

DOCUMENTO PRINCIPAL

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E ECONÔMICAS NA PERSPECTIVA DO

SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

**Abrocitinibe (Cibinqo®) para o tratamento, em segunda linha, de
pacientes adultos 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 adultos 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.....	5
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	9
LISTA DE QUADROS	11
LISTA DE FIGURAS.....	18
1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	22
1.1 Introdução	22
1.2 Epidemiologia.....	23
1.1.1 Dados internacionais e nacionais obtidos da literatura	23
1.1.2 Dados disseminados do DATASUS.....	23
1.3 Diagnóstico.....	25
1.4 Tratamento atual da doença.....	26
1.5 Necessidades médicas não atendidas.....	27
2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	30
2.1 Proposta de incorporação	30
2.2 Identificação do medicamento	30
2.3 Indicação terapêutica.....	30
2.4 Posologia	31
2.5 Características farmacológica	31
2.5.1 Propriedades farmacocinéticas	31
2.5.2 Propriedades farmacodinâmicas.....	32
3. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	33
3.1 Diretrizes e checklist	33
3.2 Objetivo	33
3.3 Método.....	33
3.3.1 Pergunta de pesquisa	33
3.3.2 População	34
3.3.3 Intervenção.....	34
3.3.4 Comparadores	35
3.3.5 Desfechos	36
3.3.6 Desenhos de estudos.....	39
3.3.7 Fontes de informações e estratégia de busca	39
3.3.8 Seleção dos estudos	39
3.3.9 Extração dos dados.....	40
3.3.10 Avaliação do risco de viés.....	41
3.3.11 Análise da qualidade da evidência	41
3.3.12 Análise de dados.....	41

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 MONO-1.....	43
4.2.2 JADE MONO-2.....	44
4.2.3 JADE COMPARE	45
4.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	50
4.4 Síntese quantitativa dos resultados por desfecho	52
4.4.1 Resultados principais.....	52
4.5 Avaliação da qualidade da evidência	65
4.6 Síntese dos resultados.....	65
4.7 Discussão	67
5. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....	71
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	72
6.1 Apresentação e objetivo	72
6.2 Método.....	74
6.2.1 População-alvo	74
6.2.2 Perspectiva da análise	74
6.2.3 Intervenção.....	74
6.2.4 Comparador.....	74
6.2.5 Horizonte temporal	74
6.2.6 Taxa de desconto.....	75
6.2.7 Desfechos considerados – medidas de custo e efetividade.....	75
6.2.8 Estrutura do modelo econômico.....	75
6.2.9 Fontes de dados e parâmetros de efetividade.....	81
6.2.10 Dados de qualidade de vida (utilidade).....	82
6.3 Estimativa de recursos e custos	85
6.3.1 Custo de tratamento da dermatite atópica.....	86
6.3.2 Custo do manejo das comorbidades em decorrência da dermatite atópica	88
6.3.3 Custo da doença estável.....	95
6.3.4 Custo do tratamento subsequente da dermatite atópica.....	96
6.3.5 Custo de fim de vida	96
6.4 Análise de sensibilidade	97
6.4.1 DSA	97
6.4.2 PSA.....	97
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	100
7.1 Caso-base	100

7.2	DSA	100
7.3	PSA.....	101
7.4	Discussão	102
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	105
8.1	Apresentação e objetivos.....	105
8.2	Métodos	106
8.2.1	Estimativas dos parâmetros	106
8.2.2	População elegível.....	107
8.2.3	Perspectiva	116
8.2.4	Intervenção.....	117
8.2.5	Comparador.....	117
8.2.6	Horizonte de tempo	117
8.2.7	Participação de mercado (market share)	117
8.3	Custos	119
8.4	Análises de sensibilidade.....	120
8.4.1	DSA	120
8.4.2	PSA.....	120
9.	RESULTADOS E DISCUSSÃO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	123
9.1	Caso-base	123
9.2	DSA	123
9.3	PSA.....	124
9.4	Discussão	125
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	129
11.	REFERÊNCIAS.....	130
	ANEXO 1. MÉTODO PARA OBTENÇÃO DA PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DA DERMATITE ATÓPICA COM BASE NOS DADOS DISSEMINADOS DO DATASUS	142
	ANEXO 2. REDES DE COMPARAÇÃO INDIRETA DA META-ANÁLISE PUBLICADA.....	145
	ANEXO 3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA REALIZADAS NAS BASES DE DADOS	147
	ANEXO 4. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	148
	ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS E MOTIVOS DE EXCLUSÃO	149
	ANEXO 6. AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELA FERRAMENTA GRADE	151
	ANEXO 7. REVISÕES RÁPIDAS PARA A AVALIAÇÃO DE CUSTO-UTILIDADE	153
	ANEXO 8. POPULAÇÃO BRASILEIRA COM IDADE ACIMA DE 65 ANOS.....	202
	ANEXO 9. MACROCUSTEIO.....	204
	ANEXO 10. REVISÕES RÁPIDA PARA A ANÁLISE DE IMPACTO DE ORÇAMENTÁRIO	208
	ANEXO 11. PACIENTES REGISTRADOS NO SUS POR PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	229

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* (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 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). Diferentemente das diretrizes clínicas nacionais e 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 adultos (≥ 18 anos de idade) 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 adultos 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.

Comparadores: 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 os melhores cuidados de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona), em segunda linha, no tratamento de pacientes adultos 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 meta-análise em pares para comparar abrocitinibe vs. placebo na população de interesse, visto que a ciclosporina incorporada no SUS não está indicada no PCDT do MS 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-NRS). Já para os desfechos secundários, foram elegíveis: *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), *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, foram incluídos três estudos para compor a evidência principal das meta-análises em pares. Em termos de eficácia, os resultados mostraram que pacientes tratados com abrocitinibe, independentemente da posologia, apresentaram melhoras clinicamente e estatisticamente significantes para os desfechos de eficácia, como IGA (RR: 3,43; IC95%: 2,68–4,39); EASI-50 (RR: 3,37; IC95%: 2,69–4,21); EASI-75 (RR: 3,40; IC95%: 2,43–4,76), EASI-90 (RR: 8,68; IC95%: 3,83–10,96); PP-NRS em 2 semanas (RR: 9,31; IC95%: 5,00–17,31); PP-NRS em quatro semanas (RR: 4,53; IC95%: 1,95–10,53); PP-NRS em 12 semanas (RR: 3,67; IC95%: 2,27–4,96). Pacientes tratados com abrocitinibe, independentemente da dose, também demonstram melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida (QV) conforme demonstrado pelo instrumento DLQI (DM: -4,61; IC95%: -5,55; -3,67) e POEM (DM: -5,66; IC95%: -6,72; -4,61). Ao analisar EA graves e a taxa de descontinuação devido aos EA, não foi observado diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes tratados com abrocitinibe e placebo. No entanto, especificamente para os EA gerais, o abrocitinibe se mostrou mais seguro. Os três estudos incluídos na meta-análise apresentaram baixo risco de viés e, de forma geral, a qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi considerada alta em todos os desfechos avaliados, exceto PP-NRS em 4 semanas para abrocitinibe 100mg (qualidade baixa) e EASI-75, EA gerais, EA graves e EA 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 adultos 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 18 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 100mg ou 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 da meta-análise em pares apresentada 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 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 62 anos, o tratamento com abrocitinibe proporcionou ganhos de 47,130 QALY na comparação com 18,264 no grupo melhor cuidado de suporte (incremento de 28,866) com um custo incremental total de R\$ 135.452,31, o que produziu uma RCUI/QALY de R\$ 4.692,43, 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 e PSA nenhuma variável alterou, de forma relevante, o resultado do caso-base, sendo que na PSA com 1.000 iterações de MMC, a RCUI/QALY média foi de R\$ 4.756,61, 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 adultos 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 pessoas adultas vivas 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. No caso-base, estima-se que o impacto orçamentário incremental da incorporação do abrocitinibe no SUS será de R\$ 1,77 bilhão, em cinco anos. Na DSA e PSA nenhuma variável mudou de forma expressiva o resultado do caso-base, sendo que na PSA, o impacto orçamentário médio foi de R\$ 1.776.963.301,22 (DP: R\$ 314.322.366,96; IC95%: R\$ 1.776.962.202,36 a R\$ 1.776.964.400,08).

Considerações finais: A empresa entende que a incorporação do abrocitinibe no SUS resolverá uma lacuna assistencial importante, uma vez que quase metade dos pacientes adultos apresentarão falha terapêutica à ciclosporina, 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, os 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>
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
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	Investigator's Global Assessment
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>

PTC	Parecer Técnico Científico
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>
QV	<i>Qualidade de vida</i>
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RoB	<i>Risk of Bias</i>
RR	Risco relativo
SABEIS	Sala aberta de inteligência em saúde
SIA	Sistema de Informação Hospitalar
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	<i>Sistema Único de Saúde</i>

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Informações técnicas do abrocitinibe de acordo com a bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (62).....	30
Quadro 2.	Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]).	34
Quadro 3.	Características gerais dos ensaios clínicos randomizados incluídos no parecer técnico científico sobre a eficácia e segurança do abrocitinibe no tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave, em comparação com placebo.	46
Quadro 4.	Resumo dos resultados de eficácia e segurança dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura sobre abrocitinibe no tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave, em comparação com placebo.	47
Quadro 5.	Resumo da qualidade da evidência realizada com a ferramenta GRADE.	65
Quadro 6.	Síntese dos resultados de eficácia e segurança do abrocitinibe 100mg vs. placebo no tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave. .	66
Quadro 7.	Síntese dos resultados de eficácia e segurança do abrocitinibe 200mg vs. placebo no tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave. .	66
Quadro 8.	Avaliações do abrocitinibe por agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde.	71
Quadro 9.	Características da avaliação de custo-efetividade do abrocitinibe em pacientes com dermatite moderada a grave e que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina.....	73
Quadro 10.	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 adultos com dermatite moderada a grave.....	82
Quadro 11.	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 adultos com dermatite moderada a grave.	82
Quadro 12.	Valores de utilidade usados no modelo de custo-utilidade do abrocitinibe no tratamento de pacientes adultos com dermatite moderada a grave e que não responderam à terapia sistêmica prévia com ciclosporina.	84
Quadro 13.	Proposta de preço para incorporação do abrocitinibe no SUS.	86

Quadro 14. Custo de tratamento da dermatite atópica moderada a grave por paciente, por ciclo anual.	87
Quadro 15. Preços unitários e custos diretos de tratamento da anemia por deficiência de ferro considerados na análise, para os medicamentos comparadores.....	88
Quadro 16. Resumo dos custos do manejo da asma moderada e rinite em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave, definido por meio de macrocusteio. .	90
Quadro 17. Resumo dos custos do manejo da asma grave e rinite em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave, definido por meio de macrocusteio.	91
Quadro 18. Resumo dos custos do manejo da depressão em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave, definido por meio de macrocusteio.	92
Quadro 19. Resumo dos custos do manejo da ansiedade generalizada em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave, definido por meio de macrocusteio. .	94
Quadro 20. Resumo dos custos de monitoramento da doença estável em pacientes tratados com melhor cuidado de suporte, definido por meio de macrocusteio.....	95
Quadro 21. Resumo dos custos de monitoramento da doença estável em pacientes tratados com abrocitinibe 100mg ou abrocitinibe 200mg, definido por meio de macrocusteio.	96
Quadro 22. Resumo dos custos do tratamento subsequente de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave e que não responderam ao tratamento com abrocitinibe ou melhor cuidado de suporte, definido por meio de macrocusteio.	96
Quadro 23. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de análise de custo-utilidade.	98
Quadro 24. Resultados da análise de custo-utilidade no caso base da comparação entre abrocitinibe e o melhor cuidado de suporte no tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.....	100
Quadro 25. Características do modelo de impacto orçamentário do abrocitinibe para tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.....	106
Quadro 26. Projeção da população de homens e mulheres adultos no país, no período de 2024 a 2028.	108
Quadro 27. Taxa de mortalidade por faixa etária e gênero na população adulta no país.	108
Quadro 28. População de mulheres e homens adultos (≥ 18 anos) vivos no país no período de 2024 a 2028.	109

Quadro 29. Taxa de prevalência da dermatite atópica em adultos, estratificada por faixa etária e gênero.....	110
Quadro 30. Pessoas adultas com dermatite atópica, independentemente da gravidade da doença, por faixa etária da e total, no período de 2024 a 2028.	111
Quadro 31. Total de pessoas adultas com dermatite atópica, independentemente da gravidade da doença, no período de 2024 a 2028 e consideradas na análise de impacto orçamentário	112
Quadro 32. Total de pessoas adultas com dermatite atópica moderada a grave no período de 2024 a 2028 e consideradas na análise de impacto orçamentário.	113
Quadro 33. Total de pessoas adultas com dermatite atópica moderada a grave e vivas no período de 2024 a 2028 e consideradas na análise de impacto orçamentário....	115
Quadro 34. Estimativa de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com abrocitinibe, no período de 2024 a 2028.	116
Quadro 35. População elegível ao tratamento com abrocitinibe e considerada na análise de impacto orçamentário, no período de 2024 a 2028.....	116
Quadro 36. Participação do mercado dos medicamentos usados no tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica de moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina, no cenário sem abrocitinibe.	117
Quadro 37. Participação do mercado dos medicamentos usados no tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica de moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina, no cenário com abrocitinibe.....	118
Quadro 38. Número de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave a serem tratados com as tecnologias em avaliação, no cenário sem abrocitinibe	119
Quadro 39. Número de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave a serem tratados com as tecnologias em avaliação, no cenário com abrocitinibe.....	119
Quadro 40. Custos de manejo (incluindo tratamento e monitoramento) da dermatite atópica moderada a grave em pacientes adultos que não responderam ao tratamento sistêmico prévio à ciclosporina, considerando-se os custos dos ciclos 2 a 6 do modelo de Markov da avaliação de custo-utilidade.....	120
Quadro 41. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de impacto orçamentário.....	121
Quadro 42. Impacto orçamentário da incorporação do abrocitinibe no tratamento de pacientes adultos 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\$).	123
Quadro 43. Estratégias de busca para atender à PICOS.	147
Quadro 44. Estudos excluídos e motivos da exclusão.	149
Quadro 45. Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE para a comparação abrocitinibe 100mg vs. placebo.	151
Quadro 46. Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE para a comparação abrocitinibe 200mg vs. placebo.	152
Quadro 47. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para as utilidades em pacientes com dermatite atópica.	154
Quadro 48. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre as utilidades em pacientes com dermatite atópica.	155
Quadro 49. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre as utilidades em adultos com dermatite atópica.	158
Quadro 50. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre as utilidades em adultos com dermatite atópica.	161
Quadro 51. 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 adultos com dermatite atópica.	162
Quadro 52. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a prevalência e a incidência da asma ou da rinite alérgica em pacientes adultos com DA.	163
Quadro 53. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a prevalência e a incidência da asma e da rinite alérgica em pacientes adultos com DA.	166
Quadro 54. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a prevalência e a incidência da asma e da rinite alérgica em pacientes adultos com DA.	167
Quadro 55. 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 adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.	169
Quadro 56. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.	170
Quadro 57. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.	172

Quadro 58. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.....	174
Quadro 59. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a prevalência e incidência de depressão e ansiedade em pacientes adultos com dermatite atópica.....	175
Quadro 60. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a prevalência e a incidência da depressão e ansiedade em pacientes adultos com DA.	176
Quadro 61. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a prevalência e incidência de depressão e ansiedade em pacientes adultos com DA.	180
Quadro 62. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a prevalência e incidência de depressão e ansiedade em pacientes adultos com DA.	182
Quadro 63. 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 adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.	185
Quadro 64. 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 adultos com DA tratados com abrocitinibe.....	186
Quadro 65. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a redução dos sinais clínicos de depressão e ansiedade em pacientes adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.	189
Quadro 66. 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 adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.....	190
Quadro 67. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes adultos com dermatite atópica.	192
Quadro 68. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS sobre a prevalência e a incidência de problemas oftalmológicos (p.e., conjuntivite) em pacientes adultos com DA.....	193
Quadro 69. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a prevalência e a incidência de problemas oftalmológicos (p.e., conjuntivite) em pacientes adultos com DA moderada a grave.	196

Quadro 70. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes adultos com DA.	197
Quadro 71. 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 adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.	198
Quadro 72. 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.	199
Quadro 73. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a redução dos sintomas de alergia ou episódios alérgicos em pacientes adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.	201
Quadro 74. Percentual médio da população total brasileira com idade ≥ 65 anos, considerando-se a projeção do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o período de 2010 a 2060 para pessoas ≥ 18 anos de idade (122).....	202
Quadro 75. Estratégias de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos para a revisão sistemática com meta-análise da prevalência da DA.....	209
Quadro 76. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática com meta-análise sobre a proporção de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave. ...	210
Quadro 77. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a taxa de mortalidade específica por dermatite atópica.	211
Quadro 78. Estratégia de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a mortalidade específica em pacientes adultos com dermatite atópica.	212
Quadro 79. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a mortalidade específica de pacientes adultos com dermatite atópica.	214
Quadro 80. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a mortalidade específica em pacientes adultos com dermatite atópica.	215
Quadro 81. 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 adultos com dermatite atópica.	217
Quadro 82. 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 adultos com dermatite atópica.....	218

Quadro 83. 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 adultos com dermatite atópica.....	220
Quadro 84. 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 adultos com dermatite atópica.....	221
Quadro 85. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para o percentual de persistência terapêutica em pacientes adultos com dermatite atópica.	224
Quadro 86. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre percentual de persistência terapêutica em pacientes adultos com dermatite atópica.	225
Quadro 87. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre percentual de persistência terapêutica em pacientes adultos com dermatite atópica.	227
Quadro 88. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre percentual de persistência terapêutica em pacientes adultos com dermatite atópica.	228

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.	24
Figura 2.	Risco de viés por desfecho do ensaio clínico randomizado denominado JADE MONO-1 conduzido por Simpson <i>et al.</i> , (2020) (55).	51
Figura 3.	Risco de viés por desfecho do ensaio clínico randomizado denominado JADE MONO-2 conduzido por Silverberg <i>et al.</i> , (2020) (54).....	51
Figura 4.	Risco de viés por desfecho do ensaio clínico randomizado denominado JADE COMPARE conduzido por Bieber <i>et al.</i> , (2021) (63)	51
Figura 5.	Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho IGA (Investigator's Global Assessment) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 200mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave.	53
Figura 6.	Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho EASI-50 (Eczema Area and Severity Index) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 20mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave.....	54
Figura 7.	Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito aleatório) para o desfecho EASI-75 (Eczema Area and Severity Index) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 20mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave.	55
Figura 8.	Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho EASI-90 (Eczema Area and Severity Index) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 200mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave.....	56
Figura 9.	Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho PP-NRS (Peak Pruritus Numerical Rating Scale) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 200mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave em 2 semanas.....	57
Figura 10.	Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho PP-NRS (Peak Pruritus Numerical Rating Scale) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 200mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave em 4 semanas.....	58

Figura 11.	Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho PP-NRS (Peak Pruritus Numerical Rating Scale) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 200mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave em 12 semanas.....	59
Figura 12.	Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho DLQI (Dermatology Life Quality Index) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 20mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave.....	60
Figura 13.	Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho POEM (Patient-Oriented Eczema Measure) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 20mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave.....	61
Figura 14.	Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho eventos adversos gerais da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 20mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave.....	62
Figura 15.	Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho eventos adversos graves da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 20mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave.....	63
Figura 16.	Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho descontinuação do tratamento por eventos adversos da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 20mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave.....	64
Figura 17.	Modelo de árvore de decisão representando a fase inicial do tratamento (primeiro ano – 52 semanas) da dermatite atópica moderada a grave em pacientes adultos que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina	77
Figura 18.	Modelo de Markov representando o período de manutenção do tratamento (segundo ano em diante) da dermatite atópica moderada a grave em pacientes adultos que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina.....	78
Figura 19.	Meta-análise de proporção para depressão em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave.	91
Figura 20.	Meta-análise de proporção para ansiedade generalizada em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave..	93

Figura 21.	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 pacientes com DA e que falharam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.	101
Figura 22.	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 pacientes com dermatite atópica e que falharam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.	102
Figura 23.	Meta-análise de proporção de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave..	113
Figura 24.	Meta-análise da proporção de mortalidade em pacientes com dermatite atópica, estratificado por faixa etária.	114
Figura 25.	Resultados <i>da meta-analysis</i> (modelo de efeitos aleatórios) do percentual de falha ao tratamento com ciclosporina em pacientes adultos com AD de moderada a grave..	115
Figura 26.	Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística do modelo de impacto orçamentário.	124
Figura 27.	Gráfico de dispersão pelo Método de Monte Carlo das estimativas novo impacto orçamentário de acordo com as simulações (N = 1.000).	124
Figura 28.	Distribuição de sistemas de informação do DATASUS	142
Figura 29.	Metodologia do Linkage probabilístico (Probabilistic Record Linkage).....	144
Figura 30.	Filtros aplicados aos dados para melhoria da qualidade.	144
Figura 31.	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.	145
Figura 32.	Meta-análise em rede sem conexão com ciclosporina para o desfecho EASI. (A) 16 semanas ou mais de seguimento (B) 16 semanas de seguimento.	145
Figura 33.	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.	146
Figura 34.	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.	146
Figura 35.	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 adultos que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina.....	148
Figura 36.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre as utilidades em adultos com dermatite atópica.	157
Figura 37.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre a prevalência e a incidência da asma e da rinite alérgica em pacientes adultos com dermatite atópica.	165
Figura 38.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.	171
Figura 39.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre a prevalência e incidência de depressão e ansiedade em pacientes adultos com dermatite atópica.....	179
Figura 40.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre a redução dos sinais clínicos da depressão e ansiedade em pacientes adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.....	188
Figura 41.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes adultos com dermatite atópica.	195
Figura 42.	Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos da redução dos sintomas de alergia ou episódios alérgicos em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave e tratados com abrocitinibe.	200
Figura 43.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre a taxa de mortalidade específica em pacientes adultos com dermatite atópica.	213
Figura 44.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre o percentual de falha, refratariedade ou descontinuidade por eventos adversos ao tratamento sistêmico com ciclosporina em pacientes adultos com dermatite atópica.	219
Figura 45.	Fluxograma da seleção dos estudos sobre percentual de persistência terapêutica em pacientes adultos com dermatite atópica.	226
Figura 46.	Número de pessoas tratadas no SUS por Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas no período de janeiro de 2008 a junho de 2019, a partir dos dados disseminados na plataforma da sala aberta de inteligência em saúde (SABEIS - https://labxss.shinyapps.io/sabeis_pcdt3/).	229

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 acompanha intenso prurido (coceira) (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 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, consequentemente, melhorar a tomada de decisão do Ministério da Saúde (MS) sobre este tema.

1.2 Epidemiologia

1.1.1 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).

Para a população adulta, um estudo transversal avaliou a prevalência da DA em pessoas acima de 18 anos de idade nos EUA, Japão e países da União Europeia (França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido), sendo que a prevalência da doença variou de 2,1% no Japão a 8,1% na Itália (20). Já para o Brasil, para a população < 60 anos de idade, estima-se que prevalência da doença seja de 1,15% (21).

1.1.2 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) (22). A descrição dos métodos está apresentada no Anexo 1.

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, incluindo todas as idades, 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), sendo que esses resultados apresentam perfil semelhante ao estudo publicado por Santos *et al.*, (2021) (23), que também avaliou o perfil da DA no Brasil, a partir dos dados disseminados nas bases gerenciadas pelo DATASUS (SIA e SIH).

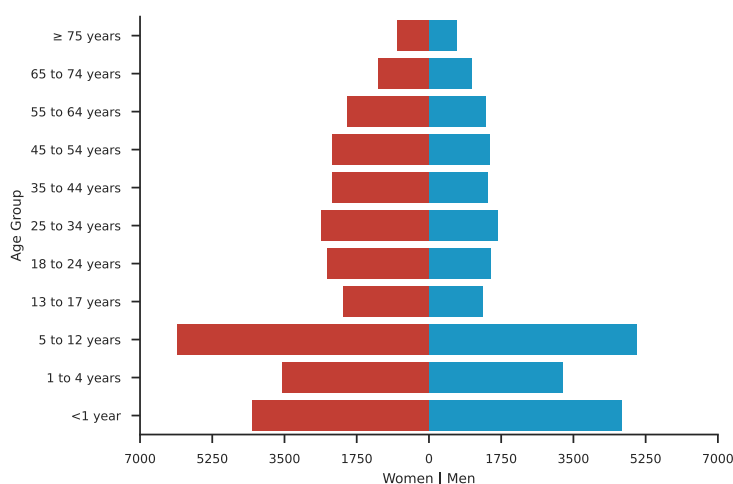


Figura 1. Representação da pirâmide etária dos pacientes com dermatite atópica estratificado, de acordo com os dados do SIA/SIH no período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de maio de 2023.

