EQ-5D-3L OR time trade-off method OR tto (time trade-off) OR time trade-off OR time trade-off method) OR ("Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR (Cost-Benefit Analysis OR Analysis, Cost-Benefit OR Cost-Benefit Analyses OR Cost Benefit Analysis OR Analyses, Cost Benefit OR Analysis, Cost Benefit OR Cost Benefit Analyses OR Cost-Utility Analysis OR Analysis, Cost-Utility OR Cost Utility Analysis OR Cost-Utility Analyses OR Cost Benefit OR Costs and Benefits OR Benefits and Costs OR Cost and Benefit OR Benefit and Cost OR Marginal Analysis OR Analysis, Marginal OR Marginal Analyses OR Cost-Benefit Data OR Cost Benefit Data OR Data, Cost-Benefit OR Economic Evaluation OR Economic Evaluations OR Evaluation, Economic)))	234
Embase (Via Elsevier)	#1 ('atopic dermatitis'/exp OR 'atopic constitutional neurodermatitis' OR 'atopic dermatitis' OR 'atopic eczema' OR 'atopic neurodermatitis' OR 'coca sulzberger disease' OR 'coca sulzberger syndrome' OR 'dermatitis, atopic' OR 'eczema atopica' OR 'eczema endogenous' OR 'endogenous eczema' OR 'neurodermatitis constitutionalis' OR 'neurodermatitis disseminata' OR 'neurodermatitis, atopic constitutional') #2 ('quality of life'/exp OR 'hrql' OR 'health related quality of life' OR 'life quality' OR 'quality of life' OR 'utility value'/exp OR 'economic utility' OR 'utility function' OR 'utility value' OR 'european quality of life 5 dimensions questionnaire'/exp OR 'eq 5d questionnaire' OR 'eq-5d' OR 'eq5d' OR 'eqol-5d' OR 'euroqol' OR 'euroqol 5' OR 'euroqol 5 dimension' OR 'euroqol 5 dimensions' OR 'euroqol 5 domain' OR 'euroqol 5d' OR 'euroqol 5d questionnaire' OR 'euroqol five dimension questionnaire' OR 'euroqol five dimensional questionnaire' OR 'euroqol five dimensions questionnaire' OR 'euroqol-5-dimension' OR 'euroqol-5-dimensions' OR 'euroqol-5d' OR 'european quality of life 5 dimension' OR 'european quality of life 5 dimensions' OR 'european quality of life 5 dimensions questionnaire' OR 'european quality of life questionnaire 5d' OR 'european quality of life 5 dimensions 3 level questionnaire'/exp OR 'eq-5d-3l' OR 'eq5d3l' OR 'eqol-5d-3l' OR 'euro quality of life-5d-3l' OR 'euroqol 5d-3l' OR 'euroqol 5 dimension 3 level' OR 'euroqol-5-dimension-3-level' OR 'euroqol-5-dimension-3-levels' OR 'euroqol-5-dimensions-3-levels' OR 'euroqol-5d-3l' OR 'european quality of life 5 dimensions 3 level questionnaire' OR 'european quality of life-5 dimension 3 level' OR 'european quality of life of life-5 dimension 3 levels' OR 'european quality of life-5 dimensions 3 level' OR 'european quality of life-5 dimensions 3 levels' OR 'european quality of life-5d-3l' OR 'time trade-off method'/exp OR 'tto (time trade-off)' OR 'time trade-off' OR 'time trade-off method') #3 ('systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'systematic reviews' OR 'systematic reviews as topic' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)' OR 'meta-analysis as topic' OR 'metaanalyses' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility' OR 'cost utility analysis' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost effectiveness ratio' OR 'cost efficiency analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation') #3 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #5 #1 AND #2 AND #3	310
Total		544

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 20, para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (71), cujos detalhes estão mostrados a seguir. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (77). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir.

Resultados

Foram recuperados 544 registros nas duas bases de dados consultadas. Após a remoção de 12 duplicatas, 532 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 521 registros foram excluídos. Dos 11 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa), quatro não foram localizados. Nesse sentido, 7 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade na fase 2 (leitura completa). Ao final do processo, 2 registros foram excluídos e 5 estudos foram incluídos. De forma adicional, conforme previsto no método, o resumo de congresso de Fanelli *et al.*, (2020) (99), incluído na busca via bases de dados, foi utilizado para buscar o estudo completo, sendo localizado o estudo completo publicado por Galli *et al.*, (2022) (100). Ao final, 6 estudos foram incluídos na revisão rápida, sendo 5 (98,99,101–103) nas bases de dados e 1 pela busca complementar (100) (Figura 33 e Quadro 46). Como não foram recuperados estudos com utilidades específicas para adolescentes para os desfechos de EASI, foram selecionados dois estudos em adultos Zimmermann *et al.*, (2018) (101) e Heinz *et al.*, (2022) (102). Os estudos excluídos e as justificativas estão mostrados no Quadro 47.

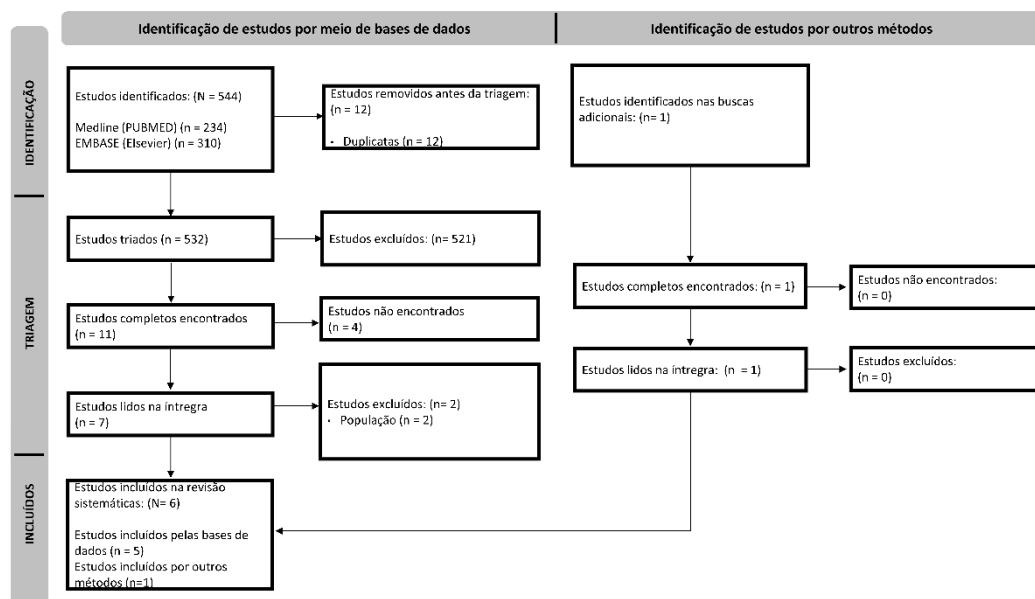


Figura 33. Fluxograma da seleção dos estudos sobre as utilidades em pacientes com dermatite atópica.

Quadro 46. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre as utilidades em pacientes com dermatite atópica.

Autores, ano	Desenho	País	Método	N	População e Idade média	Classificação da doença	Status da doença	Tratamentos	Média	Limite inferior	Limite superior	Follow-up (semanas)
Galli <i>et al.</i> , (2022) (100) e Fanelli <i>et al.</i> , (2020) (99)	ACU	Itália	EQ-5D	NR	Adolescentes 14,5 (1,7)	Grave	Basal/sem resposta	Dupilumabe	0,590	NR	NR	0-8
Galli <i>et al.</i> , (2022) (100) e Fanelli <i>et al.</i> , (2020) (99)	ACU	Itália	EQ-5D	NR	Adolescentes 14,5 (1,7)	Grave	Basal/sem resposta	MCS	0,590	NR	NR	0-8
Fasseeh <i>et al.</i> , (2022) (98)	RS	NR	EQ-5D	NR	Adolescentes	Moderada	Basal/sem resposta	NR	0,728	0,633	0,832	NR
Fasseeh <i>et al.</i> , (2022) (98)	RS	NR	EQ-5D	NR	Adolescentes	Moderada-Grave	Basal/sem resposta	NR	0,676	0,551	0,881	NR
Fasseeh <i>et al.</i> , (2022) (98)	RS	NR	EQ-5D	NR	Adolescentes	Grave	Basal/sem resposta	NR	0,548	0,420	0,668	NR
Zimmermann <i>et al.</i> , (2018) (101)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos	Moderada	EASI-50	NR	0,892	NR	NR	NR
Zimmermann <i>et al.</i> , (2018) (101)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos	Grave	EASI-50	NR	0,882	NR	NR	NR
Heinz <i>et al.</i> , (2022) (102)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adultos >18	Moderada	EASI-50	NR	0,892	NR	NR	NR
Heinz <i>et al.</i> , (2022) (102)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adultos >18	Grave	EASI-50	NR	0,882	NR	NR	NR
Zimmermann <i>et al.</i> , (2018) (101)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos	Moderada	EASI-75	NR	0,893	NR	NR	NR
Zimmermann <i>et al.</i> , (2018) (101)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos	Grave	EASI-75	NR	0,890	NR	NR	NR
Heinz <i>et al.</i> , (2022) (102)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adultos >18	Moderada	EASI-75	NR	0,893	NR	NR	NR
Heinz <i>et al.</i> , (2022) (102)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adultos >18	Grave	EASI-75	NR	0,890	NR	NR	NR
Zimmermann <i>et al.</i> , (2018) (101)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos	Moderada	EASI-90	NR	0,907	NR	NR	NR
Zimmermann <i>et al.</i> , (2018) (101)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos	Grave	EASI-90	NR	0,911	NR	NR	NR
Heinz <i>et al.</i> , (2022) (102)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adultos >18	Moderada	EASI-90	NR	0,911	NR	NR	NR
Heinz <i>et al.</i> , (2022) (102)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adultos >18	Grave	EASI-90	NR	0,907	NR	NR	NR
Galli <i>et al.</i> , (2022) (100) e Fanelli <i>et al.</i> , (2020) (99)	ACU	Itália	EQ-5D	NR	Adolescentes 14,5 (1,7)	Grave	Com resposta/manutenção	Dupilumabe	0,590	NR	NR	0-8
Galli <i>et al.</i> , (2022) (100) e Fanelli <i>et al.</i> , (2020) (99)	ACU	Itália	EQ-5D	NR	Adolescentes 14,5 (1,7)	Grave	Com resposta/manutenção	MCS	0,590	NR	NR	0-8

Autores, ano	Desenho	País	Método	N	População e Idade média	Classificação da doença	Status da doença	Tratamentos	Média	Limite inferior	Limite superior	Follow-up (semanas)
Healy <i>et al.</i> , (2011) (103)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adolescentes	NR	Com resposta/manutenção	Tacrolimo	0,980	NR	NR	NR
Galli <i>et al.</i> , (2022) (100) e Fanelli <i>et al.</i> , (2020) (99)	ACU	Itália	EQ-5D	NR	Adolescentes 14,5 (1,7)	Grave	Sem resposta/não controlado	Dupilumabe	0,735	NR	NR	16
Galli <i>et al.</i> , (2022) (100) e Fanelli <i>et al.</i> , (2020) (99)	ACU	Itália	EQ-5D	NR	Adolescentes 14,5 (1,7)	Grave	Sem resposta/não controlado	MCS	0,622	NR	NR	16

Legenda: ACU: análise de custo-utilidade; DP: desvio padrão; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; MCS: melhor cuidado de suporte; NR: não relata; RS: revisão sistemática.

Estudos excluídos

Quadro 47. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre as utilidades em pacientes com dermatite atópica.

Autor	Título	Motivo da exclusão
Galli <i>et al.</i> , (2022) (1)	Cost-utility analysis of dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in children and adolescents in Italy	População errada
Fanelli <i>et al.</i> , (2020) (2)	Cost-effectiveness analysis of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in adolescent patients in Italy	População errada

Referências dos estudos excluídos

1. Galli E, Pedone MP, Dobrev M, Bitonti R, Di Turi R. [Cost-Utility Analysis of Dupilumab for the Treatment of Severe Atopic Dermatitis in Children and Adolescents in Italy]. *Farmeconomia Heal Econ Ther pathways* [Internet]. 22 de junho de 2022;23(1). Available at: <http://journals.seedmedicalpublishers.com/index.php/FE/article/view/1527>.
2. Fanelli F, Pedone MP, Serra A, Bitonti R, Furneri G. PBI11 Cost-Effectiveness Analysis of Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis in Adolescent Patients in Italy. *Value Heal* [Internet]. dezembro de 2020;23:S412. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301520323457>.

Asma e rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos epidemiológicos de DA, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 48. Qual a prevalência e a incidência da asma e da rinite alérgica em pacientes adolescentes ou adultos com DA?

Quadro 48. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para a prevalência e incidência da asma ou da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica.

P – População	Pacientes adolescentes ou adultos com asma, rinite alérgica e dermatite atópica
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> • Incidência da asma em pacientes com dermatite atópica • Incidência da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica • Prevalência da asma em pacientes com dermatite atópica • Prevalência da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos secundários</u> Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) <u>Estudos primários</u> Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) Resumos de congresso

Fontes de informação, estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 10 de outubro de 2023 no MEDLINE (via PubMed) e no EMBASE (via Elsevier). As estratégias de busca detalhadas efetuadas nas plataformas eletrônicas podem ser consultadas no Quadro 49. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. As revisões sistemáticas foram priorizadas na busca e na triagem, mas, nos casos em que os estudos secundários não respondiam à pergunta de pesquisa, os estudos primários foram priorizados também. Além disso, para responder à pergunta de pesquisa integralmente, foram permitidos estudos primários e secundários e os resumos de congresso também foram permitidos; porém, se recuperados na busca, os resumos de congresso foram também usados para localização dos estudos completos, sendo uma prioridade. Finalmente, foram priorizados estudos com a população de adolescentes, principalmente entre 12 e 17 anos; porém, caso não fossem

localizados na literatura, os estudos com adultos foram usados para compor a evidência ou estudos com adolescentes e crianças em outras faixas etárias.

Quadro 49. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a prevalência e a incidência da asma ou da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 10 de outubro de 2023	Resultados
Medline (Via Pubmed)	(((((("Dermatitis, Atopic"[Mesh]) OR ((Dermatitis, Atopic[Title/Abstract] OR Atopic Dermatitis[Title/Abstract] OR Atopic Dermatitis[Title/Abstract] OR Dermatitis, Atopic[Title/Abstract] OR Neurodermatitis, Atopic[Title/Abstract] OR Atopic Neurodermatitis[Title/Abstract] OR Atopic Neurodermatitis[Title/Abstract] OR Neurodermatitis, Atopic[Title/Abstract] OR Neurodermatitis, Disseminated[Title/Abstract] OR Disseminated Neurodermatitis[Title/Abstract] OR Disseminated Neurodermatitis[Title/Abstract] OR Neurodermatitis, Disseminated[Title/Abstract] OR Eczema, Atopic[Title/Abstract] OR Atopic Eczema[Title/Abstract] OR Eczema, Infantile[Title/Abstract] OR Infantile Eczema[Title/Abstract]))) AND (((("Asthma"[Mesh])) OR (Asthma[Title/Abstract] OR Asthmas[Title/Abstract] OR Bronchial Asthma[Title/Abstract] OR Asthma, Bronchial[Title/Abstract])) OR ((("Rhinitis, Allergic"[Mesh])) OR (Rhinitis, Allergic[Title/Abstract] OR Allergic Rhinitides[Title/Abstract] OR Rhinitides, Allergic[Title/Abstract] OR Allergic Rhinitis[Title/Abstract]))) AND (((("Prevalence"[Mesh]) OR ((Prevalence[Title/Abstract] OR Prevalences[Title/Abstract] OR Period Prevalence[Title/Abstract] OR Period Prevalences[Title/Abstract] OR Prevalence, Point[Title/Abstract] OR Point Prevalence[Title/Abstract] OR Point Prevalences[Title/Abstract] OR Prevalence, Point[Title/Abstract]))) OR ((("Cross-Sectional Studies"[Mesh]) OR ((Cross-Sectional Studies[Title/Abstract] OR Cross Sectional Studies[Title/Abstract] OR Cross-Sectional Study[Title/Abstract] OR Studies, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Study, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Cross Sectional Analysis[Title/Abstract] OR Analyses, Cross Sectional[Title/Abstract] OR Cross Sectional Analyses[Title/Abstract] OR Disease Frequency Surveys[Title/Abstract] OR Cross-Sectional Survey[Title/Abstract] OR Cross Sectional Survey[Title/Abstract] OR Cross-Sectional Surveys[Title/Abstract] OR Survey, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Surveys, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Surveys, Disease Frequency[Title/Abstract] OR Disease Frequency Survey[Title/Abstract] OR Survey, Disease Frequency[Title/Abstract] OR Analysis, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Analyses, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Analysis, Cross Sectional[Title/Abstract] OR Cross-Sectional Analyses[Title/Abstract] OR Cross-Sectional Analysis[Title/Abstract] OR Prevalence Studies[Title/Abstract] OR Prevalence Study[Title/Abstract] OR Studies, Prevalence[Title/Abstract] OR Study, Prevalence[Title/Abstract]))) OR (((("Incidence"[Mesh])) OR (Incidence[Title/Abstract] OR Incidences[Title/Abstract] OR Secondary Attack Rate[Title/Abstract] OR Attack Rate, Secondary[Title/Abstract] OR Rate, Secondary Attack[Title/Abstract] OR Secondary Attack Rates[Title/Abstract] OR Incidence Proportion[Title/Abstract] OR Incidence Proportions[Title/Abstract] OR Proportion, Incidence[Title/Abstract] OR Attack Rate[Title/Abstract] OR Attack Rates[Title/Abstract] OR Rate, Attack[Title/Abstract] OR Cumulative Incidence[Title/Abstract] OR Cumulative Incidences[Title/Abstract] OR Incidence, Cumulative[Title/Abstract] OR Incidence Rate[Title/Abstract] OR Incidence Rates[Title/Abstract] OR Rate, Incidence[Title/Abstract] OR Person-time Rate[Title/Abstract] OR Person time Rate[Title/Abstract] OR Person-time Rates[Title/Abstract] OR Rate, Person-time[Title/Abstract])) OR ((("Cohort Studies"[Mesh]) OR (Cohort Studies[Title/Abstract] OR Cohort Study[Title/Abstract] OR Studies, Cohort[Title/Abstract] OR Study, Cohort[Title/Abstract] OR Concurrent Studies[Title/Abstract] OR Studies, Concurrent[Title/Abstract] OR Concurrent Study[Title/Abstract] OR Study, Concurrent[Title/Abstract] OR Closed Cohort Studies[Title/Abstract] OR Cohort Studies, Closed[Title/Abstract] OR Closed Cohort Study[Title/Abstract] OR Cohort Study, Closed[Title/Abstract] OR Study, Closed Cohort[Title/Abstract] OR Studies, Closed Cohort[Title/Abstract] OR Birth Cohort Studies[Title/Abstract] OR Birth Cohort Study[Title/Abstract] OR Cohort Studies, Birth[Title/Abstract] OR Cohort Study, Birth[Title/Abstract] OR Studies, Birth Cohort[Title/Abstract] OR Study, Birth Cohort[Title/Abstract] OR Analysis, Cohort[Title/Abstract] OR Analyses, Cohort[Title/Abstract] OR Cohort	106

	Analyses[Title/Abstract] OR Cohort Analysis[Title/Abstract] OR Historical Cohort Studies[Title/Abstract] OR Cohort Studies, Historical[Title/Abstract] OR Cohort Study, Historical[Title/Abstract] OR Historical Cohort Study[Title/Abstract] OR Study, Historical Cohort[Title/Abstract] OR Studies, Historical Cohort[Title/Abstract] OR Incidence Studies[Title/Abstract] OR Incidence Study[Title/Abstract] OR Studies, Incidence[Title/Abstract] OR Study, Incidence[Title/Abstract])))) AND (((("Systematic Reviews as Topic"[Mesh]) OR (Systematic Reviews[Title/Abstract] OR Systematic Review as Topic[Title/Abstract] OR Reviews Systematic as Topic[Title/Abstract])) OR (("Systematic Review" [Publication Type]) OR (Systematic Review[Title/Abstract] OR Review, Systematic[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis as Topic[Title/Abstract] OR Meta Analysis as Topic[Title/Abstract] OR Data Pooling[Title/Abstract] OR Data Poolings[Title/Abstract] OR Overviews, Clinical Trial[Title/Abstract] OR Clinical Trial Overviews[Title/Abstract] OR Clinical Trial Overview[Title/Abstract] OR Overview, Clinical Trial[Title/Abstract]))))	
Embase (Via Elsevier)	#1 ('atopic dermatitis'/exp OR 'atopic constitutional neurodermatitis' OR 'atopic dermatitis' OR 'atopic eczema' OR 'atopic neurodermatitis' OR 'coca sulzberger disease' OR 'coca sulzberger syndrome' OR 'dermatitis, atopic' OR 'eczema atopica' OR 'eczema endogenous' OR 'endogenous eczema' OR 'neurodermatitis constitutionalis' OR 'neurodermatitis disseminata' OR 'neurodermatitis, atopic constitutional') #2 ('asthma'/exp OR 'asthma' OR 'asthma bronchiale' OR 'asthma pulmonale' OR 'asthma, bronchial' OR 'asthmatic' OR 'asthmatic subject' OR 'bronchial asthma' OR 'bronchus asthma' OR 'childhood asthma' OR 'chronic asthma' OR 'lung allergy' OR 'allergic rhinitis'/exp OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinopathy' OR 'atopic rhinitis' OR 'eosinophil rhinitis' OR 'eosinophile rhinitis' OR 'eosinophilic rhinitis' OR 'eosinophilous rhinitis' OR 'rhinitis allergica' OR 'rhinitis atopica' OR 'rhinitis eosinophila' OR 'rhinitis, allergic') #3 ('prevalence'/exp OR 'prevalence' OR 'prevalence study' OR 'cross-sectional study'/exp OR 'cross-sectional design' OR 'cross-sectional research' OR 'cross-sectional studies' OR 'cross-sectional study' OR 'incidence'/exp OR 'incidence' OR 'incidence rate' OR 'rate, incidence' OR 'cohort analysis'/exp OR 'analysis, cohort' OR 'cohort analysis' OR 'cohort fertility' OR 'cohort life cycle' OR 'cohort studies' OR 'cohort study' OR 'fertility, cohort') #4 ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review') OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'systematic reviews' OR 'systematic reviews as topic' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)' OR 'meta-analysis as topic' OR 'metaanalyses') #4 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	192
Total		298

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 20, para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (71), cujos detalhes estão mostrados a seguir. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (77). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir.

Resultados

Foram recuperados 298 registros nas duas bases de dados consultadas. Após a remoção de 15 duplicatas, 283 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 273 registros foram excluídos. Dos 10 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa), 8 registros foram excluídos e dois estudos foram incluídos, sendo duas revisões sistemáticas com meta-análise publicadas por Ravnborg *et al.*, (2021) (105) e Knudgaard *et al.*, (2021) (106) (Figura 34 e Quadro 50), que estratificaram, por faixa etária, a prevalência de asma e rinite em pacientes com DA, sendo utilizada a prevalência específica para pessoas < 18 anos de idade. Os estudos excluídos e as justificativas estão mostrados no Quadro 51.

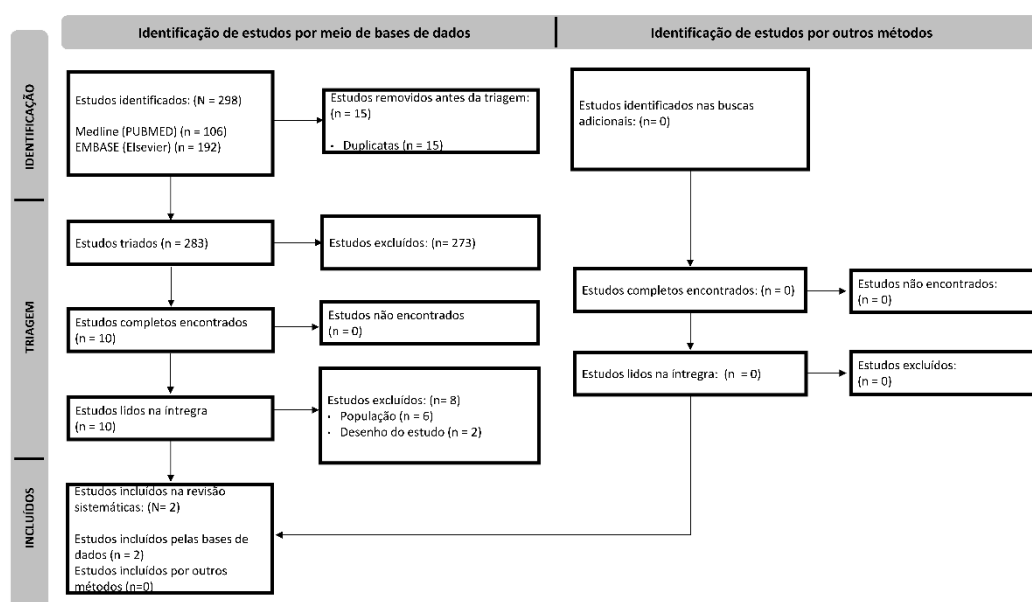


Figura 34. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a prevalência e a incidência da asma e da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica.

Quadro 50. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a prevalência e a incidência da asma e da rinite alérgica em pacientes adolescentes com dermatite atópica.

Autores, ano	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Desfechos	Resultados
Ravnborg <i>et al.</i> , (2021) (105)	Revisão sistemática de estudos de prevalência com meta-análise	213 estudos	Adultos < 18 anos com DA (N=468.096)	▪ A prevalência de asma em indivíduos com DA em comparação com indivíduos controle; ▪ A associação entre DA e asma.	<u>Asma e DA</u> 26,3% (IC95%: 23,5-29,1)
Knudgaard <i>et al.</i> , (2021) (106)	Revisão sistemática de estudos de prevalência com meta-análise	178 estudos	Adultos < 18 anos com DA (N=524.194)	▪ A prevalência de rinite em indivíduos com DA	<u>Rinite alérgica e DA</u> 37,2% (IC95%: 35,2-39,1)

Legenda. DA: dermatite atópica.

Estudos excluídos

Quadro 51. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a prevalência e a incidência da asma e da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica.

Autor	Título	Motivo da exclusão
Al-Herz (2018) (1)	A systematic review of the prevalence of atopic diseases in children on the arabian peninsula	População errada
Amat <i>et al.</i> , (2018) (2)	New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: an overview	População errada
Andersen <i>et al.</i> , (2017) (3)	Comorbidities of atopic dermatitis: beyond rhinitis and asthma	População errada
Andersson <i>et al.</i> , (2021) (4)	Atopic dermatitis among children and adolescents in the arctic region – a systematic review and meta-analysis	População errada
Ascott <i>et al.</i> , (2020) (5)	P025 Atopic eczema and obesity: a population-based study	População errada
Bao <i>et al.</i> , (2017) (6)	Risk factors in preschool children for predicting asthma during the preschool age and the early school age: a systematic review and meta-analysis	População errada
Berberi <i>et al.</i> , (2011) (7)	PSS4 Systematic review of the epidemiologic literature on atopic dermatitis in children	Desenho do estudo errado
Broderick <i>et al.</i> , (2023) (8)	Biomarkers associated with the development of comorbidities in patients with atopic dermatitis: A systematic review	Desenho do estudo errado

Referências dos estudos excluídos

1. Al-Herz W. A Systematic Review of the Prevalence of Atopic Diseases in Children on the Arabian Peninsula. *Med Princ Pract* [Internet]. 2018;27(5):436–42. Available at: <https://www.karger.com/Article/FullText/493267>.
2. Amat F, Soria A, Tallon P, Bourgoïn-Heck M, Lambert N, Deschildre A, et al. New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: An overview. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 24 de agosto de 2018;48(8):919–34. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.13156>.
3. Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Rhinitis and Asthma. *Curr Dermatol Rep* [Internet]. 21 de março de 2017;6(1):35–41. Available at: <https://link.springer.com/10.1007/s13671-017-0168-7>.
4. Andersson AM, Halling AS, Loft N, Skov L, Koch A, Guttman-Yassky E, et al. Atopic dermatitis among children and adolescents in the Arctic region – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 16 de agosto de 2021;35(8):1642–54. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.17276>.
5. A. Ascot; K. Mansfield; Y. Schonmann; Y. Schonmann; K. Abuabara; A. Roberts; L. Smeeth; S. Langan. P025 Atopic eczema and obesity: a population-based study [Internet]. Vol. 183, *British Journal of Dermatology*.

2020 [citado 4 de novembro de 2023]. p. 26–77. Available at:

<https://academic.oup.com/bjd/article/183/S1/26/6600027>.

6. Bao Y, Chen Z, Liu E, Xiang L, Zhao D, Hong J. Risk Factors in Preschool Children for Predicting Asthma During the Preschool Age and the Early School Age: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 18 de dezembro de 2017;17(12):85. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s11882-017-0753-7>.
7. Berbari J, Reynolds S, Heil-Ruess M, Iskudjian M. PSS4 SYSTEMATIC REVIEW OF THE EPIDEMIOLOGIC LITERATURE ON ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN. *Value Heal* [Internet]. 1 de maio de 2011;14(3):A53–4. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.02.306>.
8. Broderick C, Ziehfrend S, van Bart K, Arents B, Eyerich K, Weidinger S, et al. Biomarkers associated with the development of comorbidities in patients with atopic dermatitis: A systematic review. *Allergy* [Internet]. 8 de janeiro de 2023;78(1):84–120. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15578>.

Controle da asma e da rinite alérgica em decorrência da dermatite em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos sobre o controle da asma e da rinite em pessoas com DA tratadas com abrocitinibe, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato PICOS (paciente, intervenção, controle, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 52. Qual a redução percentual dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma e da rinite alérgica em pacientes adolescentes ou adultos com DA tratados com abrocitinibe?

Quadro 52. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (paciente, intervenção, controle, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para a redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

P – População	Pacientes adolescentes ou adultos com dermatite atópica com asma e rinite alérgica
I – Intervenção	Abrocitinibe
C – Controle	Placebo ou qualquer tratamento ativo
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> • Redução percentual dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma • Redução percentual dos sintomas clínicos ou laboratoriais da rinite alérgica
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos secundários</u> Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos, estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) <u>Estudos primários</u> Ensaio clínico Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) Resumos de congresso

Fontes de informação, estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 10 de outubro de 2023 no MEDLINE (via PubMed) e no EMBASE (via Elsevier). As estratégias de busca detalhadas efetuadas nas plataformas eletrônicas podem ser consultadas no Quadro 53. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. As revisões sistemáticas foram priorizadas na busca e na triagem, mas, nos casos em que os estudos

secundários não respondiam à pergunta de pesquisa, os estudos primários foram priorizados também. Além disso, para responder à pergunta de pesquisa integralmente, foram permitidos estudos primários e secundários e os resumos de congresso também foram permitidos; porém, se recuperados na busca, os resumos de congresso foram também usados para localização dos estudos completos, sendo uma prioridade. Finalmente, foram priorizados estudos com a população de adolescentes, principalmente entre 12 e 17 anos; porém, caso não fossem localizados na literatura, os estudos com adultos foram usados para compor a evidência ou estudos com adolescentes e crianças em outras faixas etárias.

Quadro 53. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 10 de outubro de 2023	Resultados
Medline (Via Pubmed)	((("Dermatitis, Atopic"[Mesh]) OR (Dermatitis, Atopic OR Atopic Dermatitis OR Atopic Dermatitis OR Dermatitis, Atopic OR Neurodermatitis, Atopic OR Atopic Neurodermatides OR Atopic Neurodermatitis OR Neurodermatides, Atopic OR Neurodermatitis, Disseminated OR Disseminated Neurodermatides OR Disseminated Neurodermatitis OR Neurodermatides, Disseminated OR Eczema, Atopic OR Atopic Eczema OR Eczema, Infantile OR Infantile Eczema)) OR (((("Asthma"[Mesh]) OR (Asthma OR Asthmas OR Bronchial Asthma OR Asthma, Bronchial)) OR (("Rhinitis, Allergic"[Mesh]) OR (Rhinitis, Allergic OR Allergic Rhinitides OR Rhinitides, Allergic OR Allergic Rhinitis)))) AND (("abrocitinib" [Supplementary Concept]) OR (abrocitinib OR cibinqo OR N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-1-propanesulfonamide OR N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-propane-1-sulfonamide OR 1-Propanesulfonamide, N-(cis-3-(methyl-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-ylamino)cyclobutyl)- OR PF-04965842))	150
Embase (Via Elsevier)	#1('atopic dermatitis'/exp OR 'atopic constitutional neurodermatitis' OR 'atopic dermatitis' OR 'atopic eczema' OR 'atopic neurodermatitis' OR 'coca sulzberger disease' OR 'coca sulzberger syndrome' OR 'dermatitis, atopic' OR 'eczema atopica' OR 'eczema endogenous' OR 'endogenous eczema' OR 'neurodermatitis constitutionalis' OR 'neurodermatitis disseminata' OR 'neurodermatitis, atopic constitutional' OR 'asthma'/exp OR 'asthma' OR 'asthma bronchiale' OR 'asthma pulmonale' OR 'asthma, bronchial' OR 'asthmatic' OR 'asthmatic subject' OR 'bronchial asthma' OR 'bronchus asthma' OR 'childhood asthma' OR 'chronic asthma' OR 'lung allergy' OR 'allergic rhinitis'/exp OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinopathy' OR 'atopic rhinitis' OR 'eosinophil rhinitis' OR 'eosinophile rhinitis' OR 'eosinophilic rhinitis' OR 'eosinophilous rhinitis' OR 'rhinitis allergica' OR 'rhinitis atopica' OR 'rhinitis eosinophila' OR 'rhinitis, allergic') #2 ('abrocitinib'/exp OR 'abrocitinib' OR 'cibinqo' OR 'n [3 (methyl 7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl amino) cyclobutyl] 1 propanesulfonamide' OR 'n [3 (methyl 7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl amino) cyclobutyl] propane 1 sulfonamide' OR 'n [3 (methyl (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) amino) cyclobutyl] 1 propanesulfonamide' OR 'n [3 (methyl (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) amino) cyclobutyl] propane 1 sulfonamide' OR 'pf 04965842' OR 'pf 4965842' OR 'pf04965842' OR 'pf4965842') #3 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #4 #1 AND #2 AND #3	214
Total		364

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 20, para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (71), cujos detalhes estão mostrados a seguir. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (77). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir.

Resultados

Foram recuperados 364 registros nas duas bases de dados consultadas. Após a remoção de 27 duplicatas, 337 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 331 registros foram excluídos. Dos 6 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa), 5 registros foram excluídos e um estudo foi incluído, sendo uma *post-hoc analysis* publicada por Geng *et al.*, (2023) (107) do JADE COMPARE (108) e o JADE DARE (109) (Figura 35 e Quadro 54). Como não foram localizados estudos em adolescentes, conforme previsto no método, foram selecionados estudos com parâmetros da população adulta. Os estudos excluídos e as justificativas estão mostrados no Quadro 55.

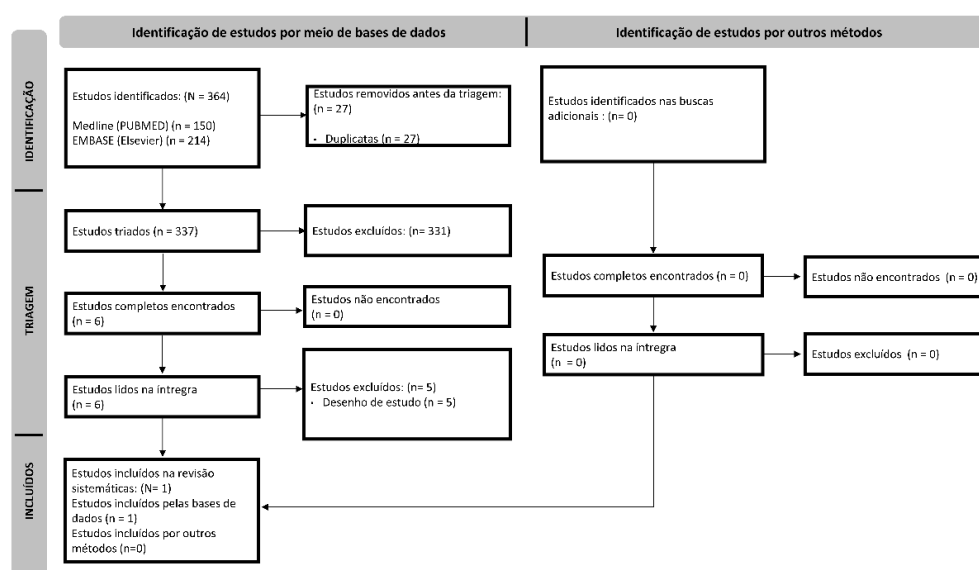


Figura 35. Fluxograma da seleção dos estudos sobre redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

Quadro 54. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

Autores, ano	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Desfechos	Resultados
Geng <i>et al.</i> , (2023) (107)	<i>Post-hoc analysis</i> do JADE COMPARE (108) e o JADE DARE (109)	Total: 1.195 Pacientes com asma: 377 (32%) Pacientes com rinite alérgica: 211(18%)	Adultos ≥18 anos de idade		<u>Eosinofilia <i>Baseline</i> em pacientes com asma e DA tratados com abrocitinibe 100mg/200mg</u> 30%
				▪ Proporção de pacientes com eosinofilia no <i>baseline</i> em pacientes com asma	<u>Na semana 2 em pacientes com asma e DA tratados com abrocitinibe 100mg/200mg</u> 12%
				▪ Proporção de pacientes com eosinofilia na semana 2 em pacientes com asma	<u>Na semana 16 em pacientes com asma e DA tratados com abrocitinibe 100mg/200mg</u> 11%
				▪ Proporção de pacientes com eosinofilia na semana 16 em pacientes com asma	<u>Eosinofilia <i>Baseline</i> em pacientes com rinite alérgica e DA tratados com abrocitinibe 100mg/200mg</u> 25%
				▪ Proporção de pacientes com eosinofilia no <i>baseline</i> em pacientes com rinite alérgica	<u>Na semana 2 em pacientes com rinite alérgica e DA tratados com abrocitinibe 100mg/200mg</u> 8%
				▪ Proporção de pacientes com eosinofilia na semana 2 em pacientes com rinite alérgica	<u>Na semana 16 em pacientes com rinite alérgica e DA tratados com abrocitinibe 100mg/200mg</u> 8%
				▪ Proporção de pacientes com rinite alérgica na semana 16 em pacientes com rinite alérgica	<u>Eosinofilia <i>Baseline</i> em pacientes com asma e DA tratados com dupilumabe</u> 29%

Na semana 16 em pacientes com asma e DA
tratados com dupilumabe

37%

Eosinofilia *Baseline* em pacientes com rinite
alérgica e DA tratados com dupilumabe

26%

Na semana 16 em pacientes com rinite alérgica e
DA tratados com dupilumabe

33%

Estudos excluídos

Quadro 55. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

Autor	Título	Motivo de exclusão
Thyssen <i>et al.</i> , (2023) (1)	Efficacy and Safety of Abrocitinib and Dupilumab in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in the Presence or Absence of Comorbid Asthma or Allergic Rhinitis: A Post Hoc Pooled Analysis of JADE COMPARE and JADE DARE	Desenho do estudo errado
Adam <i>et al.</i> , (2023) (2)	Expert consensus on the systemic treatment of atopic dermatitis in special populations.	Desenho do estudo errado
Thyssen <i>et al.</i> , (2023) (3)	Impact of comorbid asthma on efficacy and safety outcomes with abrocitinib versus dupilumab and placebo in patients with moderate-to- severe atopic dermatitis	Desenho do estudo errado
Caiazzo <i>et al.</i> , (2023) (4)	The Use of JAK/STAT Inhibitors in Chronic Inflammatory Disorders	Desenho do estudo errado
Yaneva <i>et al.</i> , (2023) (5)	The link between atopic dermatitis and asthma-immunological imbalance and beyond	Desenho do estudo errado

Referências dos estudos excluídos

1. Thyssen, J.P.; Silverberg, J.I.; Yosipovitch, G.; Kwatra, S.G.; Carrascosa, J.-M.; Brunner, P.M.; Lazariciu, I. et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib and Dupilumab in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in the Presence or Absence of Comorbid Asthma or Allergic Rhinitis: A Post Hoc Pooled Analysis of JADE COMPARE and JADE DARE. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(3):31–41.
2. Adam DN, Gooderham MJ, Beecker JR, Hong CH, Jack CS, Jain V, et al. Expert consensus on the systemic treatment of atopic dermatitis in special populations. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2023;37(6):1135–48.
3. Thyssen, J.; Silverberg, J.; Yosipovitch, G.; Kwatra, S.; Carrascosa, J.M.; Brunner, P et al. Impact of comorbid asthma on efficacy and safety outcomes with abrocitinib versus dupilumab and placebo in patients with moderate-to- severe atopic dermatitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2023;78(0):394–5.
4. Caiazzo G, Caiazzo A, Napolitano M, Megna M, Potestio L, Fornaro L, et al. The Use of JAK/STAT Inhibitors in Chronic Inflammatory Disorders. *J Clin Med.* 2023;12(8).
5. Yaneva M, Darlenski R. The link between atopic dermatitis and asthma- immunological imbalance and beyond. *Asthma Res Pract.* 2021;7(1):1–8.

Depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos epidemiológicos de DA, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 56. Qual a prevalência e a incidência da depressão e da ansiedade em pacientes adolescentes ou adultos com DA?

Quadro 56. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para a prevalência e incidência de depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica.

P – População	Pacientes adolescentes ou adultos com dermatite atópica com diagnóstico de depressão ou ansiedade
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> • Incidência de ansiedade e depressão em pacientes com dermatite atópica • Prevalência de ansiedade e depressão em pacientes com dermatite atópica
Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos secundários</u> Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) <u>Estudos primários</u> Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) Resumos de congresso

Fontes de informação, estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 10 de outubro de 2023 nas bases eletrônicas MEDLINE (via PubMed) e EMBASE (via Elsevier). As estratégias de busca detalhadas efetuadas podem ser consultadas no Quadro 57. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. As revisões sistemáticas foram priorizadas na busca e na triagem, mas, nos casos em que os estudos secundários não respondiam à pergunta de pesquisa, os estudos primários foram priorizados também. Além disso, para responder à pergunta de pesquisa integralmente, foram permitidos estudos primários e secundários e os resumos de congresso também foram permitidos; porém, se recuperados na busca, os resumos de congresso foram também usados para localização dos estudos completos, sendo uma prioridade. Finalmente, foram priorizados estudos com a população de adolescentes, principalmente entre 12 e 17 anos; porém, caso não fossem

localizados na literatura, os estudos com adultos foram usados para compor a evidência ou estudos com adolescentes e crianças em outras faixas etárias.