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. Quando considerados o número de pacientes por 100.000 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 (24–26). Isto é, o indivíduo com DA não possui apenas uma doença crônica, mas pode apresentar 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*) (27), 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 (28,29). O rosto é um local de acometimento comum em bebês, enquanto regiões de dobras e área flexural são, geralmente, afetadas em crianças maiores e adultos. Em alguns pacientes, o eczema se torna generalizado, e naqueles que apresentam tons de pele mais escuros, o envolvimento folicular proeminente é comum (28).

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) (1,28,29).

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 (28,29).

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 (30). 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 (31–33).

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 (1,34). A maioria dos pacientes controla os sintomas após essa abordagem inicial; porém, aqueles que apresentam DA resistente ao tratamento tópico, necessitam ser tratados com imunossuppressores sistêmicos ou terapia com luz ultravioleta.

A imunossupressão pode ser realizada com a administração de corticosteroides sistêmicos ou com o uso de imunossuppressores 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 (35).

Dentre os tratamentos imunossuppressores 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 (36) após a recomendação favorável do Comitê de Medicamentos da Conitec (37).

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) (38), recomenda que a ciclosporina, tanto para criança, adolescente e adultos, 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 sistêmica com a ciclosporina é de um ano, podendo ser estendido para mais um ano se bem tolerado (30), sendo similar ao tempo recomendado pelo PCDT para DA (38).

Após esse período e para os pacientes que falharam ao tratamento sistêmico com ciclosporina, diferentemente da diretriz nacional (30) e das diretrizes internacionais (39–41), 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 (42).

Vale ressaltar que, tanto o Consenso Brasileiro de DA publicado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia em 2023 (42), quanto o guia de tratamento da DA grave da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) publicado em 2022 (43), 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 (44–46). 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 (47–50).

De acordo com o estudo desenvolvido por Vos *et al.*, (2010) (51), 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. De acordo com os resultados observados, pacientes com DA moderada a grave (*Scoring of Atopic Dermatitis* [SCORAD] ≥ 25 ; n = 237) tiveram uma carga da doença significativamente maior quando comparada com paciente com DA leve (SCORAD < 25 ; n = 57; p < 0,05) (52).

Aliado a isso, a DA provoca impacto negativo na vida dos pacientes com DA pela associação aos transtornos mentais, como depressão e ansiedade (53,54), além do aumento significativo das taxas de ideação suicida e tentativa de suicídio (55,56). Uma revisão sistemática com meta-análise publicada Sandhu JK *et al.*, (2019) (57), 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.

Atualmente no Brasil, a ciclosporina oral é o único tratamento sistêmico disponível para pacientes com DA moderada a grave no SUS (37), 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 (58). 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 (42), anorexia, letargia, hirsutismo, tremores, parestesia, hipertrofia gengival, distúrbios gastrointestinais e cefaleia, limitando o seu uso em curto período de tempo (59,60), sendo que tais eventos devem ser monitorados, segundo o PCDT do MS para DA (37).

A Sociedade Brasileira de Dermatologia em seu último Consenso (42), 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 (61).

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 (38) 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 (24,27), 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 adultos com DA moderada a grave que não respondem ao tratamento com ciclosporina. Conforme será mostrado no Parecer Técnico Científico (PTC), por meio de meta-análise em pares a partir dos dados de ensaios clínicos randomizados (ECR), demonstrou-se que o abrocitinibe nas doses de 100 mg e 200 mg uma vez ao dia melhorou significativamente os sinais e sintomas da DA quando comparado ao placebo. Foram observadas respostas clinicamente significativas já na segunda semana de tratamento, sendo que os benefícios clínicos observados continuaram a aumentar até a semana 16. Nesse sentido, a incorporação do abrocitinibe no SUS contribuirá para o aperfeiçoamento do arsenal terapêutico para o manejo da DA moderada a grave, 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 adultos 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) (62).

Quadro 1. Informações técnicas do abrocitinibe de acordo com a bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (62).

Nome comercial	Cibinqo®
Nome genérico	Abrocitinibe
Apresentação	Comprimido revestido
Via de administração	Uso oral
Uso	Adulto e pediátrico acima de 12 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 e adolescentes acima de 12 anos, candidatos à terapia sistêmica, podendo ser utilizado com ou sem a associação de terapias tópicas para tratamento da dermatite atópica (62).

Destaca-se que, apesar da indicação terapêutica incluir adolescentes, o presente dossiê é direcionado para a população de pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina. Para a população de adolescentes (12 a 17 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 (62):

- 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 (qualquer tipo de câncer) 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;
- A dose inicial recomendada para pacientes com idade ≥ 65 anos é de 100 mg uma vez por dia.

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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 (62).

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 (62).

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 (62).

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 (63,64) 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 (65,66).

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 adultos (> 18 anos) com DA moderada a grave que não responderam 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, em segunda linha, no tratamento de pacientes adultos 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 adultos com dermatite atópica 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 (outcomes)	<u>Primários</u> • Investigator’s Global Assessment Scale • Eczema Area and Severity Index • Peak Pruritus Numerical Rating Scale score <u>Secundários</u> • Dermatology Life Quality Index • Patient-Oriented Eczema Measure • Eventos adversos gerais e não graves • Eventos adversos graves • Descontinuação devido a eventos adversos
Desenho de estudo (Study)	Ensaio clínico randomizado

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 adultos (≥ 18 anos de idade) com DA ou estudos que avaliaram pacientes adolescentes (≥ 12 anos) e adultos (≥ 18 anos) de forma conjunta; porém os pacientes adultos deveriam representar mais de 70% da amostra dos ECRs. 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 (38).

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 (62).

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 (38,42); 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) (67), 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) (67) 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 (38). No entanto, os desfechos avaliados nos estudos da ciclosporina são diferentes daqueles avaliados nos estudos clínicos do abrocitinibe, impossibilitando qualquer comparação por NMA entre desfechos diferentes. Como os estudos clínicos da ciclosporina são muito antigos, a maioria da década de 1.990, os desfechos utilizados na época não são mais utilizados em ensaios clínicos de tecnologias mais recentes.

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 (68). 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 secundário 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 (69). 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: *Investigator's Global Assessment Scale* (IGA), EASI e *Peak Pruritus Numerical Rating Scale score* (PP-NRS). Já para os desfechos secundários foram elegíveis: *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM), EA gerais, EA graves e EA que provocaram 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 mostra que a lesão é 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 (70). 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 (70). Assim, foram priorizados os estudos que avaliaram a melhora na escala PP-NRS com o menor tempo de seguimento possível.
- DLQI: É um instrumento de QV específico e amplamente utilizado na dermatologia. É um questionário de 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 (70). Como a DA é uma doença que afeta sobremaneira a QV dos pacientes, foram incluídos estudos que avaliaram esse desfecho.
- 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 (70). 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 ou significância clínica 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 (39–41). 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 EASI75; 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 (38) 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 (39–41).
- EA: Foram selecionados, sempre que possível, os dados com período mais longo de seguimento dos EAs gerais, 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. 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 sensibilidade.

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 Ovid) e Embase (via Ovid). 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 (66), 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 (71). 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, qualidade de vida, 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) (72), 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' (72). 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 (73,74). 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 de dados

Foi realizada meta-análise por pares para as comparações entre abrocitinibe e placebo para os desfechos de interesse. Para os desfechos dicotômicos, conforme estabelecido no *handbook* da Cochrane (75) e das diretrizes de metodológicas para elaboração de revisão sistemática e meta-análises de ECR do Ministério da Saúde (63), foi priorizado o método de Mantel-Haenszel. Inverso da variância foi aplicado para desfechos dicotômicos nos quais os estudos eram maiores, com maiores taxas de evento e pesos semelhantes. Para desfechos

contínuos, foi priorizado o método do inverso da variância. Modelos de efeitos fixos ou aleatórios foram aplicados com base na avaliação da heterogeneidade clínica (desvios nas características da população, da intervenção, dos comparadores e dos desfechos) e heterogeneidade estatística.

A heterogeneidade estatística foi avaliada e quantificada utilizando os Testes I^2 e Chi^2 . O teste Chi^2 apresenta baixo poder estatístico, principalmente quando há pequeno N amostral ou um número reduzido de estudos. Isso significa que mesmo um teste não significativo, não pode descartar a presença de heterogeneidade. Como a diversidade clínica e metodológica sempre ocorrem em uma meta-análise, a heterogeneidade estatística é inevitável (75). Assim, o teste de heterogeneidade é irrelevante para a escolha da análise, ou seja, a heterogeneidade sempre existirá, independentemente, de ser detectada ou não por meio de testes estatísticos. Dito isso, a importância do valor observado de I^2 depende de (1) magnitude e direção dos efeitos, e (2) força da evidência de heterogeneidade (por exemplo, valor P do teste Chi^2 , ou um intervalo de confiança para I^2). A incerteza no valor de I^2 é substancial quando o número de estudos é pequeno. Para além disso, avaliou-se a sobreposição dos intervalos de confiança; diferenças sistemáticas na população, nas intervenções, comparadores e resultados; a influência do tamanho amostral; e a qualidade metodológica dos estudos individuais na tentativa de avaliar e explicar a heterogeneidade (75).

Para calcular o tamanho do efeito dos desfechos dicotômicos (IGA, EASI-50, EASI-75, EASI-90, PP-NRS, EA emergentes do tratamento, descontinuação do tratamento devido a EA e EA graves) foram considerados a taxa de eventos (número de eventos) e o número total de pacientes avaliados, sendo sumarizados em risco relativo (RR) e seus respectivos IC 95%. Para os desfechos contínuos (DQLI e POEM) foram calculadas as diferenças das médias (DM) e desvio padrão (DP) entre os grupos avaliados, sendo sumarizados em DP e seus respectivos IC95% (75).

O *software* RevMan 5.4.1 foi utilizado para as análises estatísticas, incluindo teste de heterogeneidade, sendo que todos os resultados foram considerados estatisticamente significativos para valor de $p < 0,05$. Nenhuma análise de sensibilidade foi planejada, mas, sempre que possível, os resultados foram divididos em subgrupos de tratamento de 100mg e 200mg.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

4.1 Estudos selecionados

A busca nas três 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, 13 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade (fase 2), sendo 10 excluídos por não atenderem aos critérios definidos previamente. Ao final do processo, três publicações foram incluídas na análise (JADE MONO-1 (76), JADE MONO-2 (77) E JADE COMPARE) (78). Os estudos excluídos na fase 2 (leitura do texto completo), com suas respectivas razões para exclusão estão disponíveis no Anexo 5. O fluxograma (PRISMA) do processo de seleção de tais estudos está apresentado no Anexo 4.

4.2 Características dos estudos e participantes

O Quadro 3 sumariza as principais características dos três estudos (76–78) incluídos no PTC, cujos resultados foram descritos de forma quantitativa, por desfecho, por meio de meta-análises em pares (seção 4.4).

Em conjunto, essas investigações randomizaram 1.615 pacientes com DA moderada a grave, com ligeira predominância de participantes do sexo masculino (n = 858 participantes, 53%). Em relação aos dados dos indivíduos randomizados, a idade média geral dos 1.615 participantes foi de 35,0 anos. Do total de participantes, 1.035 (64%) apresentam a doença moderada medida pelo escore IGA (IGA = 3). Dos 1.615 participantes, 711 (44%) foram tratados previamente com terapia sistêmica, incluindo a ciclosporina incorporada no SUS para tratamento da DA moderada a grave pelo atual PCDT da DA.

4.2.1 JADE MONO-1

O estudo denominado JADE MONO-1 é um ECR de fase III, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido em 69 centros na Austrália, Canadá, Europa e Estados Unidos que investigou o uso do abrocitinibe em monoterapia em pacientes adolescentes e adultos com DA moderada a grave. Os pacientes elegíveis tinham idade ≥ 12 anos, peso ≥ 40 kg, diagnóstico confirmado de DA moderada a grave (pontuação IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16 , porcentagem da área da superfície corporal afetada $\geq 10\%$ e pontuação PP-NRS ≥ 4) e história recente de resposta inadequada a tratamentos tópicos (76).

Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:2:1 para receber, em monoterapia, abrocitinibe 100 mg, abrocitinibe 200 mg ambos ou placebo por via oral, uma vez ao dia, por 12 semanas. A randomização foi estratificada por gravidade da doença basal e idade. Os pacientes e pesquisadores do estudo foram cegados para o tratamento recebido. Todos os pacientes receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo. O abrocitinibe foi avaliado quanto a sua eficácia (desfechos primários: resposta IGA e EASI-75 na semana 12; desfechos secundários: PP-NRS nas semanas 2, 4 e 12, IGA, EASI-50, EASI-75 e EASI-90 nas semanas 2, 4 e 8, PP-NRS na semana 8, DLQI e POEM) e segurança (desfechos secundários: EA geral, EAG grave e EA que provou descontinuação do tratamento) (76). Do total, 48% dos participantes tinham recebido tratamento sistêmico da doença, incluindo ciclosporina (76). As principais características dos participantes incluídos estão descritas no Quadro 3 e a síntese dos resultados de eficácia e segurança está mostrada no Quadro 4.

4.2.2 JADE MONO-2

O estudo denominado JADE MONO-2 é um ECR de fase III, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido em 115 centros na Austrália, Bulgária, Canadá, China, República Tcheca, Alemanha, Hungria, Japão, Coreia do Sul, Letônia, Polônia, Reino Unido e Estados Unidos que avaliou a eficácia e a segurança do abrocitinibe em monoterapia em adolescentes (≥ 12 anos) e adultos (≥ 18 anos) com DA moderada a grave. Os pacientes elegíveis tinham idade ≥ 12 anos, peso ≥ 40 kg e diagnóstico confirmado de DA moderada a grave (pontuação IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16 , porcentagem da área da superfície corporal afetada $\geq 10\%$ e pontuação PP-NRS ≥ 4) há pelo menos 1 ano, além de histórico recente de resposta inadequada a tratamentos tópicos (77).

Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:2:1 para receber, em monoterapia, abrocitinibe 100 mg, 200 mg ou placebo por via oral uma vez ao dia por 12 semanas. A randomização foi estratificada por gravidade da doença basal e idade. Todos os pacientes, pesquisadores e patrocinadores foram cegados para o tratamento recebido. O abrocitinibe foi avaliado quanto a sua eficácia (desfechos primários: IGA e EASI-75 na semana 12; desfechos secundários: PP-NRS nas semanas 2, 4 e 12, IGA, EASI-50, EASI-75 e EASI-90 nas semanas 2, 4 e 8, PP-NRS na semana 12, DLQI e POEM) e segurança (desfechos secundários: EA geral, EAG grave e EA que provou descontinuação do tratamento) (77). Do total, 41,4% dos participantes tinham recebido tratamento sistêmico da doença, incluindo ciclosporina (77). As características dos participantes analisados estão descritas no Quadro 3 e a síntese dos resultados de eficácia e segurança está mostrada no Quadro 4.

4.2.3 JADE COMPARE

O estudo denominado JADE COMPARE é um ECR de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido em 115 centros na América do Norte e do Sul, Austrália, Europa e Ásia que objetivou avaliar a eficácia e segurança de abrocitinibe uma vez ao dia *versus* placebo e dupilumabe em adultos com DA moderada a grave que estavam recebendo terapia tópica medicamentosa de base. Os pacientes elegíveis tinham idade ≥ 18 anos, diagnóstico confirmado de DA moderada a grave (pontuação IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16 , porcentagem da área da superfície corporal afetada $\geq 10\%$ e pontuação PP-NRS ≥ 4) há pelo menos 1 ano e histórico de resposta inadequada a tratamentos tópicos por pelo menos 4 semanas ou necessidade de terapia sistêmica para controle da doença. Do total, 43,2% dos participantes tinham recebido tratamento sistêmico da doença, incluindo ciclosporina (78).

Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:2:2:1 para receber abrocitinibe 100 mg ou 200 mg oral uma vez ao dia, dupilumabe 300 mg subcutâneo a cada 2 semanas após uma dose única de indução de 600mg ou placebo por 16 semanas, junto com terapia tópica medicamentosa de base. O abrocitinibe foi avaliado quanto a sua eficácia (desfechos primários: IGA e EASI-75 na semana 12; desfechos secundários: IGA e EASI-75 na semana 16) e segurança (desfecho secundário: EA geral) (78). As características dos participantes analisados estão descritas no Quadro 3 (78) e a síntese dos resultados de eficácia e segurança está mostrada no Quadro 4. Como o dupilumabe não está incorporado no SUS, não sendo elegível como comparador no PTC, foram descritos e discutidos apenas os resultados da comparação entre abrocitinibe e placebo.

Quadro 3. Características gerais dos ensaios clínicos randomizados incluídos no parecer técnico científico sobre a eficácia e segurança do abrocitinibe no tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave, em comparação com placebo.

Autor e ano (nome do estudo)	Desenho de estudo (registro)	Local	População	Características dos participantes	Participantes randomizados			Seguimento (semanas)	
Simpson <i>et al.</i> , (2020) (76) (JADE MONO-1)	ECR fase 3 (NCT03349060)	Multicêntrico, 69 serviços de saúde da Austrália, Canadá, Europa e EUA	Pacientes ≥ 12 anos com DA modera a grave		Abrocitinibe 100mg/dia	Abrocitinibe 200mg/dia	Placebo	12	
				N	156	154	77		
				Idade – média (DP)	32,6 (15,4)	33,0 (17,4)	31,5 (14,4)		
				Sexo – N (%) homem	90 (58%)	81 (53%)	49 (64%)		
				Duração da doença – anos (DP)	22,7 (14,5)	24,9 (16,1)	22,5 (14,4)		
				DA modera (escore IGA = 3) [#] – N (%)	92 (59%)	91 (59%)	46 (60%)		
				DA grave (escore IGA = 4) [#] – N (%)	64 (41%)	63 (41%)	31 (40%)		
				Escore SCORAD – média (DP)	67,1 (13,7)	64,3 (13,1)	64,5 (13,2)		
				Escore PP-NRS – média (DP)	6,9 (2,0)	7,1 (1,9)	7,0 (1,8)		
Uso prévio de tratamento sistêmico – N (%) [*]	78 (50%)	68 (44%)	41 (53%)						
Silverberg <i>et al.</i> , (2020) (77) (JADE MONO-2)	ECR fase 3, (NCT03575871)	Multicêntrico, 115 serviços de saúde da Austrália, Bulgária, Canadá, China, República Checa, Alemanha, Hungria, Japão, Coreia do Sul, Letônia, Polônia, Reino Unido e EUA	Pacientes ≥ 12 anos com DA modera a grave		Abrocitinibe 100mg/dia	Abrocitinibe 200mg/dia	Placebo	12	
				N	158	155	78		
				Idade – média (DP)	37,4 (15,8)	33,5 (14,7)	33,4 (13,8)		
				Sexo – N (%) homem	94 (59,5)	88 (56,8)	47 (60,3)		
				Duração da doença – anos (DP)	21,1 (14,8)	20,5 (14,8)	21,7 (14,3)		
				DA modera (escore IGA = 3) [#] – N (%)	107 (67,7)	106 (68,4)	52 (66,7)		
				DA grave (escore IGA = 4) [#] – N (%)	51 (32,3)	49 (31,6)	26 (33,3)		
				Escore SCORAD – média (DP)	63,8 (11,4)	64,1 (13,1)	64,3 (12,4)		
				Escore PP-NRS – média (DP)	7,1 (1,6)	7,0 (1,6)	6,7 (1,9)		
Uso prévio de tratamento sistêmico – N (%) [‡]	70 (44,3)	60 (38,7)	32 (41,0)						
Bieber <i>et al.</i> , (2021) (78) (JADE COMPARE)	ECR fase 3 (NCT03720470)	Multicêntrico, 115 serviços de saúde de 18 países (Austrália, Canadá, EUA, Alemanha, Itália, Espanha, Reino Unido, Bulgária, República Checa, Hungria, Letônia, Polônia, Eslováquia, Japão, Coreia, Taiwan, Chile e México	Pacientes ≥ 18 anos com DA modera a grave		Abrocitinibe 100mg/dia	Abrocitinibe 200mg/dia	Dupilumabe 300mg ^{‡,*} a cada 15 dias	Placebo	16
				N	238	226	242	131	
				Idade – média (DP)	37,3 (14,8)	38,8 (14,5)	37,1 (14,5)	37,4 (15,2)	
				Sexo – N (%) homem	120 (50,4)	104 (46,0)	108 (44,6)	77 (58,8)	
				Duração da doença – anos (DP)	22,7 (16,3)	23,4 (15,6)	22,8 (14,8)	21,4 (14,4)	
				DA modera (escore IGA = 3) [#] – N (%)	153 (64,3)	138 (61,1)	162 (66,9)	88 (67,2)	
				DA grave (escore IGA = 4) [#] – N (%)	85 (35,7)	88 (38,9)	80 (33,1)	43 (32,8)	
				Escore SCORAD – média (DP)	66,8 (13,8)	69,3 (12,7)	67,9 (11,4)	67,9 (12,0)	
				Escore PP-NRS – média (DP)	7,1 (1,7)	7,6 (1,5)	7,3 (1,7)	7,1 (1,8)	
Uso prévio de tratamento sistêmico – N (%) [‡]	99 (41,6)	103 (45,6)	112 (46,3)	48 (36,6)					

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado, DP: desvio padrão, N: número, DA: dermatite atópica; SCORAD: Scoring of Atopic Dermatitis * Os tratamentos sistêmicos incluem micofenolato de mofetil, metotrexato, azatioprina, corticosteroides, ciclosporina e dupilumabe; ‡ Os tratamentos sistêmicos incluem corticosteroides, ciclosporina, medicamentos biológicos, medicamentos biológicos com ou sem terapia tópica, # IGA: Investigator Global Assessment. Escore varia de 0 a 4, sendo que 3 indica doença moderada, ¶ Todos os pacientes receberam, previamente, uma dose de ataque de 600mg de dupilumabe, * Como o dupilumabe não está incorporado no SUS ele não foi elegível como comparador, portanto, não foi descrito e avaliado neste PTC, † Os tratamentos sistêmicos incluem medicamentos biológicos e não biológicos, sem menção de quais medicamentos foram utilizados.

Quadro 4. Resumo dos resultados de eficácia e segurança dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura sobre abrocitinibe no tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave, em comparação com placebo.

Autor e ano (nome do estudo)	Desenho	Desfechos	Tempo (semanas)	Intervenções	Resultados por braço	Tamanho do efeito (IC95%) (versus placebo)	Direção do efeito (versus placebo)
Simpson <i>et al.</i> , 2020 (76) (JADE MONO-1)	ECR fase 3	IGA; n (%)	12	Abrocitinibe 100 mg	37 (24%)	15,8% (68% a 24,8%)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	67 (44%)	36% (26,2% a 45,7%)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	6 (12%)	-	-
		EASI 50; n (%)	12	Abrocitinibe 100 mg	90 (58%)	35,3% (23,3% a 47,4%)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	116 (76%)	ND	ND
				Placebo	17 (22%)	-	-
		EASI 75; n (%)	12	Abrocitinibe 100 mg	62 (40%)	27,9% (17,4% a 38,3%)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	96 (63%)	51% (40,5% a 61,5%)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	9 (12%)	-	-
		EASI 90; n (%)	12	Abrocitinibe 100 mg	29 (19%)	13,3% (54% a 21,2%)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	59 (39%)	33,4% (24,3% a 42,5%)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	4 (5%)	-	-
		PPNRS; n (%)	2	Abrocitinibe 100 mg	30 (20%)	18% (10,2% a 42,5%)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	67 (46%)	42,5% (33,6% a 51,4%)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	2 (3%)	-	-
		PPNRS; n (%)	4	Abrocitinibe 100 mg	47 (32%)	15% (19% a 28%)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	86 (59%)	41,1% (27,8% a 54,4%)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	13 (17%)	-	-
		PPNRS; n (%)	12	Abrocitinibe 100 mg	55 (38%)	22,5% (10,3% a 41,7%)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	84 (57%)	41,7% (29,6% a 53,9%)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	11 (15%)	-	-
		DLQI (média; IC95%)	12	Abrocitinibe 100 mg	-7 (-8,1 a -5,8)	-2,8 (-4,8 a -0,8)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	-9,1 (-10,3 a -8)	- 4,9 (-6,9 a -2,9)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	-4,2 (-5,9 a -2,5)	-	-
		POEM (média; IC95%)	12	Abrocitinibe 100 mg	-6,8 (-8 a -5,6)	-3,1 (-5,2 a -0,9)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	-10,6 (-11,8 a -9,4)	-6,9 (-9,0 a -4,7)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	-3,7 (-5,5 a -1,9)	-	-
		TDAE; n (%)	ND	Abrocitinibe 100 mg	9 (6%)	ND	ND
				Abrocitinibe 200 mg	9 (6%)	ND	ND
				Placebo	7 (9%)	-	-
		TEAE; n (%)	ND	Abrocitinibe 100 mg	108 (69%)	ND	ND
				Abrocitinibe 200 mg	120 (78%)	ND	ND
				Placebo	44 (57%)	-	-
		SAE; n (%)	ND	Abrocitinibe 100 mg	5 (3%)	ND	ND
				Abrocitinibe 200 mg	5 (3%)	ND	ND
				Placebo	3 (44%)	-	-

Autor e ano (nome do estudo)	Desenho	Desfechos	Tempo (semanas)	Intervenções	Resultados por braço	Tamanho do efeito (IC95%) (versus placebo)	Direção do efeito (versus placebo)
Silverberg <i>et al.</i> , 2020 (77) (JADE MONO-2)	ECR fase 3	IGA; n (%)	12	Abrocitinibe 100 mg	44 (28%)	19,3% (9,6% a 29,0%)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	59 (38,1%)	28,7% (18,6% a 38,8%)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	7 (9,1%)	-	-
		EASI 50; n (%)	2	Abrocitinibe 100 mg	56 (36%)	ND	ND
				Abrocitinibe 200 mg	84 (55,3%)	ND	ND
				Placebo	8 (10,5%)	-	-
		EASI 50; n (%)	12	Abrocitinibe 100 mg	106 (68%)	ND	ND
				Abrocitinibe 200 mg	123 (79,9%)	ND	ND
				Placebo	15 (19,5%)	-	-
		EASI 75; n (%)	12	Abrocitinibe 100 mg	69 (45%)	33,9% (23,3% a 44,4%)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	94 (61%)	50,5% (40% a 60,9%)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	8 (10,4%)	-	-
		EASI 90; n (%)	2	Abrocitinibe 100 mg	4 (3%)	ND	ND
				Abrocitinibe 200 mg	14 (9,2%)	ND	ND
				Placebo	0 (0%)	-	-
		EASI 90; n (%)	12	Abrocitinibe 100 mg	37 (24%)	ND	ND
				Abrocitinibe 200 mg	58 (37,7%)	ND	ND
				Placebo	3 (3,9%)	-	-
		PPNRS; n (%)	2	Abrocitinibe 100 mg	36 (23%)	19,2% (11% a 27,4%)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	54 (35,3%)	31,2% (22,3% a 40,2%)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	3 (3,9%)	-	-
		PPNRS; n (%)	4	Abrocitinibe 100 mg	52 (33%)	29,5% (20,5% a 38,4%)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	81 (52,8%)	48,8% (39,5% a 58,2%)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	3 (4%)	-	-
		PPNRS; n (%)	12	Abrocitinibe 100 mg	71 (45%)	33,7% (22,8% a 44,7%)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	85 (55,3%)	43,9% (32,9% a 55%)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	9 (11,5%)	-	-
		DLQI (média; IC95%)	12	Abrocitinibe 100 mg	-8,3 (-9,3 a -7,3)	-4,4 (-6,2 a -2,7)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	-9,8 (-10,7 a -8,8)	-5,9 (-7,7 a -4,2)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	-3,9 (-5,3 a -2,4)	-	-
		POEM (média; IC95%)	12	Abrocitinibe 100 mg	-8,7 (-9,9 a -7,5)	-5,1 (-7,2 a -3,1)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	-11 (-12,1 a -9,8)	-7,4 (-9,5 a -5,3)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	-3,6 (-5,3 a -1,9)	-	-
		PGA	12	Abrocitinibe 100 mg	-1,0 (-1,2 a -0,8)	-0,6 (-0,9 a -0,3)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	-1,4 (-1,6 a -1,2)	-1,0 (-1,3 a -0,7)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	-0,4 (-0,7 a -0,1)	-	-
		TEAE; n (%)	ND	Abrocitinibe 100 mg	99 (62,7%)	ND	ND
				Abrocitinibe 200 mg	102 (65,8%)	ND	ND
				Placebo	42 (53,8%)	-	-
		SAE; n (%)	ND	Abrocitinibe 100 mg	5 (3,2%)	ND	ND

Autor e ano (nome do estudo)	Desenho	Desfechos	Tempo (semanas)	Intervenções	Resultados por braço	Tamanho do efeito (IC95%) (versus placebo)	Direção do efeito (versus placebo)
Bieber <i>et al.</i> , 2021 (78) (JADE COMPARE)*	ECR fase 3			Abrocitinibe 200 mg	2 (1,3%)	ND	ND
				Placebo	1 (1,3%)	-	-
		IGA; n (%)	12	Abrocitinibe 100 mg	86 (36,6%)	23,1% (14,7% a 31,4%)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	106 (48,4%)	34,8% (26,1% a 43,5%)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	18 (14%)	-	-
		IGA; n (%)	16	Abrocitinibe 100 mg	80 (34,8%)	22,1% (13,7% a 30,5%)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	105 (47,5%)	35% (26,3% a 43,7%)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	16 (12,9%)	-	-
		EASI 75; n (%)	12	Abrocitinibe 100 mg	138 (58,7%)	31,9% (22,2% a 41,6%)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	154 (70,3%)	43,2% (33,7% a 52,7%)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	35 (27,1%)	-	-
		EASI 75; n (%)	16	Abrocitinibe 100 mg	138 (60,3%)	29,7% (19,5% a 39,9%)	Favorece Abrocitinibe 100 mg
				Abrocitinibe 200 mg	157 (71%)	40,4% (30,4% a 50,4%)	Favorece Abrocitinibe 200 mg
				Placebo	38 (30,6%)	-	-
		TDAE; n (%)	ND	Abrocitinibe 100 mg	6 (2,5%)	ND	ND
				Abrocitinibe 200 mg	10 (4,4%)	ND	ND
				Placebo	5 (3,8%)	-	-
		TEAE; n (%)	ND	Abrocitinibe 100 mg	121 (50,8%)	ND	ND
				Abrocitinibe 200 mg	140 (61,9%)	ND	ND
				Placebo	70 (53,4%)	-	-
		SAE; n (%)	ND	Abrocitinibe 100 mg	6 (2,5%)	ND	ND
				Abrocitinibe 200 mg	2 (0,9%)	ND	ND
				Placebo	5 (3,8%)	-	-

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; ND: não disponível; IGA: *Investigator Global Assessment*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; PPNRS: *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; POEM: *Patient Oriented Eczema Measure*; TDAE: *Treatment Discontinuation due to Adverse Events*; TEAE: *Treatment-Emergent Adverse Events*; SAE: *Severe Adverse Events*.

*Como o dupilumabe não está incorporado no SUS, ele não foi elegível como comparador, portanto, não foi descrito e avaliado neste PTC.

4.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A Figura 2, Figura 3 e Figura 4 apresentam a avaliação do risco de viés por desfecho para cada um dos três ECR incluídos no PTC (76–78). Os desfechos avaliados foram (IGA, EASI-50, EASI-75 e EASI-90, PP-NRS em 2 semanas, 4 semanas e em 12 semanas, DLQI, POEM, EA geral, EA grave e EA que provocou descontinuação do tratamento) para os ECR JADE MONO-1 (76) e JADE MONO-2 (77) e IGA, EASI-75 e EA geral para o ECR JADE COMPARE (78). A partir dessas avaliações, julgou-se que os três ECR apresentam com baixo risco global de viés para todos os desfechos. Sobre essa conclusão, cabem os seguintes comentários:

1. Para os três ECRs (JADE MONO-1, JADE MONO-2 e o JADE COMPARE), 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	Simpson et al., (2020) - JADE MONO-1	Abrocitinibe	Placebo	IGA	+	+	+	+	+	+	+
ITT	Simpson et al., (2020) - JADE MONO-1	Abrocitinibe	Placebo	EASI-50	+	+	+	+	+	+	!
ITT	Simpson et al., (2020) - JADE MONO-1	Abrocitinibe	Placebo	EASI-75	+	+	+	+	+	+	+
ITT	Simpson et al., (2020) - JADE MONO-1	Abrocitinibe	Placebo	EASI-90	+	+	+	+	+	+	+
ITT	Simpson et al., (2020) - JADE MONO-1	Abrocitinibe	Placebo	PP-NRS (2 semanas)	+	+	+	+	+	+	+
ITT	Simpson et al., (2020) - JADE MONO-1	Abrocitinibe	Placebo	PP-NRS (4 semanas)	+	+	+	+	+	+	D1
ITT	Simpson et al., (2020) - JADE MONO-1	Abrocitinibe	Placebo	PP-NRS (12 semanas)	+	+	+	+	+	+	D2
ITT	Simpson et al., (2020) - JADE MONO-1	Abrocitinibe	Placebo	DLQI	+	+	+	+	+	+	D3
ITT	Simpson et al., (2020) - JADE MONO-1	Abrocitinibe	Placebo	POEM	+	+	+	+	+	+	D4
ITT	Simpson et al., (2020) - JADE MONO-1	Abrocitinibe	Placebo	EA geral	+	+	+	+	+	+	D5
ITT	Simpson et al., (2020) - JADE MONO-1	Abrocitinibe	Placebo	EA grave	+	+	+	+	+	+	
ITT	Simpson et al., (2020) - JADE MONO-1	Abrocitinibe	Placebo	EA descontinuação	+	+	+	+	+	+	

Figura 2. Risco de viés por desfecho do ensaio clínico randomizado denominado JADE MONO-1 conduzido por Simpson *et al.*, (2020) (76).

Legenda: D: domínio, IGA: *Investigator's Global Assessment*, EASI: *Eczema Area and Severity Index*, PP-NRS: *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*, DLQI: *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	Silverberg et al., (2020) - JADE MONO-2	Abrocitinibe	Placebo	IGA	+	+	+	+	+	+	+
ITT	Silverberg et al., (2020) - JADE MONO-2	Abrocitinibe	Placebo	EASI-50	+	+	+	+	+	+	!
ITT	Silverberg et al., (2020) - JADE MONO-2	Abrocitinibe	Placebo	EASI-75	+	+	+	+	+	+	+
ITT	Silverberg et al., (2020) - JADE MONO-2	Abrocitinibe	Placebo	EASI-90	+	+	+	+	+	+	+
ITT	Silverberg et al., (2020) - JADE MONO-2	Abrocitinibe	Placebo	PP-NRS (2 semanas)	+	+	+	+	+	+	+
ITT	Silverberg et al., (2020) - JADE MONO-2	Abrocitinibe	Placebo	PP-NRS (4 semanas)	+	+	+	+	+	+	D1
ITT	Silverberg et al., (2020) - JADE MONO-2	Abrocitinibe	Placebo	PP-NRS (12 semanas)	+	+	+	+	+	+	D2
ITT	Silverberg et al., (2020) - JADE MONO-2	Abrocitinibe	Placebo	DLQI	+	+	+	+	+	+	D3
ITT	Silverberg et al., (2020) - JADE MONO-2	Abrocitinibe	Placebo	POEM	+	+	+	+	+	+	D4
ITT	Silverberg et al., (2020) - JADE MONO-2	Abrocitinibe	Placebo	EA geral	+	+	+	+	+	+	D5
ITT	Silverberg et al., (2020) - JADE MONO-2	Abrocitinibe	Placebo	EA grave	+	+	+	+	+	+	
ITT	Silverberg et al., (2020) - JADE MONO-2	Abrocitinibe	Placebo	EA descontinuação	+	+	+	+	+	+	

Figura 3. Risco de viés por desfecho do ensaio clínico randomizado denominado JADE MONO-2 conduzido por Silverberg *et al.*, (2020) (77)

Legenda: D: domínio, IGA: *Investigator's Global Assessment*, EASI: *Eczema Area and Severity Index*, PP-NRS: *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*, DLQI: *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	Bieber et al., (2021) - JADE COMPARE	Abrocitinibe	Placebo	IGA	+	+	+	+	+	+	+
ITT	Bieber et al., (2021) - JADE COMPARE	Abrocitinibe	Placebo	EASI-75	+	+	+	+	+	+	!
ITT	Bieber et al., (2021) - JADE COMPARE	Abrocitinibe	Placebo	EA geral	+	+	+	+	+	+	+
				D1							Processo de randomização
				D2							Desvio das intervenções pretendidas
				D3							Desfecho incompleto
				D4							Mensuração do resultado
				D5							Seleção do resultado reportado

Figura 4. Risco de viés por desfecho do ensaio clínico randomizado denominado JADE COMPARE conduzido por Bieber *et al.*, (2021) (78)

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

4.4 Síntese quantitativa dos resultados por desfecho

A seguir, serão apresentados os resultados das meta-análises para os desfechos primários e secundários, com risco relativo - RR (para IGA, EASI-50%, EASI-75%, EASI-90%, PP NRS, EA gerais, EA grave e EA com descontinuação do tratamento) e diferença média - DM (DLQI e POEM), nas comparações entre abrocitinibe 100mg e 200mg e placebo. Ou seja, todos os desfechos priorizados no método foram meta-analisados. Não foram encontrados estudos com os melhores cuidados de suporte elencados nos comparadores do método. Nesse sentido, apenas o placebo foi avaliado. Sempre que houver um resultado no qual o IC95% não cruza a linha de não efeito, este é destacado em negrito.

4.4.1 Resultados principais

4.4.1.1 IGA (gravidade da doença)

Os resultados da meta-análise para IGA foram obtidos de 1.637 pacientes no total, sendo 546 tratados com abrocitinibe 100mg, 527 pacientes tratados com abrocitinibe 200mg e 564 tratados com placebo (76–78). A meta-análise demonstrou que, quando comparado ao placebo, os participantes que receberam abrocitinibe, independentemente da posologia, apresentaram resultados de RR estatisticamente significantes na escala IGA de **3,43 (IC95%: 2,68–4,39, $p < 0,001$)**, que avalia a gravidade da doença em pacientes com DA. Adicionalmente, os achados da meta-análise demonstraram que não há evidência de heterogeneidade ($I^2 = 0\%$; $p = 0,67$) (Figura 5).

O RR de melhora na escala IGA nos pacientes tratados com abrocitinibe 100mg foi de **2,81 (IC95%: 1,97–4,01, $p < 0,001$)**. Numa escala relativa, a chance de se alcançar melhora na escala IGA aumentou 2,81 vezes nos pacientes tratados com abrocitinibe 100mg em comparação com aqueles tratados com placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, a razão de chance está no intervalo de 1,97 (chance 97% maior para aqueles que receberam abrocitinibe 100mg vs. placebo) a 4,01 (chance foi 4 vezes maior para o grupo abrocitinibe 100mg vs. placebo) (Figura 5).

O RR de melhora na escala IGA nos pacientes tratados com abrocitinibe 200mg é de **4,05 (IC95%: 2,87–5,73, $p < 0,001$)**. Numa escala relativa, a chance de se alcançar melhora na escala IGA foi 4,05 vezes maior naqueles pacientes tratados com abrocitinibe 200mg vs. placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, a chance de se alcançar uma melhora na escala

IGA está entre 2,87 e 5,73 vezes para aqueles que receberam abrocitinibe 200mg em comparação com placebo (Figura 5).

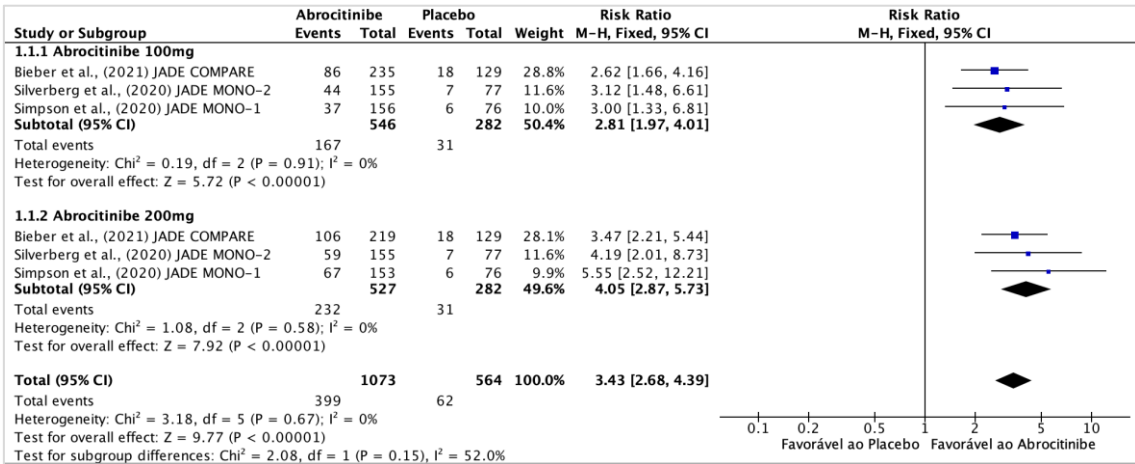


Figura 5. Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho IGA (*Investigator's Global Assessment*) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 200mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave. Os resultados são baseados em 3 ECR com 1.637 participantes analisados (546 no grupo do abrocitinibe 100mg, 527 no grupo do abrocitinibe 200mg e 564 no grupo placebo). O intervalo de confiança de 95% (IC:95%) representa a faixa esperada de efeitos verdadeiros do tratamento em 95% das populações.

4.4.1.2 EASI-50 (gravidade e extensão da doença)

Os resultados da meta-análise para EASI-50 foram obtidos de 924 pacientes no total, sendo 311 tratados com abrocitinibe 100mg, 307 pacientes tratados com abrocitinibe 200mg e 306 tratados com placebo (76,77). A meta-análise demonstrou que, quando comparado ao placebo, os participantes que receberam abrocitinibe, independentemente da posologia, apresentaram resultados de RR estatisticamente significantes na escala EASI-50 de **3,37 (IC95%: 2,69–4,21, p < 0,001)**, que avalia a gravidade e a extensão da doença em pacientes com DA. Adicionalmente, os achados da meta-análise demonstraram que não há evidência de heterogeneidade (I² = 0%; p = 0,54) (Figura 6).

O RR de melhora na escala EASI-50 nos pacientes tratados com abrocitinibe 100mg é de **3,01 (IC95%: 2,19– 4,15, p < 0,001)**. Numa escala relativa, a chance de se alcançar uma melhora na escala EASI-50 aumentou 3,01 vezes para aqueles pacientes tratados com abrocitinibe 100mg vs. placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, a chance de alcançar uma melhora na escala EASI-50 foi entre 2,19 e 4,15 vezes maior nos pacientes tratados com abrocitinibe 100mg vs. placebo (Figura 6).

O RR de melhora na escala EASI-50 nos pacientes tratados com abrocitinibe 200mg é de **3,72 (IC95%: 2,72 – 5,09, $p < 0,001$)**. Numa escala relativa, a chance de se alcançar uma melhora na escala EASI-50 foi 3,72 vezes maior naqueles pacientes tratados com abrocitinibe 200mg em comparação com aqueles tratados com placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, a chance de se alcançar melhora na escala EASI-50 foi entre 2,72 e 5,09 vezes maior para aqueles que receberam abrocitinibe 200mg vs. placebo (Figura 6).

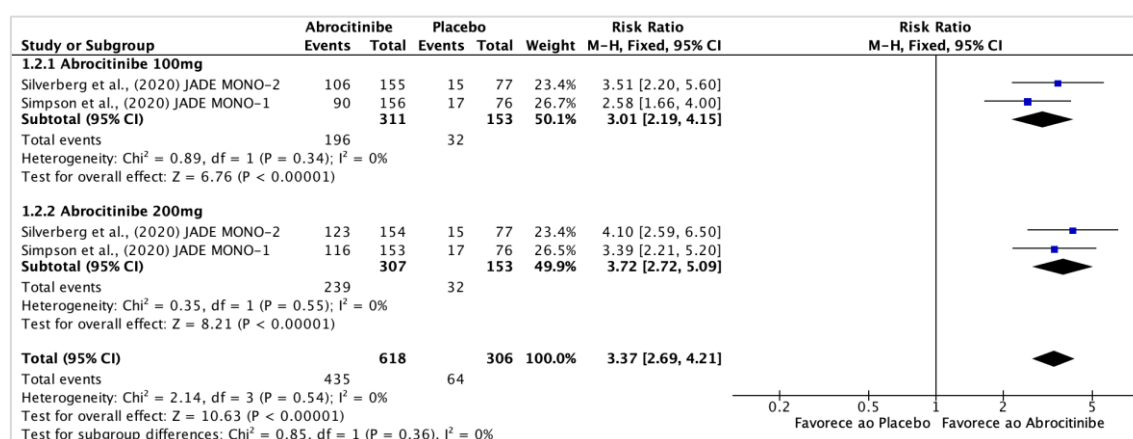


Figura 6. Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho EASI-50 (*Eczema Area and Severity Index*) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 200mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave. Os resultados são baseados em 2 ECR com 924 participantes analisados (311 no grupo do abrocitinibe 100mg/dia, 307 no grupo do abrocitinibe 200mg/dia e 306 no grupo placebo). O intervalo de confiança de 95% (IC:95%) representa a faixa esperada de efeitos verdadeiros do tratamento em 95% das populações.

4.4.1.3 EASI-75 (gravidade e extensão da doença)

Os resultados da meta-análise para EASI-75 foram obtidos de 1.636 pacientes no total, sendo 546 tratados com abrocitinibe 100mg, 526 pacientes tratados com abrocitinibe 200mg e 564 tratados com placebo (76–78). A meta-análise demonstrou que, quando comparado ao placebo, os participantes que receberam abrocitinibe, independentemente da posologia, apresentaram resultados de RR estatisticamente significantes na escala EASI-75 de **3,40 (IC95%: 2,43–4,76, $p < 0,001$)**, que avalia a gravidade da doença em pacientes com DA. Adicionalmente, os achados da meta-análise demonstraram que há evidência de heterogeneidade ($I^2 = 64\%$; $p = 0,01$) (Figura 7).

O RR de melhora na escala EASI-75 nos pacientes tratados com abrocitinibe 100mg é de **2,89 (IC95%: 1,86 – 4,51, $p < 0,001$)**. Numa escala relativa, a chance de se alcançar melhora na escala EASI-75 aumentou 2,89 vezes para aqueles pacientes tratados com abrocitinibe 100mg vs. aqueles tratados com placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, a razão de

chance está no intervalo de 1,86 (chance 86% maior para aqueles que receberam abrocitinibe 100mg vs. aqueles que receberam placebo) a 4,51 (chance 4,51 vezes maior para o grupo abrocitinibe vs. placebo) (Figura 7).

O RR de melhora na escala EASI-75 nos pacientes tratados com abrocitinibe 200mg é de **4,09 (IC95%: 2,22–7,55, $p < 0,001$)**. Numa escala relativa, a chance de alcançar uma melhora na escala EASI-75 foi 4,09 vezes maior naqueles pacientes tratados com abrocitinibe 200mg em comparação com placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, a chance de alcançar uma melhora na escala EASI-75 foi entre 2,22 e 7,55 vezes maior para aqueles que receberam abrocitinibe 200mg vs. Placebo (Figura 7).

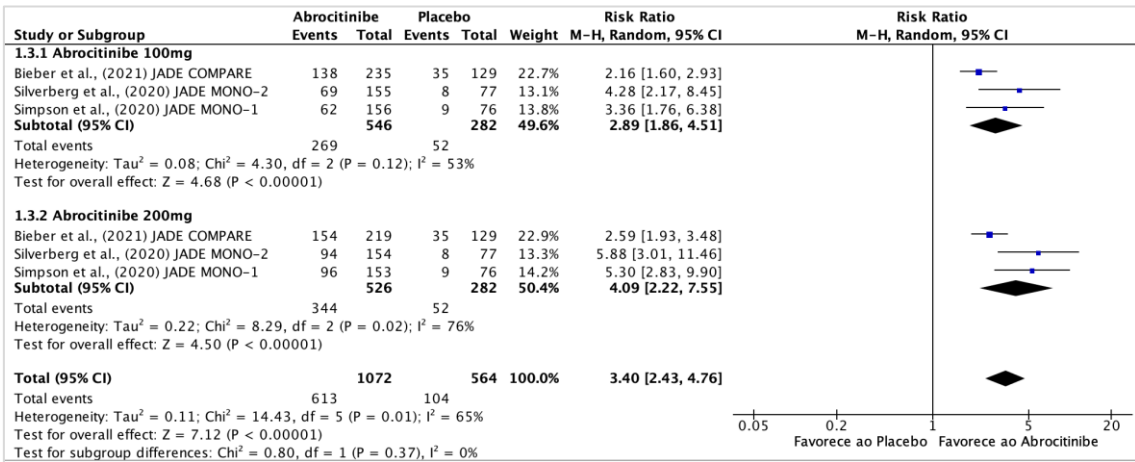


Figura 7. Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito aleatório) para o desfecho EASI-75 (*Eczema Area and Severity Index*) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 20mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave. Os resultados são baseados em 3 ECR com 1.636 participantes analisados (546 no grupo do abrocitinibe 100mg/dia, 526 no grupo do abrocitinibe 200mg/dia e 564 no grupo placebo). O intervalo de confiança de 95% (IC:95%) representa a faixa esperada de efeitos verdadeiros do tratamento em 95% das populações.

4.4.1.4 Escala EASI-90 (gravidade e extensão da doença)

Os resultados da meta-análise para EASI-90 foram obtidos de 924 pacientes no total, sendo 311 tratados com abrocitinibe 100mg, 307 pacientes tratados com abrocitinibe 200mg e 306 tratados com placebo (76,77). A meta-análise demonstrou que, quando comparado ao placebo, os participantes que receberam abrocitinibe, independentemente da posologia, apresentaram resultados de RR estatisticamente significantes na escala EASI-50 de **8,68 (IC95%: 3,83–10,96, $p < 0,001$)**, que avalia a gravidade da doença em pacientes com DA. Adicionalmente, os achados da meta-análise demonstraram que não há evidência de heterogeneidade ($I^2 = 0\%$; $p = 0,58$) (Figura 8).