Quadro 57. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a prevalência e a incidência da depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 10 de outubro de 2023	Resultados
Medline (Via Pubmed)	((("Dermatitis, Atopic"[Mesh]) OR (Dermatitis, Atopic[Title/Abstract] OR Atopic Dermatitis[Title/Abstract] OR Atopic Dermatitis[Title/Abstract] OR Dermatitis, Atopic[Title/Abstract] OR Neurodermatitis, Atopic[Title/Abstract] OR Atopic Neurodermatitides[Title/Abstract] OR Atopic Neurodermatitis[Title/Abstract] OR Neurodermatitides, Atopic[Title/Abstract] OR Neurodermatitis, Disseminated[Title/Abstract] OR Disseminated Neurodermatitides[Title/Abstract] OR Disseminated Neurodermatitis[Title/Abstract] OR Neurodermatitides, Disseminated[Title/Abstract] OR Eczema, Atopic[Title/Abstract] OR Atopic Eczema[Title/Abstract] OR Eczema, Infantil[Title/Abstract] OR Infantil Eczema[Title/Abstract])) AND (((((((("Neurotic Disorders"[Mesh]) OR (Neurotic Disorders[Title/Abstract] OR Disorder, Neurotic[Title/Abstract] OR Disorders, Neurotic[Title/Abstract] OR Neurotic Disorder[Title/Abstract] OR Psychoneuroses[Title/Abstract] OR Neuroses[Title/Abstract])) OR ((("Anxiety Disorders"[Mesh]) OR (Anxiety Disorders[Title/Abstract] OR Anxiety Disorder[Title/Abstract] OR Disorder, Anxiety[Title/Abstract] OR Disorders, Anxiety[Title/Abstract] OR Neuroses, Anxiety[Title/Abstract] OR Anxiety Neuroses[Title/Abstract] OR Anxiety States, Neurotic[Title/Abstract] OR Anxiety State, Neurotic[Title/Abstract] OR Neurotic Anxiety State[Title/Abstract] OR Neurotic Anxiety States[Title/Abstract] OR State, Neurotic Anxiety[Title/Abstract] OR States, Neurotic Anxiety[Title/Abstract])))) OR ((("Anxiety"[Mesh]) OR (Anxiety[Title/Abstract] OR Angst[Title/Abstract] OR Social Anxiety[Title/Abstract] OR Anxieties, Social[Title/Abstract] OR Anxiety, Social[Title/Abstract] OR Social Anxieties[Title/Abstract] OR Hypervigilance[Title/Abstract] OR Nervousness[Title/Abstract] OR Anxiousness[Title/Abstract])) OR ((("Mental Health"[Mesh]) OR (Mental Health[Title/Abstract] OR Health, Mental[Title/Abstract] OR Mental Hygiene[Title/Abstract] OR Hygiene, Mental[Title/Abstract])))) OR ((("Somatoform Disorders"[Mesh]) OR (Somatoform Disorders[Title/Abstract] OR Disorder, Somatoform[Title/Abstract] OR Somatoform Disorder[Title/Abstract] OR Medically Unexplained Syndromes[Title/Abstract] OR Medically Unexplained Syndrome[Title/Abstract] OR Syndrome, Medically Unexplained[Title/Abstract] OR Unexplained Syndrome, Medically[Title/Abstract] OR Somatization Disorder[Title/Abstract] OR Somatization Disorders[Title/Abstract] OR Briquet Syndrome[Title/Abstract] OR Syndrome, Briquet[Title/Abstract] OR Pain Disorder[Title/Abstract])))) OR ((("Depression"[Mesh]) OR (Depression[Title/Abstract] OR Depressive Symptoms[Title/Abstract] OR Depressive Symptom[Title/Abstract] OR Symptom, Depressive[Title/Abstract] OR Emotional Depression[Title/Abstract] OR Depression, Emotional[Title/Abstract])) OR ((("Depressive Disorder"[Mesh]) OR (Depressive Disorder[Title/Abstract] OR Depressive Disorders[Title/Abstract] OR Disorder, Depressive[Title/Abstract] OR Disorders, Depressive[Title/Abstract] OR Neurosis, Depressive[Title/Abstract] OR Depressive Neuroses[Title/Abstract] OR Depressive Neurosis[Title/Abstract] OR Neuroses, Depressive[Title/Abstract] OR Depression, Endogenous[Title/Abstract] OR Depressions, Endogenous[Title/Abstract] OR Endogenous Depression[Title/Abstract] OR Endogenous Depressions[Title/Abstract] OR Depressive Syndrome[Title/Abstract] OR Depressive Syndromes[Title/Abstract] OR Syndrome, Depressive[Title/Abstract] OR Syndromes, Depressive[Title/Abstract] OR Depression, Neurotic[Title/Abstract] OR Depressions, Neurotic[Title/Abstract] OR Neurotic Depression[Title/Abstract] OR Neurotic Depressions[Title/Abstract] OR Melancholia[Title/Abstract] OR Melancholias[Title/Abstract] OR Unipolar Depression[Title/Abstract] OR Depression, Unipolar[Title/Abstract] OR Depressions, Unipolar[Title/Abstract] OR Unipolar Depressions[Title/Abstract])))) OR ((("Bipolar Disorder"[Mesh]) OR (Bipolar Disorder[Title/Abstract] OR Bipolar	508

Disorders[Title/Abstract] OR Disorder, Bipolar[Title/Abstract] OR Psychosis, Manic-Depressive[Title/Abstract] OR Psychosis, Manic Depressive[Title/Abstract] OR Psychoses, Manic-Depressive[Title/Abstract] OR Psychoses, Manic Depressive[Title/Abstract] OR Manic-Depressive Psychosis[Title/Abstract] OR Manic Depressive Psychosis[Title/Abstract] OR Bipolar Mood Disorder[Title/Abstract] OR Bipolar Mood Disorders[Title/Abstract] OR Disorder, Bipolar Mood[Title/Abstract] OR Mood Disorder, Bipolar[Title/Abstract] OR Affective Psychosis, Bipolar[Title/Abstract] OR Bipolar Affective Psychosis[Title/Abstract] OR Psychoses, Bipolar Affective[Title/Abstract] OR Psychosis, Bipolar Affective[Title/Abstract] OR Bipolar Disorder Type 1[Title/Abstract] OR Type 1 Bipolar Disorder[Title/Abstract] OR Manic Depression[Title/Abstract] OR Depression, Manic[Title/Abstract] OR Depressions, Manic[Title/Abstract] OR Depression, Bipolar[Title/Abstract] OR Bipolar Depression[Title/Abstract] OR Bipolar Disorder Type 2[Title/Abstract] OR Type 2 Bipolar Disorder[Title/Abstract] OR Manic Disorder[Title/Abstract] OR Disorder, Manic[Title/Abstract] OR Manic Disorders[Title/Abstract])) OR (((("Mental Disorders"[Mesh]) OR (Mental Disorders[Title/Abstract] OR Mental Disorder[Title/Abstract] OR Psychiatric Illness[Title/Abstract] OR Psychiatric Illnesses[Title/Abstract] OR Psychiatric Diseases[Title/Abstract] OR Psychiatric Disease[Title/Abstract] OR Mental Illness[Title/Abstract] OR Illness, Mental[Title/Abstract] OR Mental Illnesses[Title/Abstract] OR Psychiatric Disorders[Title/Abstract] OR Psychiatric Disorder[Title/Abstract] OR Behavior Disorders[Title/Abstract] OR Diagnosis, Psychiatric[Title/Abstract] OR Psychiatric Diagnosis[Title/Abstract] OR Mental Disorders, Severe[Title/Abstract] OR Mental Disorder, Severe[Title/Abstract] OR Severe Mental Disorder[Title/Abstract] OR Severe Mental Disorders[Title/Abstract])) OR (psychiatric[Title/Abstract] OR psychological comorbidities[Title/Abstract] OR psychological disorders[Title/Abstract] OR psychological illnesses[Title/Abstract])))) AND (((("Prevalence"[Mesh]) OR (Prevalence[Title/Abstract] OR Prevalences[Title/Abstract] OR Period Prevalence[Title/Abstract] OR Period Prevalences[Title/Abstract] OR Prevalence, Period[Title/Abstract] OR Point Prevalence[Title/Abstract] OR Point Prevalences[Title/Abstract] OR Prevalence, Point[Title/Abstract])) OR (("Cross-Sectional Studies"[Mesh]) OR (Cross-Sectional Studies[Title/Abstract] OR Cross Sectional Studies[Title/Abstract] OR Cross-Sectional Study[Title/Abstract] OR Studies, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Study, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Cross Sectional Analysis[Title/Abstract] OR Analyses, Cross Sectional[Title/Abstract] OR Cross Sectional Analyses[Title/Abstract] OR Disease Frequency Surveys[Title/Abstract] OR Cross-Sectional Survey[Title/Abstract] OR Cross Sectional Survey[Title/Abstract] OR Cross-Sectional Surveys[Title/Abstract] OR Survey, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Surveys, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Surveys, Disease Frequency[Title/Abstract] OR Disease Frequency Survey[Title/Abstract] OR Survey, Disease Frequency[Title/Abstract] OR Analysis, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Analyses, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Analysis, Cross Sectional[Title/Abstract] OR Cross-Sectional Analyses[Title/Abstract] OR Cross-Sectional Analysis[Title/Abstract] OR Prevalence Studies[Title/Abstract] OR Prevalence Study[Title/Abstract] OR Studies, Prevalence[Title/Abstract] OR Study, Prevalence[Title/Abstract])) OR (("Incidence"[Mesh]) OR (Incidence[Title/Abstract] OR Incidences[Title/Abstract] OR Secondary Attack Rate[Title/Abstract] OR Attack Rate, Secondary[Title/Abstract] OR Rate, Secondary Attack[Title/Abstract] OR Secondary Attack Rates[Title/Abstract] OR Incidence Proportion[Title/Abstract] OR Incidence Proportions[Title/Abstract] OR Proportion, Incidence[Title/Abstract] OR Attack Rate[Title/Abstract] OR Attack Rates[Title/Abstract] OR Rate, Attack[Title/Abstract] OR Cumulative Incidence[Title/Abstract] OR Cumulative Incidences[Title/Abstract] OR Incidence, Cumulative[Title/Abstract] OR Incidence Rate[Title/Abstract] OR Incidence Rates[Title/Abstract] OR Rate, Incidence[Title/Abstract] OR Person-time Rate[Title/Abstract] OR Person time Rate[Title/Abstract] OR Person-time Rates[Title/Abstract] OR Rate, Person-time[Title/Abstract])) OR (((("Cohort Studies"[Mesh]) OR (Cohort Studies[Title/Abstract] OR Cohort Study[Title/Abstract] OR Studies, Cohort[Title/Abstract] OR Study, Cohort[Title/Abstract] OR Concurrent Studies[Title/Abstract] OR Studies, Concurrent[Title/Abstract] OR Concurrent Study[Title/Abstract] OR Study, Concurrent[Title/Abstract] OR Closed Cohort Studies[Title/Abstract] OR Cohort Studies, Closed[Title/Abstract] OR Closed Cohort Study[Title/Abstract] OR Cohort Study, Closed[Title/Abstract] OR Study, Closed Cohort[Title/Abstract] OR Studies, Closed Cohort[Title/Abstract] OR Birth Cohort Studies[Title/Abstract] OR Birth Cohort Study[Title/Abstract] OR Cohort Studies, Birth[Title/Abstract] OR Cohort Study, Birth[Title/Abstract] OR Studies, Birth

	Cohort[Title/Abstract] OR Study, Birth Cohort[Title/Abstract] OR Analysis, Cohort[Title/Abstract] OR Analyses, Cohort[Title/Abstract] OR Cohort Analyses[Title/Abstract] OR Cohort Analysis[Title/Abstract] OR Historical Cohort Studies[Title/Abstract] OR Cohort Studies, Historical[Title/Abstract] OR Cohort Study, Historical[Title/Abstract] OR Historical Cohort Study[Title/Abstract] OR Study, Historical Cohort[Title/Abstract] OR Studies, Historical Cohort[Title/Abstract] OR Incidence Studies[Title/Abstract] OR Incidence Study[Title/Abstract] OR Studies, Incidence[Title/Abstract] OR Study, Incidence[Title/Abstract]))	
Embase (Via Elsevier)	#1 ('atopic dermatitis'/exp OR 'atopic constitutional neurodermatitis' OR 'atopic dermatitis' OR 'atopic eczema' OR 'atopic neurodermatitis' OR 'coca sulzberger disease' OR 'coca sulzberger syndrome' OR 'dermatitis, atopic' OR 'eczema atopica' OR 'eczema endogenous' OR 'endogenous eczema' OR 'neurodermatitis constitutionalis' OR 'neurodermatitis disseminata' OR 'neurodermatitis, atopic constitutional') #2 ('neurosis'/exp OR 'neurosis' OR 'neurosis, respiratory' OR 'neurotic disorders' OR 'neurotic disturbance' OR 'neurotic onset' OR 'neurotic reaction' OR 'neurotic reaction syndrome' OR 'neurotic syndrome' OR 'neurotic tendency' OR 'neuroticism' OR 'parapathia' OR 'psychoneurosis' OR 'psychoneurotic disease' OR 'psychoneurotic disorder' OR 'psychoneurotic disturbance' OR 'psychoneurotic reaction' OR 'respiratory neurosis' OR 'somatogenic neurosis' OR 'anxiety disorder'/exp OR 'anxiety disorder' OR 'anxiety disorders' OR 'anxiety'/exp OR 'anxiety' OR 'mental health'/exp OR 'condition, mental' OR 'health, mental' OR 'mental care' OR 'mental condition' OR 'mental factor' OR 'mental health' OR 'mental help' OR 'mental service' OR 'mental state' OR 'mental status' OR 'mental status schedule' OR 'psychic health' OR 'somatoform disorder'/exp OR 'somatic symptom disorder' OR 'somatoform disorder' OR 'somatoform disorders' OR 'depression'/exp OR 'central depression' OR 'clinical depression' OR 'depression' OR 'depressive disease' OR 'depressive disorder' OR 'depressive episode' OR 'depressive illness' OR 'depressive personality disorder' OR 'depressive state' OR 'depressive symptom' OR 'depressive syndrome' OR 'mental depression' OR 'parental depression' OR 'bipolar disorder'/exp OR 'bipolar affective disorder' OR 'bipolar and related disorders' OR 'bipolar disorder' OR 'bipolar illness' OR 'bipolar psychosis' OR 'depression, manic' OR 'manic depression' OR 'manic depression psychosis' OR 'manic depressive' OR 'manic depressive disease' OR 'manic depressive disorder' OR 'manic depressive illness' OR 'manic depressive psychosis' OR 'manic depressive reaction' OR 'manic depressive syndrome' OR 'manic depressive psychosis' OR 'mano depressive syndrome' OR 'psychosis, manic depressive' OR 'mental disease'/exp OR 'abnormal mental state' OR 'disease, mental' OR 'diseased mental state' OR 'disorder, mental' OR 'disordered mental state' OR 'disturbed mental state' OR 'illness, mental' OR 'insanity' OR 'mental abnormality' OR 'mental change' OR 'mental confusion' OR 'mental defect' OR 'mental disease' OR 'mental disorder' OR 'mental disorders' OR 'mental disorders diagnosed in childhood' OR 'mental disturbance' OR 'mental illness' OR 'mental insufficiency' OR 'mental symptom' OR 'mentally ill' OR 'neurodevelopmental disorder' OR 'neurodevelopmental disorders' OR 'neuropsychiatric disease' OR 'neuropsychiatric diseases' OR 'neuropsychiatric disorder' OR 'neuropsychiatric disorders' OR 'psychiatric disease' OR 'psychiatric disorder' OR 'psychiatric illness' OR 'psychiatric symptom' OR 'psychic disease' OR 'psychic disorder' OR 'psychic disturbance' OR 'psychologic disorder' OR 'psychologic disturbance' OR 'psychological disorder' OR 'psychological disturbance' OR 'psychopathology' OR 'psychiatric comorbidity'/exp OR 'psychological comorbidities') 3# ('prevalence'/exp OR 'prevalence' OR 'prevalence study' OR 'cross-sectional study'/exp OR 'cross-sectional design' OR 'cross-sectional research' OR 'cross-sectional studies' OR 'cross-sectional study' OR 'incidence'/exp OR 'incidence' OR 'incidence rate' OR 'rate, incidence' OR 'cohort analysis'/exp OR 'analysis, cohort' OR 'cohort analysis' OR 'cohort fertility' OR 'cohort life cycle' OR 'cohort studies' OR 'cohort study' OR 'fertility, cohort') #4 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	493
Total		1.001

Resultados

Foram recuperados 1.001 registros nas duas bases de dados consultadas. Após a remoção de 42 duplicatas, 959 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 923 registros foram excluídos. Dos 36 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa), 26 foram excluídos e 10 incluídos na revisão rápida. Trata-se de um estudo observacional que avaliou a prevalência da depressão em pacientes adolescentes com DA moderada a grave, nas diferentes faixas etárias de 12 a 18 anos (110), sendo que os 9 restantes avaliaram a prevalência da ansiedade em pacientes adultos (Figura 36 e Quadro 58). Os estudos excluídos e as justificativas estão mostrados no Quadro 59.

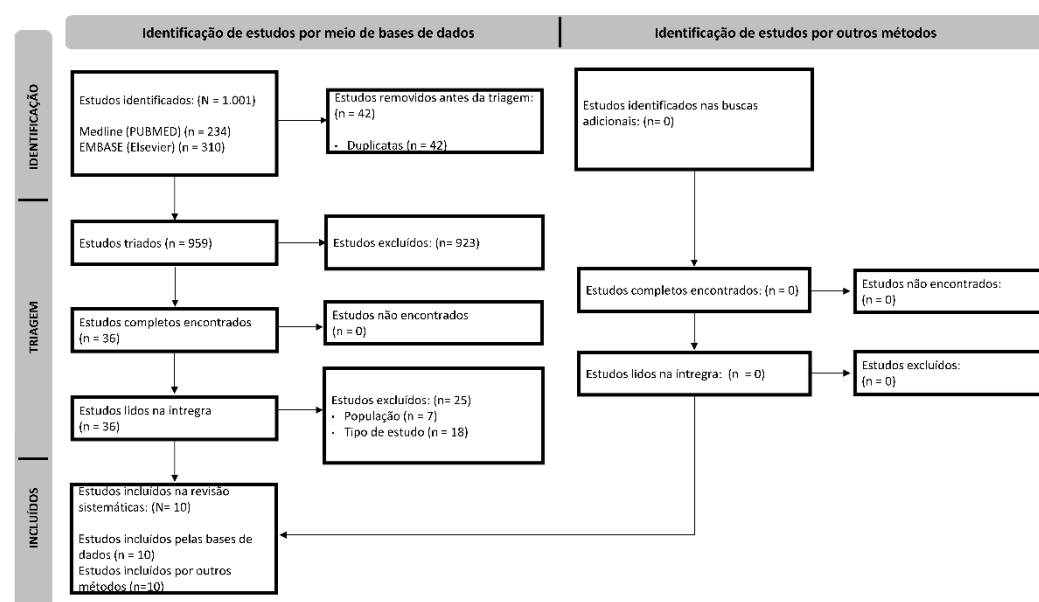


Figura 36. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a prevalência e incidência de depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica.

Quadro 58. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a prevalência e incidência de depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica.

Autores	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Desfecho das doenças mentais/ psicológicas	Resultados
DEPRESSÃO					
Kern <i>et al.</i> , (2021) (110)	Coorte prospectiva	6.371	Crianças e adolescentes (10 a 18 anos de idade) com DA	▪ Proporção de depressão em crianças com 12 anos de idade	<u>Depressão</u> : 72/1.176 = 6,1%
Kern <i>et al.</i> , (2021) (110)	Coorte prospectiva	5.721	Crianças e adolescentes (10 a 18 anos de idade) com DA	▪ Proporção de depressão em crianças com 14 anos de idade	<u>Depressão</u> 73/809 = 9,0%
Kern <i>et al.</i> , (2021) (110)	Coorte prospectiva	4.780	Crianças e adolescentes (10 a 18 anos de idade) com DA	▪ Proporção de depressão em crianças com 16 anos de idade	<u>Depressão</u> 168/695 = (24,2%)
Kern <i>et al.</i> , (2021) (110)	Coorte prospectiva	3.191	Crianças e adolescentes (10 a 18 anos de idade) com DA	▪ Proporção de depressão em crianças com 18 anos de idade	<u>Depressão</u> 117/461 = 25,4%
ANSIEDADE					
Dalgard <i>et al.</i> , (2015) (115)	Transversal	4.994	Adultos (> 18 anos) com DA	▪ Proporção de depressão e ansiedade (HADS >11)	<u>Depressão</u> 18/229 = 7,8% <u>Ansiedade</u> 37/229 = 16,1%
Kim <i>et al.</i> , (2015) (116)	Transversal	1.517	Adultos (> 18 anos) com DA	▪ Proporção de depressão e ansiedade por gravidade da DA	<u>Depressão</u> 23/192 = 23,0% <u>Ansiedade</u> 19/192 = 10,0%
Arima <i>et al.</i> , (2018) (119)	Transversal	1.902	Adultos (> 18 anos) com DA	▪ Proporção de depressão e ansiedade	<u>Depressão</u> 65/634 = 10,25% <u>Ansiedade</u> 42/1.268 = 3,3%
Eckert <i>et al.</i> , (2019) (113)	Transversal	1.860	Adultos (> 18 anos) com DA	▪ Proporção de depressão e ansiedade	<u>Depressão</u> 479/1860 = 25,8% <u>Ansiedade</u> 593/1860 = 31,9%
Silverberg <i>et al.</i> , (2019) (117)	Transversal	602	Adultos (> 18 anos) com DA	▪ Proporção de depressão (HADS-D e ansiedade (HADS-A) graves	<u>Depressão</u> 25/602 = 4,1%

					<u>Ansiedade</u> 60/602 = 9,9%
Treudler <i>et al.</i> , (2019) (118)	Transversal	10.000	Adultos (> 18 anos) com DA	▪ Proporção de depressão e ansiedade pela escala CES-D ≥ 23	<u>Depressão</u> 35/372 = 9,3% <u>Ansiedade</u> 31/372 = 8,4%
de Bruin-Weller <i>et al.</i> , (2021) (114)	Coorte retrospectiva	308	Adultos (> 18 anos) com DA	▪ Proporção de depressão (HADS-D e ansiedade HADS-A (HADS-D e HADS-A: 10 a 21)	<u>Depressão</u> 45/308 = 14,6% <u>Ansiedade</u> 26/308 = 8,4%
Stevens <i>et al.</i> , (2023) (120)	Transversal	167.623	Adultos (> 18 anos) com DA	▪ Proporção de depressão e ansiedade	<u>Depressão</u> 17.935/167.623 = 10,7% <u>Ansiedade</u> 20.115/167.623 = 9,9%
Vinh <i>et al.</i> , (2023) (121)	Transversal	208	Adultos (> 18 anos) com DA moderada	▪ Proporção de depressão (HADS-D e ansiedade (HADS-A) graves	<u>Depressão</u> 3/92 = 3,3% <u>Ansiedade</u> 7/92 = 7,6%
Vinh <i>et al.</i> , (2023) (121)	Transversal	208	Adultos (> 18 anos) com DA grave	▪ Proporção de depressão (HADS-D e ansiedade (HADS-A) graves	<u>Depressão</u> 8/115 = 7,0% <u>Ansiedade</u> 16/115 = 14,0%

Quadro 59. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a prevalência e incidência de depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica.