O RR de melhora na escala EASI-90 nos pacientes tratados com abrocitinibe 100mg é de **6,48 (IC95%: 2,67–15,73, $p < 0,001$)**. Numa escala relativa, a chance de se alcançar melhora na escala EASI-90 aumentou 4,64 vezes para aqueles pacientes tratados com abrocitinibe 100mg em comparação com aqueles tratados com placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, a chance de alcançar uma melhora na escala EASI-90 foi entre 2,18 e 9,87 vezes maior nos pacientes tratados com abrocitinibe 100mg vs. placebo (Figura 8).

O RR de melhora na escala EASI-90 nos pacientes tratados com abrocitinibe 200mg é de **8,33 (IC95%: 3,98–17,41, $p < 0,001$)**. Numa escala relativa, a chance de se alcançar uma melhora na escala EASI-90 foi 8,33 vezes maior naqueles pacientes tratados com abrocitinibe 200mg em comparação com placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, a chance de alcançar uma melhora na escala EASI-90 foi entre 3,98 e 17,41 vezes maior para aqueles que receberam abrocitinibe 200mg vs. placebo (Figura 8).

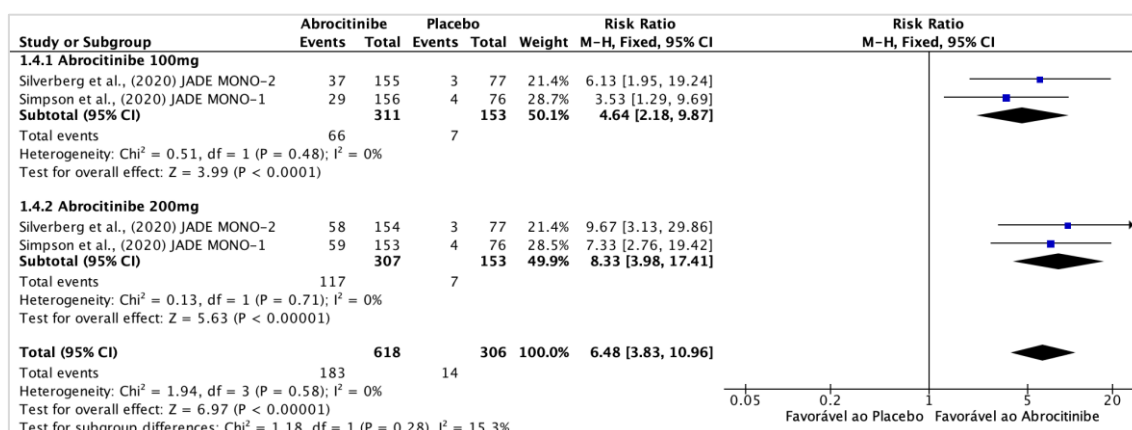


Figura 8. Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho EASI-90 (*Eczema Area and Severity Index*) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 200mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave. Os resultados são baseados em 2 ECR com 924 participantes analisados (311 no grupo do abrocitinibe 100mg/dia, 307 no grupo do abrocitinibe 200mg/dia e 306 no grupo placebo). O intervalo de confiança de 95% (IC:95%) representa a faixa esperada de efeitos verdadeiros do tratamento em 95% das populações.

4.4.1.5 PP-NRS (intensidade do prurido)

PP-NRS em 2 semanas

Os resultados da meta-análise para PP-NRS foram obtidos de 903 pacientes no total, sendo 303 tratados com abrocitinibe 100mg, 300 pacientes tratados com abrocitinibe 200mg e 300 tratados com placebo (76,77). A meta-análise demonstrou que, quando comparado ao placebo, os participantes que receberam abrocitinibe, independentemente da posologia, apresentaram resultados de RR estatisticamente significantes na escala PP-NRS de

9,31 (IC95%: 5,00–17,31, $p < 0,00001$), que avalia a intensidade do prurido de pacientes com DA. Adicionalmente, os achados da meta-análise demonstraram que não há evidência de heterogeneidade ($I^2 = 0\%$; $p = 0,70$) (Figura 9).

O RR de melhora na escala PP-NRS nos pacientes tratados com abrocitinibe 100mg é de **6,52 (IC95%: 2,69–15,84, $p < 0,00001$)**. Numa escala relativa, a chance de se alcançar melhora na escala de classificação numérica de pico de prurido aumentou 6,52 vezes para aqueles pacientes tratados com abrocitinibe 100mg em comparação com aqueles tratados com placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, a chance de se alcançar melhora na escala PP-NRS está entre 2,69 e 15,84 vezes maior nos pacientes tratados com abrocitinibe 100mg vs. placebo (Figura 9).

O RR de melhora na escala PP-NRS nos pacientes tratados com abrocitinibe 200mg é de **12,10 (IC95%: 5,06 – 28,97, $p < 0,00001$)**. Numa escala relativa, a chance de se alcançar melhora na escala PP-NRS foi 12,10 vezes maior naqueles pacientes tratados com abrocitinibe 200mg em comparação com aqueles que receberam placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, a chance de se alcançar melhora na escala PP-NRS é entre 5,06 e 28,97 vezes para aqueles que receberam abrocitinibe 200mg vs. placebo (Figura 9).

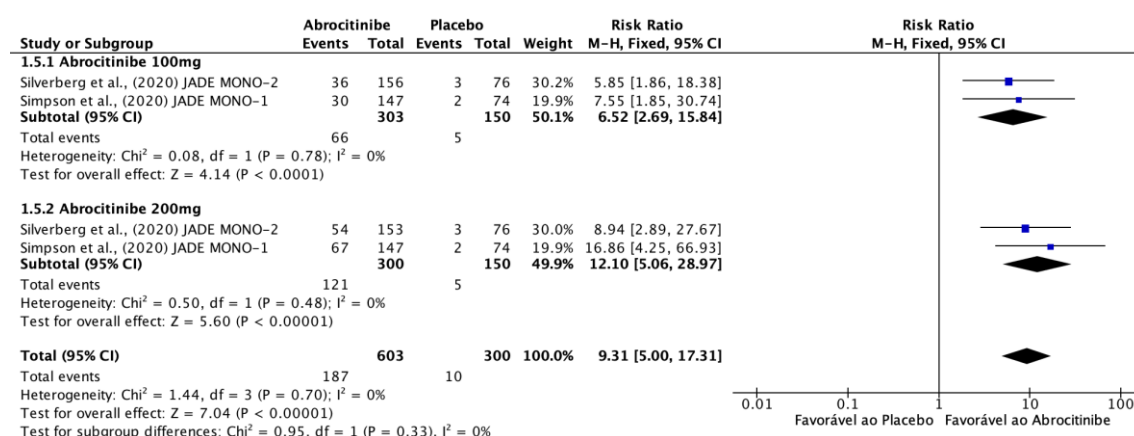


Figura 9. Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho PP-NRS (*Peak Pruritus Numerical Rating Scale*) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 200mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave em 2 semanas. Os resultados são baseados em 2 ECR com 903 participantes analisados (303 no grupo do abrocitinibe 100mg/dia, 300 no grupo do abrocitinibe 200mg/dia e 300 no grupo placebo). O intervalo de confiança de 95% (IC:95%) representa a faixa esperada de efeitos verdadeiros do tratamento em 95% das populações.

PP-NRS em 4 semanas

Os resultados da meta-análise para PP-NRS foram obtidos de 903 pacientes no total, sendo 303 tratados com abrocitinibe 100mg, 300 pacientes tratados com abrocitinibe

200mg e 300 tratados com placebo (76,77). A meta-análise demonstrou que, quando comparado ao placebo, os participantes que receberam abrocitinibe, independentemente da posologia, apresentaram resultados de RR estatisticamente significantes na escala PP-NRS de **4,53 (IC95%: 1,95–10,53, $p = 0,0004$)**, que avalia a intensidade do prurido de pacientes com DA. Adicionalmente, os achados da meta-análise demonstraram que há evidência de heterogeneidade ($I^2 = 80\%$; $p = 0,002$) (Figura 10).

O RR de melhora na escala PP-NRS nos pacientes tratados com abrocitinibe 100mg é de **3,65 (IC95%: 0,73 – 18,17, $p = 0,11$)**. Numa escala relativa, a chance de se alcançar melhora na escala de classificação numérica de pico de prurido aumentou 3,07 vezes para aqueles pacientes tratados com abrocitinibe 100mg em comparação com aqueles tratados com placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, a chance de se alcançar melhora na escala PP-NRS está entre 1,88 e 5,03 vezes maior nos pacientes tratados com abrocitinibe 100mg vs. placebo (Figura 10).

O RR de melhora na escala PP-NRS nos pacientes tratados com abrocitinibe 200mg é de **6,17 (IC95%: 1,43 – 26,56, $p < 0,001$)**. Numa escala relativa, a chance de se alcançar melhora na escala PP-NRS foi 6,17 vezes maior naqueles pacientes tratados com abrocitinibe 200mg em comparação com aqueles que receberam placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, a chance de se alcançar melhora na escala PP-NRS é entre 1,43 e 10,53 vezes para aqueles que receberam abrocitinibe 200mg vs. placebo (Figura 10).

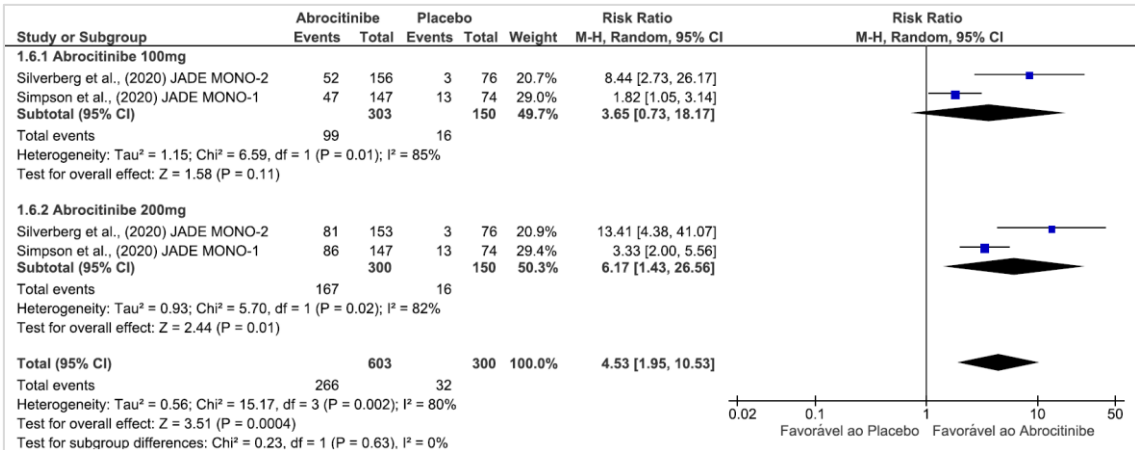


Figura 10. Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito aleatório) para o desfecho PP-NRS (*Peak Pruritus Numerical Rating Scale*) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 200mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave em 4 semanas. Os resultados são baseados em 2 ECR com 903 participantes analisados (303 no grupo do abrocitinibe 100mg/dia, 300 no grupo do abrocitinibe 200mg/dia e 300 no grupo placebo). O intervalo de confiança de 95% (IC:95%) representa a faixa esperada de efeitos verdadeiros do tratamento em 95% das populações.

PP-NRS em 12 semanas

Os resultados da meta-análise para PP-NRS foram obtidos de 903 pacientes no total, sendo 311 tratados com abrocitinibe 100mg, 307 pacientes tratados com abrocitinibe 200mg e 306 tratados com placebo (76,77). A meta-análise demonstrou que, quando comparado ao placebo, os participantes que receberam abrocitinibe, independentemente da posologia, apresentaram resultados de RR estatisticamente significantes na escala PP-NRS de **3,67 (IC95%: 2,27–4,96, $p < 0,001$)**, que avalia a intensidade do prurido de pacientes com DA. Adicionalmente, os achados da meta-análise demonstraram que há não evidência de heterogeneidade ($I^2 = 0\%$; $p = 0,53$) (Figura 11).

O RR de melhora na escala PP-NRS nos pacientes tratados com abrocitinibe 100mg é de **3,12 (IC95%: 2,02 – 4,79, $p < 0,001$)**. Numa escala relativa, a chance de se alcançar melhora na escala de classificação numérica de pico de prurido aumentou 3,12 vezes para aqueles pacientes tratados com abrocitinibe 100mg em comparação com aqueles tratados com placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, a chance de se alcançar melhora na escala PP-NRS está entre 2,02 e 4,79 vezes maior nos pacientes tratados com abrocitinibe 100mg vs. placebo (Figura 11).

O RR de melhora na escala PP-NRS nos pacientes tratados com abrocitinibe 200mg é de **4,23 (IC95%: 2,78 – 6,43, $p < 0,001$)**. Numa escala relativa, a chance de se alcançar melhora na escala PP-NRS foi 4,23 vezes maior naqueles pacientes tratados com abrocitinibe 200mg em comparação com aqueles que receberam placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, a chance de se alcançar melhora na escala PP-NRS é entre 2,78 e 6,43 vezes para aqueles que receberam abrocitinibe 200mg vs. placebo (Figura 11).

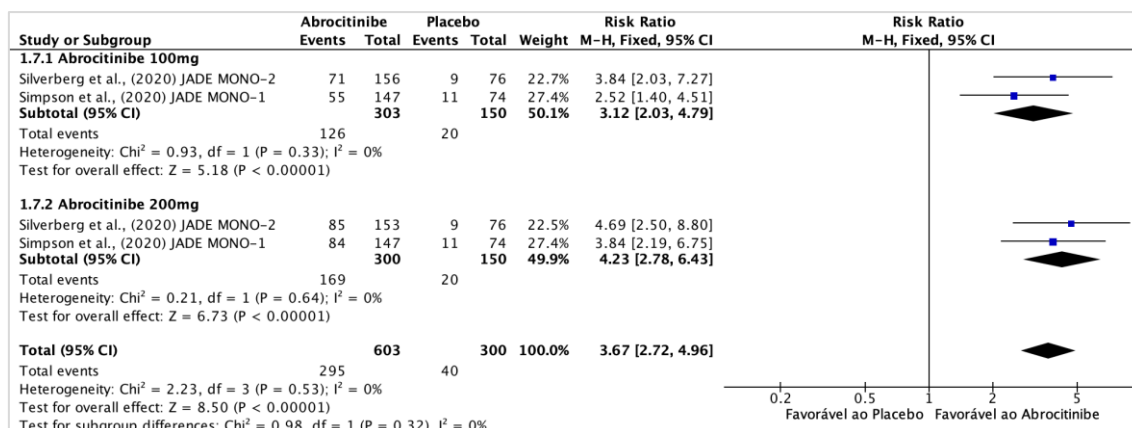


Figura 11. Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho PP-NRS (*Peak Pruritus Numerical Rating Scale*) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 200mg/dia e placebo em pacientes

adultos com dermatite atópica moderada a grave em 12 semanas. Os resultados são baseados em 2 ECR com 903 participantes analisados (303 no grupo do abrocitinibe 100mg/dia, 300 no grupo do abrocitinibe 200mg/dia e 300 no grupo placebo). O intervalo de confiança de 95% IC:95%) representa a faixa esperada de efeitos verdadeiros do tratamento em 95% das populações.

4.4.1.6 DLQI (qualidade de vida)

Os resultados da meta-análise para DLQI foram obtidos de 779 pacientes no total, sendo 261 tratados com abrocitinibe 100mg, 258 pacientes tratados com abrocitinibe 200mg e 260 tratados com placebo (76,77). A meta-análise demonstrou que, quando comparado ao placebo, os participantes que receberam abrocitinibe, independentemente da posologia, apresentaram resultados de DM estatisticamente significantes no questionário de QV de **-4,61 (IC95%: -5,55; -3,67, $p < 0,001$)**, que avalia a QV dos pacientes com DA (Figura 12). Adicionalmente, os achados da meta-análise demonstraram que há evidência de heterogeneidade ($I^2 = 43\%$; $p = 0,15$).

As DM foram **-3,72 (IC95% = -5,06; -2,38)** e **-5,48 (IC95%: -6,81; -4,16)** no grupo que recebeu abrocitinibe 100mg e 200mg, respectivamente. Portanto, há evidências de que o abrocitinibe melhora a QV em pacientes com DA moderada a grave, reduzindo o impacto da DA na qualidade de vida em 3,72 pontos (abrocitinibe, 100 mg) e 5,48 pontos (abrocitinibe, 200mg). O valor p é inferior a 0,00001 (Figura 12).

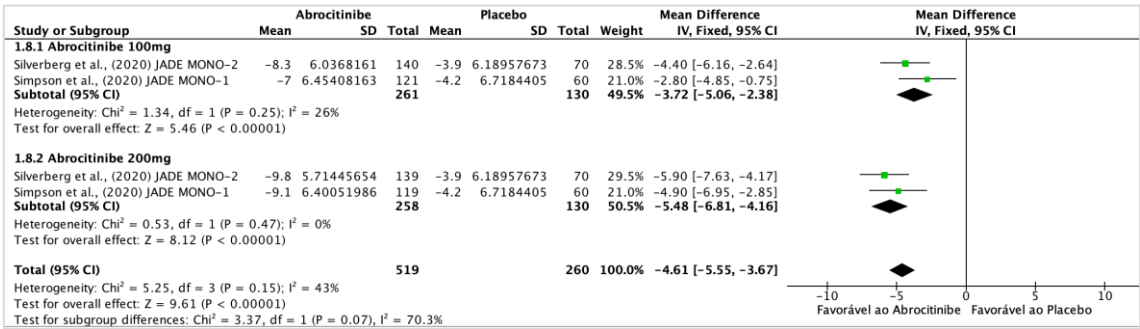


Figura 12. Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 20mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave. Os resultados são baseados em 2 ECR com 779 participantes analisados (261 no grupo do abrocitinibe 100mg/dia, 258 no grupo do abrocitinibe 200mg/dia e 260 no grupo placebo). O intervalo de confiança de 95% IC:95%) representa a faixa esperada de efeitos verdadeiros do tratamento em 95% das populações.

4.4.1.7 POEM (qualidade de vida)

Os resultados da meta-análise para POEM foram obtidos de 892 pacientes no total, sendo 309 tratados com abrocitinibe 100mg, 258 pacientes tratados com abrocitinibe 200mg e

260 tratados com placebo (76,77). A meta-análise demonstrou que, quando comparado ao placebo, os participantes que receberam abrocitinibe, independentemente da posologia, apresentaram resultados de DM estatisticamente significantes no questionário de QV de **-5,66 (IC95%: -6,72; -4,61, $p < 0,001$)**, que avalia a QV dos pacientes com DA. Adicionalmente, os achados da meta-análise demonstraram que há evidência de heterogeneidade ($I^2 = 69\%$; $p = 0,02$) (Figura 13).

A DM foi **-4,14 (IC95% = -5,64; -2,64)** no grupo que recebeu abrocitinibe 100mg. Ou seja, a DM da gravidade da DA moderada a grave entre os pacientes tratados com abrocitinibe 100mg e placebo foi de 4,14 pontos. Nos pacientes tratados com abrocitinibe 200mg a DM da gravidade da DA moderada a grave foi de **-7,16 (IC95%: -8,65; -5,67)**. O valor p é inferior a 0,00001 (Figura 13).

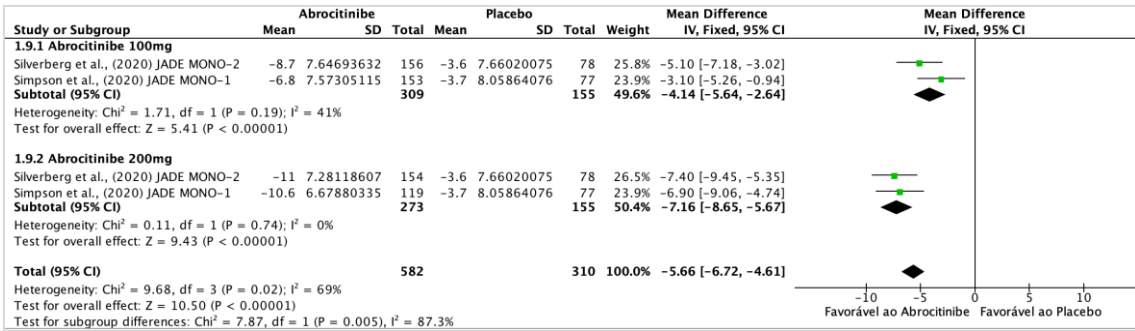


Figura 13. Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*) da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 20mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave. Os resultados são baseados em 2 ECR com 892 participantes analisados (309 no grupo do abrocitinibe 100mg/dia, 273 no grupo do abrocitinibe 200mg/dia e 310 no grupo placebo). O intervalo de confiança de 95% (IC:95%) representa a faixa esperada de efeitos verdadeiros do tratamento em 95% das populações.

4.4.1.8 Eventos adversos gerais

Os resultados da meta-análise para EAs gerais foram obtidos de 1.659 pacientes no total, sendo 552 tratados com abrocitinibe 100mg, 535 pacientes tratados com abrocitinibe 200mg e 572 tratados com placebo (76–78). A meta-análise demonstrou que, quando comparado ao placebo, os participantes que receberam abrocitinibe, independentemente da posologia, apresentaram resultados de RR nos EAs gerais de 1,16 (IC95%: 1,06-1,27); porém, os achados não foram estatisticamente significantes. Adicionalmente, os achados da meta-análise demonstraram que há evidência de heterogeneidade ($I^2 = 20\%$; $p = 0,28$) (Figura 14).

O RR de evento de EAs gerais nos pacientes tratados com abrocitinibe 100mg é de 1,08 (IC95%: 0,93 – 1,23, $p = 0,21$); porém, sem significância estatística. Numa escala relativa, o risco de EA geral foi aumentado em 8% para aqueles pacientes tratados com abrocitinibe 100mg vs. placebo. Tem-se 95% de confiança de que na população, poderia ter uma diminuição de até 7% ou um aumento de 23% no risco de EA geral (Figura 14).

O RR de evento de EAs gerais nos pacientes tratados com abrocitinibe 200mg é de 1,24 (IC 95%: 1,09 – 1,39, $p = 0,0006$). Numa escala relativa, o RR de EAs gerais foi aumentado em 24% com os pacientes tratados com placebo em comparação aos tratados com abrocitinibe 200mg. Tem-se 95% de confiança de que na população, o risco de EA geral poderia aumentar entre 9% e 39% entre os pacientes tratados com placebo em comparação com aqueles que receberam abrocitinibe 200mg (Figura 14).

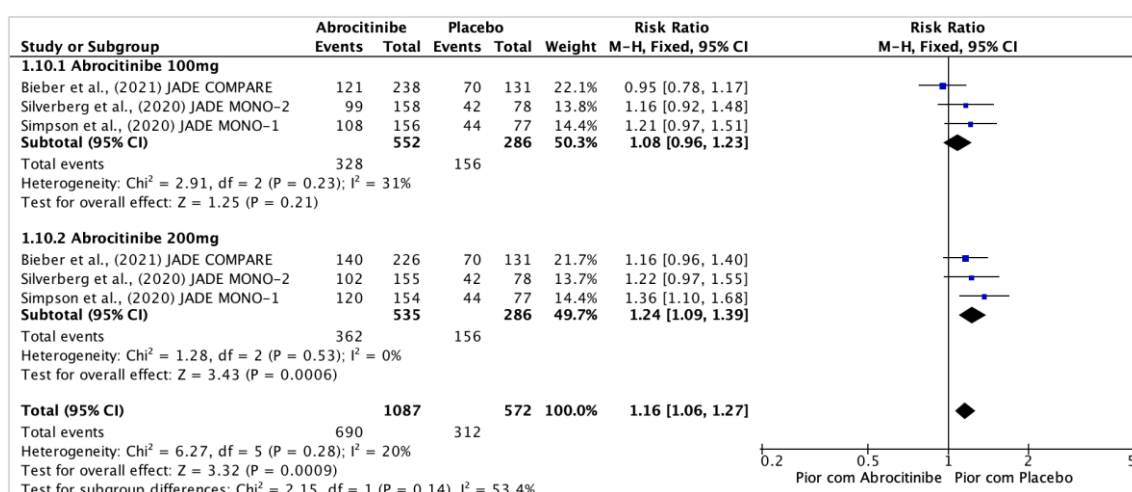


Figura 14. Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho eventos adversos gerais da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 20mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave. Os resultados são baseados em 3 ECR com 1.659 participantes analisados (552 no grupo do abrocitinibe 100mg/dia, 535 no grupo do abrocitinibe 200mg/dia e 572 no grupo placebo). O intervalo de confiança de 95% (IC:95%) representa a faixa esperada de efeitos verdadeiros do tratamento em 95% das populações.

4.4.1.9 Eventos adversos graves

Os resultados da meta-análise para EAs graves foram obtidos de 1.689 pacientes no total, sendo 552 tratados com abrocitinibe 100mg, 565 pacientes tratados com abrocitinibe 200mg e 572 tratados com placebo (76–78). A meta-análise demonstrou que, quando comparado ao placebo, os participantes que receberam abrocitinibe, independentemente da posologia, apresentaram resultados de RR nos EAs gerais de 0,71 (IC95%: 0,39-1,29); porém, os

achados não foram estatisticamente significantes. Adicionalmente, os achados da meta-análise demonstraram que não há evidência de heterogeneidade ($I^2 = 0\%$; $p = 0,59$) (Figura 15).