Autor	Título	Motivo da exclusão
Chida <i>et al.</i> , (2008) (1)	A Bidirectional Relationship Between Psychosocial Factors and Atopic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis	Tipo de estudo
Cheng <i>et al.</i> , (2015) (2)	Risk of developing major depressive disorder and anxiety disorders among adolescents and adults with atopic dermatitis: A nationwide longitudinal study	Tipo de população
Dieris-Hirche <i>et al.</i> , (2017) (3)	Suicidal Ideation in Adult Patients with Atopic Dermatitis: A German Cross-sectional Study	Tipo de estudo
Girolomoni <i>et al.</i> , (2017) (4)	The Patient-Reported Disease Burden In Adults With Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Study In Canada and Europe	Tipo de estudo
Lee e Shin <i>et al.</i> , (2017) (5)	Association of atopic dermatitis with depressive symptoms and suicidal behaviors among adolescents in Korea: the 2013 Korean Youth Risk Behavior Survey	Tipo de estudo
Lee <i>et al.</i> , (2018) (6)	Psychological Health Status and Health-related Quality of Life in Adults with Atopic Dermatitis: A Nationwide Cross-sectional Study in South Korea	Tipo de estudo
Arents <i>et al.</i> , (2019) (7)	Atopic eczema score of emotional consequences - a questionnaire to assess emotional consequences of Atopic eczema	Tipo de estudo
Fuxench <i>et al.</i> , (2019) (8)	Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population	Tipo de estudo
Kaup <i>et al.</i> , (2019) (9)	Adult Patients with Atopic Eczema have a High Burden of Psychiatric Disease: A Finnish Nationwide Registry Study	Tipo de população
Silverberg <i>et al.</i> , (2019) (10)	Mental health burden and comorbidity in atopic dermatitis in US adults	Desfecho de interesse não foi avaliado
Theodosiou <i>et al.</i> , (2019) (11)	Burden of Atopic Dermatitis in Swedish Adults: A Population-based Study	Tipo de estudo
Patel <i>et al.</i> , (2019) (12)	Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis	Tipo de população
Ameen <i>et al.</i> , (2020) (13)	PSY17 The Prevalence and Clinical Profile of Atopic Dermatitis (AD) in England: A Population Based Linked Cohort Study Using Clinical Practice Research Datalink (CPRD) and Hospital Episode Statistics (HES)	Tipo de população
Cho <i>et al.</i> , (2020) (14)	Prevalence of baseline comorbidities in patients with atopic dermatitis: A population-based cohort study in Taiwan	Tipo de estudo
de Bruin-Weller <i>et al.</i> , (2020) (15)	The patient-reported disease burden in adults with atopic dermatitis: a cross-sectional study in Europe and Canada	Tipo de estudo
Gilaberte <i>et al.</i> , (2020) (16)	Prevalence and Comorbidity of Atopic Dermatitis in Children: A Large-Scale Population Study Based on Real-World Data	Tipo de estudo
Hussain <i>et al.</i> , (2020) (17)	Depressive and anxiety symptomatology among people with asthma or atopic dermatitis: A population-based investigation using the UK Biobank data	Tipo de estudo
Patel <i>et al.</i> , (2020) (18)	A Systematic review and meta-analysis investigating the association between atopic dermatitis and anxiety	Tipo de estudo
Hsu <i>et al.</i> , (2022) (19)	Correlation between anxiety and depression risk and atopic dermatitis severity in Taiwan: A cross sectional study	Tipo de população

Kage <i>et al.</i> , (2022) (20)	Depression, Anxiety, and Suicidal Ideation in Patients with Atopic Eczema in a Prospective Study in Leipzig, Germany	Tipo de estudo
Adesanya <i>et al.</i> , (2023) (21)	Factors associated with depression, anxiety and severe mental illness among adults with atopic eczema or psoriasis: a systematic review and meta-analysis	Tipo de estudo
Adesanya <i>et al.</i> , (2023) (22)	Severe Mental Illness Among Adults with Atopic Eczema or Psoriasis: Population-Based Matched Cohort Studies within UK Primary Care	Tipo de estudo
Wan <i>et al.</i> , (2023) (23)	Neuropsychiatric disorders in adults with atopic dermatitis: A population-based cohort study	Tipo de estudo
Xie <i>et al.</i> , (2019) (24)	Risk of Mental Disorders in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis	Tipo de estudo
Kim <i>et al.</i> , (2015) (25)	Psychological Distress in Young Adult Males with Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Study.	Tipo de população
Cheng <i>et al.</i> , (2019) (25)	Depression and psychological distress in US adults with atopic dermatitis	Tipo de população
Chatrath <i>et al.</i> , (2022) (26)	Longitudinal course and predictors of depressive symptoms in atopic dermatitis	Tipo de população

Referência dos estudos excluídos

1. Chida Y, Hamer M, Steptoe A. A Bidirectional Relationship Between Psychosocial Factors and Atopic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine*. 2008;70:102–116.
2. Cheng CM, Hsu JW, Huang KL, Bai YM, Su TP, Li CT et al. Risk of developing major depressive disorder and anxiety disorders among adolescents and adults with atopic dermatitis: A nationwide longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*. 2015;60–65
3. Dieris-Hirche J, Gieler U, Petrak F, Milch W, Wildt BT, Dieris B et al. Suicidal Ideation in Adult Patients with Atopic Dermatitis: A German Cross-sectional Study. *Acta Derm Venereol*. 2017; 97(10):1189-1195.
4. Girololmoni G, Gadkari A, Auziere S, Puig L, Barbarot S, Chosidow O et al. The Patient-Reported Disease Burden In Adults With Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Study In Canada and Europe. *Value in Health*. 2017. A399 – A811.
5. Lee S, Shin A. Association of atopic dermatitis with depressive symptoms and suicidal behaviors among adolescents in Korea: the 2013 Korean Youth Risk Behavior Survey. *BMC Psychiatry*. 2017;17:3.
6. Lee SH, Lee SH, Lee SY, Lee B, Lee SH, Park YL. Psychological Health Status and Health-related Quality of Life in Adults with Atopic Dermatitis: A Nationwide Cross-sectional Study in South Korea. *Acta Derm Venereol*. 2018; 98: 89–97.
7. Arents BWM, Mensing U, Seitz IA, Wettemann N, Fink-Wagner AH, de Carlo G et al. Atopic eczema score of emotional consequences - a questionnaire to assess emotional consequences of Atopic eczema. *Allergo J Int*. 2019; 28:277–288.
8. Fuxench ZCC, Block JK, Boguniewicz M, Boyle J, Fonacier L, Gelfand JM et al. Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019;139: 583e590.
9. Kauppi S, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K, Huilaja L. Adult Patients with Atopic Eczema have a High Burden of Psychiatric Disease: A Finnish Nationwide Registry Study. *Acta Derm Venereol*. 2019; 99: 647–651.

10. Silverberg J, Gelfand J, Margolis D, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson M et al Mental health burden and comorbidity in atopic dermatitis in US adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019; 81(4):AB93.
11. Theodosiou G, Montgomery S, Metsini A, Dalgard FJ, Svensson A, von Kobyletzki L. Burden of Atopic Dermatitis in Swedish Adults: A Population-based Study. *Acta Derm Venereol*. 2019; 99: 964–970.
12. Patel KR, Immaneni S, Singam V, Ratori S, Silverberg J. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:402-10.
13. Ameen M, Rabe A, Blanthorn-Hazell S, Millward R. PSY17 The Prevalence and Clinical Profile of Atopic Dermatitis (AD) in England: A Population Based Linked Cohort Study Using Clinical Practice Research Datalink (CPRD) and Hospital Episode Statistics (HES). *Value in Health*. 2020;23(0):S745.
14. Cho YT, Hsieh WT, Chan TC, Tang CH, Chu CY. Prevalence of baseline comorbidities in patients with atopic dermatitis: A population-based cohort study in Taiwan. *JAAD Int*. 2020; 1(1): 50–58.
15. De Bruin-Weller M, Gadkari A, Auziere S, Simpson EL, Puig L, Barbarot S et al. The patient-reported disease burden in adults with atopic dermatitis: a cross-sectional study in Europe and Canada. *J EADV* 2020, 34, 1026–1036.
16. Gilaberte Y, Gilaberte JBP, Plou BP, Bueno KB, Miguel AG, Torres AP. Prevalence and Comorbidity of Atopic Dermatitis in Children: A Large-Scale Population Study Based on Real-World Data. *J. Clin. Med*. 2020, 9, 1632.
17. Hussain S, Ronaldson A, de la Torre JA, Sima RM, Sima RM, Hotopf M. Depressive and anxiety symptomatology among people with asthma or atopic dermatitis: A population-based investigation using the UK Biobank data. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;90:138–144.
18. Patel KR, Yousaf M, Lee H, Wright E, Ahmed A, Chhiba KD, Silverberg J. A Systematic review and meta-analysis investigating the association between atopic dermatitis and anxiety. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020; 83(6):AB38.
19. Hsu CJ, Shen D, Chan TC, Cho YT, Tang CH, Chu CY. Correlation between anxiety and depression risk and atopic dermatitis severity in Taiwan: A cross sectional study. *JAAD Int*. 2022;7:22-30.
20. Kage P, Poblitzki L, Zeynalova S, Zarnowski J, Simon JC, Treudler. Depression, Anxiety, and Suicidal Ideation in Patients with Atopic Eczema in a Prospective Study in Leipzig, Germany. *Int Arch Allergy Immunol* 2022;183:409–414.
21. Adesanya EI, Matthewman J, Schonmann Y, Hayes JF, Henderson A, Mathur R et al. Factors associated with depression, anxiety and severe mental illness among adults with atopic eczema or psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2023; 188:460–470.
22. Adesanya EI, Henderson AD, Matthewman J, Bhate K, Hayes JF, Mulick A et al. Severe Mental Illness Among Adults with Atopic Eczema or Psoriasis: Population-Based Matched Cohort Studies within UK Primary Care. *Clinical Epidemiology* 2023a;15 363–374.
23. Wan J, Wang S, Shin DB, Syed MN, Abuabara K, Lemeshow AR. Neuropsychiatric disorders in adults with atopic dermatitis: A population-based cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;00:1–6.
24. Xie QW, Dai X, Tang X, Chan CHY, Chan CLW. Risk of Mental Disorders in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Psychol*. 2019; 10:1773.
25. Cheng BT, Silverberg JI. Depression and psychological distress in US adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Aug;123(2):179–85.
26. Chatrath S, Lei D, Yousaf M, Chavda R, Gabriel S, Silverberg JI. Longitudinal course and predictors of depressive symptoms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Sep;87(3):582–91.

Controle da depressão e ansiedade em decorrência da dermatite atópica em pacientes tratados com abrocitinibe

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos sobre o controle da depressão e ansiedade em pessoas com DA tratadas com abrocitinibe, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato PICOS (população, intervenção, controle, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 60. Qual é o percentual de redução de sintomas clínicos ou na pontuação de escalas validadas ou não de depressão e ansiedade em pacientes adolescentes ou adultos com DA tratados com abrocitinibe?

Quadro 60. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (paciente, intervenção, controle, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para a redução dos sintomas clínicos da depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

P – População	Pacientes adolescentes ou adultos com dermatite atópica com depressão e ansiedade
I – Intervenção	Abrocitinibe
C – Controle	Placebo ou qualquer tratamento ativo
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> • Redução percentual de sintomas clínicos ou em pontuações de escalas validadas ou não de saúde mental
Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos secundários</u> Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos e estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) <u>Estudos primários</u> Ensaios clínicos Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) Resumos de congresso

Fontes de informação, estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta PICOS estruturada acima, foi realizada uma busca em 10 de outubro de 2023 nas bases eletrônicas MEDLINE (via PubMed) e EMBASE (via Elsevier). As estratégias de busca detalhadas efetuadas nas plataformas eletrônicas podem ser consultadas no Quadro 61. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. As revisões sistemáticas foram priorizadas na busca e na triagem, mas, nos casos em que os estudos

secundários não respondiam à pergunta de pesquisa, os estudos primários foram priorizados também. Além disso, para responder à pergunta de pesquisa integralmente, foram permitidos estudos primários e secundários e os resumos de congresso também foram permitidos; porém, se recuperados na busca, os resumos de congresso foram também usados para localização dos estudos completos, sendo uma prioridade. Finalmente, foram priorizados estudos com a população de adolescentes, principalmente entre 12 e 17 anos; porém, caso não fossem localizados na literatura, os estudos com adultos foram usados para compor a evidência ou estudos com adolescentes e crianças em outras faixas etárias.

Quadro 61. Estratégias de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICOS da redução dos sintomas clínicos da depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe

Plataforma de busca	Estratégia de busca 10 de outubro de 2023	Resultados
Medline (Via Pubmed)	((("Dermatitis, Atopic"[Mesh]) OR (Dermatitis, Atopic OR Atopic Dermatitis OR Atopic Dermatitis OR Dermatitis, Atopic OR Neurodermatitis, Atopic OR Atopic Neurodermatitis OR Atopic Neurodermatitis OR Neurodermatitis, Atopic OR Neurodermatitis, Disseminated OR Disseminated Neurodermatitis OR Disseminated Neurodermatitis OR Neurodermatitis, Disseminated OR Eczema, Atopic OR Atopic Eczema OR Eczema, Infantile OR Infantile Eczema)) OR (((((((("Neurotic Disorders"[Mesh]) OR (Neurotic Disorders OR Disorder, Neurotic OR Disorders, Neurotic OR Neurotic Disorder OR Psychoneuroses OR Neuroses)) OR (("Anxiety Disorders"[Mesh]) OR (Anxiety Disorders OR Anxiety Disorder OR Disorder, Anxiety OR Disorders, Anxiety OR Neuroses, Anxiety OR Anxiety Neuroses OR Anxiety States, Neurotic OR Anxiety State, Neurotic OR Neurotic Anxiety State OR Neurotic Anxiety States OR State, Neurotic Anxiety OR States, Neurotic Anxiety))) OR (("Anxiety"[Mesh]) OR (Anxiety OR Angst OR Social Anxiety OR Anxieties, Social OR Anxiety, Social OR Social Anxieties OR Hypervigilance OR Nervousness OR Anxiousness))) OR (("Mental Health"[Mesh]) OR (Mental Health OR Health, Mental OR Mental Hygiene OR Hygiene, Mental))) OR (("Somatoform Disorders"[Mesh]) OR (Somatoform Disorders OR Disorder, Somatoform OR Somatoform Disorder OR Medically Unexplained Syndromes OR Medically Unexplained Syndrome OR Syndrome, Medically Unexplained OR Unexplained Syndrome, Medically OR Somatization Disorder OR Somatization Disorders OR Briquet Syndrome OR Syndrome, Briquet OR Pain Disorder))) OR (("Depression"[Mesh]) OR (Depression OR Depressive Symptoms OR Depressive Symptom OR Symptom, Depressive OR Emotional Depression OR Depression, Emotional))) OR (("Depressive Disorder"[Mesh]) OR (Depressive Disorder OR Depressive Disorders OR Disorder, Depressive OR Disorders, Depressive OR Neurosis, Depressive OR Depressive Neuroses OR Depressive Neurosis OR Neuroses, Depressive OR Depression, Endogenous OR Depressions, Endogenous OR Endogenous Depression OR Endogenous Depressions OR Depressive Syndrome OR Depressive Syndromes OR Syndrome, Depressive OR Syndromes, Depressive OR Depression, Neurotic OR Depressions, Neurotic OR Neurotic Depression OR Neurotic Depressions OR Melancholia OR Melancholias OR Unipolar Depression OR Depression, Unipolar OR Depressions, Unipolar OR Unipolar Depressions))) OR (("Bipolar Disorder"[Mesh]) OR (Bipolar Disorder OR Bipolar Disorders OR Disorder, Bipolar OR Psychosis, Manic-Depressive OR Psychosis, Manic Depressive OR Psychoses, Manic-Depressive OR Psychoses, Manic Depressive OR Manic-Depressive Psychosis OR Manic Depressive Psychosis OR Bipolar Mood Disorder OR Bipolar Mood Disorders OR Disorder, Bipolar Mood OR Mood Disorder, Bipolar OR Affective Psychosis, Bipolar OR Bipolar Affective Psychosis OR Psychoses, Bipolar Affective OR Psychosis, Bipolar Affective	149

OR Bipolar Disorder Type 1 OR Type 1 Bipolar Disorder OR Manic Depression OR Depression, Manic OR Depressions, Manic OR Depression, Bipolar OR Bipolar Depression OR Bipolar Disorder Type 2 OR Type 2 Bipolar Disorder OR Manic Disorder OR Disorder, Manic OR Manic Disorders))) OR (("Mental Disorders"[Mesh]) OR (Mental Disorders OR Mental Disorder OR Psychiatric Illness OR Psychiatric Illnesses OR Psychiatric Diseases OR Psychiatric Disease OR Mental Illness OR Illness, Mental OR Mental Illnesses OR Psychiatric Disorders OR Psychiatric Disorder OR Behavior Disorders OR Diagnosis, Psychiatric OR Psychiatric Diagnosis OR Mental Disorders, Severe OR Mental Disorder, Severe OR Severe Mental Disorder OR Severe Mental Disorders))) OR (psychiatric OR psychological comorbidities OR psychological disorders OR psychological illnesses)))) AND (("abrocitinib" [Supplementary Concept]) OR (Abrocitinib OR Cibirin OR N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-1-propanesulfonamide OR N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-propane-1-sulfonamide OR 1-Propanesulfonamide, N-(cis-3-(methyl-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-ylamino)cyclobutyl)- OR PF-04965842))

#1 ('atopic dermatitis'/exp OR 'atopic constitutional neurodermatitis' OR 'atopic dermatitis' OR 'atopic eczema' OR 'atopic neurodermatitis' OR 'coca sulzberger disease' OR 'coca sulzberger syndrome' OR 'dermatitis, atopic' OR 'eczema atopica' OR 'eczema endogenous' OR 'endogenous eczema' OR 'neurodermatitis constitutionalis' OR 'neurodermatitis disseminata' OR 'neurodermatitis, atopic constitutional' OR 'neurosis'/exp OR 'neurosis' OR 'neurosis, respiratory' OR 'neurotic disorders' OR 'neurotic disturbance' OR 'neurotic onset' OR 'neurotic reaction' OR 'neurotic reaction syndrome' OR 'neurotic syndrome' OR 'neurotic tendency' OR 'neuroticism' OR 'parapathia' OR 'psychoneurosis' OR 'psychoneurotic disease' OR 'psychoneurotic disorder' OR 'psychoneurotic disturbance' OR 'psychoneurotic reaction' OR 'respiratory neurosis' OR 'somatogenic neurosis' OR 'anxiety disorder'/exp OR 'anxiety disorder' OR 'anxiety disorders' OR 'anxiety'/exp OR 'anxiety' OR 'mental health'/exp OR 'condition, mental' OR 'health, mental' OR 'mental care' OR 'mental condition' OR 'mental factor' OR 'mental health' OR 'mental help' OR 'mental service' OR 'mental state' OR 'mental status' OR 'mental status schedule' OR 'psychic health' OR 'somatoform disorder'/exp OR 'somatic symptom disorder' OR 'somatoform disorder' OR 'somatoform disorders' OR 'depression'/exp OR 'central depression' OR 'clinical depression' OR 'depression' OR 'depressive disease' OR 'depressive disorder' OR 'depressive episode' OR 'depressive illness' OR 'depressive personality disorder' OR 'depressive state' OR 'depressive symptom' OR 'depressive syndrome' OR 'mental depression' OR 'parental depression' OR 'bipolar disorder'/exp OR 'bipolar affective disorder' OR 'bipolar and related disorders' OR 'bipolar disorder' OR 'bipolar illness' OR 'bipolar psychosis' OR 'depression, manic' OR 'manic depression' OR 'manic depression psychosis' OR 'manic depressive' OR 'manic depressive disease' OR 'manic depressive disorder' OR 'manic depressive illness' OR 'manic depressive psychosis' OR 'manic depressive reaction' OR 'manic depressive syndrome' OR 'manic depressive psychosis' OR 'manic depressive syndrome' OR 'psychosis, manic depressive' OR 'mental disease'/exp OR 'abnormal mental state' OR 'disease, mental' OR 'diseased mental state' OR 'disorder, mental' OR 'disordered mental state' OR 'disturbed mental state' OR 'illness, mental' OR 'insanity' OR 'mental abnormality' OR 'mental change' OR 'mental confusion' OR 'mental defect' OR 'mental disease' OR 'mental disorder' OR 'mental disorders' OR 'mental disorders diagnosed in childhood' OR 'mental disturbance' OR 'mental illness' OR 'mental insufficiency' OR 'mental symptom' OR 'mentally ill' OR 'neurodevelopmental disorder' OR 'neurodevelopmental disorders' OR 'neuropsychiatric disease' OR 'neuropsychiatric diseases' OR 'neuropsychiatric disorder' OR 'neuropsychiatric disorders' OR 'psychiatric disease' OR 'psychiatric disorder' OR 'psychiatric illness' OR 'psychiatric symptom' OR 'psychic disease' OR 'psychic disorder' OR 'psychic disturbance' OR 'psychologic disorder' OR 'psychologic disturbance' OR 'psychological disorder' OR 'psychological disturbance' OR 'psychopathology' OR 'psychiatric comorbidity'/exp OR 'psychological comorbidities')

Embase
(Via
Elsevier)

214

#2 ('abrocitinib'/exp OR 'abrocitinib' OR 'cibinqo' OR 'n [3 (methyl 7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl amino) cyclobutyl] 1 propanesulfonamide' OR 'n [3 (methyl 7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl amino) cyclobutyl] propane 1 sulfonamide' OR 'n [3 (methyl 7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl amino) cyclobutyl] 1 propanesulfonamide' OR 'n [3 (methyl 7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl amino) cyclobutyl] propane 1 sulfonamide' OR 'pf 04965842' OR 'pf 4965842' OR 'pf04965842' OR 'pf4965842') #3 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #4 #1 AND #2 AND #3	
Total	363

Resultados

Foram recuperados 363 registros nas duas bases de dados consultadas. Após a remoção de 22 duplicatas, 341 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 331 registros foram excluídos. Dos 10 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa), 9 foram excluídos e uma publicação incluída na revisão rápida (Figura 37 e Quadro 62). Trata-se de uma análise *post hoc* publicada por Silverberg *et al.*, (2021) (111) a partir dos dados dos ECR JADE MONO-1 e MONO-2 (incluído no PTC de adultos) (93,94) e um ensaio clínico de fase 2 que avaliou a eficácia e segurança do abrocitinibe no tratamento da DA moderada a grave (112). Como não foram localizados estudos em adolescentes e que atenderam aos critérios de inclusão definidos previamente, foram utilizados estudos com a população de adultos. Os estudos excluídos e as justificativas estão mostrados no Quadro 63.

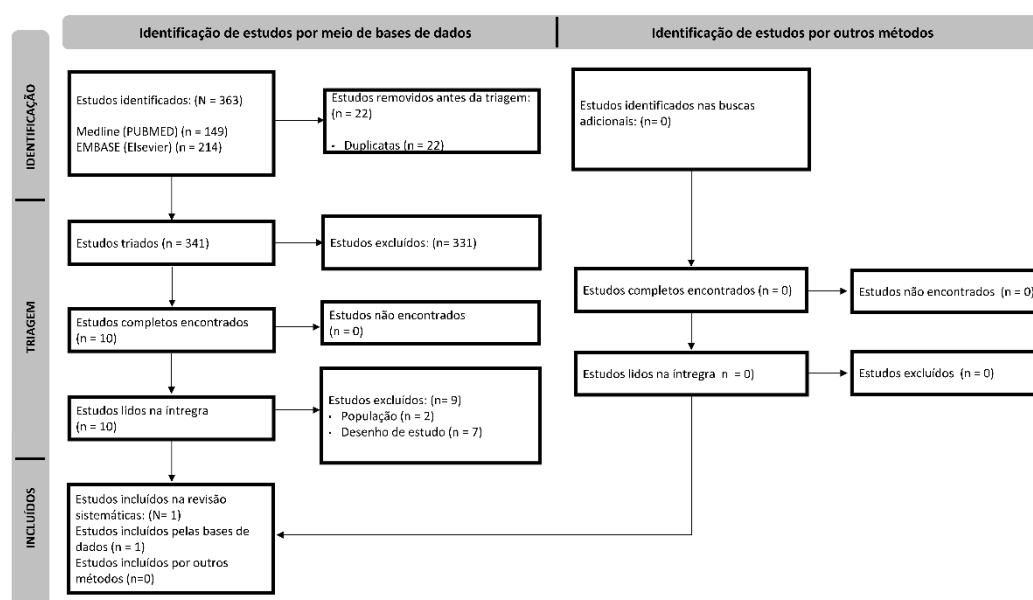


Figura 37. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a redução dos sinais clínicos da depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

Quadro 62. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a redução dos sinais clínicos de depressão e ansiedade em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

Autores, ano	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Desfecho	Resultados
Silverberg <i>et al.</i> , (2021) (111)	<i>Post hoc analysis</i> de três ECR (93,94,148)	1.047	Pacientes adultos com DA moderada a grave	Redução do nível de ansiedade e depressão em pacientes com escore ≥ 8 no baseline na escala validada (<i>Hospital Anxiety and Depression</i>)	<u>Ansiedade</u> ▪ Abrocitinibe 100mg: 48,0% (IC95%: 38,2-57,8) ▪ Abrocitinibe 200mg: 54,1% (IC95%: 44,2-63,9) ▪ Placebo: 25,4% (IC95%: 15,0-35,8) <u>Depressão</u> ▪ Abrocitinibe 100mg: 46,7% (IC95%: 34,0-59,3) ▪ Abrocitinibe 200mg: 60,4% (IC95%: 47,2-73,5) ▪ Placebo: 27,3% (IC95%: 12,1-42,5)

Quadro 63. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a redução dos sinais clínicos da depressão e ansiedade pelo uso do abrocitinibe em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

Autor	Título	Motivo da exclusão
Bewley <i>et al.</i> , (2021) (1)	Impact of abrocitinib on itch, sleep, skin pain and psychological stress in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: pooled analysis from JADE monotherapy trials	Desenho do estudo errado
Fadlalmola <i>et al.</i> , (2021) (2)	Effectiveness and Safety of Abrocitinib in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials	Desenho do estudo errado
Li <i>et al.</i> , (2021) (3)	Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis	Desenho do estudo errado
Berthe <i>et al.</i> , (2022) (4)	Oral Janus kinase inhibitors and venous thromboembolic events in atopic dermatitis: protocols for a case–time control study and a nested case-control study based on the French national health insurance (SNDS) cohort	Desenho do estudo errado
Cork <i>et al.</i> , (2022) (5)	Impact of oral abrocitinib on signs, symptoms and quality of life among adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: an analysis of patient-reported outcomes	Desenho do estudo errado
Chu <i>et al.</i> , (2023) (6)	Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): systematic review and network meta-analysis of 3 randomized trials	População errada
Olydam <i>et al.</i> , (2023) (7)	Real-world effectiveness of abrocitinib treatment in patients with difficult-to-treat atopic dermatitis	Desenho do estudo errado
Silverberg <i>et al.</i> , (2023) (8)	Examining the relationships among abrocitinib treatment, itch, skin pain and dermatology-specific quality of life in patients with atopic dermatitis: a mediation modelling analysis	Desenho do estudo errado
Tong <i>et al.</i> , (2023) (9)	An observational study of abrocitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis after switching from dupilumab	População errada

Referência dos estudos excluídos

1. Bewley A, Thyssen JP, Chiu WS, Rojo R, Biswas P, Feeney C et al. Impact of abrocitinib on itch, sleep, skin pain and psychological stress in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: pooled analysis from JADE monotherapy trials. *British Journal of Dermatology*. 2021;185(3):e72-e73.
2. Fadlalmola HA, Albadrani MS, Elhusein AM, Mohamedsalih WE, Swamy VDS, Mamanao DM. Effectiveness and Safety of Abrocitinib in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Dermatol Res Pract*. 2021.
3. Li C, Sun X, Zhao K, Meng F, Li L, Um Z et al. Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology* 2022;238:725–735.
4. Berthe P, Scailteux L-M, Lescoat A, Staumont D, Coiffier G, Gueret P et al. Oral Janus kinase inhibitors and venous thromboembolic events in atopic dermatitis: protocols for a case–time control study and a nested case-control study based on the French national health insurance (SNDS) cohort
5. Cork MJ, McMichael A, Teng J, Valdez H, Rojo R, Ghan G et al. Impact of oral abrocitinib on signs, symptoms and quality of life among adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: an analysis of patient-reported outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(3):422-433.

6. Chu AWL, Wong MM, Rayner DG, Guyatt GH, Martinez PD, Ceccacci R et al. Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): systematic review and network meta-analysis of 3 randomized trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023. Pre print study.
7. Olydam JI, Schlösser AR, Custurone P, Nijsten TEC Hijnen D. Real-world effectiveness of abrocitinib treatment in patients with difficult-to-treat atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023.00:1-6.
8. Silverberg J, Ständer S, Thyssen JP, Kim BS, Castro C, Bewley A et al. Examining the relationships among abrocitinib treatment, itch, skin pain and dermatology-specific quality of life in patients with atopic dermatitis: a mediation modelling analysis. *British Journal of Dermatology*. 2023;188(Supplement 2).
9. Tong Z, Zhang Y, Zhou K, Zou Y, Wu Z, Chen J et al. An observational study of abrocitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis after switching from dupilumab. *J Am Acad Dermatol*. 2023; 89(4):826-28.

Conjuntivite alérgica em pacientes com dermatite atópica

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos epidemiológicos de DA, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 64. Qual a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes adolescentes ou adultos com DA?

Quadro 64. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes com dermatite atópica.

P – População	Pacientes adolescentes ou adultos com conjuntivite alérgica e dermatite atópica
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> • Incidência da conjuntivite alérgica • Prevalência da conjuntivite alérgica
Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos secundários</u> Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) <u>Estudos primários</u> Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) Resumos de congresso

Fontes de informação, estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 10 de outubro de 2023 no MEDLINE (via PubMed) e no EMBASE (via Elsevier). As estratégias de busca detalhadas efetuadas nas plataformas eletrônicas podem ser consultadas no Quadro 65. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. As revisões sistemáticas foram priorizadas na busca e na triagem, mas, nos casos em que os estudos secundários não respondiam à pergunta de pesquisa, os estudos primários foram priorizados também. Além disso, para responder à pergunta de pesquisa integralmente, foram permitidos estudos primários e secundários e os resumos de congresso também foram permitidos; porém, se recuperados na busca, os resumos de congresso foram também usados para localização dos estudos completos, sendo uma prioridade. Finalmente, foram priorizados estudos com a população de adolescentes, principalmente entre 12 e 17 anos; porém, caso não fossem

localizados na literatura, os estudos com adultos foram usados para compor a evidência ou estudos com adolescentes e crianças em outras faixas etárias.

Quadro 65. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS sobre a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes com dermatite atópica.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 10 de outubro de 2023	Resultados
Medline (via Pubmed)	(((((("Dermatitis, Atopic"[Mesh])) OR ((Dermatitis, Atopic[Title/Abstract] OR Atopic Dermatitides[Title/Abstract] OR Atopic Dermatitis[Title/Abstract] OR Dermatitides, Atopic[Title/Abstract] OR Neurodermatitis, Atopic[Title/Abstract] OR Atopic Neurodermatitides[Title/Abstract] OR Atopic Neurodermatitis[Title/Abstract] OR Neurodermatitides, Atopic[Title/Abstract] OR Neurodermatitis, Disseminated[Title/Abstract] OR Disseminated Neurodermatitides[Title/Abstract] OR Disseminated Neurodermatitis[Title/Abstract] OR Neurodermatitides, Disseminated[Title/Abstract] OR Eczema, Atopic[Title/Abstract] OR Atopic Eczema[Title/Abstract] OR Eczema, Infantil[Title/Abstract] OR Infantil Eczema[Title/Abstract]))) AND (((("Eye Diseases"[Mesh]) OR (Eye Diseases[Title/Abstract] OR Eye Disease[Title/Abstract] OR Eye Disorders[Title/Abstract] OR Eye Disorder[Title/Abstract])) OR (((("Conjunctivitis, Allergic"[Mesh]) OR (Conjunctivitis, Allergic[Title/Abstract] OR Conjunctivitis, Atopic[Title/Abstract] OR Atopic Conjunctivites[Title/Abstract] OR Atopic Conjunctivitis[Title/Abstract] OR Conjunctivites, Atopic[Title/Abstract] OR Allergic Conjunctivitis[Title/Abstract] OR Allergic Conjunctivites[Title/Abstract] OR Conjunctivites, Allergic[Title/Abstract] OR Conjunctivitis, Vernal[Title/Abstract] OR Conjunctivites, Vernal[Title/Abstract] OR Vernal Conjunctivites[Title/Abstract] OR Vernal Conjunctivitis[Title/Abstract] OR Keratoconjunctivitis, Vernal[Title/Abstract] OR Keratoconjunctivites, Vernal[Title/Abstract] OR Vernal Keratoconjunctivites[Title/Abstract] OR Vernal Keratoconjunctivitis[Title/Abstract] OR Conjunctivitis, Giant Papillary[Title/Abstract] OR Conjunctivites, Giant Papillary[Title/Abstract] OR Giant Papillary Conjunctivites[Title/Abstract] OR Giant Papillary Conjunctivitis[Title/Abstract] OR Papillary Conjunctivites, Giant[Title/Abstract] OR Papillary Conjunctivitis, Giant[Title/Abstract])) OR ((("Conjunctivitis"[Mesh]) OR (Conjunctivitis[Title/Abstract] OR Conjunctivites[Title/Abstract] OR Pink Eye[Title/Abstract] OR Pink Eyes[Title/Abstract]))) AND (((("Prevalence"[Mesh]) OR ((Prevalence[Title/Abstract] OR Prevalences[Title/Abstract] OR Period Prevalence[Title/Abstract] OR Period Prevalences[Title/Abstract] OR Prevalence, Period[Title/Abstract] OR Point Prevalence[Title/Abstract] OR Point Prevalences[Title/Abstract] OR Prevalence, Point[Title/Abstract]))) OR ((("Cross-Sectional Studies"[Mesh]) OR ((Cross-Sectional Studies[Title/Abstract] OR Cross Sectional Studies[Title/Abstract] OR Cross-Sectional Study[Title/Abstract] OR Studies, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Study, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Cross Sectional Analysis[Title/Abstract] OR Analyses, Cross Sectional[Title/Abstract] OR Cross Sectional Analyses[Title/Abstract] OR Disease Frequency Surveys[Title/Abstract] OR Cross-Sectional Survey[Title/Abstract] OR Cross Sectional Survey[Title/Abstract] OR Cross-Sectional Surveys[Title/Abstract] OR Survey, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Surveys, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Surveys, Disease Frequency[Title/Abstract] OR Disease Frequency Survey[Title/Abstract] OR Survey, Disease Frequency[Title/Abstract] OR Analysis, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Analyses, Cross-Sectional[Title/Abstract] OR Analysis, Cross Sectional[Title/Abstract] OR Cross-Sectional Analyses[Title/Abstract] OR Cross-Sectional Analysis[Title/Abstract] OR Prevalence Studies[Title/Abstract] OR	628

	Prevalence Study[Title/Abstract] OR Studies, Prevalence[Title/Abstract] OR Study, Prevalence[Title/Abstract])))) OR (((('Incidence'[Mesh])) OR (Incidence[Title/Abstract] OR Incidences[Title/Abstract] OR Secondary Attack Rate[Title/Abstract] OR Attack Rate, Secondary[Title/Abstract] OR Rate, Secondary Attack[Title/Abstract] OR Secondary Attack Rates[Title/Abstract] OR Incidence Proportion[Title/Abstract] OR Incidence Proportions[Title/Abstract] OR Proportion, Incidence[Title/Abstract] OR Attack Rate[Title/Abstract] OR Attack Rates[Title/Abstract] OR Rate, Attack[Title/Abstract] OR Cumulative Incidence[Title/Abstract] OR Cumulative Incidences[Title/Abstract] OR Incidence, Cumulative[Title/Abstract] OR Incidence Rate[Title/Abstract] OR Incidence Rates[Title/Abstract] OR Rate, Incidence[Title/Abstract] OR Person-time Rate[Title/Abstract] OR Person time Rate[Title/Abstract] OR Person-time Rates[Title/Abstract] OR Rate, Person-time[Title/Abstract])) OR (('Cohort Studies'[Mesh]) OR (Cohort Studies[Title/Abstract] OR Cohort Study[Title/Abstract] OR Studies, Cohort[Title/Abstract] OR Study, Cohort[Title/Abstract] OR Concurrent Studies[Title/Abstract] OR Studies, Concurrent[Title/Abstract] OR Concurrent Study[Title/Abstract] OR Study, Concurrent[Title/Abstract] OR Closed Cohort Studies[Title/Abstract] OR Cohort Studies, Closed[Title/Abstract] OR Closed Cohort Study[Title/Abstract] OR Cohort Study, Closed[Title/Abstract] OR Study, Closed Cohort[Title/Abstract] OR Studies, Closed Cohort[Title/Abstract] OR Birth Cohort Studies[Title/Abstract] OR Birth Cohort Study[Title/Abstract] OR Cohort Studies, Birth[Title/Abstract] OR Cohort Study, Birth[Title/Abstract] OR Studies, Birth Cohort[Title/Abstract] OR Study, Birth Cohort[Title/Abstract] OR Analysis, Cohort[Title/Abstract] OR Analyses, Cohort[Title/Abstract] OR Cohort Analyses[Title/Abstract] OR Cohort Analysis[Title/Abstract] OR Historical Cohort Studies[Title/Abstract] OR Cohort Studies, Historical[Title/Abstract] OR Cohort Study, Historical[Title/Abstract] OR Historical Cohort Study[Title/Abstract] OR Study, Historical Cohort[Title/Abstract] OR Studies, Historical Cohort[Title/Abstract] OR Incidence Studies[Title/Abstract] OR Incidence Study[Title/Abstract] OR Studies, Incidence[Title/Abstract] OR Study, Incidence[Title/Abstract])))))))
Embase (Via Elsevier)	#1 (('atopic dermatitis'/mj OR 'atopic constitutional neurodermatitis':ti,ab OR 'atopic dermatitis':ti,ab OR 'atopic eczema':ti,ab OR 'atopic neurodermatitis':ti,ab OR 'coca sulzberger disease':ti,ab OR 'coca sulzberger syndrome':ti,ab OR 'dermatitis, atopic':ti,ab OR 'eczema atopica':ti,ab OR 'eczema endogenous':ti,ab OR 'endogenous eczema':ti,ab OR 'neurodermatitis constitutionalis':ti,ab OR 'neurodermatitis disseminata':ti,ab OR 'neurodermatitis, atopic constitutional':ti,ab) #2 ('eye disease'/mj OR 'disease, eye':ti,ab OR 'eye disease':ti,ab OR 'eye diseases':ti,ab OR 'eye diseases, hereditary':ti,ab OR 'eye disorder':ti,ab OR 'eye manifestations':ti,ab OR 'hereditary eye disease':ti,ab OR 'hereditary eye diseases':ti,ab OR 'neovascularisation, eye':ti,ab OR 'neovascularization, eye':ti,ab OR 'ocular abnormalities':ti,ab OR 'ocular abnormality':ti,ab OR 'ocular disease':ti,ab OR 'ocular disorder':ti,ab OR 'ocular disturbance':ti,ab OR 'oculopathy':ti,ab OR 'ophthalmic abnormality':ti,ab OR 'ophthalmic disease':ti,ab OR 'ophthalmic disorder':ti,ab OR 'ophthalmic disturbance':ti,ab OR 'ophthalmopathology':ti,ab OR 'ophthalmopathy':ti,ab) OR 'allergic conjunctivitis'/exp OR 'allergic conjunctivitis':ti,ab OR 'conjunctivitis, allergic':ti,ab OR 'conjunctivitis'/mj OR 'conjunctiva inflammation':ti,ab OR 'conjunctival inflammation':ti,ab OR 'conjunctivitis':ti,ab OR 'conjunctivitis, superficial':ti,ab OR 'occlusion conjunctivitis':ti,ab OR 'pink eye':ti,ab OR 'pinkeye':ti,ab OR 'subconjunctivitis':ti,ab OR 'superficial conjunctivitis':ti,ab) #3 ('prevalence'/mj OR 'prevalence':ti OR 'prevalence study':ti OR 'cross-sectional study'/mj OR 'cross-sectional design':ti OR 'cross-sectional research':ti OR 'cross-sectional studies':ti OR 'cross-sectional study':ti OR 'incidence'/mj OR 'incidence':ti OR 'incidence rate':ti OR 'rate, incidence':ti OR 'cohort analysis'/mj OR 'analysis,

cohort':ti OR 'cohort analysis':ti OR 'cohort fertility':ti OR 'cohort life cycle':ti OR 'cohort studies':ti OR 'cohort study':ti OR 'fertility, cohort':ti) #4 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	
Total	931

Resultados

Foram recuperados 931 registros nas duas bases de dados consultadas. Após a remoção de 14 duplicatas, 917 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 911 registros foram excluídos. Dos 6 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa), 5 registros foram excluídos e um estudo foi incluído, sendo uma revisão sistemática com meta-análise publicada por Ravn *et al.*, (2021) (96) que avaliou a prevalência de conjuntivite alérgica em pacientes adultos e adolescentes, sendo incluídos nesta revisão, os resultados específicos para a população de adolescentes (Figura 38, Quadro 66). Os estudos excluídos e as justificativas estão mostrados no Quadro 67.

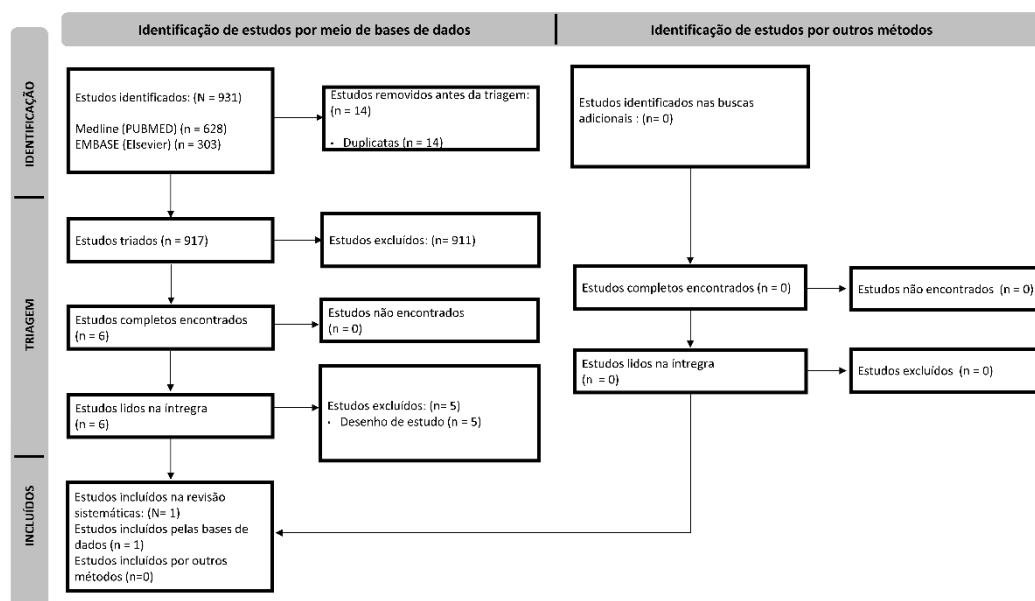


Figura 38. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes com dermatite atópica.

Quadro 66. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes com dermatite atópica.

Autores	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Desfecho	Resultados (IC95%)
Ravn <i>et al.</i> , (2021) (96)	Revisão sistemática com meta-análise	812.814	Pacientes crianças e adultos com DA e conjuntivite	▪ Prevalência da conjuntivite em pacientes <18 anos com DA	▪ 29,4% (24,1-35,1)

Legenda: DA: dermatite atópica.

Quadro 67. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes com dermatite atópica.

Autor	Título	Motivo de exclusão
Alraddadi <i>et al.</i> , (2023)	Incidence of conjunctivitis adverse event in patients treated with biologics for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis.	Desenho do estudo errado
Govind <i>et al.</i> , (2019)	Atopic dermatitis is associated with increased prevalence of multiple ocular comorbidities.	Desenho do estudo errado
Falade <i>et al.</i> , (2009)	Trends in the prevalence and severity of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema.	Desenho do estudo errado
Carmi <i>et al.</i> , (2006)	Ocular complications of atopic dermatitis in children.	Desenho do estudo errado
Amemiya <i>et al.</i> , (1980)	Ocular findings in atopic dermatitis with special reference to the clinical features of atopic cataract.	Desenho do estudo errado

Referência dos estudos excluídos

1. Alraddadi R, Alsamadani AH, Kalantan MA, Aljefri YE, Maaddawi HA, Kadasa AN, et al. Incidence of conjunctivitis adverse event in patients treated with biologics for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *JAAD Int.* 2023;13:46–7.
2. Govind K, Whang K, Khanna R, Scott AW, Kwatra SG. Atopic dermatitis is associated with increased prevalence of multiple ocular comorbidities. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):298–9.
3. Falade AG, Ige OM, Yusuf BO, Onadeko MO, Onadeko BO. Trends in the prevalence and severity of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *J Natl Med Assoc.* 2009;101(5):414–20.
4. Carmi E, Defossez-Tribout C, Ganry O, Cene S, Tramier B, Milazzo S, et al. Ocular complications of atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(6):515–7.
5. Amemiya, T.; Matsuda, H.; Uehara, M, et al. Ocular findings in atopic dermatitis with special reference to the clinical features of atopic cataract. *Ophthalmologica.* 1980;180(3):129–32.