O RR dos EAs graves nos pacientes tratados com abrocitinibe 100mg é de 0,92 (IC95%: 0,41 – 2,07, $p = 0,84$); porém, sem significância estatística. Numa escala relativa, o risco de EA grave foi reduzido em 8% para aqueles pacientes tratados com abrocitinibe 100mg em comparação com aqueles tratados com placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, poderia ter uma diminuição de até 59% ou um aumento de até 2,07 vezes no risco de EA grave (Figura 15).

O RR de EA graves nos pacientes tratados com abrocitinibe 200mg é de 0,50 (IC95%: 0,20 – 1,16, $p = 0,14$); porém, sem significância estatística. Numa escala relativa, o risco de EA grave foi reduzido em 50% para aqueles pacientes tratados com abrocitinibe 200mg em comparação com aqueles tratados com placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, poderia haver uma diminuição de até 80% ou um aumento de 16% no risco de EA grave (Figura 15).

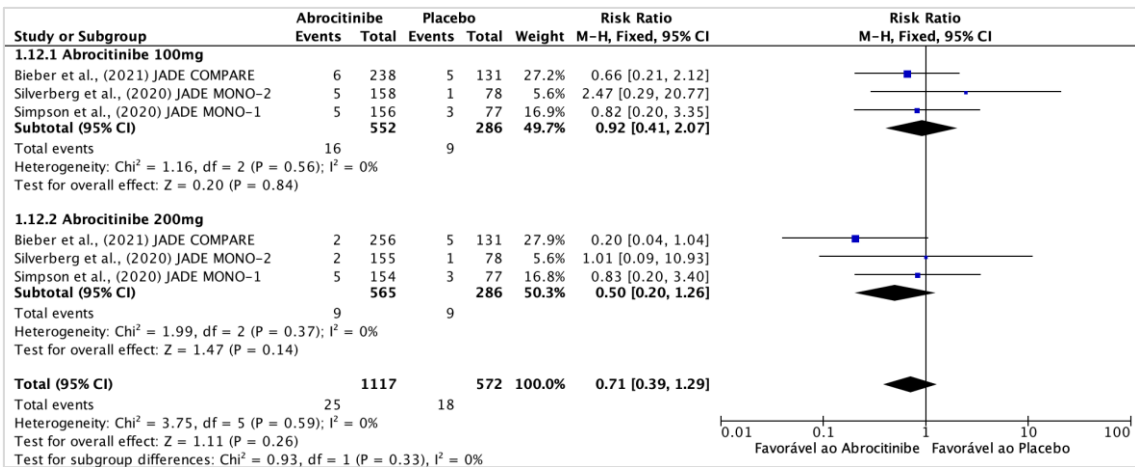


Figura 15. Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho eventos adversos graves da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 200mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave. Os resultados são baseados em 3 ECR com 1.689 participantes analisados (552 no grupo do abrocitinibe 100mg/dia, 565 no grupo do abrocitinibe 200mg/dia e 572 no grupo placebo). O intervalo de confiança de 95% IC:95%) representa a faixa esperada de efeitos verdadeiros do tratamento em 95% das populações.

4.4.1.10 Descontinuação do tratamento devido aos eventos adversos

Os resultados da meta-análise para descontinuação do tratamento por EAs foram obtidos de 1.190 pacientes no total, sendo 394 tratados com abrocitinibe 100mg, 380 pacientes tratados com abrocitinibe 200mg e 572 tratados com placebo (76,78). A meta-análise

demonstrou que, quando comparado ao placebo, os participantes que receberam abrocitinibe, independentemente da posologia, apresentaram resultados de RR nos eventos de descontinuação por EA de 0,71 (IC95%: 0,39-1,29); porém, os achados não foram estatisticamente significantes. Adicionalmente, os achados da meta-análise demonstraram que não há evidência de heterogeneidade ($I^2 = 0\%$; $p = 0,82$)

O RR para descontinuação do tratamento por EAs nos pacientes tratados com abrocitinibe 100mg é de 0,65 (IC95%: 0,31–1,35, $p = 0,24$); porém, sem significância estatística. Numa escala relativa, o risco de descontinuação por EA foi reduzido em 35% para aqueles pacientes tratados com abrocitinibe 100mg em comparação com aqueles tratados com placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, poderia ter uma diminuição de até 69% ou um aumento de 35% no risco de descontinuação por EA (Figura 16).

O RR de descontinuação devido a EA nos pacientes tratados com abrocitinibe 200mg é de 0,85 (IC 95%: 0,42 – 1,71, $p = 0,65$); porém, sem significância estatística. Numa escala relativa, o risco de descontinuação por EA foi reduzido em 15% para aqueles pacientes tratados com abrocitinibe 200mg em comparação com aqueles tratados com placebo. Tem-se 95% de confiança de que, na população, o risco de descontinuação por EA poderia reduzir em 58% ou aumentar em 71% entre os pacientes tratados com abrocitinibe 200mg vs. placebo (Figura 16).

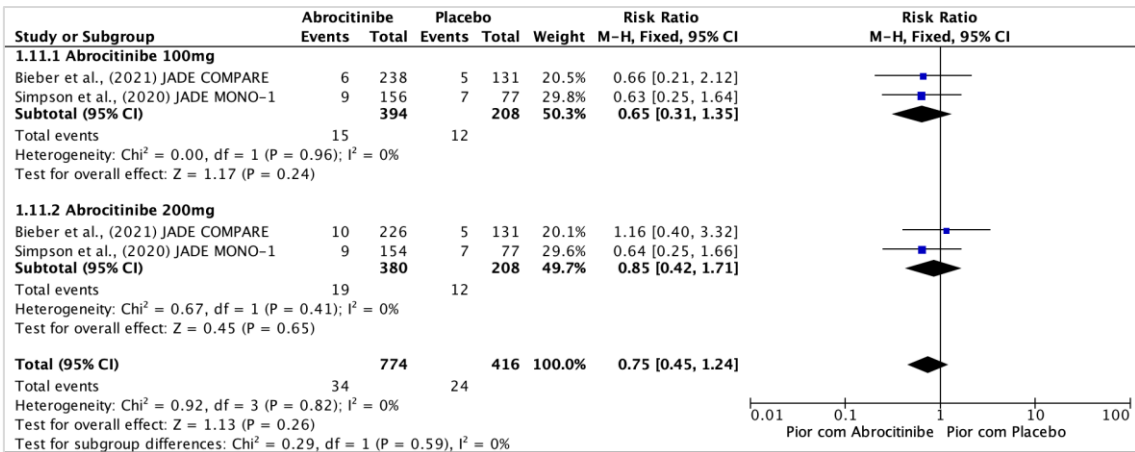


Figura 16. Resultado da meta-análise em pares (modelo de efeito fixo) para o desfecho descontinuação do tratamento por eventos adversos da comparação de abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 20mg/dia e placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave. Os resultados são baseados em 2 ECR com 1.190 participantes analisados (394 no grupo do abrocitinibe 100mg/dia, 380 no grupo do abrocitinibe 200mg/dia e 416 no grupo placebo). O intervalo de confiança de 95% IC:95%) representa a faixa esperada de efeitos verdadeiros do tratamento em 95% das populações.

4.5 Avaliação da qualidade da evidência

Conforme previsto no método, a avaliação da qualidade da evidência foi realizada utilizando a ferramenta GRADE (73,74). 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 5). De forma geral, levando-se em consideração todos os desfechos e comparações, a qualidade da evidência foi classificada como moderada na maioria das comparações por desfecho em ambas as apresentações do abrocitinibe vs. placebo. Os detalhes sobre a graduação da qualidade da evidência podem ser encontrados no Anexo 6.

Quadro 5. 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)	⊕⊕⊕○ Moderada	⊕⊕⊕○ Moderada
EASI-90 (importante)	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta
PP-NRS em 2 semanas (importante)	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta
PP-NRS em 4 semanas (importante)	⊕⊕○○ Baixa	⊕⊕⊕⊕ Alta
PP-NRS em 12 semanas (importante)	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta
DLQI (importante)	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕⊕ Alta
EA gerais (importante)	⊕⊕⊕○ Moderada	⊕⊕⊕⊕ Alta
EA graves (crítico)	⊕⊕⊕○ Moderada	⊕⊕⊕○ Moderada
Descontinuação devido a EA (importante)	⊕⊕⊕○ Moderada	⊕⊕⊕○ Moderada

Legenda: DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; EA: eventos adversos; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IGA: *Investigator's Global Assessment*; PP-NRS: *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*.

4.6 Síntese dos resultados

O Quadro 6 e o Quadro 7 mostram, resumidamente, a síntese dos resultados de eficácia e segurança do abrocitinibe 100mg e 200mg vs. placebo, respectivamente. Todos os estudos foram avaliados no contexto da população-alvo do presente PTC, ou seja, pacientes

adultos com DA moderada a grave, a partir dos resultados apresentados anteriormente na síntese quantitativa (meta-análise em pares).

Quadro 6. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do abrocitinibe 100mg vs. placebo no tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave.

Tecnologia avaliada vs. comparador	Desfechos (Importância)	Tamanho do efeito (IC95%)	Qualidade da evidência	Direção do efeito
Abrocitinibe 100mg vs. placebo	IGA (importante)	RR: 2,81 (1,9–4,01)	Alta	Favorece o abrocitinibe
	EASI-50 (importante)	RR: 3,01 (2,19–4,15)	Alta	Favorece o abrocitinibe
	EASI-75 (importante)	RR: 2,89 (1,86–4,51)	Moderada	Favorece o abrocitinibe
	EASI-90 (importante)	RR: 4,64 (2,18–9,87)	Alta	Favorece o abrocitinibe
	PP-NRS em 2 semanas (importante)	RR: 6,52 (2,69–15,84)	Alta	Favorece o abrocitinibe
	PP-NRS em 4 semanas (importante)	RR: 3,65 (0,73–18,17)	Baixa	Favorece o abrocitinibe
	PP-NRS em 12 semanas (importante)	RR: 3,12 (2,03–4,79)	Alta	Favorece o abrocitinibe
	DLQI (importante)	DM: -3,72 (-5,06; -2,38)	Alta	Favorece o abrocitinibe
	POEM (importante)	DM -4,14 (-5,64; -2,64)	Alta	Favorece o abrocitinibe
	EA gerais (importante)	RR: 1,08 (0,96–1,23)	Moderada	Sem diferença estatística
	EA graves (crítico)	RR: 0,92 (0,41–2,07)	Moderada	Sem diferença estatística
	Descontinuação devido à EA (importante)	RR: 0,65 (0,31–1,35)	Moderada	Sem diferença estatística

Legenda: DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; DM: Diferença média; EA: evento adverso; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; IGA: *Investigator's Global Assessment*; PP-NRS: *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*; RR: risco relativo.

Quadro 7. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do abrocitinibe 200mg vs. placebo no tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave.

Tecnologia avaliada vs. comparador	Desfechos (Importância)	Tamanho do efeito (IC95%)	Qualidade da evidência	Direção do efeito
Abrocitinibe 200mg vs. placebo	IGA (importante)	RR: 4,05 (2,87–5,73)	Alta	Favorece o abrocitinibe
	EASI-50 (importante)	RR: 3,72 (2,72–5,09)	Alta	Favorece o abrocitinibe
	EASI-75 (importante)	RR: 4,09 (2,22–7,55)	Moderada	Favorece o abrocitinibe
	EASI-90 (importante)	RR: 8,33 (3,98–17,41)	Alta	Favorece o abrocitinibe
	PP-NRS em 2 semanas (importante)	RR: 12,10 (5,06–28,97)	Alta	Favorece o abrocitinibe
	PP-NRS em 4 semanas (importante)	RR: 6,17 (1,43–26,56)	Alta	Favorece o abrocitinibe

PP-NRS em 12 semanas (importante)	RR: 4,23 (2,78–6,43)	Alta	Favorece o abrocitinibe
DLQI (importante)	DM: -5,48 (-6,81; -4,16)	Alta	Favorece o abrocitinibe
POEM (importante)	DM: -7,16 (-8,65; -5,67)	Alta	Favorece o abrocitinibe
EA gerais (importante)	RR: 1,24 (1,09–1,39)	Alta	Favorece o abrocitinibe
EA graves (crítico)	RR: 0,50 (0,20–1,26)	Moderada	Sem diferença estatística
Descontinuação devido à EA (importante)	RR: 0,85 (0,42–1,71)	Moderada	Sem diferença estatística

Legenda: DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; EA: evento adverso; DM: Diferença média; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; IGA: *Investigator's Global Assessment*; PP-NRS: *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*; RR: risco relativo.

4.7 Discussão

Os critérios de elegibilidade adotados neste PTC com meta-análise em pares foram bastante sensíveis; porém, considerando-se a pergunta PICOS definida previamente no método, foram incluídos três ECRs no PTC, que compararam a eficácia e segurança do abrocitinibe (100mg/dia e 200mg/dia) vs. placebo em pacientes adultos com DA moderada a grave (JADE MONO-1, JADE MONO-2 e JADE COMPARE) (76–78). Ao todo, foram randomizados 1.615 pacientes com ≥ 12 anos de idade. Apesar de ter sido permitida a inclusão de estudos com adolescentes juntamente com adultos, a idade média geral dos 1.615 participantes foi de 35 anos; portanto, condizente com a população de interesse (≥ 18 anos de idade). Isso porque, em estudos com população de adolescentes e adultos, foram priorizados aqueles que incluíram pelo menos 70% de adultos na amostra. Outro ponto relevante é que, apesar de não ter sido feita qualquer restrição para linha prévia de tratamento, 100% dos participantes utilizaram pelo menos um tratamento prévio específico para manejo da DA. Desses, aproximadamente 55% utilizaram tratamento tópico isolado, e 45% foram tratados previamente com terapia sistêmica (incluindo a ciclosporina), associada ou não ao tratamento tópico.

Dito isso, foi utilizado o modelo de efeitos fixos para a maioria dos desfechos (excetuando-se EASI-75 e PP-NRS em 4 semanas), pois as características basais dos pacientes randomizados nos três estudos incluídos (JADE MONO-1, JADE MONO-2 e JADE COMPARE) (76–78) foram semelhantes. Em outras palavras, a heterogeneidade clínica ou diversidade clínica não foi um problema. Adicionalmente, os desfechos EASI-75, PP-NRS em 4 semanas, DLQI, POEM e EAs gerais apresentaram evidência de heterogeneidade. As possíveis causas da heterogeneidade foram investigadas, sendo observado que o estudo JADE COMPARE incluiu pacientes com idade ≥ 18 anos, enquanto os estudos JADE MONO-1 e JADE MONO-2 incluíram

pacientes com idade ≥ 12 anos. Apesar da idade média ter sido aproximadamente similar nos três estudos, a idade média no estudo JADE MONO-1 foi um pouco menor do que no JADE MONO-2 e JADE COMPARE. Adicionalmente, observa-se que a proporção de pacientes com DA moderada (escore IGA =3) no estudo JADE MONO-1 foi um pouco menor do que nos estudos JADE MONO-2 e JADE COMPARE, enquanto nos estudos JADE MONO-2 e JADE COMPARE as proporções foram similares. Em relação a proporção de pacientes com DA grave (escala IGA = 4), observa-se uma maior proporção de pacientes no estudo JADE MONO-1 comparado ao JADE MONO-2; porém, menor do que o estudo JADE COMPARE. Observa-se também uma diferença entre os estudos JADE MONO-1, JADE MONO-2 e JADE COMPARE na proporção de pacientes que fizeram uso prévio de tratamento sistêmico, com maior proporção no estudo JADE COMPARE. Embora existam limitações, como poucos estudos na meta-análise para investigar de forma mais acurada a evidência de heterogeneidade (I^2) (65,79,80), essa é a melhor evidência para a pergunta de pesquisa do PTC.

Do ponto de vista da eficácia, os três ECR mostraram que pacientes adultos com DA moderada a grave que receberam abrocitinibe nas doses diárias de 100mg ou 200mg, durante 12 (76,77) ou 16 semanas (78), 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 (DLQI e POEM). Em outras palavras, para todos os desfechos priorizados, os pacientes tratados com abrocitinibe de 100mg e 200mg obtiveram resultados estatisticamente significantes. Em termos de significância clínica, os achados do PTC com meta-análise em pares 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 (DLQI) e no questionário POEM. Tais achados estão em linha os *cutoffs* clínicos das principais diretrizes internacionais sobre o manejo da DA moderada a grave (39–41). Adicionalmente, os resultados do presente PTC foram semelhantes aos encontrados por três revisões sistemáticas com meta-análise, ou seja, o abrocitinibe apresenta maior eficácia no tratamento da DA moderada a grave em adolescentes e adultos, quando comparado com placebo. Além disso, o abrocitinibe pode aliviar a coceira em 2 semanas (PP-RNS) e melhorar os sintomas e sinais da DA, com um efeito maior na dose de 200 mg/dia do que 100 mg/dia (81–83). Esse resultado é relevante do ponto de vista clínico porque o prurido é um dos sintomas mais impactantes da DA, tendo relação direta com a perda de QV provocada pela doença. A propósito, a melhora do prurido explica, em boa parte, a melhora substancial da QV reportada por meio do instrumento DLQI e POEM. 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.

Em relação à segurança, o abrocitinibe 200mg/dia foi mais seguro que o placebo para os EAs gerais. Além disso, os resultados do PTC com meta-análise demonstraram que o abrocitinibe possui resultados semelhantes aos encontrados na população tratada com placebo para os EAs graves e descontinuação do tratamento por EAs. Apesar das diferenças relativas a favor do abrocitinibe observadas nas meta-análises para os desfechos EA grave e descontinuação do tratamento por EAs não terem sido estatisticamente significantes, podem ser consideradas clinicamente relevantes. Isso porque a manutenção do tratamento sistêmico da DA com uma terapia segura é importante porque, além de contribuir com a adesão ao tratamento, reduz a probabilidade de uso concomitante de outros medicamentos, reduzindo assim, eventuais transtornos ocasionados pela polifarmácia. Os achados do PTC com meta-análise são corroborados por outras revisões sistemáticas recentes (81–83), bem como por um estudo de mundo real (84).

De uma maneira geral, a qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi considerada alta em todos os desfechos avaliados, exceto PP-NRS em 4 semanas para abrocitinibe 100mg (qualidade baixa) e EASI-75, EA gerais, EA graves e EA com descontinuação do tratamento (qualidade moderada). Todavia, os resultados do PTC com meta-análise em pares foram robustos.

As evidências geradas pelos três ECR que deram base para as meta-análises em pares e o PTC, *per se*, possuem algumas limitações. Apesar de apresentarem adequado padrão metodológico, com baixo risco de viés para os desfechos avaliados, e certeza moderada a alta das evidências sistematizadas, os estudos apresentaram seguimentos de 12 semanas (JADE MONO-1 e JADE MONO-2) (76,77) e 16 semanas (JADE COMPARE) (78), portanto, sem avaliação 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 até 12 e 16 semanas, pode-se projetar que um maior número de pacientes poderia ter alcançado respostas clínicas expressivas com tratamento mais prolongado. Adicionalmente, as evidências incluídas dizem respeito apenas à comparação do abrocitinibe com placebo; portanto, sem comparador ativo.

Contudo, é importante salientar que além da comparação com placebo, no ECR JADE COMPARE foi possível realizar uma comparação direta com dupilumabe em relação ao prurido (PP-NRS) na semana 2 (objetivo secundário), mas esses dados não foram apresentados e discutidos porque este medicamento não está incorporado no SUS. 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. Adicionalmente, apesar de uma busca sensível, o PTC localizou apenas três estudos. Nesse sentido, não foi possível explorar os resultados da heterogeneidade da meta-análise. Além disso, 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 com a validação de um segundo pesquisador.

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 8. Não foram identificadas quaisquer avaliações e/ou recomendações pela agência de ATS da Austrália (PBAC).

Quadro 8. 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) (87)	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) (88)	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 três ECR que compararam a eficácia e a segurança do abrocitinibe (100mg/dia e 200mg/dia) em monoterapia vs. placebo em pacientes com DA moderada a grave (JADE MONO-1, JADE MONO-2 e JADE COMPARE) (76–78). Dadas as características metodológicas entre os três estudos, especialmente as populações incluídas, os resultados foram descritos de forma quantitativa por meio de meta-análises em pares para os desfechos de interesse (primários: IGA e EASI e PP-NRS e secundários: DLQI, POEM, EA gerais ou não graves, graves e aqueles que provocaram descontinuidade do tratamento).

Em resumo, os resultados do PTC com meta-análise mostraram que pacientes tratados com abrocitinibe, independente da posologia apresentaram melhoras estatisticamente significantes para os desfechos de eficácia, como IGA (RR: 3,43; IC95%: 2,68–4,39); EASI-50 (RR: 3,37 (IC95%: 2,69–4,21); EASI-75 (RR: 3,40; IC95%: 2,43–4,76), EASI-90 (RR: 8,68; IC95%: 3,83–10,96,); PP-NRS em 2 semanas (RR: 9,31; IC95%: 5,00–17,31); PP-NRS em 4 semanas (4,53; IC95%: 1,95–10,53); PP-NRS em 12 semanas (3,67; IC95%: 2,27–4,96). Pacientes tratados com abrocitinibe, independentemente da posologia, também demonstram melhora estatisticamente significativa na QV, conforme demonstrado pelo instrumento DLQI (DM: -4,61; IC95%: -5,55; -3,67,) e POEM (DM: -5,66; IC95%: -6,72; -4,61). Ao analisar os EAs graves e a taxa de descontinuação devido aos EA, não foi observado diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes tratados com abrocitinibe 100mg e 200mg vs. placebo. Porém, os resultados para EAs gerais foram ligeiramente piores com o grupo de pacientes tratados com o placebo vs. abrocitinibe (RR: 1,16; IC95%: 1,06-1,27), inclusive com significância estatística. Os três estudos incluídos no PTC com meta-análise apresentaram baixo risco de viés e, de forma geral, a qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi considerada alta em todos os desfechos avaliados, exceto PP-NRS em 4 semanas para abrocitinibe 100mg (qualidade baixa) e EASI-75, 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. 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 (89) e da checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) *Task Force Report da International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) (90). O Quadro 9 apresenta os aspectos gerais considerados na elaboração do respectivo modelo econômico, que serão abordados e discutidos de forma detalhada ao longo deste documento.

Quadro 9. 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 adultos com dermatite atópica moderada a grave que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Abrocitinibe 100mg e 200mg, ambos uma vez por dia, em monoterapia
Comparadores	Melhor cuidado de suporte
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (horizonte temporal de 62 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 adultas (≥ 18 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 (89).

6.2.3 Intervenção

A intervenção considerada na análise foi o abrocitinibe nas doses de 100mg/dia e 200mg/dia, administrados por via oral, em monoterapia.

6.2.4 Comparador

Apesar dos resultados do PTC não localizarem 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 à 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 62 anos), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos

de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde (89), que recomenda que o horizonte temporal deve refletir a história natural da doença.

6.2.6 Taxa de desconto

Considerando o horizonte temporal de 62 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 (89).

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 (91,92) 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 (91–93), 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* (62 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 17, 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 100mg, 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 100mg ou abrocitinibe 200mg, mantêm o tratamento até o horizonte de 52 semanas. Aqueles que não apresentaram resposta, interrompem o tratamento com abrocitinibe 100mg ou 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".

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.

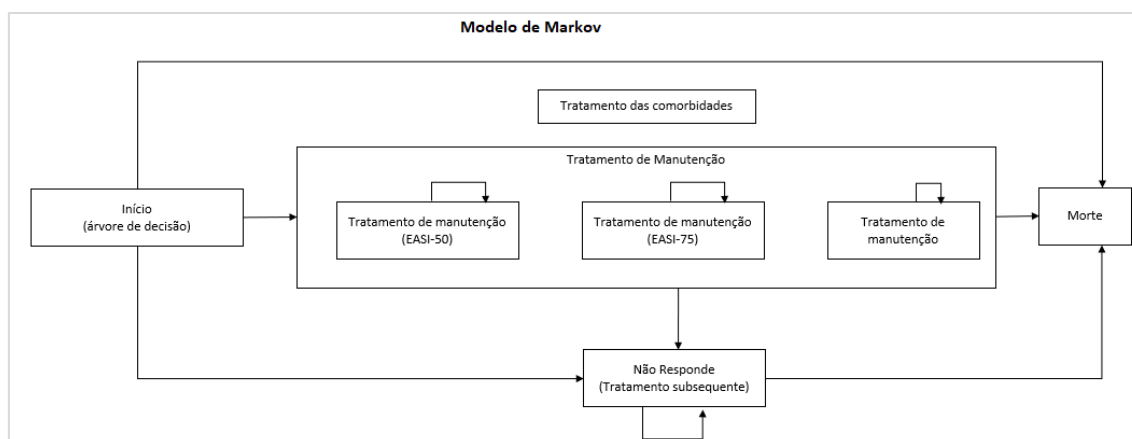


Figura 18. Modelo de Markov representando o período de manutenção do tratamento (segundo ano em diante) da dermatite atópica moderada a grave em pacientes adultos que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina

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 18 anos de idade. Mesmo os ECR JADE MONO-1 e JADE MONO-2 terem incluído pacientes ≥ 12 anos, a média de idade dos pacientes incluídos nas meta-análises foi de 35 anos; portanto, em linha com a população adulta definida previamente.
- A maioria dos pacientes iniciam o modelo usando 200mg/dia de abrocitinibe. Contudo, de acordo com a bula oficial do medicamento (62), para os pacientes com idade ≥ 65 anos, considerou-se a dose de 100mg/dia. Assim, considerando-se a projeção da população por faixa etária entre 2010 e 2060 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o modelo considera que 25,9% da

coorte hipotética será composta por pessoas ≥ 65 anos e que usarão a dose de 100mg/dia de abrocitinibe. Vale salientar que a bula do abrocitinibe adota outros critérios para uso inicial de dose de 100mg: pacientes com maior risco de tromboembolismo venoso (TEV), eventos cardiovasculares maiores (MACE) e qualquer tipo de câncer (62). Porém, a coorte hipotética já assume que 25,9% dos pacientes começam o tratamento com abrocitinibe de 100mg. Assim, assumiu-se que tal percentual compõem os pacientes com idade ≥ 65 anos e tais situações clínicas. Esses pressupostos são racionais e aceitáveis, pois a maioria dos pacientes com idade ≥ 65 anos vivem com múltiplas comorbidades crônicas, incluindo as comorbidades listadas na bula para redução de dose.