Controle da conjuntivite alérgica em decorrência da dermatite atópica em pacientes tratados com abrocitinibe

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos sobre o controle da conjuntivite alérgica em pessoas com DA tratados com abrocitinibe, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato PICOS (população, intervenção, controle, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 68. Qual a redução percentual dos sintomas clínicos da conjuntivite alérgica em pacientes adolescentes ou adultos com DA tratados com abrocitinibe?

Quadro 68. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (paciente, intervenção, controle, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para a redução dos sintomas clínicos da conjuntivite alérgica em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

P – População	Pacientes adolescentes ou adulto com dermatite atópica e conjuntivite alérgica
I – Intervenção	Abrocitinibe
C – Controle	Placebo ou qualquer tratamento ativo
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> • Redução percentual dos sintomas clínicos
Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos primários</u> Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos, estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) <u>Estudos secundários</u> Ensaios clínicos Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) Resumos de congresso

Fontes de informação, estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta PICOS estruturada acima, foi realizada uma busca em 09 de outubro de 2023 no MEDLINE (via PubMed) e no Embase (Elsevier). As estratégias de busca detalhadas efetuadas nas plataformas eletrônicas podem ser consultadas no Quadro 69. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. As revisões sistemáticas foram priorizadas na busca e na triagem, mas, nos casos em que os estudos secundários não respondiam à pergunta de pesquisa, os estudos primários foram priorizados também. Além disso, para responder à pergunta de pesquisa integralmente, foram permitidos estudos primários e secundários e os resumo de congresso também foram permitidos; porém,

se recuperados na busca, os resumos de congresso foram também usados para localização dos estudos completos, sendo uma prioridade. Finalmente, foram priorizados estudos com a população de adolescentes, principalmente entre 12 e 17 anos; porém, caso não fossem localizados na literatura, os estudos com adultos foram usados para compor a evidência ou estudos com adolescentes e crianças em outras faixas etárias.

Quadro 69. Estratégia de busca na base de dados consultada para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICOS da redução dos sintomas clínicos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 09 de outubro de 2023	Resultados
Medline (Via Pubmed)	((((("Dermatitis, Atopic"[Mesh]) OR (Dermatitis, Atopic OR Atopic Dermatitis OR Atopic Dermatitis OR Dermatitis, Atopic OR Neurodermatitis, Atopic OR Atopic Neurodermatitis OR Atopic Neurodermatitis OR Neurodermatitis, Atopic OR Neurodermatitis, Disseminated OR Disseminated Neurodermatitis OR Disseminated Neurodermatitis OR Neurodermatitis, Disseminated OR Eczema, Atopic OR Atopic Eczema OR Eczema, Infantile OR Infantile Eczema))) OR (("Eye Diseases"[Mesh]) OR (Eye Diseases OR Eye Disease OR Eye Disorders OR Eye Disorder))) OR (("Conjunctivitis, Allergic"[Mesh]) OR (Conjunctivitis, Allergic OR Conjunctivitis, Atopic OR Atopic Conjunctivitis OR Atopic Conjunctivitis OR Conjunctivitis, Atopic OR Allergic Conjunctivitis OR Allergic Conjunctivitis OR Conjunctivitis, Allergic OR Conjunctivitis, Vernal OR Conjunctivitis, Vernal OR Vernal Conjunctivitis OR Vernal Conjunctivitis OR Keratoconjunctivitis, Vernal OR Keratoconjunctivitis, Vernal OR Vernal Keratoconjunctivitis OR Vernal Keratoconjunctivitis OR Conjunctivitis, Giant Papillary OR Conjunctivitis, Giant Papillary OR Giant Papillary Conjunctivitis OR Giant Papillary Conjunctivitis OR Papillary Conjunctivitis, Giant OR Papillary Conjunctivitis, Giant))) OR (("Conjunctivitis"[Mesh]) OR (Conjunctivitis OR Conjunctivitis OR Pink Eye OR Pink Eyes))) AND (("abrocitinib" [Supplementary Concept]) OR (abrocitinib OR cibinqo OR N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-1-propanesulfonamide OR N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-propane-1-sulfonamide OR 1-Propanesulfonamide, N-(cis-3-(methyl-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-ylamino)cyclobutyl)- OR PF-04965842))	149
Embase (Via Elsevier)	#1 'atopic dermatitis'/exp OR 'atopic constitutional neurodermatitis' OR 'atopic dermatitis' OR 'atopic eczema' OR 'atopic neurodermatitis' OR 'coca sulzberger disease' OR 'coca sulzberger syndrome' OR 'dermatitis, atopic' OR 'eczema atopica' OR 'eczema endogenous' OR 'endogenous eczema' OR 'neurodermatitis constitutionalis' OR 'neurodermatitis disseminata' OR 'neurodermatitis, atopic constitutional' OR 'eye disease'/exp OR 'disease, eye' OR 'eye disease' OR 'eye diseases' OR 'eye diseases, hereditary' OR 'eye disorder' OR 'eye manifestations' OR 'hereditary eye disease' OR 'hereditary eye diseases' OR 'neovascularisation, eye' OR 'neovascularization, eye' OR 'ocular abnormalities' OR 'ocular abnormality' OR 'ocular disease' OR 'ocular disorder' OR 'ocular disturbance' OR 'oculopathy' OR 'ophthalmic	214

abnormality' OR 'ophthalmic disease' OR 'ophthalmic disorder' OR 'ophthalmic disturbance' OR 'ophthalmopathology' OR 'ophthalmopathy' OR 'allergic conjunctivitis'/exp OR 'allergic conjunctivitis' OR 'conjunctivitis, allergic' OR 'conjunctivitis'/exp OR 'conjunctiva inflammation' OR 'conjunctival inflammation' OR 'conjunctivitis' OR 'conjunctivitis, superficial' OR 'occlusion conjunctivitis' OR 'pink eye' OR 'pinkeye' OR 'subconjunctivitis' OR 'superficial conjunctivitis') #2 ('abrocitinib'/exp OR 'abrocitinib' OR 'cibinqo' OR 'n [3 (methyl 7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 ylamino) cyclobutyl] 1 propanesulfonamide' OR 'n [3 (methyl 7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 ylamino) cyclobutyl] propane 1 sulfonamide' OR 'n [3 [methyl (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) amino] cyclobutyl] 1 propanesulfonamide' OR 'n [3 [methyl (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) amino] cyclobutyl] propane 1 sulfonamide' OR 'pf 04965842' OR 'pf 4965842' OR 'pf04965842' OR 'pf4965842') #3 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #4 #1 AND #2 AND #3	
Total	363

Resultados

Foram recuperados 363 registros nas duas bases de dados consultadas. Após a remoção de 22 duplicatas, 341 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 339 registros foram excluídos. Dos dois textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa), nenhum estudo foi incluído porque ambos não atenderem aos critérios pré-estabelecidos de inclusão (Figura 39). Em outras palavras, uma revisão vazia. Os estudos excluídos e suas respectivas justificativas estão mostrados no Quadro 70.

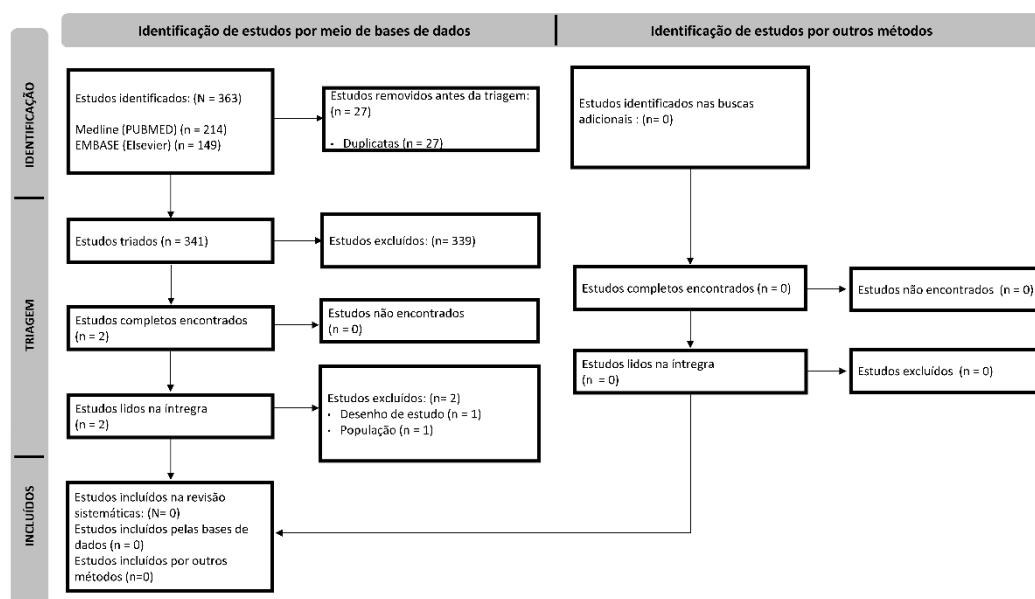


Figura 39. Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos da redução dos sintomas de alergia ou episódios alérgicos em pacientes com dermatite atópica moderada a grave e tratados com abrocitinibe.

Quadro 70. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a redução dos sintomas de alergia ou episódios alérgicos em pacientes com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

Autor	Título	Motivo de exclusão
Olydam <i>et al.</i> , (2023) (1)	Real-world effectiveness of abrocitinib treatment in patients with difficult-to-treat atopic dermatitis	Desfecho: não avalia eficácia do abrocitinibe em doenças oftalmológicas associadas
Schmid-Grendelmeier <i>et al.</i> , (2021) (2)	Efficacy and safety outcomes for patients with allergic comorbidities in the jade program	População: estudo agrupa os resultados de conjuntivite com outras comorbidades e não apresenta o dado estratificado

Referência dos estudos excluídos

- Olydam JI, Schlösser AR, Custurone P, Nijsten TEC, Hijnen D. Real-world effectiveness of abrocitinib treatment in patients with difficult-to-treat atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2023;(May):1–6.
- Schmid-Grendelmeier P, Gooderham M, Hartmann K, Konstantinou G, Fellmann M, Koulias C, et al. P153 Efficacy and Safety Outcomes for Patients With Allergic Comorbidities in the Jade Program. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2021;127(5):S47.

ANEXO 8. MACROCUSTEIO

Custo do manejo da asma moderada e rinite alérgica

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica em atenção primária (em consultório)	100%	2	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTAP 10/2023	03.01.01.006-4
Consulta médica em atenção especializada (pneumologista)	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 10/2023	03.01.01.007-2
Hemograma completo	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 10/2023	02.02.02.038-0
Radiografia de Tórax (PA e Perfil)	100%	2	R\$ 9,50	R\$ 19,00	SIGTAP 10/2023	02.04.03.015-3
Espirometria ou prova de função pulmonar completa com broncodilatador	100%	4	R\$ 6,36	R\$ 25,44	SIGTAP 10/2023	02.11.08.005-5
Dosagem de imunoglobulina E (IGE)	100%	1	R\$ 9,25	R\$ 9,25	SIGTAP 10/2023	02.02.03.016-4
Beclometasona spray 50 mcg/dose (solução para inalação oral)	25%	7	R\$ 3,89	R\$ 6,81	BPS, 10/2023	BR0346586
Beclometasona 250 mcg/dose (solução para inalação oral)	25%	2	R\$ 14,40	R\$ 7,20	BPS, 10/2023	BR0267581
Fumarato de formoterol + budesonida 6/200mcg (pó para inalação)	25%	72	R\$ 69,46	R\$ 1.250,28	BPS, 10/2023	BR0309095
Fumarato de formoterol + budesonida 12/400mcg (pó para inalação)	25%	36	R\$ 1,09	R\$ 9,81	BPS, 10/2023	BR0309094
Sulfato de salbutamol 5mg/ml (solução para inalação)	100%	45	R\$ 2,60	R\$ 117,00	BPS, 10/2023	BR0268303
Loratadina 1mg/ml (xarope)	50%	10	R\$ 0,07	R\$ 0,35	BPS, 10/2023	BR0273467
Loratadina 10 mg (comprimido)	50%	10	R\$ 0,05	R\$ 0,25	BPS, 10/2023	BR0273466
TOTAL				R\$ 1.493,61		

Custo do manejo da asma grave e rinite alérgica

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica em atenção primária (em consultório)	100%	2	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTAP 10/2023	03.01.01.006-4
Consulta médica em atenção especializada (pneumologista)	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 10/2023	03.01.01.007-2
Hemograma completo	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 10/2023	02.02.02.038-0
Radiografia de Tórax (PA e Perfil)	100%	2	R\$ 9,50	R\$ 19,00	SIGTAP 10/2023	02.04.03.015-3
Espirometria ou prova de função pulmonar completa com broncodilatador	100%	4	R\$ 6,36	R\$ 25,44	SIGTAP 10/2023	02.11.08.005-5
Dosagem de imunoglobulina E (IGE)	100%	1	R\$ 9,25	R\$ 9,25	SIGTAP 10/2023	02.02.03.016-4
Beclometasona spray 50 mcg/dose (solução para inalação oral)	10%	7	R\$ 3,89	R\$ 2,72	BPS, 10/2023	BR0346586
Beclometasona 250 mcg/dose (solução para inalação oral)	10%	2	R\$ 0,10	R\$ 0,02	BPS, 10/2023	BR0267581
Fumarato de formoterol + budesonida 6/200mcg (pó para inalação)	40%	72	R\$ 69,46	R\$ 2.000,45	BPS, 10/2023	BR0309095
Fumarato de formoterol + budesonida 12/400mcg (pó para inalação)	40%	36	R\$ 1,09	R\$ 15,70	BPS, 10/2023	BR0309094
Sulfato de salbutamol 5mg/ml (solução para inalação)	100%	45	R\$ 2,60	R\$ 117,00	BPS, 10/2023	BR0268303

Mepolizumabe 100 mg (injeção subcutânea)	5%	12	R\$ 1.776,29	R\$ 1.065,77	BPS, 10/2023	BR0457885
Omalizumabe 150 mg (solução injetável)	5%	24	R\$ 1.647,47	R\$ 1.976,96	BPS, 10/2023	BR0452740
Loratadina 1mg/ml (xarope)	40%	37	R\$ 0,07	R\$ 1,02	BPS, 10/2023	BR0273467
Loratadina 10 mg (comprimido)	40%	365	R\$ 0,05	R\$ 7,30	BPS, 10/2023	BR0273466
TOTAL				R\$ 5.288,86		

Custo do manejo da conjuntivite alérgica

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica em atenção primária (em consultório)	100%	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTAP 10/2023	03.01.01.006-4
Consulta médica em atenção especializada (oftalmologista)	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 10/2023	03.01.01.007-2
Dexametasona 1 mg/g (pomada oftálmica)	100%	1	R\$ 0,98	R\$ 0,98	BPS, 10/2023	BR0446495
TOTAL				R\$ 10,98		

Custo do manejo da depressão

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica em atenção primária (em consultório)	100%	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTAP 10/2023	03.01.01.006-4
Consulta médica em atenção especializada (psiquiatra)	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 10/2023	03.01.01.007-2
Cloidrato de fluoxetina 20mg (cápsula ou comprimido)	40%	365	R\$ 0,03	R\$ 4,37	BPS, 10/2023	BR0273009
Cloridrato de amitriptilina 25mg	26%	1460	R\$ 0,03	R\$ 11,26	BPS, 10/2023	BR0267512
Nortriptilina 25mg (cápsula)	34%	1095	R\$ 0,08	R\$ 29,78	BPS, 10/2023	BR0271606
TOTAL				R\$ 85,41		

Custo da ansiedade generalizada

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica em atenção primária (em consultório)	100%	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTAP 10/2023	03.01.01.006-4
Consulta médica em atenção especializada (psiquiatra)	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 10/2023	03.01.01.007-2
Hemograma completo	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 10/2023	02.02.02.038-0
Cloridrato de fluoxetina 20mg (cápsula ou comprimido)	100%	365	R\$ 0,03	R\$ 10,95	BPS, 10/2023	BR0273009
TOTAL				R\$ 39,17		

Custo da doença estável com melhor cuidado de suporte

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica em atenção primária (em consultório)	100%	3	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTAP 10/2023	03.01.01.006-4
Consulta médica em atenção especializada	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 10/2023	03.01.01.007-2
Hemograma completo	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 10/2023	02.02.02.038-0
TOTAL				R\$ 42,33		

Custo da doença estável com abrocitinibe 100mg e 200mg

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica em atenção primária (em consultório)	100%	3	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTAP 10/2023	03.01.01.006-4
Consulta médica em atenção especializada	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 10/2023	03.01.01.007-2
Colesterol total	100%	3	R\$ 1,85	5,55	SIGTAP 10/2023	02.02.01.029-5
HDL	100%	3	R\$ 3,51	R\$ 10,53	SIGTAP 10/2023	02.02.01.027-9
LDL	100%	3	R\$ 3,51	R\$ 10,53	SIGTAP 10/2023	02.02.01.028-7
Triglicerídeos	100%	3	R\$ 3,51	R\$ 10,53	SIGTAP 10/2023	02.02.01.067-8
Hemograma completo	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 10/2023	02.02.02.038-0
TOTAL				R\$ 79,47		

Custo de tratamento subsequente (paciente sem resposta)

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica em atenção primária (em consultório)	100%	2	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTAP 10/2023	03.01.01.006-4
Consulta médica em atenção especializada	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 10/2023	03.01.01.007-2
Hemograma completo	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 10/2023	02.02.02.038-0
Dosagem de ureia	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2023	02.02.01.065-1
Dosagem de creatinina	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2023	02.02.01.031-7
Dosagem de potássio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2023	02.02.01.060-0
Clearance de Creatinina	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP 08/2023	02.02.05.002-5
Ciclosporina 25 mg (cápsula mole)	10%	3066	R\$ 0,86	R\$ 263,68	BPS, 10/2023	BR0271104
Ciclosporina 50 mg (cápsula mole)	40%	1533	R\$ 1,70	R\$ 1.042,44	BPS, 10/2023	BR0271106
Ciclosporina 100 mg (cápsula mole)	40%	767	R\$ 2,66	R\$ 815,56	BPS, 10/2023	BR0271107
Ciclosporina 100mg/ml (solução oral)	10%	153,3	R\$ 96,41	R\$ 1.477,97	BPS, 10/2023	BR0302942
Dexametasona 1mg/g (creme)	75%	256	R\$ 0,24	R\$ 45,99	BPS, 10/2023	BR0267643
Acetato de hidrocortisona creme 10mg/g (1%)	25%	85	R\$ 0,31	R\$ 6,60	BPS, 10/2023	BR0345240

Fototerapia	4,3%	156	R\$ 4,00	R\$ 26,83	Relatório de Recomendação Conitec nº 772/2022	
Loratadina 1mg/ml (xarope)	40%	37	R\$ 0,07	R\$ 1,02	BPS, 10/2023	BR0273467
Loratadina 10 mg (comprimido)	40%	365	R\$ 0,05	R\$ 7,30	BPS, 10/2023	BR0273466
TOTAL				R\$ 3.750,21		

Custo de fim da vida

Procedimento	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
TRATAMENTO DE PACIENTE SOB CUIDADOS PROLONGADOS POR ENFERMIDADES ONCOLÓGICAS	100%	1	R\$ 1.110,79	R\$ 1.110,79	SIGTAP 08/2023	03.03.13.006-7
TOTAL				R\$ 1.110,79		

ANEXO 9. REVISÕES RÁPIDAS PARA A ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Sempre que possível, foi realizada uma meta-análise de proporções (expressas em porcentagem) dos estudos primários incluídos em cada tópico da revisão rápida para a ACU, sendo os resultados demonstrado no corpo do dossiê. Para incorporar a heterogeneidade (antecipada entre os estudos incluídos nas revisões rápidas), as proporções foram combinadas utilizando o estimador DerSimonian-Laird de τ^2 . Foram considerados modelos de efeitos fixos e aleatórios. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Cochran Q e I^2 , com valores superiores a 75% indicando grande heterogeneidade. A transformação de duplo arco seno de Freeman-Tukey foi aplicada para estabilizar a variância da proporção de cada estudo. Intervalos de confiança de 95% foram estimados com base no método Clopper-Pearson (147). Se a meta-análise de proporção não fosse tecnicamente possível, as proporções individuais dos estudos foram extraídas para se obter a média dos resultados. Além disso, sempre que possível, foram obtidos os respectivos limites superiores e inferiores pelo teorema do limite central de Briggs, Claxton e Sculpher (2006) (97). Todas as meta-análises de proporção foram feitas no software R, v. 2022.12.0, por meio do pacote metaprop.

Proporção de pacientes com dermatite atópica moderada a grave

A Pfizer desenvolveu uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo primário de estimar a prevalência global da DA em crianças e adolescentes (<18 anos) e adultos (>18 anos), considerando-se os estudos elegíveis e publicados a partir de 2012 (para garantir que a revisão seja construída com os dados mais atualizados, visto que a prevalência da doença pode variar ao longo do tempo por diversos fatores, como alterações ambientais e estilo de vida). O protocolo foi registrado na plataforma PROSPERO (CRD42022362164) e será submetido para publicação em breve. Foram conduzidas buscas amplas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Elsevier) e WHO Global Index Medicus para localizar os estudos publicados até 30 de agosto de 2022. As estratégias de buscas estão mostradas no Quadro 71.

Quadro 71. Estratégias de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos para a revisão sistemática com meta-análise da prevalência da dermatite atópica.

Plataforma de busca	Estratégia de busca
MEDLINE (PUBMED)	#1 prevalence [MeSH] OR prevalence OR frequency OR epidemiology [MeSH] OR epidemiology [Subheading] OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological #2 "Dermatitis, Atopic" [MeSH] OR (Atopic AND (dermatitides OR dermatitis OR eczema)) #3 (#1 AND #2)
EMBASE (Elsevier)	#1 'prevalence'/exp OR 'prevalence' OR 'frequency'/exp OR 'frequency' OR 'epidemiology'/exp OR 'epidemiology' OR 'epidemiologic' OR 'epidemiological' #2 'atopic dermatitis'/exp OR ('atopic' AND ('dermatitides' OR 'dermatitis' OR 'eczema')) #3 (#1 AND #2)
WHO Global Index Medicus (AIM, IMEMR, IMSEAR, LILACS, WPRO):	(tw:(Atopic)) AND (tw:(dermatitides OR dermatitis OR eczema))

Um dos objetivos secundários da revisão sistemática com meta-análise foi realizar a estimativa da gravidade dos pacientes com DA (leve e moderada a grave), a partir das diferentes escalas empregadas nos estudos incluídos, estratificados por idade. Assim, como a prevalência da gravidade da doença pode variar de acordo com as escalas utilizadas, a estimativa utilizada neste dossiê de incorporação foi aquela calculada a partir dos estudos que utilizaram a escala SCORAD já validada para este fim e recomendada pelo PCDT da dermatite atópica publicado pelo Ministério da Saúde (36). Assim, foram incluídas quatro publicações para a estimativa da proporção de casos moderados e graves na população de crianças e adolescentes. As características dos estudos incluídos estão mostradas no Quadro 72.

Quadro 72. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática com meta-análise sobre a proporção de pacientes com dermatite atópica moderada a grave.

Autores	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Escala de gravidade da doença	Desfecho	Resultados
Chang <i>et al.</i> , (2013) (128)	Transversal	986	Crianças com ou sem DA, idade entre 3 a 7 anos	SCORAD	▪ Proporção de pacientes com DA moderada a grave	23/369 = 6,2%
Guo <i>et al.</i> , (2019) (129)	Transversal	5.967	Crianças com ou sem DA, idade entre 1 a 12 meses	SCORAD	▪ Proporção de pacientes com DA moderada a grave	593/1819 = 32,6%
Migacheva <i>et al.</i> , (2021) (130)	Transversal	2.812	Crianças com ou sem DA, idade entre 12 a 47 meses	SCORAD	▪ Proporção de pacientes com DA moderada a grave	256/546 = 46,9%
Slavyanskaya <i>et al.</i> , (2018) (131)	Transversal	3.634	Crianças com DA, idade entre 6 a 14 anos	SCORAD	▪ Proporção de pacientes com DA moderada a grave	1.001/1.563 = 64,0%

Legenda: EA: evento adverso; DA: dermatite atópica, ND: não disponível, SCORAD: *Scoring of Atopic Dermatitis*.

Taxa de mortalidade por dermatite atópica

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos epidemiológicos de DA, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 73. Qual a taxa de mortalidade de pacientes adolescentes ou adultos com DA?

Quadro 73. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para a taxa de mortalidade específica por dermatite atópica.

P – População	Pacientes adolescentes ou adultos com dermatite atópica
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> • Taxa de mortalidade específica por dermatite atópica
Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos secundários</u> Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos ou estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) <u>Estudos primários</u> ensaios clínicos ou estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal)

Fontes de informação e estratégia de busca

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 10 de outubro de 2023 no MEDLINE (via PubMed) e no Embase (via Elsevier). As estratégias de busca detalhadas que foram efetuadas nas plataformas podem ser consultadas no Quadro 74. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. As revisões sistemáticas foram priorizadas na busca e na triagem, mas, nos casos em que os estudos secundários não respondiam à pergunta de pesquisa, os estudos primários foram priorizados também. Além disso, para responder à pergunta de pesquisa integralmente, foram permitidos estudos primários e secundários e os resumos de congresso também foram permitidos; porém, se recuperados na busca, os resumos de congresso foram também usados para localização dos estudos completos, sendo uma prioridade.

Quadro 74. Estratégia de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a mortalidade específica em pacientes com dermatite atópica.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 10 de outubro de 2023	Resultados
Medline (via Pubmed)	((("Dermatitis, Atopic"[Mesh]) OR (Dermatitis, Atopic OR Atopic Dermatitis OR Atopic Dermatitis OR Dermatitis, Atopic OR Neurodermatitis, Atopic OR Atopic Neurodermatitis OR Atopic Neurodermatitis OR Neurodermatitis, Atopic OR Neurodermatitis, Disseminated OR Disseminated Neurodermatitis OR Disseminated Neurodermatitis OR Neurodermatitis, Disseminated OR Eczema, Atopic OR Atopic Eczema OR Eczema, Infantile OR Infantile Eczema))) AND (("Mortality"[Mesh]) OR (Mortality OR Mortalities OR Case Fatality Rate OR Case Fatality Rates OR Rate, Case Fatality OR Rates, Case Fatality OR CFR Case Fatality Rate OR Crude Death Rate OR Crude Death Rates OR Death Rate, Crude OR Rate, Crude Death OR Crude Mortality Rate OR Crude Mortality Rates OR Mortality Rate, Crude OR Rate, Crude Mortality OR Death Rate OR Death Rates OR Rate, Death OR Mortality Rate OR Mortality Rates OR Rate, Mortality OR Mortality, Excess OR Excess Mortality OR Excess Mortalities OR Decline, Mortality OR Mortality Declines OR Mortality Decline OR Mortality Determinants OR Determinants, Mortality OR Determinant, Mortality OR Mortality Determinant OR Mortality, Differential OR Differential Mortality OR Differential Mortalities OR Age-Specific Death Rate OR Age-Specific Death Rates OR Death Rate, Age-Specific OR Rate, Age-Specific Death OR Age Specific Death Rate))	236
Embase (Via Elsevier)	#1 ('atopic dermatitis'/exp OR 'atopic constitutional neurodermatitis' OR 'atopic dermatitis' OR 'atopic eczema' OR 'atopic neurodermatitis' OR 'coca sulzberger disease' OR 'coca sulzberger syndrome' OR 'dermatitis, atopic' OR 'eczema atopica' OR 'eczema endogenous' OR 'endogenous eczema' OR 'neurodermatitis constitutionalis' OR 'neurodermatitis disseminata' OR 'neurodermatitis, atopic constitutional') #2 ('mortality'/exp OR 'mortality' OR 'mortality model' OR 'cause of death'/exp OR 'cause of death' OR 'cause, death' OR 'death cause' OR 'deathcause' OR 'mortality cause' OR 'mortality rate'/exp OR 'death rate' OR 'death rate model' OR 'fatal outcome rate' OR 'fatality rate' OR 'lethal outcome rate' OR 'mortality rate' OR 'rate, mortality' #3 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #4 #1 AND #2 AND #3	234
Total		470

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 20, para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (71), cujos detalhes estão mostrados a seguir. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (77). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir.

Resultados

Foram recuperados 470 registros nas duas bases de dados consultadas. Após a remoção de 13 duplicatas, 457 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 439 registros foram excluídos. Dos 18 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa), três não foram encontrados, restando 15 para leitura completa. Desses, 13 foram excluídos porque não atenderam aos critérios pré-estabelecidos de inclusão e duas coortes retrospectivas, que avaliaram a mortalidade por DA na população adulta e foram incluídas (Figura 40 e Quadro 75). Considerando-se que não há dados específicos para a população de adolescentes, os dados da população < 40 anos foram meta-analisados e considerados na população entre 12 e 17 anos de idade. Os estudos excluídos e suas respectivas justificativas estão mostrados no Quadro 76.

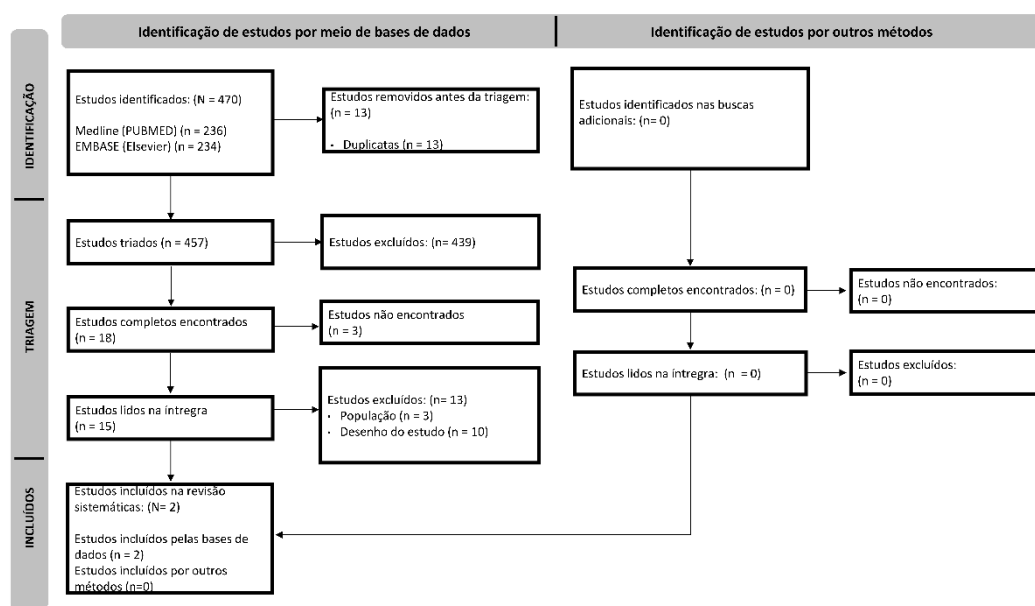


Figura 40. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a taxa de mortalidade específica em pacientes com dermatite atópica.

Quadro 75. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a mortalidade específica de pacientes com dermatite atópica.

Autores, ano	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Tempo de seguimento	Taxa de mortalidade por faixa etária
Egeberg <i>et al.</i> , (2017) (132)	Coorte retrospectivo	576	Pacientes adultos hospitalizados com DA	10 anos	100 Pacientes-ano ▪ <40 anos: 0,22 ▪ 40 a 60 anos: 1,80 ▪ >60 anos: 7,83
Silverwood <i>et al.</i> , (2021) (133)	Coorte retrospectivo	526.736	Pacientes adultos com DA	5 anos	Pacientes-ano em risco ▪ 18 a 44 anos: 1.363.465 ▪ 45 a 64 anos: 1.014.283 ▪ >65 anos: 931.030

Legenda: DA: dermatite atópica

Quadro 76. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a mortalidade específica em pacientes com dermatite atópica.

Autor	Título	Motivo da exclusão
Friedman <i>et al.</i> , (2023) (1)	Cause-specific mortality in adults with atopic dermatitis	Tipo de publicação: artigo não publicado (<i>pré-proof</i>).
Shin <i>et al.</i> , (2023) (2)	Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019	Desfecho: estudo não reportado de mortalidade por DA.
Jung <i>et al.</i> , (2023) (3)	All-cause and cause-specific mortality risk associated with atopic dermatitis: A Korean nationwide population-based study	Tipo de publicação: carta a editor.
Fasseeh <i>et al.</i> , (2022) (4)	Burden of Atopic Dermatitis in Adults and Adolescents: a Systematic Literature Review	Desfecho: estudo não reportado de mortalidade por DA.
Edigin <i>et al.</i> , (2022) (5)	National trends in hospitalizations of atopic dermatitis adult patients: A 21-year longitudinal United States population-based study	Resumo de congresso: como foram encontrados dados de artigos completos publicados, foram excluídos resumos.
Syed <i>et al.</i> , (2022) (6)	Risk of cardiovascular events and all cause mortality in patients with atopic dermatitis: A population-based cohort study	Resumo de congresso: como foram encontrados dados de artigos completos publicados, foram excluídos resumos.
Edigin <i>et al.</i> , (2021) (7)	Atopic dermatitis inpatient mortality: Analysis of the National Inpatient Sample Database	Resumo de congresso: como foram encontrados dados de artigos completos publicados, foram excluídos resumos.
Verhoef <i>et al.</i> , (2019) (8)	Allergic Immune Diseases and the Risk of Mortality Among Patients Hospitalized for Acute Infection	População: estudo inclui pacientes com alergias e não estratifica por DA.
Patel <i>et al.</i> , (2019) (9)	Effect of elderly status on complications in atopic dermatitis patients	Resumo de congresso: como foram encontrados dados de artigos completos publicados, foram excluídos resumos.
Thyssen <i>et al.</i> , (2018) (10)	Cause-specific mortality in adults with atopic dermatitis	População: estudo não estratifica resultados por faixa etária da população.
Hsu <i>et al.</i> , (2018) (11)	Epidemiology of Eczema Herpeticum in Hospitalized U.S. Children: Analysis of a Nationwide Cohort	População: estudo inclui apenas pacientes com Eczema herpeticum.
Karimkhani <i>et al.</i> , (2017) (12)	Global Skin Disease Morbidity and Mortality: An Update From the Global Burden of Disease Study 2013	Desfecho: estudo não reportado de mortalidade por DA.
Gupta <i>et al.</i> , (2004) (13)	Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national databases	Desfecho: estudo não reportado de mortalidade por DA.

Referência dos estudos excluídos

1. Friedman A. Cause-specific mortality in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2023.
2. Shin YH, Hwang J, Kwon R, Lee SW, Kim MS, Shin YH, et al. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2023;78(8):2232–54

3. Jung SW, Lee S. All-cause and cause-specific mortality risk associated with atopic dermatitis: A Korean nationwide population-based study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2023;37(5):e618–20.
4. Fasseeh AN, Elezbawy B, Korra N, Tannira M, Dalle H, Aderian S, et al. Burden of Atopic Dermatitis in Adults and Adolescents: a Systematic Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(12):2653–68.
5. Edigin E, Kichloo A, El-Amir Z, Wani F, Eseaton PO, Shaka H. National trends in hospitalizations of atopic dermatitis adult patients: A 21-year longitudinal United States population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(1):153–7.
6. Syed MN, Shin DB, Wan J, Abuabara K, Lemeshow AR, Gelfand JM. 32607 Risk of cardiovascular events and all cause mortality in patients with atopic dermatitis: A population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(3):AB202.
7. Edigin E, Eseaton PO, Shaka H. 26747 Atopic dermatitis inpatient mortality: Analysis of the National Inpatient Sample Database. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(3):AB23.
8. Verhoef, P. A.; Bhavani, S. V.; Carey, K. A.; Churpek MM. Allergic Immune Diseases and the Risk of Mortality Among Patients Hospitalized for Acute Infection. *Crit Care Med*. 2019;47(12):1735–42.
9. Patel, S.; Shah, R.; Behbahani, S.; Lambert WC. Effect of elderly status on complications in atopic dermatitis patients. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):AB50.
10. Thyssen JP, Skov L, Egeberg A. Cause-specific mortality in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3):506–10.
11. Hsu DY, Shinkai K, Silverberg JI. Epidemiology of Eczema Herpeticum in Hospitalized U.S. Children: Analysis of a Nationwide Cohort. *J Invest Dermatol*. 2018;138(2):265–72.
12. Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, Flohr C, Hay RJ, Langan SM, et al. Global skin disease morbidity and mortality an update from the global burden of disease study 2013. *JAMA Dermatology*. 2017;153(5):406–12.
13. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Burden of allergic disease in the UK: Secondary analyses of national databases. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(4):520–6.

Pacientes com dermatite atópica com falha, refratariedade ou descontinuidade por eventos adversos ao tratamento sistêmico com ciclosporina

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida dos estudos que avaliaram a refratariedade ao tratamento sistêmico com ciclosporina em pacientes com DA, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 77. Qual o percentual de falha, refratariedade ou descontinuidade por EAs ao tratamento sistêmico com ciclosporina em pacientes adolescentes ou adultos com dermatite atópica?

Quadro 77. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para o percentual de falha, refratariedade ou descontinuidade por eventos adversos ao tratamento sistêmico com ciclosporina em pacientes com dermatite atópica.

P – População	Pacientes adolescentes ou adultos com dermatite atópica
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> • Falha ou refratariedade ao tratamento • Descontinuidade por eventos adversos
Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos primários</u> Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal)

Fontes de informação e estratégia de busca

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 10 de outubro de 2023 exclusivamente no MEDLINE (via PubMed). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 78. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. As revisões sistemáticas foram priorizadas na busca e na triagem, mas, nos casos em que os estudos secundários não respondiam à pergunta de pesquisa, os estudos primários foram priorizados também. Além disso, para responder à pergunta de pesquisa integralmente, foram permitidos estudos primários e secundários e os resumos de congresso também foram permitidos; porém, se recuperados na busca, os resumos de congresso foram também usados para localização dos estudos completos, sendo uma prioridade.

Quadro 78. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre o percentual de falha, refratariedade ou descontinuidade por eventos adversos ao tratamento sistêmico com ciclosporina em pacientes com dermatite atópica.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 10 de outubro de 2023	Resultados
Medline (Via Pubmed)	((("Dermatitis, Atopic"[Mesh] OR (Atopic Dermatitis) OR (Atopic Dermatitis) OR (Dermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Atopic) OR (Atopic Neurodermatitides) OR (Atopic Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Disseminated) OR (Disseminated Neurodermatitides) OR (Disseminated Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Disseminated) OR (Eczema, Atopic) OR (Atopic Eczema) OR (Eczema, Infantile) OR (Infantile Eczema)) OR ("Eczema"[Mesh] OR (Eczemas) OR (Dermatitis, Eczematous) OR (Dermatitides, Eczematous) OR (Eczematous Dermatitides) OR (Eczematous Dermatitis))) AND ("Cyclosporine"[Mesh] OR (Cyclosporine A) OR (Cyclosporin A) OR (Ciclosporin) OR (Cyclosporin) OR (Neoral) OR (Sandimmun Neoral) OR (CyA-NOF) OR (CyA NOF) OR (Sandimmune) OR (Sandimmun) OR (CsA-Neoral) OR (CsA Neoral) OR (CsANeoral) OR (OL 27-400) OR (OL 27 400) OR (OL 27400)) AND (("Cohort Studies"[Mesh]) OR (Cohort Studies[Text Word] OR Cohort Study[Text Word] OR Studies, Cohort[Text Word] OR Study, Cohort[Text Word] OR Concurrent Studies[Text Word] OR Studies, Concurrent[Text Word] OR Concurrent Study[Text Word] OR Study, Concurrent[Text Word] OR Closed Cohort Studies[Text Word] OR Cohort Studies, Closed[Text Word] OR Closed Cohort Study[Text Word] OR Cohort Study, Closed[Text Word] OR Study, Closed Cohort[Text Word] OR Studies, Closed Cohort[Text Word] OR Birth Cohort Studies[Text Word] OR Birth Cohort Study[Text Word] OR Cohort Studies, Birth[Text Word] OR Cohort Study, Birth[Text Word] OR Studies, Birth Cohort[Text Word] OR Study, Birth Cohort[Text Word] OR Analysis, Cohort[Text Word] OR Analyses, Cohort[Text Word] OR Cohort Analyses[Text Word] OR Cohort Analysis[Text Word] OR Historical Cohort Studies[Text Word] OR Cohort Studies, Historical[Text Word] OR Cohort Study, Historical[Text Word] OR Historical Cohort Study[Text Word] OR Study, Historical Cohort[Text Word] OR Studies, Historical Cohort[Text Word] OR Incidence Studies[Text Word] OR Incidence Study[Text Word] OR Studies, Incidence[Text Word] OR Study, Incidence[Text Word]))	112
Total		112

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 20, para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (71), cujos detalhes estão mostrados a seguir. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (77). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir.

Resultados

Foram recuperados 112 registros na única base de dado consultada. Essas 112 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1), sendo 80 registros excluídos.

Dos 32 estudos selecionados para a fase 2 (leitura completa), cinco deles não foram encontrados (sem acesso ao texto completo). Na etapa seguinte, 27 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade, sendo 14 excluídos por não atenderem aos critérios definidos previamente. Ao final do processo, cinco publicações foram incluídas na revisão rápida e que avaliaram a falha ao tratamento prévio com ciclosporina especificamente em adolescentes (78) (Figura 41 e Quadro 79). Os estudos excluídos e as justificativas estão mostrados no Quadro 80.

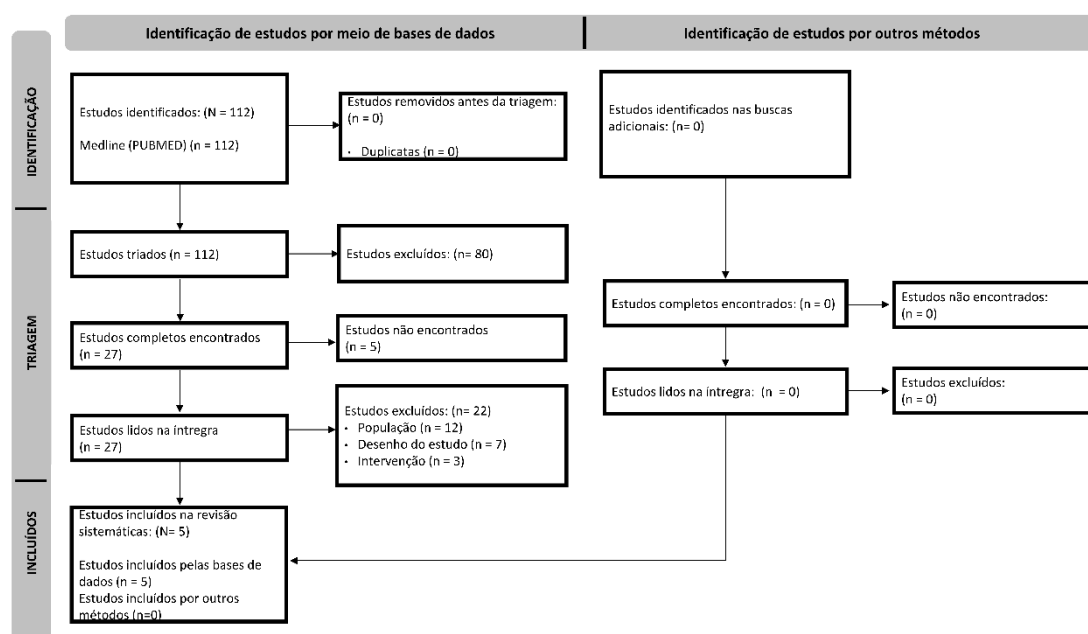


Figura 41. Fluxograma da seleção dos estudos sobre o percentual de falha, refratariedade ou descontinuidade por eventos adversos ao tratamento sistêmico com ciclosporina em pacientes com dermatite atópica.

Quadro 79. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre o percentual de falha, refratariedade ou descontinuidade por eventos adversos ao tratamento sistêmico com ciclosporina em pacientes com dermatite atópica.