- 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 (92).
- 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. 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 (91,92).
- 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 (38), 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 a 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 das meta-análises em pares para os desfechos de EAs graves e a taxa de descontinuação devido aos EA, não houve diferença estatisticamente significantes entre abrocitinibe e o placebo. No caso específico dos EAs gerais, houve significância estatística favorecendo o tratamento com abrocitinibe, ou seja, os resultados para EAs gerais foram ligeiramente piores com o grupo de pacientes tratados com o placebo; porém, os EAs gerais também não foram considerados no modelo, pois na sua maioria eram autolimitados.
- 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 (21,8%; IC95%: 18,4-25,4) para a asma moderada e grave em pacientes com DA. Além disso, não foram encontrados dados para pacientes adultos com asma moderada, asma grave, rinite alérgica e DA de forma concomitante. Em outras palavras, apenas a prevalência (49,2%; IC95%: 45,3-53,1) da rinite alérgica em pacientes com DA foi encontrada na revisão rápida da literatura (Anexo 7). Consequentemente, foi usada a média entre as duas prevalências para chegar no valor adequado para parametrizar o modelo (35,5%; IC95%: 31,85%; 39,25%).
- 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) (94). 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 39,6% (IC95%: 24,7%-55,5%) (95). 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 desçam 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, foram imputadas taxas de desconto nas efetividades do abrocitinibe de 100mg (0,155%), abrocitinibe de 200mg (0,199%) e no melhor cuidado de suporte (0,227%).

6.2.9 Fontes de dados e parâmetros de efetividade

Os dados de efetividade utilizados no modelo foram extraídos do PTC com meta-análise, considerando-se o parâmetro EASI (EASI-50, EASI-75 e EASI-90), cujos resultados foram descritas de forma quantitativa por meta-análises em pares 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 incluídos na meta-análise para este

desfecho (76–78). As probabilidades calculadas para cada desfecho, intervenção e comparador são apresentadas no Quadro 10.

Quadro 10. 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 adultos com dermatite moderada a grave.

Parâmetro	Abrocitinibe 100mg	Abrocitinibe 200mg	Melhor cuidado de suporte	Fonte
EASI-50	0,630	0,779	0,209	Meta-análise (capítulos 3 e 4)
EASI-75	0,493	0,654	0,184	
EASI-90	0,212	0,381	0,046	

Legenda: EASI: Eczema Area and Severity Index.

Assumiu-se que 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 11 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) (96).

Quadro 11. 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 adultos com dermatite moderada a grave.

Parâmetros	Abrocitinibe 100mg	Abrocitinibe 200mg	Melhor cuidado de suporte	Fonte
EASI-50	0,987	0,999	0,638	Derivados dos valores da semana 12
EASI-75	0,947	0,990	0,587	
EASI-90	0,644	0,875	0,184	

EASI: Eczema Area and Severity Index

6.2.10 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 DLQI, 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 12), considerando-se os estudos incluídos na revisão rápida da literatura (97–111). 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) (96); 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 (91,93,112–114) e sintetizados no (Quadro 12), estimou-se que os pacientes com resposta adequada no parâmetro EASI têm valores médios de utilidade de 0,860 (IC95%: 0,596-1,000) com tratamento com abrocitinibe 100mg e 200mg e de 0,812 (IC95%: 0,516-1,000) 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 0,779 (IC95%: 0,554-1,000) independentemente do tratamento (abrocitinibe ou melhor cuidado de suporte, sendo a dexametasona e a hidrocortisona) (Quadro 12).

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

Gravidade da dermatite atópica	Status da dermatite atópica	Tratamento	Média da utilidade	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Moderada-grave	Basal/sem resposta	Abrocitinibe 100mg	0,728	0,571	0,884	(92,93,115–120)
Moderada-grave	Basal/sem resposta	Abrocitinibe 200mg	0,728	0,571	0,884	(92,93,115–120)
Moderada-grave	Basal/sem resposta	Melhor cuidado de suporte	0,722	0,529	0,914	(92,93,115–120)
Moderada-grave	EASI-50	Abrocitinibe 100mg	0,887	0,813	0,961	(91,92)
Moderada-grave	EASI-50	Abrocitinibe 200mg	0,887	0,813	0,961	(91,92)
Moderada-grave	EASI-50	Melhor cuidado de suporte	0,887	0,813	0,961	(91,92)
Moderada-grave	EASI-75	Abrocitinibe 100mg	0,892	0,851	0,932	(91,92)
Moderada-grave	EASI-75	Abrocitinibe 200mg	0,892	0,851	0,932	
Moderada-grave	EASI-75	Melhor cuidado de suporte	0,892	0,851	0,932	
Moderada-grave	EASI-90	Abrocitinibe 100mg	0,909	0,862	0,956	(91,92)
Moderada-grave	EASI-90	Abrocitinibe 200mg	0,909	0,862	0,956	
Moderada-grave	EASI-90	Melhor cuidado de suporte	0,909	0,862	0,956	
Moderada-grave	Com resposta/manutenção	Abrocitinibe 100mg	0,860	0,596	1	(93,112–114,118,121)
Moderada-grave	Com resposta/manutenção	Abrocitinibe 200mg	0,860	0,596	1	
Moderada-grave	Com resposta/manutenção	Melhor cuidado de suporte	0,812	0,516	1	
Moderada-grave	Sem resposta	Abrocitinibe 100mg	0,779	0,554	1	(97–111)
Moderada-grave	Sem resposta	Abrocitinibe 200mg	0,779	0,554	1	
Moderada-grave	Sem resposta	Melhor cuidado de suporte	0,779	0,554	1	

6.3 Estimativa de recursos e custos

Foram contabilizados os recursos de saúde associados à aquisição direta do abrocitinibe de 100mg e 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 100mg e 200mg com a posologia recomendada para cada faixa etária (100mg/dia para pacientes ≥ 65 anos de idade e 200mg/dia para pacientes < 65 anos de idade).
- *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 (38).
- *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

Os preços propostos para a incorporação do abrocitinibe (comprimido revestido de 100mg e 200mg) no SUS para tratamento da DA moderada a grave estão apresentados no Quadro 13. Os preços propostos unitários 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. 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 13. Proposta de preço para incorporação do abrocitinibe no SUS.

Medicamento	Apresentação	Posologia*	Preços unitários**		
			PF18%	PMVG18%	Preço para incorporação
Abrocitinibe	Comprimido revestido 100mg	100mg por dia	R\$ 191,14	R\$ 149,99	R\$ 98,33
	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. * Pacientes ≥ 65 anos usam a dose de 100mg/dia e aqueles < 65 anos de idade usam a dose de 200mg/dia, **Preço contém todos os impostos (ICMS e Pis/Cofins)

6.3.1.2 Custo de tratamento da dermatite atópica com abrocitinibe

Conforme explicado no item 2.4, o modelo considera que pacientes ≥ 65 anos serão tratados com dose diária de 100mg e aqueles < 65 anos serão tratados com dose diária de 200mg, atendendo as recomendações posológicas da bula oficial do medicamento (62). Para isso, considerou-se a média do percentual anual de pacientes ≥ 65 anos na população ≥ 18 anos projetada pelo IBGE para o período de 2010 a 2060 (122), ou seja, 25,9% conforme mostrado no Anexo 8. Portanto, 25,9% dos pacientes da coorte hipotética do modelo serão tratados com doses de 100mg/dia e 74,1% serão tratados com dose diária de 200mg, o que resulta em um custo por ciclo anual por paciente de R\$ 72.778,25 (Quadro 14), considerando-se os preços

unitários propostos para incorporação, como mostrado na seção anterior. Conforme foi salientado anteriormente na seção 6.2.8.3, existem outros critérios para redução de dose do abrocitinibe (p.e., MACE) previsto na bula. Porém, assumiu-se que os 25,9% dos pacientes da coorte hipotética com redução de dose de 200mg para 100mg englobam todos os critérios da bula (62).

Quadro 14. Custo de tratamento da dermatite atópica moderada a grave por paciente, por ciclo anual.

Componente do custo por ciclo anual	Medicamento		Fonte
	Abrocitinibe 100mg	Abrocitinibe 200mg	
Preço unitário	R\$ 98,33	R\$ 110,0	Pfizer (seção 6.3.1.1)
Percentual de uso	25,9%	74,1%	IBGE (122)
Preço unitário ponderado pelo uso	R\$ 25,47	R\$ 81,51	-
Custo mensal ponderado pelo uso*	R\$ 776,78	R\$ 2.486,06	-
Custo anual ponderado pelo uso#	R\$ 9.295,94	R\$ 29.751,15	-
Custo total por ciclo anual	R\$ 39.047,09		

* Resultado da multiplicação de 30,5 pelo preço unitário ponderado pelo percentual de uso da apresentação,

Resultado da multiplicação de 365 pelo preço unitário ponderado pelo percentual de uso da apresentação.

6.3.1.3 Custos 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 comparecem o abrocitinibe vs. o melhor cuidado de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona). No entanto, sabe-se que o atual PCDT de DA (38) 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 (38). 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 15.

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 15, com o detalhamento do macrocusteio mostrado no Anexo 9.

Quadro 15. Preços unitários e custos diretos de tratamento da anemia por deficiência de ferro considerados na análise, para os medicamentos comparadores.

Medicamento	Custo*	Fonte
Dexametasona 1mg/g (creme)	R\$ 45,99	Macrocusteio, Anexo 9
Acetato de hidrocortisona creme 10mg/g (1%)	R\$ 6,60	
Custo total por ciclo anual	R\$ 52,59	

*Os custos 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 (24–26), 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 1.1.2 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, 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 PCDTs do Ministério da Saúde (quando aplicável) para cada comorbidades e dos medicamentos inseridos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais publicada em 2022 (123).

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) (124) e rinite alérgica (125), dessas comorbidades, em pacientes adultos e adolescentes com DA. Assim, para a população de adultos com DA, o modelo considerou uma prevalência de asma e rinite de 35,5% (IC95%: 31,85-39,25), considerando-se a média dos resultados dos dois estudos incluídos, ou seja, 21,8% (IC95%: 18,4% a 25,4%) na publicação de Ravnborg *et al.*, (2021) (124) e de 49,2% (IC95%: 45,3%-53,1%) na publicação de Knudgaard *et al.*, (2021) (125) (seção 6.2.8.3). Vale salientar que não foi possível realizar uma meta-análise de proporção, sendo previsto do método do Anexo 7.

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) (126) a partir dos dados dos ECR JADE COMPARE (incluído no PTC) (78) e o JADE DARE (que comparou a eficácia e segurança do abrocitinibe com dupilumabe em pacientes adultos com DA moderada a grave) (127). 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 100mg e 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 o. 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) (126), 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 Quadro 16 e detalhados no Anexo 9.

Quadro 16. Resumo dos custos do manejo da asma moderada e rinite em pacientes adultos 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 9
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 Quadro17 e detalhados no Anexo 9. 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 (94).

Quadro 17. Resumo dos custos do manejo da asma grave e rinite em pacientes adultos 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 9
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 adultos com DA foi obtida por meio de revisão rápida da literatura, cujos métodos estão mostrados no Anexo 7. Foram incluídos dados de 11 estudos que avaliaram a prevalência da depressão em pacientes adultos com DA moderada a grave (53,54,128–136) e um estudo em pacientes com DA grave (137). 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 11 estudos incluídos. A meta-análise de proporções demonstrou uma prevalência geral de depressão em pacientes com DA moderada a grave de 11% (IC95%: 10%-12%) no efeito aleatório (Figura 19), sendo esse o percentual usado no modelo.

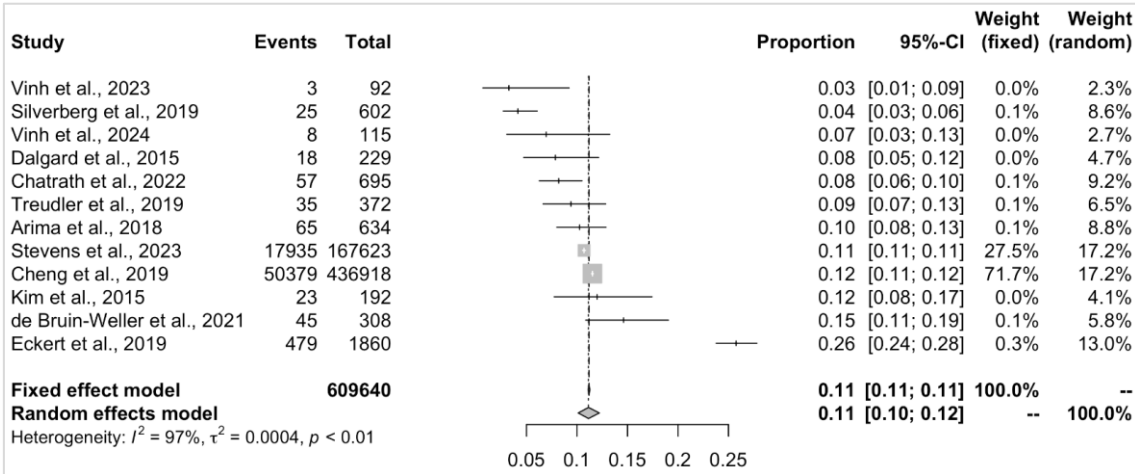


Figura 19. Meta-análise de proporção para depressão em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave. Os resultados são baseados em 12 estudos com 609.640 observações e 69.072 eventos.

6.3.2.2.3 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. Com isso, foi incluída a análise *post hoc* conduzida por Silverberg *et al.*, (2021) (138) a partir dos dados dos ECR JADE MONO-1 e MONO-2 (incluído no PTC) (76,77) e um ensaio clínico de fase 2 que avaliou a eficácia e segurança do abrocitinibe no tratamento da DA moderada a grave (139). Nesta análise *post hoc*, foram avaliados os efeitos do abrocitinibe 100mg e 200mg em desfechos de QV, incluindo a redução de depressão em pacientes com DA moderada a grave.

Nesse sentido, o modelo considerou que pacientes tratados com abrocitinibe e 100mg terão redução de 46,7% (IC95%: 34,0%-59,3%) na depressão e aqueles tratados com abrocitinibe 200mg terão redução de 60,4% (IC95%: 47,2%-73,5%). 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) (138).

6.3.2.2.4 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 18 e detalhados no Anexo 9.

Quadro 18. Resumo dos custos do manejo da depressão em pacientes adultos 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 9
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 adultos com DA foi obtida por meio de revisão rápida da literatura, cujos métodos estão mostrados no Anexo 7. No total, foram incluídos dados de 10 estudos que avaliaram a prevalência da ansiedade generalizada em pacientes adultos com DA moderada a grave (53,54,128–136), um estudo em pacientes com DA moderada e um com DA grave (137). 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 8 estudos incluídos. 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 23), sendo esse o percentual usado no modelo.

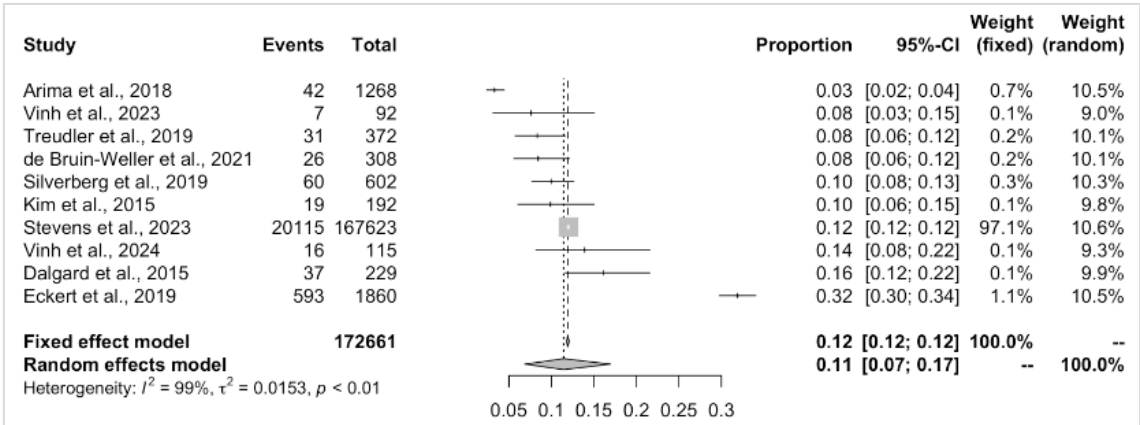


Figura 20. Meta-análise de proporção para ansiedade generalizada em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave. Os resultados são baseados em 10 estudos com 172.661 observações e 20.946 eventos.

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. Com isso, foi incluída a análise *post hoc* conduzida por Silverberg *et al.*, (2021) (138) a partir dos dados dos ECR JADE MONO-1 e MONO-2 (incluído no PTC) (76,77) e um ensaio clínico de fase 2 que avaliou a eficácia e segurança do abrocitinibe no tratamento da DA moderada a grave (139). Nesta análise, foram avaliados os efeitos do abrocitinibe 100mg e 200mg em desfechos de QV, incluindo a redução de ansiedade em pacientes com DA moderada a grave.

Nesse sentido, o modelo considerou que pacientes tratados com abrocitinibe 100mg terão redução de 48,0% (IC95%: 38,2-57,8) na ansiedade 200mg terão redução de 54,1% (IC95%: 44,2-63,9) na ansiedade e aqueles tratados com abrocitinibe. 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) (138).

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 19 e detalhados no Anexo 9.

Quadro 19. Resumo dos custos do manejo da ansiedade generalizada em pacientes adultos 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 9
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 39,6% (IC95%: 24,7%-55,5%) de conjuntivite alérgica em pacientes adultos com DA moderada a grave (95). Esses resultados foram obtidos de 21 estudos incluídos na revisão sistemática, envolvendo 7.914 pacientes adultos com DA, sendo que as características dessa publicação estão mostradas no Anexo 7.

6.3.2.4.2 Redução da conjuntivite 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 conjuntivite alérgica em pacientes com DA moderada a grave tratados com abrocitinibe. A revisão rápida não recuperou nenhum estudo.

6.3.2.4.3 Custo do manejo da 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 9), calculados por macrocusteio e mostrados no Anexo 9, não foram considerados na avaliação econômica. Assim, os custos se anulam, pois são iguais em ambos os braços de tratamento (isto é, abrocitinibe 100mg, abrocitinibe 200mg e dexametasona e hidrocortisona).

6.3.3 Custo 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 9). 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 20.

Quadro 20. 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 9
Medicamentos	R\$ 0,00	
Total	R\$ 42,33	

6.3.3.2 Abrocitinibe

Pacientes em tratamento com o abrocitinibe 100mg ou abrocitinibe 200mg e com a doença estável, terão um custo de manutenção, calculado por macrocusteio (Anexo 9). 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 21.

Quadro 21. Resumo dos custos de monitoramento da doença estável em pacientes tratados com abrocitinibe 100mg ou abrocitinibe 200mg, definido por meio de macrocusteio.

Procedimento	Custo anual por evento	Fonte
Consultas e exames	R\$ 79,47	Macrocusteio, Anexo 9
Medicamentos	R\$ 0,00	
Total	R\$ 79,47	

6.3.4 Custo do tratamento subsequente da dermatite atópica

Os pacientes que não respondem ao tratamento com abrocitinibe 100mg, abrocitinibe 200mg ou o melhor cuidado de suporte (isto é, dexametasona e hidrocortisona), receberão tratamento subsequente, a partir 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 9. 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 22 e detalhados no Anexo 9.

Quadro 22. Resumo dos custos do tratamento subsequente de pacientes adultos 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 9
Medicamentos	R\$ 3.687,38	
Total	R\$ 3.750,21	

6.3.5 Custo de fim 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 9.

6.4 Análise de sensibilidade

Considerando a amplitude de valores, seus limites inferiores e superiores e suas respectivas distribuições de probabilidade descritas no Quadro 23, 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 inferior e superior para todas as estimativas pontuais, cujos parâmetros estão mostrados no Quadro 23.

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 de todas as estimativas pontuais, cujos parâmetros e referências estão mostrados no Quadro 23. 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 23. 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 100 mg	0,39	0,309	0,463	Dirichlet	Meta-análise (capítulos 3, 4)
EASI-75 - Abrocitinibe 100 mg	0,26	0,206	0,309	Dirichlet	Meta-análise (capítulos 3, 4)
EASI-90 - Abrocitinibe 100 mg	0,13	0,104	0,156	Dirichlet	Meta-análise (capítulos 3, 4)
Não responde - Abrocitinibe 100 mg	0,23	0,181	0,272	Dirichlet	Meta-análise (capítulos 3, 4)
EASI-50 - Abrocitinibe 200 mg	0,39	0,311	0,467	Dirichlet	Meta-análise (capítulos 3, 4)
EASI-75 - Abrocitinibe 200 mg	0,31	0,248	0,371	Dirichlet	Meta-análise (capítulos 3, 4)
EASI-90 - Abrocitinibe 200 mg	0,19	0,152	0,229	Dirichlet	Meta-análise (capítulos 3, 4)
Não responde - Abrocitinibe 200 mg	0,11	0,089	0,133	Dirichlet	Meta-análise (capítulos 3, 4)
EASI-50 – Melhor cuidado de suporte	0,18	0,145	0,217	Dirichlet	Meta-análise (capítulos 3, 4)
EASI-75 - Melhor cuidado de suporte	0,10	0,077	0,115	Dirichlet	Meta-análise (capítulos 3, 4)
EASI-90 - Melhor cuidado de suporte	0,04	0,032	0,047	Dirichlet	Meta-análise (capítulos 3, 4)
Não responde - Melhor cuidado de suporte	0,68	0,547	0,820	Dirichlet	Meta-análise (capítulos 3, 4)
EASI-50 - Abrocitinibe 100 mg (52 semanas)	0,99	0,789	1,184	Gamma	Meta-análise (capítulos 3, 4)
EASI-75 - Abrocitinibe 100 mg (52 semanas)	0,91	0,725	1,088	Gamma	Meta-análise (capítulos 3, 4)
EASI-90 - Abrocitinibe 100 mg (52 semanas)	0,64	0,515	0,773	Gamma	Meta-análise (capítulos 3, 4)
EASI-50 - Abrocitinibe 200 mg (52 semanas)	1,00	0,799	1,198	Gamma	Meta-análise (capítulos 3, 4)
EASI-75 - Abrocitinibe 200 mg (52 semanas)	0,98	0,788	1,182	Gamma	Meta-análise (capítulos 3, 4)
EASI-90 - Abrocitinibe 200 mg (52 semanas)	0,87	0,700	1,050	Gamma	Meta-análise (capítulos 3, 4)
EASI-50 - Melhor cuidado de suporte (52 semanas)	0,64	0,511	0,766	Gamma	Meta-análise (capítulos 3, 4)
EASI-75 - Melhor cuidado de suporte (52 semanas)	0,40	0,320	0,480	Gamma	Meta-análise (capítulos 3, 4)
EASI-90 - Melhor cuidado de suporte (52 semanas)	0,18	0,147	0,220	Gamma	Meta-análise (capítulos 3, 4)
Proporção pacientes que recebem abrocitinibe 100 mg	0,26	0,207	0,311	Gamma	IBGE (Anexo 8)
Proporção pacientes com depressão - Abrocitinibe 100 mg	0,40	0,265	0,528	Gamma	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Proporção pacientes com ansiedade generalizada - Abrocitinibe 100 mg	0,46	0,361	0,558	Gamma	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Proporção pacientes com asma e rinite alérgica - Abrocitinibe 100 mg	0,82	0,784	0,856	Gamma	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
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)

Parâmetros	Estimativa pontual	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
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	0,75	0,642	0,850	Gamma	Macrocusteio (Anexo 9)
Custo melhores cuidados de suporte - Melhor cuidado de suporte	52,59	42,07	63,11	Gamma	Macrocusteio (Anexo 9)
Custo manejo da asma moderada e rinite alérgica	R\$ 1.493,61	R\$ 1.194,89	R\$ 1.792,33	Gamma	Macrocusteio (Anexo 9)
Custo manejo da asma grave e rinite alérgica	R\$ 5.288,86	R\$ 4.231,09	R\$ 6.346,63	Gamma	Macrocusteio (Anexo 9)
Custo manejo da conjuntivite alérgica	R\$ 10,98	R\$ 8,78	R\$ 13,18	Gamma	Macrocusteio (Anexo 9)
Custo manejo da depressão	R\$ 85,41	R\$ 68,33	R\$ 102,49	Gamma	Macrocusteio (Anexo 9)
Custo manejo da ansiedade generalizada	R\$ 39,17	R\$ 31,34	R\$ 47,00	Gamma	Macrocusteio (Anexo 9)
Custo monitoramento da doença estável com melhor cuidado de suporte	R\$ 42,33	R\$ 33,86	R\$ 50,80	Gamma	Macrocusteio (Anexo 9)
Custo monitoramento da doença estável com abrocitinibe 100 mg e 200 mg	R\$ 79,47	R\$ 63,58	R\$ 95,36	Gamma	Macrocusteio (Anexo 9)
Custo tratamento subsequente (paciente sem resposta)	R\$ 3.750,21	R\$ 3.000,17	R\$ 4.500,25	Gamma	Macrocusteio (Anexo 9)
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	0,860	0,596	1	Beta	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Utilidade com resposta/manutenção - Melhor cuidado de suporte	0,812	0,516	1	Beta	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Utilidade sem resposta	0,779	0,554	1	Beta	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Utilidade com comorbidade - Abrocitinibe	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	Revisão rápida da ACU (Anexo 7)
Taxa desconto na efetividade - Abrocitinibe 100 mg	0,155	0,124	0,186	Beta	Pressuposto
Taxa desconto na efetividade - Abrocitinibe 200 mg	0,199	0,159	0,239	Beta	Pressuposto
Taxa 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 pessoas adultas 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 24. Ao longo do horizonte de 62 anos, o tratamento com abrocitinibe proporcionou ganhos de 47,130 QALY na comparação com 18,264 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\$ 135.452,31, o que produziu uma RCUI/QALY de R\$ 4.692,43, tornando-se uma alternativa custo-efetiva na perspectiva do SUS, considerando-se o LCE de R\$ 40.000,00/QALY proposto pelo Ministério da Saúde (140).