Autores	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Intervenção	Tempo de seguimento	Desfecho de refratariedade/ falha ao tratamento	Resultados
Berth-Jones <i>et al.</i> , (1996) (136)	Ensaio clínico aberto e sem controle ativo	27	Crianças com DA moderada a grave	Ciclosporina 5,0 mg/kg	6 semanas	▪ Falha ao tratamento	6/27 = 22,2%
Sibbald <i>et al.</i> , (2015) (135)	Coorte retrospectiva	15	Crianças com DA moderada a grave	Ciclosporina 2,8mg/kg	ND	▪ Falha ao tratamento	3/15 = 20,0%
Hernández-Martín <i>et al.</i> , (2016) (134)	Coorte retrospectiva	63	Crianças com DA moderada a grave	Ciclosporina 4,27mg/kg	4 semanas	▪ Falha ao tratamento	22/63 = 34,9%
Saricaoglu <i>et al.</i> , (2018) (138)	Coorte retrospectiva	43	Crianças com DA grave	Ciclosporina 2,5mg/kg a 5,0 mg/kg	24 semanas	▪ Falha ao tratamento	14/43 = 32,5%
Bunikowski <i>et al.</i> , (2001) (137)	Coorte retrospectiva	10	Crianças com DA grave	Ciclosporina 2,5mg/kg a 5,0 mg/kg	8 semanas	▪ Falha ao tratamento	1/10 = 10,0%

EA: evento adverso; DA: dermatite atópica, ND: não disponível

Quadro 80. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre o percentual de falha, refratariedade ou descontinuidade por eventos adversos ao tratamento sistêmico com ciclosporina em pacientes com dermatite atópica.

Autor	Título	Motivo da exclusão
de Prost <i>et al.</i> , (1989) (1)	Double-blind Randomized Placebo-Controlled Trial of Local Cyclosporine in Atopic Dermatitis	População: não estratificou os pacientes por gravidade da doença
Granlund <i>et al.</i> , (1998)	Granlund HK, EKKO P, Reitamo S. Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine	População: não estratificou os pacientes por gravidade da doença
Lee <i>et al.</i> , (2004) (13)	Cyclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis: a retrospective study	Desfecho: não definiu previamente a falha terapêutica com ciclosporina
Hijnen <i>et al.</i> , (2007)	Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis	População: avaliou refratariedade da ciclosporina em adultos
Védi <i>et al.</i> , (2014)	Long-Term Use of Systemic Treatments for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults: A Monocentric Retrospective Study	População: avaliou refratariedade da ciclosporina em adultos
Van der Schaft <i>et al.</i> , (2015)	Drug survival for cyclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis.	População: avaliou refratariedade da ciclosporina em adultos
Christoffers <i>et al.</i> , (2016) (14)	Drug survival of cyclosporine in the treatment of hand eczema: a multicentre, daily use study	População: não estratificou os pacientes por gravidade da doença
Daguzé <i>et al.</i> , (2017) (6)	A Monocentric Retrospective Cohort of Patients with Severe Atopic Dermatitis Treated with Cyclosporine A in Daily Practice	População: avaliou refratariedade da ciclosporina em adolescentes e adultos
Man <i>et al.</i> , (2018) (7)	Drug survival and postdrug survival of first-line immunosuppressive treatments for atopic dermatitis: comparison between methotrexate and cyclosporine	População: avaliou refratariedade da ciclosporina em adolescentes e adultos
Blake and Murrell, (2019) (15)	Monitoring trough levels in cyclosporine for atopic dermatitis: A systematic review	Desfecho: não avaliou a falha terapêutica com ciclosporina
Czech <i>et al.</i> , (2000) (9)	A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life	Intervenção. Comparou eficácia em outros esquemas posológicos distintos de ciclosporina
Harper <i>et al.</i> , (2000) (12)	Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy	Intervenção. Comparou eficácia em outros esquemas posológicos distintos de ciclosporina
Eckert <i>et al.</i> , (2020) (11)	Treatment patterns in UK adult patients with atopic dermatitis treated with systemic immunosuppressants: data from The Health Improvement Network (THIN)	Desfecho: não avaliou a falha terapêutica com ciclosporina
Chambrelan <i>et al.</i> , (2020) (15)	Drug survival and post-drug survival of systemic treatments in a national French cohort of children with atopic dermatitis	Intervenção: Não estratificou os resultados por tecnologia dentre os pacientes tratados com imunossupressor sistêmico
Jang <i>et al.</i> , (2020) (16)	Efficacy and Safety of Treatment with Oral Alitretinoin and Oral Cyclosporine for Chronic Hand Eczema: A Retrospective Review of 118 Cases	População: não estratificou os pacientes por gravidade da doença

Tanei <i>et al.</i> , (2020) (17)	Atopic Dermatitis in Older Adults: A Review of Treatment Options	Desenho do estudo: revisão narrativa
Schneeweiss <i>et al.</i> , (2021) (18)	Comparative safety of systemic immunomodulatory medications in adults with atopic dermatitis	Desfecho: não definiu previamente a falha terapêutica com ciclosporina
Johansson <i>et al.</i> , (2022) (19)	Treatment Patterns among Patients with Atopic Dermatitis in Secondary Care: A National, Observational, Non-interventional, Retrospective Study in Sweden	Desfecho: não avaliou a falha terapêutica com ciclosporina
Schild <i>et al.</i> , (2022) (20)	Treatment Patterns and Healthcare Resource Utilization Among Patients with Atopic Dermatitis: A Retrospective Cohort Study Using German Health Claims Data	Desfecho: não definiu previamente a falha terapêutica com ciclosporina
Napolitano <i>et al.</i> , (2022)	Drug survival analysis of dupilumab and cyclosporin in patients with atopic dermatitis: a multicenter study	População: avaliou refratariedade da ciclosporina em adultos
Dal Bello <i>et al.</i> , (2022)	Drug survival of dupilumab compared to cyclosporin in moderate-to-severe atopic dermatitis patients	População: avaliou refratariedade da ciclosporina em adultos
Couselo-Rodríguez <i>et al.</i> , (2023) (21)	Supervivencia de la ciclosporina en el tratamiento dela dermatitis atópica moderada-grave: Registro España de Dermatitis Atópica (BIOBADATOP)	População: avaliou refratariedade da ciclosporina em adolescentes e adultos

Referência dos estudos excluídos

1. De Prost Y, Bodemer C, Teillac D. Double-blind Randomized Placebo-Controlled Trial of Local Cyclosporine in Atopic Dermatitis. *Arch Dermatol.* 1989;125(4):570
2. Granlund HK, EKKO P, Reitamo S. Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol (Stockh).*1998;78:40–43.
3. Lee SS, Tan A, Giam Y. Cyclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis: a retrospective study. *Ann Acad Med Singap.* 2004;33(3):311-3.
4. Hijnen D, Ten Berge O, Timmer-de Mik L, Bruijnzeel-Koomen C, De Bruin-Weller M. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Jan;21(1):85–9.
5. Védie A, Ezzedine K, Amazan E, Boralevi F, Milpied B, Taïeb A, et al. Long-Term Use of Systemic Treatments for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults: A Monocentric Retrospective Study. *Acta Derm Venereol.* 2014;0.
6. Van Der Schaft J, Politiek K, Van Den Reek JMPA, Christoffers WA, Kievit W, De Jong EMGJ, et al. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2015 Jun;172(6):1621–7.
7. Christoffers WA, Politiek K, Coenraads PJ, van der Schaft J, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar1 MLA. Drug survival of cyclosporine in the treatment of hand eczema: a multicentre, daily use study. *J EADV.* 2016;30:63–66.
8. Daguzé J, Aubert H, Bernier C, Gaultier A, Nguyen JM, Stalder JF et al. A Monocentric Retrospective Cohort of Patients with Severe Atopic Dermatitis Treated with Cyclosporine A in Daily Practice. *Acta Derm Venereol.*2017; 97: 955–956.
9. Man SLP, Bouzill G, Beneton N, Safa G, Dupuy A, Droitcourt C. Drug survival and postdrug survival of first-line immunosuppressive treatments for atopic dermatitis: comparison between methotrexate and cyclosporine. *J EADV.* 2018, 32, 1327–1335.
10. Blake SC, Murrell DF. Monitoring trough levels in cyclosporine for atopic dermatitis: A systematic review *Pediatric Dermatology.* 2019;36:843–853.

11. Czech W, Bräutigam M, Weidinger G, Schöpf E. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(4):653-9.
12. Harper JJ, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *British Journal of Dermatology*. 2000; 142: 52-58.
13. Eckert L, Amand C, Gadkari A, Rout R, Hudson R, Ardern-Jones M. Treatment patterns in UK adult patients with atopic dermatitis treated with systemic immunosuppressants: data from The Health Improvement Network (THIN). *Journal of Dermatological Treatment*. 2020;31(8):815-820.
14. Chambrelan E, Barbarot S, Bekel L, Poizeau F, Mahé E, Puzenat E et al. Drug survival and post-drug survival of systemic treatments in a national French cohort of children with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. 2020;183(2):376-378.
15. Jang YJ, Yoon JH, Park EJ, Kim JK, Kim KH. Efficacy and Safety of Treatment with Oral Alitretinoin and Oral Cyclosporine for Chronic Hand Eczema: A Retrospective Review of 118 Cases. *Acta Derm Venereol*. 2020; 100:adv00043
16. Tanei R. Atopic Dermatitis in Older Adults: A Review of Treatment Options. *Drugs Aging*. 2020;37(3): 149–160.
17. Schneeweiss M, Perez-Chada L, Merola JF. Comparative safety of systemic immunomodulatory medications in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(2):321-329.
18. Johansson EK, Brenneche A, Trangbaek D, Stelmaszuk MN, Freilich J, Anderson CD. Treatment Patterns among Patients with Atopic Dermatitis in Secondary Care: A National, Observational, Non-interventional, Retrospective Study in Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:1-9.
19. Shild M, Weber V, Thaçi D, Kisser A, Galetzka W, Enders D. Treatment Patterns and Healthcare Resource Utilization Among Patients with Atopic Dermatitis: A Retrospective Cohort Study Using German Health Claims Data. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(8):1925-1945.
20. Napolitano M, Mariano M, Cristaudo A, Dastoli S, Di Guida A, De Lucia M, et al. Drug survival analysis of dupilumab and cyclosporin in patients with atopic dermatitis: a multicenter study. *J Dermatol Treat*. 2022 Jul 4;33(5):2670–3.
21. Dal Bello G, Maurelli M, Schena D, Girolomoni G, Gisondi P. Drug survival of dupilumab compared to cyclosporin in moderate-to-severe atopic dermatitis patients. *Dermatol Ther [Internet]*. 2020 Nov [cited 2023 Nov 11];33(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.13979>
22. Couselo-Rodríguez A, Batalla A, Carrascosa JM, Chicharro P, González-Quesada A, de la Cuevar P et al. Supervivencia de la ciclosporina en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada-grave: Registro Español de Dermatitis Atópica (BIOBADATOP). Article in Press. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.07.014>

Persistência terapêutica em pacientes com dermatite atópica

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida dos estudos que avaliaram a persistência terapêutica em pacientes com DA moderada a grave, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 81. Qual o percentual de persistência terapêutica em pacientes adolescentes ou adultos com DA?

Quadro 81. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para o percentual de persistência terapêutica em pacientes com dermatite atópica.

P – População	Pacientes adolescentes ou adultos com dermatite atópica
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> • Percentual de persistência terapêutica
Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos secundários</u> Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos e estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) <u>Estudos primários</u> Ensaio clínico Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) Resumos de congresso

Fontes de informação e estratégia de busca

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 10 de outubro de 2023 no MEDLINE (via PubMed) e no Embase (via Elsevier). As estratégias de busca detalhadas que foram efetuadas nas plataformas podem ser consultadas no Quadro 82. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. As revisões sistemáticas foram priorizadas na busca e na triagem, mas, nos casos em que os estudos secundários não respondiam à pergunta de pesquisa, os estudos primários foram priorizados também. Além disso, para responder à pergunta de pesquisa integralmente, foram permitidos estudos primários e secundários e os resumos de congresso também foram permitidos; porém, se recuperados na busca, os resumos de congresso foram também usados para localização dos estudos completos, sendo uma prioridade.

Quadro 82. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre percentual de persistência terapêutica em pacientes com dermatite atópica.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 10 de outubro de 2023	Resultados
Medline (via Pubmed)	(((((("Dermatitis, Atopic"[Mesh]) OR (Dermatitis, Atopic OR Atopic Dermatitis OR Atopic Dermatitis OR Dermatitis, Atopic OR Neurodermatitis, Atopic OR Atopic Neurodermatitides OR Atopic Neurodermatitis OR Neurodermatitides, Atopic OR Neurodermatitis, Disseminated OR Disseminated Neurodermatitides OR Disseminated Neurodermatitis OR Neurodermatitides, Disseminated OR Eczema, Atopic OR Atopic Eczema OR Eczema, Infantile OR Infantile Eczema)))) AND (((("Medication Adherence"[Mesh]) OR (Medication Adherence OR Adherence, Medication OR Drug Adherence OR Adherence, Drug OR Medication Nonadherence OR Nonadherence, Medication OR Medication Noncompliance OR Noncompliance, Medication OR Medication Non-Adherence OR Medication Non Adherence OR Non-Adherence, Medication OR Medication Persistence OR Persistence, Medication OR Medication Compliance OR Compliance, Medication OR Medication Non-Compliance OR Medication Non Compliance OR Non-Compliance, Medication OR Drug Compliance OR Compliance, Drug)) OR (("Patient Compliance"[Mesh]) OR (Patient Compliance OR Compliance, Patient OR Patient Adherence OR Adherence, Patient OR Patient Cooperation OR Cooperation, Patient OR Client Compliance OR Client Compliances OR Compliance, Client OR Client Adherence OR Adherence, Client OR Treatment Compliance OR Compliance, Treatment OR Treatment Compliances OR Therapeutic Compliance OR Compliance, Therapeutic OR Therapeutic Compliances OR Patient Non-Compliance OR Non-Compliance, Patient OR Patient Non Compliance OR Patient Noncompliance OR Noncompliance, Patient OR Patient Nonadherence OR Nonadherence, Patient OR Non-Adherent Patient OR Non Adherent Patient OR Non-Adherent Patients OR Patient, Non-Adherent OR Patient Non-Adherence OR Non-Adherence, Patient OR Patient Non Adherence)))) OR (therapeutic persistence)))	930
Embase (Via Elsevier)	#1 ('atopic dermatitis'/exp OR 'atopic constitutional neurodermatitis' OR 'atopic dermatitis' OR 'atopic eczema' OR 'atopic neurodermatitis' OR 'coca sulzberger disease' OR 'coca sulzberger syndrome' OR 'dermatitis, atopic' OR 'eczema atopica' OR 'eczema endogenous' OR 'endogenous eczema' OR 'neurodermatitis constitutionalis' OR 'neurodermatitis disseminata' OR 'neurodermatitis, atopic constitutional') #2 ('medication adherence assessment'/exp OR 'medication adherence assessment' OR 'medication adherence assessment tool' OR 'medication compliance assessment' OR 'patient compliance'/exp OR 'adherence to therapy' OR 'adherence to treatment' OR 'compliance to therapy' OR 'compliance to treatment' OR 'patient adherence' OR 'patient compliance' OR 'patients` adherence' OR 'therapy adherence' OR 'therapy compliance' OR 'treatment adherence' OR 'treatment adherence and compliance' OR 'treatment compliance' OR 'medication compliance'/exp OR 'compliance, drug' OR 'dosage adherence' OR 'dosage compliance' OR 'dose adherence' OR 'dose compliance' OR 'dosing adherence' OR 'dosing compliance' OR 'drug adherence' OR 'drug compliance' OR 'drug intake compliance' OR 'drug regimen adherence' OR 'drug regimen compliance' OR 'medication adherence' OR 'medication compliance' OR 'medication intake adherence' OR 'therapeutic persistence' OR 'medication persistence'/exp OR 'medication persistence' OR 'medicine persistence') #3 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #4 #1 AND #2 AND #3	355
Total		1.280

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 20, para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (71), cujos detalhes estão mostrados a seguir. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (77). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir.

Resultados

Foram recuperados 1.280 registros nas duas bases de dados consultadas. Após a remoção de 25 duplicatas, 1.255 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 1.248 registros foram excluídos. Dos 7 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa), 3 registros foram excluídos e quatro estudos foram incluídos, sendo uma coorte prospectiva (108) e três coortes retrospectivas (139-142) (Figura 42 e Quadro 83). Os estudos excluídos e suas respectivas justificativas estão mostrados no Quadro 84.

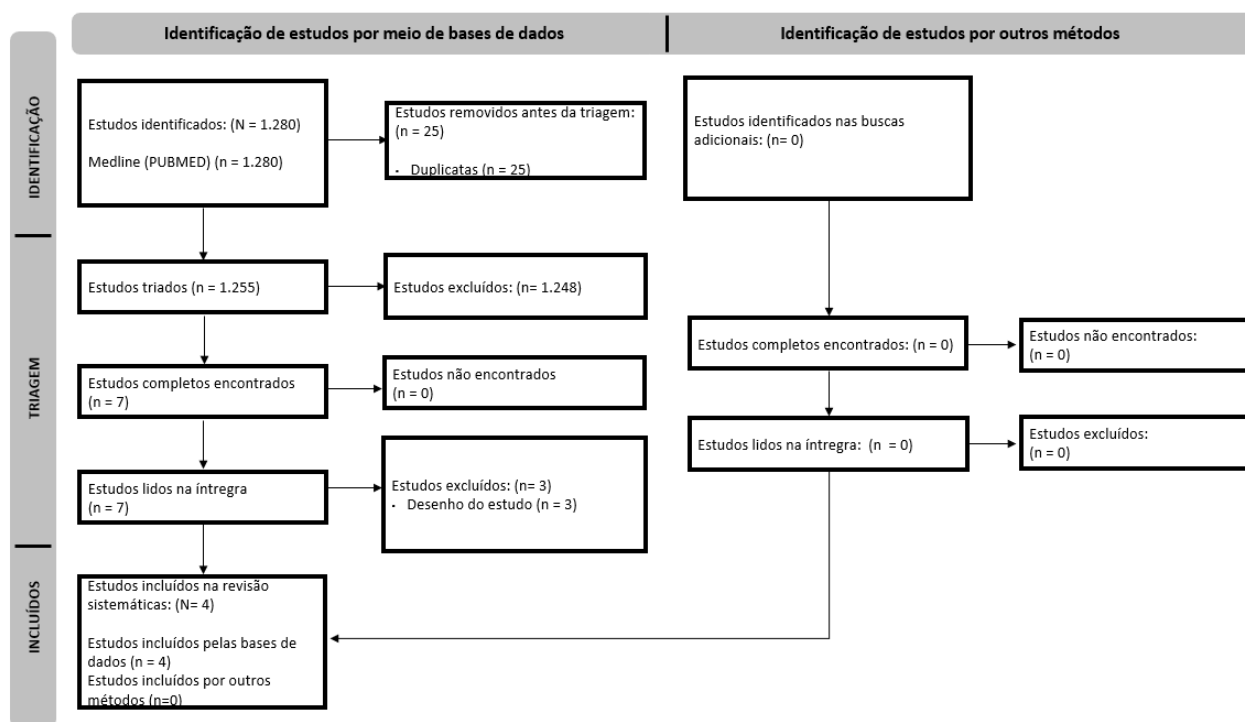


Figura 42. Fluxograma da seleção dos estudos sobre percentual de persistência terapêutica em pacientes com dermatite atópica.

Quadro 83. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre percentual de persistência terapêutica em pacientes com dermatite atópica.

Autores, ano	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Intervenção	Desfechos	Resultados
Hong & Silverberg (2020) (141)	Coorte prospectiva	109	Adultos e crianças 41,1 (16,9) com DA moderada a grave	▪ Dupilumabe	▪ Persistência terapêutica ▪ Taxa de adesão	<u>12 meses</u> 96,5% (IC95%: 92,70-99,90) <u>24 meses</u> 88,10% (IC95%: 83,90-98,50) <u>36 meses</u> 78,90% (IC95%: 64,40-99,90)
Silverberg <i>et al.</i> , (2020) (139)	Coorte retrospectiva	1.963	Adultos 42,1 (15,7)	▪ Dupilumabe	▪ Persistência terapêutica ▪ Taxa de adesão	<u>6 meses</u> 91,90% (IC95%: 90,70-93,20) <u>12 Meses</u> 77,30% (IC95%: 75%-79,70) <u>Geral</u> 74,50% (IC95%: 71,60-77,40)
Fenske <i>et al.</i> , (2022) (142)	Coorte retrospectiva	68588 (17.942 tratados com dupilumabe)	Adultos 43,54 (15,96) 18–40 anos = 29.423 (38.82%); 41–60 anos = 33.749 (44.53%) > 61 anos = 12.622 (16.65%)	▪ Dupilumabe	▪ Persistência terapêutica ▪ Taxa de adesão	<u>12 meses</u> 17,39% (IC95%: 12,17-14,61)
Gori <i>et al.</i> , (2023) (140)	Coorte retrospectiva	580	11-17 anos = 58 (8.8%) 18-64 anos = 216 (32.8%) >65 anos = 51 (7.6%)	▪ Dupilumabe	▪ Persistência terapêutica ▪ Taxa de descontinuação	<u>23 meses</u> 20,80% (IC95%: 14,56-17,47)

Quadro 84. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre percentual de persistência terapêutica em pacientes com dermatite atópica.

Autor	Título	Motivo da exclusão
Anand <i>et al.</i> , (2022) (149)	Use patterns of systemic immunomodulators in the united states before and after dupilumab approval in adults with atopic dermatitis	Desenho do estudo errado
Eichenfield <i>et al.</i> , (2022) (150)	Treatment patterns among patients with atopic dermatitis using advanced therapies in the united states: analysis of a retrospective claims database	Desenho do estudo errado
Cañellas <i>et al.</i> , (2023) (151)	Real-life effectiveness, safety and adherence of dupilumab in patients with atopic dermatitis	Desenho do estudo errado

Referência dos estudos excluídos

1. Anand P, Schneeweiss S, Mostaghimi A, Schneeweiss MC. Use patterns of systemic immunomodulators in the United States before and after dupilumab approval in adults with atopic dermatitis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 28 de maio de 2023;32(5):567–76. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.5586>.
2. Eichenfield LF, DiBonaventura M, Xenakis J, Lafeuille M-H, Duh MS, Wu JW, et al. 16455 Treatment patterns among patients with atopic dermatitis using advanced therapies in the united states: Analysis of a retrospective claims database. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. dezembro de 2020;83(6):AB64. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962220314420>
3. Socías Cañellas C, Riera P, Masip M, Serra-Baldrich E, Spertino J, Roé-Crespo E, et al. 5PSQ-113 Real-life effectiveness, safety and adherence of dupilumab in patients with atopic dermatitis. In: Section 5: Patient safety and quality assurance [Internet]. British Medical Journal Publishing Group; 2023. p. A149.3-A150. Available at: <https://ejhp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ejhpharm-2023-eahp.311>