Quadro 24. Resultados da análise de custo-utilidade no caso base da comparação entre abrocitinibe e o melhor cuidado de suporte no tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.

Parâmetros	Abrocitinibe	Melhor cuidado de suporte	Incremental
Custo total	R\$ 226.395,65	R\$ 90.943,33	R\$ 135.452,31
QALY	47,130	18,264	R\$ 28,866
RCUI / QALY	-	-	R\$ 4.692,43

Legenda: QALY: Anos de vida ajustado por qualidade (*quality-adjusted life year*), RCUI: 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 21, sendo que nenhuma variável alterou de forma expressiva o resultado da RCUI/QALY do cenário base. Ou seja, os resultados continuam dentro do LCE de R\$ 40.000,00/QALY proposto pelo Ministério da Saúde (140).

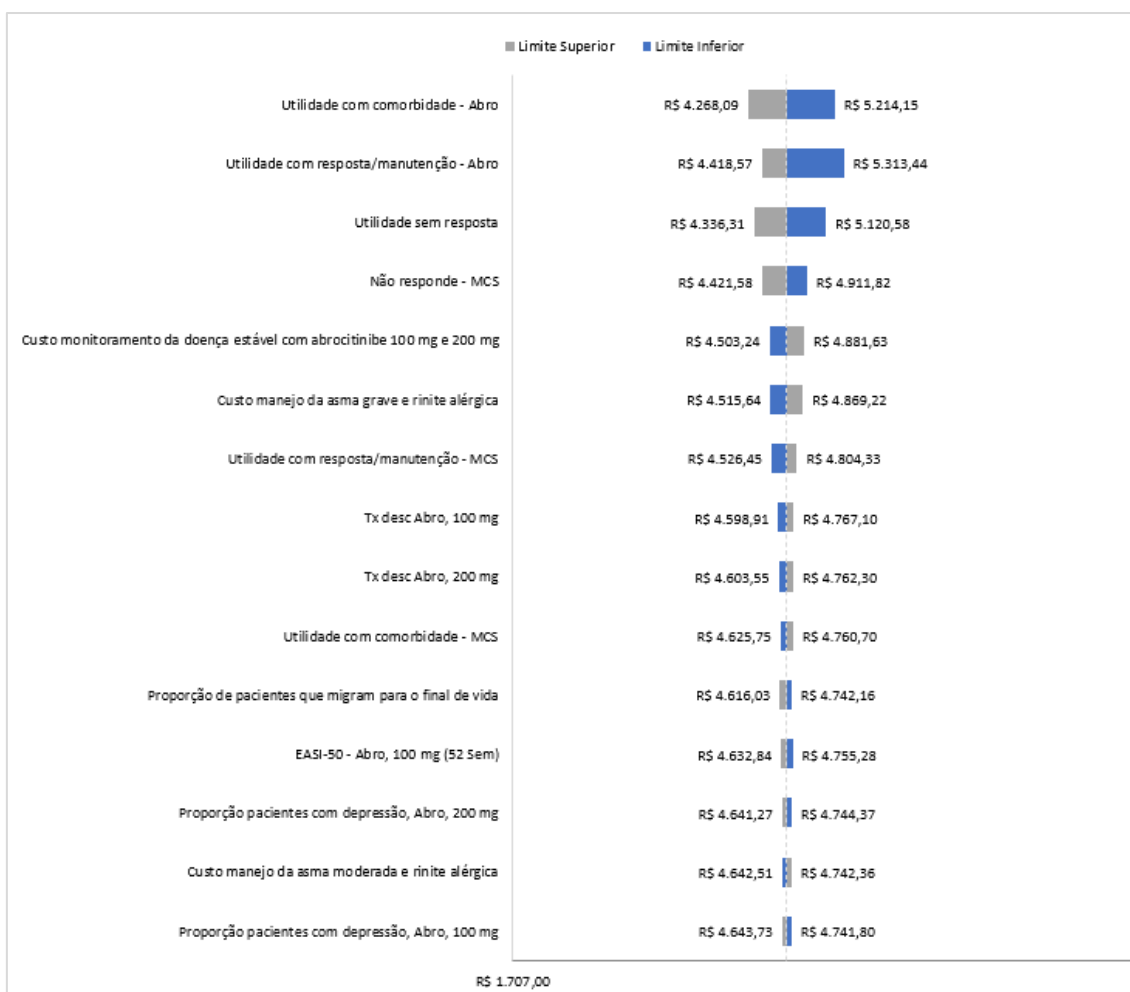


Figura 21. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-utilidade na comparação entre abrocitinibe e melhor cuidado de suporte em pacientes com dermatite atópica e que falharam ao tratamento sistêmico 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 22, que indica o respectivo plano de custo-utilidade incremental. Os resultados mostram que 100% das interações permanecem no quadrante I (maior efetividade e maior custo) com um RCU/QALY média de R\$ 4.756,61; portanto, nenhuma variável incerta do modelo influencia os resultados do caso base. Em outras palavras, os resultados de 1.000 interações pelo MMC continuam dentro do LCE de R\$ 40.000,00/QALY proposto pelo Ministério da Saúde (140).

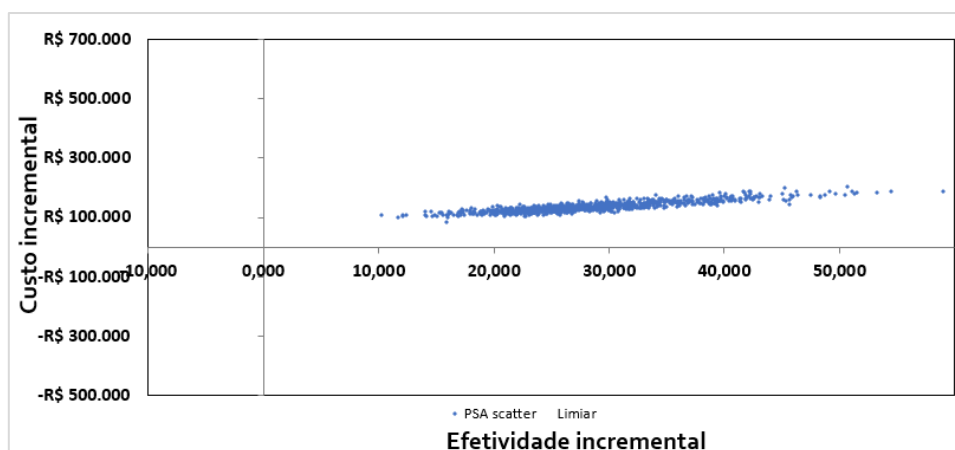


Figura 22. Análise de sensibilidade probabilística avaliando as variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-utilidade na comparação entre abrocitinibe e o melhor cuidado de suporte em pacientes com dermatite atópica e que falharam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.

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 adultos 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 (91–93).

Os dados de efetividade inseridos no modelo foram obtidos de uma síntese quantitativa das evidências por meio de meta-análises em pares para o desfecho EASI (EASI-50, EASI,75 e EASI,90). As meta-análises de três ECR (76–78) mostraram que pacientes adultos com DA moderada a grave que receberam abrocitinibe nas doses diárias de 100mg ou 200mg, durante 12 (76,77) ou 16 semanas (78), 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 (DLQI e POEM). Dada a sua relevância clínica na avaliação da gravidade e extensão da doença, e considerando os modelos previamente publicados (91–93), 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 o *cutoff* das principais diretrizes, (39–41), 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 (DLQI) e no questionário POEM em 12 semanas, os achados descritos no PTC mostraram diferença estatisticamente e clinicamente significativa 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 expressivo em termos de QALY (incremento de 28,866) com incremento de custo de R\$ 135.452,31, torna o abrocitinibe nas apresentações uma tecnologia custo-efetiva (RCUI/QALY de R\$ 4.692,43) na perspectiva do SUS a um LCE de R\$ 40.000/QALY proposto pelo Ministério da Saúde. Esses resultados são consistentes com os achados das meta-análises, visto que independentemente da dose, o abrocitinibe proporcionou ganhos estatisticamente e clinicamente significantes em todos os desfechos de eficácia e QV. Além disso, 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 com meta-análise em 12 e em 24 semanas. 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 62 anos, ou seja, os pacientes entram no modelo com 18 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. Como os pacientes não responsivos ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina no prazo máximo de 2 anos, conforme o PCDT para DA, não têm opção alguma de tratamento em linhas subsequentes, 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 do 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 (38) 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 pacientes 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 meta-análises que compõem o PTC possuem limitações pelo pequeno número de estudos (3 ECR) envolvendo, ao todo, 1.615 participantes, o que dificulta a investigação de forma mais acurada a evidência de heterogeneidade para alguns desfechos. 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) para o horizonte temporal do modelo (96), a partir dos dados de 12 semanas apresentados no PTC. Apesar de considerar o uso de 100mg de abrocitinibe para pessoas ≥ 65 anos de idade, o modelo não considerou essa dose reduzida para as demais condições previstas na bula do produto (62), como TEV, MACE e os diversos tipos de câncer, visto que foram considerados que eventos já estão inseridos no percentual de 25,9% porque os pacientes idosos podem apresentar tais comorbidades. Esse pressuposto deixa o modelo mais conservador, ou seja, menos pessoas usando a dose de 100mg, maior o custo proporcional com abrocitinibe. 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 das meta-análises em pares apresentados nos capítulos 3 e 4 do PTC mostraram que pacientes com DA moderada a grave tratados com abrocitinibe, independente da posologia, apresentaram melhoras estatisticamente significantes para todos os desfechos primários de eficácia, mantendo-se um padrão de segurança similar ao placebo. Da mesma forma, pacientes tratados com abrocitinibe, independentemente da dose, também demonstraram melhora estatisticamente significativa na QV. Os três ECR incluídos na meta-análise apresentaram baixo risco de viés e, de forma geral, a qualidade da evidência foi considerada alta para a maioria dos desfechos quando avaliada pelo GRADE.

Com base nas evidências apresentadas, foi desenvolvida uma ACU na perspectiva do SUS, descrita nos capítulos 6 e 7, cujos resultados mostraram que o abrocitinibe é custo-efetivo na perspectiva do SUS, ao limiar proposto de R\$ 40 mil/QALY. 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 adultos 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 VBA (macro), com uma planilha padronizada. O desenho do modelo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (141). Além disso, 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 (90), conforme mostrado no Quadro 24.

Quadro 25. Características do modelo de impacto orçamentário do abrocitinibe para tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina.

População-alvo	Pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Abrocitinibe 100mg e 200mg, ambos 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 premissa de <i>market share</i> do mercado americano (142), cujos percentuais mínimos e máximos foram avaliados nas análises de sensibilidade

8.2 Métodos

8.2.1 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) (143), sendo o estudo publicado por Shin *et al.*, (2023) (144). Além disso, a proporção de pacientes com DA moderada a grave, o percentual de não respondedores ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina, a taxa de mortalidades específica por DA, a taxa de persistência terapêutica e *market share* proposto foram obtidas por meio de revisões rápidas da literatura, cujos métodos e resultados estão apresentados no Anexo 10. 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 ACU, a AIO considerou pacientes adultos (≥ 18 anos) 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 adultos 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 (38) 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 no cenário base, a partir da estimativa do IBGE das populações de homens e mulheres ≥ 18 anos no país (145), foram aplicadas as respectivas prevalências da DA divulgadas pelo IHME (143) e publicadas por Shin *et al.*, (2023) (144), além de outras variáveis necessários no fluxo de pacientes, conforme descrito na sequência.

8.2.2.1 Estimativa da população de pessoas adultas vivas no país

A primeira etapa para o cálculo da população elegível ao tratamento com abrocitinibe foi a estimativa do número de pessoas adultas (≥ 18 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 (145), cujos dados estão mostrados no Anexo 8.

Quadro 26. Projeção da população de homens e mulheres adultos no país, no período de 2024 a 2028.

Ano	População mulheres adultas (≥ 18 anos)	População homens adultos (≥ 18 anos)	Fonte
2024	94.213.700	88.408.114	IBGE (145)
2025	94.969.213	89.092.020	
2026	95.728.298	89.775.368	
2027	96.500.644	90.299.252	
2028	97.226.167	91.149.541	

Sobre os dados da população geral mostrados anteriormente, foram aplicadas as probabilidades de morte específicas por faixa etária e por gênero (Quadro 27), de acordo com as taxas de mortalidade estimadas pelo IBGE em 2021 (146), obtendo-se a estimativa de indivíduos adultos e vivos no período de 2024 a 2028 (Quadro 28). Importante ressaltar que como as prevalências da DA disseminadas pelo IHME são para faixas de cinco em cinco anos e a taxa de mortalidade do IBGE é divulgada por ano, realizou-se a média da mortalidade do IBGE para cada faixa de cinco anos, sendo essa média aplicada aos dados por faixas etárias do IHME.

Quadro 27. Taxa de mortalidade por faixa etária e por gênero na população adulta no país.

Faixa etária	Probabilidade de morte - Mulheres	Probabilidade de morte - Homens	Fonte
18 a 19 anos	0,00043121451	0,00175707718	IBGE (146)
20 a 24 anos	0,00047988478	0,00218761980	
25 a 29 anos	0,00058982540	0,00219760371	
30 a 34 anos	0,00080967050	0,00234726514	
35 a 39 anos	0,00112935775	0,00276619715	
40 a 44 anos	0,00169854292	0,00359357500	
45 a 49 anos	0,00265645557	0,00504735653	
50 a 54 anos	0,00393228641	0,00726401187	
55 a 59 anos	0,00575358670	0,01041720712	
60 a 64 anos	0,00859365931	0,01482475698	
65 a 69 anos	0,01339305424	0,02172918496	
70 a 74 anos	0,02133579437	0,03326597339	
75 a 79 anos	0,03407179749	0,05080741853	
80 a 84 anos	0,05355879673	0,07362719302	
85 a 89 anos	0,07933525814	0,10403311274	
90+ anos	0,40761378708	0,53663554717	

Por fim, os dados de mortalidade obtidos foram aplicados na população adulta calculada anteriormente, e os resultados são apresentados no Quadro 28.

Quadro 28. População de mulheres e homens adultos (≥ 18 anos) vivos no país no período de 2024 a 2028.

Faixa etária	População de mulheres vivas					População de homens vivos				
	2024	2025	2026	2027	2028	2024	2025	2026	2027	2028
18 a 19 anos	3.001.498	2.944.084	2.893.792	2.871.481	2.839.712	3.112.791	3.055.298	3.024.979	2.983.410	2.951.696
20 a 24 anos	7.874.105	7.728.772	7.597.694	7.492.061	7.400.690	8.094.172	7.953.879	7.826.423	7.724.278	7.636.328
25 a 29 anos	8.549.481	8.493.841	8.396.626	8.226.115	8.034.285	8.632.613	8.602.172	8.525.888	8.369.098	8.186.358
30 a 34 anos	8.485.383	8.467.155	8.468.359	8.494.371	8.523.432	8.374.988	8.373.825	8.397.906	8.453.252	8.514.838
35 a 39 anos	8.659.267	8.623.146	8.581.371	8.531.667	8.482.490	8.422.692	8.407.367	8.381.385	8.342.238	8.301.562
40 a 44 anos	8.538.464	8.605.989	8.643.176	8.648.801	8.630.230	8.105.986	8.192.667	8.253.663	8.288.273	8.300.609
45 a 49 anos	7.750.881	7.922.960	8.080.768	8.224.345	8.348.143	7.209.832	7.381.661	7.542.535	7.692.293	7.826.059
50 a 54 anos	6.822.825	6.936.322	7.078.393	7.249.671	7.438.210	6.233.169	6.336.710	6.469.561	6.632.210	6.813.455
55 a 59 anos	6.309.490	6.386.065	6.455.339	6.515.086	6.577.185	5.650.011	5.725.460	5.790.314	5.842.177	5.894.143
60 a 64 anos	5.573.852	5.697.081	5.808.957	5.910.482	6.002.278	4.799.597	4.914.081	5.021.816	5.123.957	5.218.771
65 a 69 anos	4.557.697	4.706.645	4.853.844	4.999.389	5.140.119	3.765.212	3.891.649	4.016.811	4.140.533	4.261.085
70 a 74 anos	3.470.111	3.607.292	3.746.925	3.887.892	4.029.539	2.712.661	2.818.577	2.928.227	3.041.057	3.155.918
75 a 79 anos	2.422.611	2.539.082	2.655.969	2.772.896	2.890.600	1.767.974	1.850.656	1.933.251	2.015.523	2.098.628
80 a 84 anos	1.511.746	1.575.049	1.649.960	1.736.319	1.830.831	1.000.442	1.043.188	1.093.285	974.771	1.212.924
85 a 89 anos	877.748	913.415	946.873	978.225	1.011.115	512.559	533.350	552.941	571.480	591.170
90+ anos	398.503	419.633	442.431	467.404	493.531	147.792	155.242	150.871	172.461	181.977
TOTAL	84.803.662	85.566.531	86.300.477	87.006.205	87.672.390	78.542.491	79.235.782	79.909.856	80.367.011	81.145.521

8.2.2.2 Prevalência de dermatite atópica em pessoas adultas no país

A partir da estimativa do total de pessoas adultas 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 adulta com DA no país, independentemente da gravidade da doença (leve, moderada ou grave). Assim, como os dados disseminados pelo DATASUS se mostraram inconsistentes, e como não há dados de DA publicados na população brasileira, foram utilizadas as prevalências da doença divulgadas pelo IHME (143). 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) (144). 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 usada na AIO estão mostradas no Quadro 29. Essas taxas foram aplicadas à população de pessoas adultas vivas (Quadro 28), obtendo-se a população de pessoas adultas com DA no país, independentemente, da gravidade da doença conforme mostrado no Quadro 30 e resumido no Quadro 31.

Quadro 29. Taxa de prevalência da dermatite atópica em adultos, estratificada por faixa etária e gênero.

Faixa etária	Prevalência da dermatite atópica – Mulheres	Prevalência da dermatite atópica - Homens	Fonte
18 a 19	0,024	0,019	The Institute For Health Metrics And Evaluation – IHME (143)
20 a 24	0,018	0,015	
25 a 29	0,015	0,013	
30 a 34	0,014	0,012	
35 a 39	0,013	0,012	
40 a 44	0,013	0,011	
45 a 49	0,013	0,011	
50 a 54	0,013	0,011	
55 a 59	0,014	0,012	
60 a 64	0,015	0,013	
65 a 69	0,015	0,013	
70 a 74	0,015	0,014	
75 a 79	0,016	0,014	
80 a 84	0,017	0,014	
85 a 89	0,017	0,015	
média 90+	0,0155	0,0135	

Quadro 30. Pessoas adultas com dermatite atópica, independentemente da gravidade da doença, por faixa etária da e total, no período de 2024 a 2028.

Faixa etária	População de mulheres vivas com dermatite atópica					População de homens vivos com dermatite atópica				
	2024	2025	2026	2027	2028	2024	2025	2026	2027	2028
18 a 19 anos	72.036	70.658	69.451	68.916	68.153	59.143	58.051	57.475	56.685	56.082
20 a 24 anos	141.734	139.118	136.758	134.857	133.212	121.413	119.308	117.396	115.864	114.545
25 a 29 anos	128.242	127.408	125.949	123.392	120.514	112.224	111.828	110.837	108.798	106.423
30 a 34 anos	118.795	118.540	118.557	118.921	119.328	100.500	100.486	100.775	101.439	102.178
35 a 39 anos	112.570	112.101	111.558	110.912	110.272	101.072	100.888	100.577	100.107	99.619
40 a 44 anos	111.000	111.878	112.361	112.434	112.193	89.166	90.119	90.790	91.171	91.307
45 a 49 anos	100.761	102.998	105.050	106.916	108.526	79.308	81.198	82.968	84.615	86.087
50 a 54 anos	88.697	90.172	92.019	94.246	96.697	68.565	69.704	71.165	72.954	74.948
55 a 59 anos	88.333	89.405	90.375	91.211	92.081	67.800	68.706	69.484	70.106	70.730
60 a 64 anos	83.608	85.456	87.134	88.657	90.034	62.395	63.883	65.284	66.611	67.844
65 a 69 anos	68.365	70.600	72.808	74.991	77.102	48.948	50.591	52.219	53.827	55.394
70 a 74 anos	52.052	54.109	56.204	58.318	60.443	37.977	39.460	40.995	42.575	44.183
75 a 79 anos	38.762	40.625	42.496	44.366	46.250	24.752	25.909	27.066	28.217	29.381
80 a 84 anos	25.700	26.776	28.049	29.517	31.124	14.006	14.605	15.306	13.647	16.981
85 a 89 anos	14.922	15.528	16.097	16.630	17.189	7.688	8.000	8.294	8.572	8.868
90+ anos	6.177	6.504	6.858	7.245	7.650	1.995	2.096	2.037	2.328	2.457
TOTAL	1.251.754	1.261.876	1.271.724	1.281.529	1.290.768	996.952	1.004.832	1.012.668	1.017.516	1.027.027

Quadro 31. Total de pessoas adultas 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 adultas com dermatite atópica
2024	2.248.706
2025	2.266.708
2026	2.284.392
2027	2.299.045
2028	2.317.795

8.2.2.3 Estimativa de pacientes com dermatite atópica moderada a grave

Para estimar a proporção de pacientes 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 10. 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 adultos com DA moderada a grave foram incluídos dois estudos transversais (20,147), cujas características estão descritas no Anexo 10. 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 SCORAD já validada para este fim e recomendada pelo PCDT de DA publicado pelo Ministério da Saúde. Assim, conforme mostrado na Figura 23, considerou que, na meta-análise de efeitos aleatórios, do total de pacientes com DA, 64,71% (IC95%: 57,28–71,49) apresentam a doença na sua forma moderada a grave. Essa taxa de prevalência foi aplicada sobre a estimativa total de pacientes adultos com DA, resultando na estimativa de pacientes adultos com DA moderada a grave (Quadro 32).

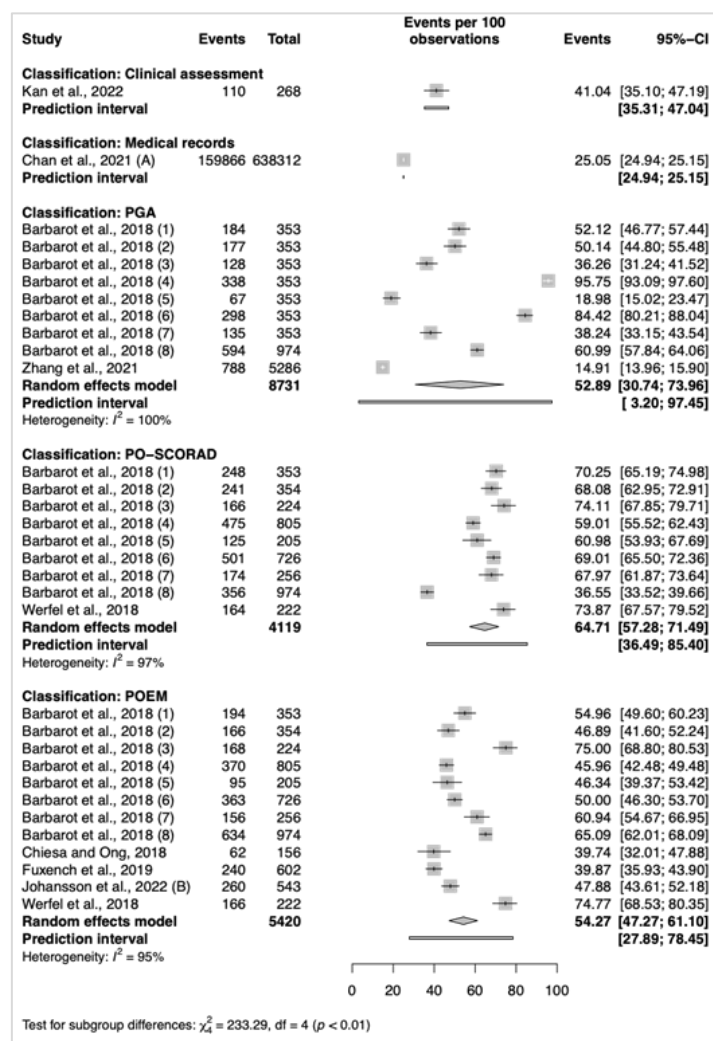


Figura 23. Meta-análise de proporção de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave. O modelo considerou a prevalência calculada pelo método *Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD) recomendado no PCDT para DA publicado pelo Ministério da Saúde. Os resultados são baseados em 2 estudos, com 4.119 observações e 2.286 eventos.

Quadro 32. Total de pessoas adultas com dermatite atópica moderada a grave no período de 2024 a 2028 e consideradas na análise de impacto orçamentário.

Ano	Estimativa total de pessoas adultas com dermatite atópica moderada a grave
2024	1.455.138
2025	1.466.787
2026	1.478.230
2027	1.487.712
2028	1.499.845

8.2.2.4 Estimativa da taxa de mortalidade em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave

A partir da estimativa dos pacientes adultos 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 10. 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 (148,149). A meta-análise de efeitos aleatórios desses dados individuais mostrou uma prevalência de mortalidade por DA de 1% (IC95%: 0–0,03) 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 24). Essas três taxas de mortalidade foram aplicadas nas faixas de idades correspondentes nos pacientes adultos, resultando na estimativa de pacientes adultos com DA moderada a grave e vivos no final do horizonte de cinco anos da AIO (Quadro 33).

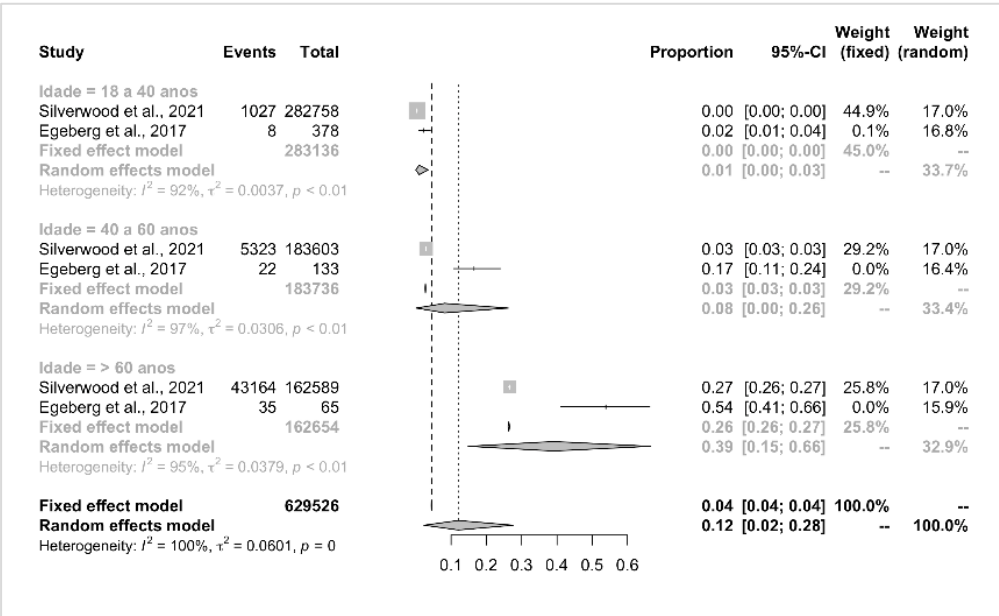


Figura 24. Meta-análise da proporção de mortalidade em pacientes com dermatite atópica, estratificado por faixa etária. O modelo de impacto orçamentário considerou a proporção na população de 18 a 40 anos de idade

Quadro 33. Total de pessoas adultas com dermatite atópica moderada a grave e vivas no período de 2024 a 2028 e consideradas na análise de impacto orçamentário

Ano	Estimativa total de pessoas adultas com dermatite atópica modera a grave
2024	1.289.329
2025	1.296.255
2026	1.303.020
2027	1.308.378
2028	1.315.214

8.2.2.5 Percentual de falha ao tratamento sistêmico com ciclosporina

Considerando-se a população elegível definida previamente, dos pacientes adultos 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 10. Foram incluídos três estudos que avaliaram a falha ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina em pacientes adultos com DA expostos ao tratamento por < 52 semanas (150–152) e três que avaliaram a falha à ciclosporina > 52 semanas (153–155). A meta-análise de efeitos aleatórios desses dados primários mostraram uma taxa de não resposta à ciclosporina de 44% (IC95%: 32-57) (Figura 25). Essa taxa de refratariedade foi aplicada sobre a estimativa total de pacientes adultos com DA moderada a grave e vivos, resultando na estimativa de pacientes adultos com DA moderada a grave e que não responderam à terapia prévia com ciclosporina (Quadro 34).

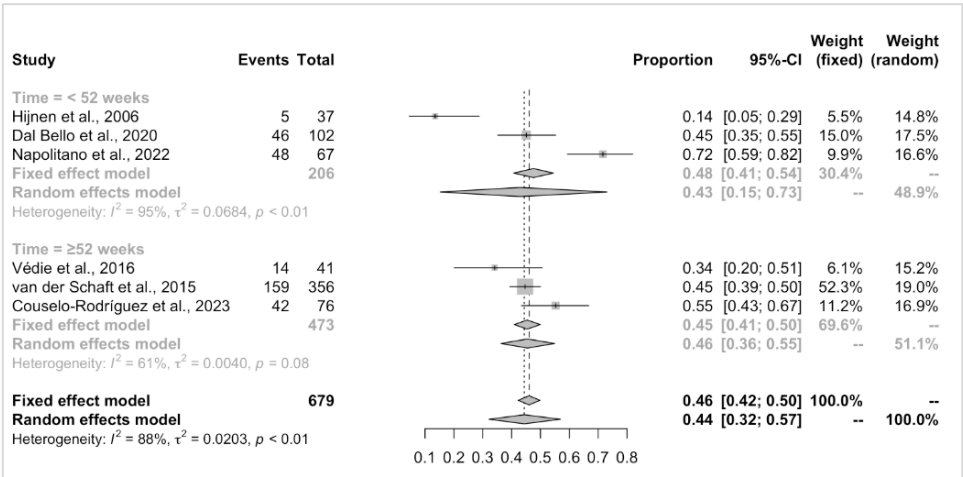


Figura 25. Resultados da meta-analysis (modelo de efeitos aleatórios) do percentual de falha ao tratamento com ciclosporina em pacientes adultos com AD de moderada a grave. Os resultados são baseados em 2 estudos com 1.364 participantes analisados.

Quadro 34. Estimativa de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com abrocitinibe, no período de 2024 a 2028.

Ano	População elegível
2024	567.305
2025	570.352
2026	573.329
2027	575.686
2028	578.694

8.2.2.6 Percentual de persistência ao tratamento da dermatite atópica

Considerando-se a população elegível definida previamente, dos pacientes adultos 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 10. Foram incluídos quatro estudos observacionais (uma coorte prospectiva e três retrospectivas) que avaliaram a persistência ao tratamento da DA com o dupilumabe em seguimentos que variaram de seis a 36 meses (142,156–158). A média dos dados primários mostrou uma taxa de persistência de 68,17 (IC95%: 63,13-72,58), sendo que essa taxa foi aplicada sobre a estimativa total de pacientes adultos com DA moderada a grave e vivos e que não responderam ao tratamento com ciclosporina, resultando na estimativa de pacientes adultos com DA moderada a grave elegíveis ao tratamento com abrocitinibe no horizonte de cinco anos da AIO (Quadro 35).

Quadro 35. População elegível ao tratamento com abrocitinibe e considerada na análise de impacto orçamentário, no período de 2024 a 2028.

Ano	População elegível
2024	386.753
2025	388.830
2026	390.860
2027	392.467
2028	394.517

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 nas doses de 100mg/dia e 200mg/dia, administrados por via oral, em monoterapia.

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 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.

8.2.6 Horizonte de tempo

Seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AIO publicado pelo Ministério da Saúde (141), 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 apresentadas no Quadro 36 para o cenário sem a incorporação do abrocitinibe (cenário atual) e no Quadro 37 para o cenário projetado com a incorporação do abrocitinibe.

Quadro 36. Participação do mercado dos medicamentos usados no tratamento de pacientes adultos 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 37. Participação do mercado dos medicamentos usados no tratamento de pacientes adultos 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	5%	10%	15%	20%	25%
Melhor cuidado de suporte	95%	90%	85%	80%	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, 44% (IC95%: 32-57) dos pacientes não responderão ao tratamento prévio, demandando tratamento sistêmico em segunda linha. Como pressuposto para a estimativa do *market share* para a AIO, foram considerados os seguintes aspectos:

- Uma coorte retrospectiva publicada por Fenske *et al.*, (2022) (142) 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 10.
- Os dados disseminados por meio da sala aberta de inteligência em saúde (SABEIS -https://labxss.shinyapps.io/sabeis_pcdt3/) (159) (Anexo 10), mostram que, mesmo para doenças com elevada taxa de prevalência, como dislipidemia, esquizofrenia e asma, a média anual de pessoas tratadas com tais doenças no SUS, com os medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), foram de 107.650, 69.575 e 59.416 respectivamente. Esses dados são fundamentais porque orientam todo o planejamento dos gestores do SUS para aquisição e financiamento anual.
- Com base nessas duas informações, e considerando-se que a base teórica da AIO é o método epidemiológico com todas as suas limitações vs. o método aferido com os dados do DATASUS, é razoável inferir que a população estimada e mostrada no Quadro 35 não reflete a realidade para o melhor planejamento do Ministério da Saúde em termos de orçamento e aquisição. Nesse sentido, o

market share apresentado no Quadro 37 considera 5% de participação de mercado do abrocitinibe no ano 1 chegando a 25% no ano 5, pois é a forma mais apropriada de trazer realidade ao dado epidemiológico.

- Quando aplicado o *market share* definido na população estimada no Quadro 35, o Quadro 38 e o Quadro 39 mostram a população que realmente será tratada no SUS no cenário com e sem abrocitinibe em cinco anos, respectivamente.
- A título de ilustração, a média de 58.794 pessoas a serem tratadas com abrocitinibe no período de cinco anos tornará o medicamento o quarto mais dispensado no âmbito do CEAf, e bem acima da média anual de 38.337 pessoas com acne tratadas no SUS no período de janeiro de 2008 a junho de 2019, segundo os dados do SAbEIS (Anexo 11). Ou seja, usar um *market share* baixo é mais próximo da realidade (ou de um dado aferido de boa qualidade do DATASUS) do que a superestimativa do número de pacientes pelo método epidemiológico.

Quadro 38. Número de pacientes adultos 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	386.753	388.830	390.860	392.467	394.517
Total	386.753	388.830	390.860	392.467	394.517

Quadro 39. Número de pacientes adultos 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	19.338	38.883	58.629	78.493	98.629
Melhor cuidado de suporte	367.415	349.947	332.231	313.974	295.888
Total	386.753	388.830	390.860	392.467	394.517

8.3 Custos

Por se tratar de uma doença crônica e para refletir de forma mais realista o cenário de incorporação, a AIO considerou os custos advindos dos resultados da ACU. 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 40. 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). Ainda, o modelo leva em consideração o percentual de pacientes que vão utilizar a dose diária de 100mg (> 65 anos) e de 200mg, conforme explicado na seção 6.3.1.2 e Anexo 8.

Quadro 40. Custos de manejo (incluindo tratamento e monitoramento) da dermatite atópica moderada a grave em pacientes adultos que não responderam ao tratamento sistêmico prévio à ciclosporina, considerando-se os custos dos ciclos 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\$ 12.840,90	R\$ 3.854,76
2025	R\$ 11.175,08	R\$ 3.569,29
2026	R\$ 9.819,68	R\$ 3.322,24
2027	R\$ 8.708,61	R\$ 3.105,38
2028	R\$ 7.790,56	R\$ 2.912,58

8.4 Análises de sensibilidade

Considerando-se a amplitude de valores, seus intervalos de confiança e distribuições de probabilidade descritos no Quadro 41, foram realizadas análises de sensibilidade DSA e PSA para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da AIO. 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 41.

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 41. Para isso, foram atribuídas a distribuição gama para todas as variáveis. A PSA foi calculada com 1.000 iterações de MMC.

Quadro 41. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de impacto orçamentário.

Parâmetros	Estimativa pontual	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
Percentual de pacientes adultos com DA moderada a grave	0,647	0,573	0,715	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 10)
Percentual de falha ao tratamento com ciclosporina	0,440	0,320	0,500	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 10)
Taxa de mortalidade por DA - 60 anos ou mais	0,390	0,150	0,660	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 10)
Taxa de mortalidade por DA - 40 a 59 anos	0,080	0,000	0,260	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 10)
Taxa de mortalidade por DA - 18 a 39 anos	0,010	0,000	0,030	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 10)
Prevalência DA 35 a 39 anos - mulheres	0,013	0,012	0,015	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 30 a 34 anos - mulheres	0,014	0,013	0,016	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 25 a 29 anos - mulheres	0,015	0,014	0,017	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 20 a 24 anos - mulheres	0,018	0,017	0,020	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 45 a 49 anos - mulheres	0,013	0,011	0,014	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 25 a 29 anos - homens	0,013	0,012	0,014	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 30 a 34 anos - homens	0,012	0,011	0,013	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 40 a 44 anos - mulheres	0,013	0,012	0,014	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 20 a 24 anos - homens	0,015	0,014	0,016	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 40 a 44 anos - homens	0,011	0,010	0,012	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 18 a 19 anos - mulheres	0,024	0,022	0,027	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 45 a 49 anos - homens	0,011	0,010	0,012	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 50 a 54 anos - mulheres	0,013	0,012	0,014	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 50 a 54 anos - homens	0,011	0,010	0,012	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 55 a 59 anos - mulheres	0,014	0,013	0,015	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 55 a 59 anos - homens	0,012	0,011	0,013	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 60 a 64 anos - mulheres	0,015	0,013	0,016	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 18 a 19 anos - homens	0,019	0,018	0,021	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 65 a 69 anos - mulheres	0,015	0,014	0,017	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 35 a 39 anos - homens	0,012	0,011	0,012	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 70 a 74 anos - mulheres	0,015	0,014	0,017	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 60 a 64 anos - homens	0,013	0,012	0,014	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 70 a 74 anos - homens	0,014	0,012	0,015	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 65 a 69 anos - homens	0,013	0,012	0,014	Gama	IHME (143)

Prevalência DA 75 a 79 anos - mulheres	0,016	0,015	0,018	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 80 a 84 anos - mulheres	0,017	0,015	0,018	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 75 a 79 anos - homens	0,014	0,013	0,015	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 85 a 89 anos - mulheres	0,017	0,015	0,019	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 80 a 84 anos - homens	0,014	0,013	0,016	Gama	IHME (143)
Prevalência DA 85 a 89 anos - homens	0,015	0,013	0,016	Gama	IHME (143)
Prevalência DA média 90+ anos - mulheres	0,016	0,015	0,018	Gama	IHME (143)
Prevalência DA Média 90+ anos - homens	0,014	0,013	0,016	Gama	IHME (143)
Taxa de persistência ao tratamento	68,17%	63,13%	72,58%	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 10)
Market-Share ano 1	5,00%	4,00%	6,00%	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 10)
Market-Share ano 2	10,00%	8,00%	12,00%	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 10)
Market-Share ano 3	15,00%	12,00%	18,00%	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 10)
Market-Share ano 4	20,00%	16,00%	24,00%	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 10)
Market-Share ano 5	25,00%	20,00%	30,00%	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 10)
Persistência terapêutica	68,17%	63,13%	72,58%	Gama	Revisão rápida da AIO (Anexo 10)

Legenda: DA: Dermatite atópica, IHME: *The institute for health metrics and evaluatio*

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\$ 1,77 bilhão, em cinco anos, conforme mostrado no Quadro 42.

Quadro 42. Impacto orçamentário da incorporação do abrocitinibe no tratamento de pacientes adultos 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\$ 1.490.838.563,42	R\$ 1.664.589.324,25	R\$ 173.750.760,83
2025	R\$ 1.387.848.454,23	R\$ 1.683.564.198,26	R\$ 295.715.744,04
2026	R\$ 1.298.531.816,35	R\$ 1.679.458.415,69	R\$ 380.926.599,34
2027	R\$ 1.218.757.506,19	R\$ 1.658.576.816,46	R\$ 439.819.310,27
2028	R\$ 1.149.063.989,44	R\$ 1.630.190.897,57	R\$ 481.126.908,13
Total	R\$ 6.545.040.329,62	R\$ 8.316.379.652,23	R\$ 1.771.339.322,61

9.2 DSA

O diagrama de tornado (DSA) mostrou que as variáveis que mais influenciaram no resultado do caso-base foram o percentual de falha ao tratamento prévio com ciclosporina, a taxa de pacientes com DA moderada a grave e o percentual de persistência terapêutica, sendo que, considerando essas variáveis, o intervalo do impacto orçamentário total variou entre R\$ 1,3 bilhão e R\$ 2 bilhões, em cinco anos. As demais variáveis não apresentaram diferença expressiva em relação ao caso-base.

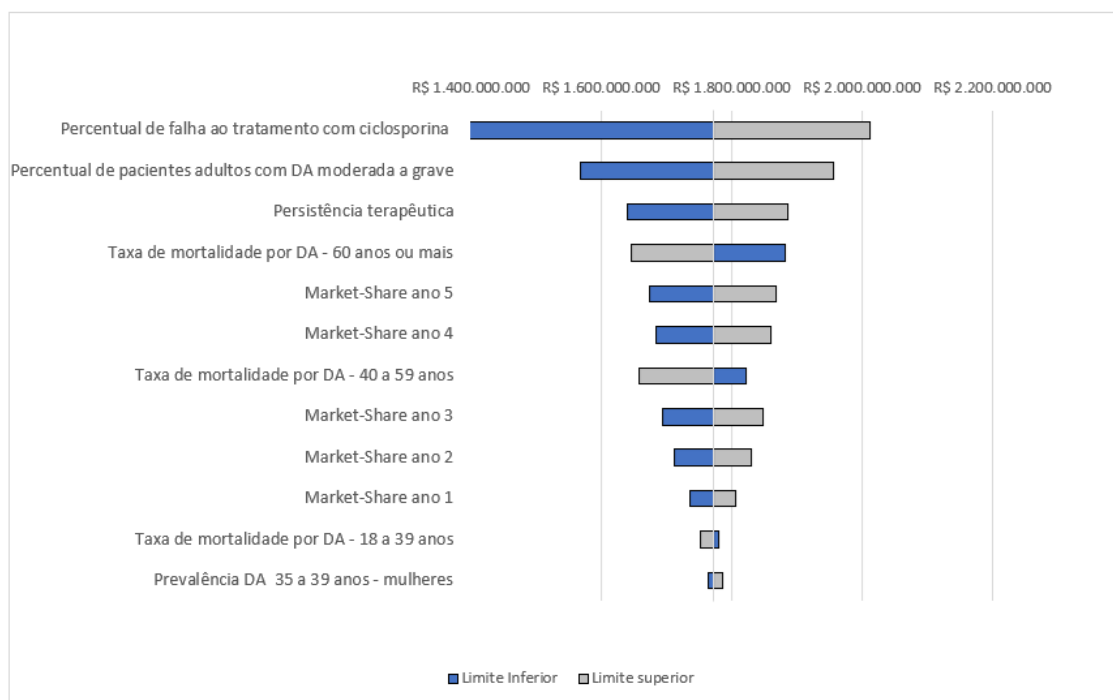


Figura 26. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística do modelo de impacto orçamentário.

9.3 PSA

A partir das 1.000 simulações pelo MMC, o impacto orçamentário médio estimado foi de R\$ 1.776.963.301,22 (DP: R\$ 314.322.366,96; IC95%: R\$ 1.776.962.202,36 a R\$ 1.776.964.400,08), em cinco anos. Já a mediana foi de R\$ 1.731.458.284,43 (Q1: R\$ 1.559.452.690,61; Q3: R\$ 1.968.477.701,53; IIQ: R\$ 409.025.010,92), em cinco anos. O perfil de distribuição das estimativas de impacto orçamentário total está mostrado na Figura 27.

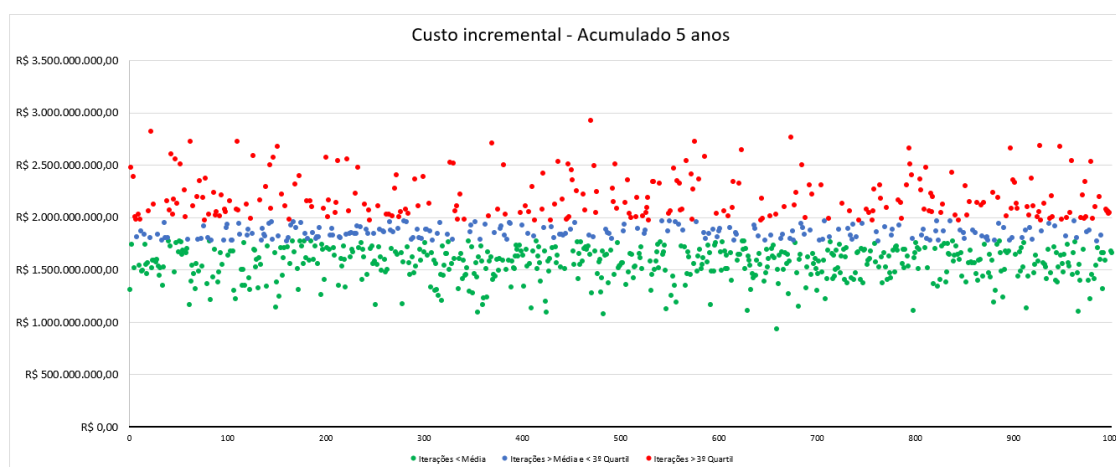


Figura 27. Gráfico de dispersão pelo Método de Monte Carlo das estimativas do impacto orçamentário de acordo com as simulações (N = 1.000).

9.4 Discussão

A AIO apresentada avaliou a incorporação do abrocitinibe no tratamento de pacientes adultos com DA moderada a grave e que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina. Apesar do avanço proporcionado com a incorporação da ciclosporina no SUS em 2022, torna-se fundamental a ampliação do atual PCDT da DA (38) para tratamento dos pacientes não responsivos ao uso sistêmico desse corticosteroide. De fato, 44% (IC95%: 32-57) das pessoas tratadas com ciclosporina vão demandar tratamento subsequente, especialmente em função da falha sistêmica prévia, sem considerar os EAs que limitam o seu uso sistêmico por até 12 meses contínuos ou no máximo até 2 anos (160–162). 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, sendo demonstrado que a RCEI no caso-base fica muito inferior ao LCE proposto pelo Ministério da Saúde.

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, sendo 22.183 (41%) especificamente em pessoas adultas (≥ 18 anos). Ocorre que a taxa de permanência dos pacientes no sistema foi muito baixa, ou seja, a prevalência se indicou 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 (143) para cada faixa etária e gênero, independentemente da gravidade da doença, sobre a população adulta 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 10). O resultado foi a estimativa de aproximadamente 387 mil pacientes elegíveis no ano 1, chegando a 394,5 mil no ano 5.

Do ponto de vista prático, no entanto, apesar de ser uma doença prevalente, essa estimativa não é factível, uma vez que os melhores dados de DA disponíveis são muito limitados no Brasil. Ou seja, a melhor evidência disponível da prevalência da DA no país é oriunda de uma análise retrospectiva de 398 prontuários de pacientes ≥ 60 anos (51 prontuários únicos) e entre 18 e 60 anos (347 prontuários únicos) publicada por Alves *et al.*, (2014) que indicou uma prevalência de 1,15% na população adulta (21). Provavelmente, essa foi a base para a estimativa da DA no país divulgada pelo IHME, visto que ela está muito próxima da prevalência usada nesta AIO e foi o único estudo brasileiro recuperado na revisão rápida de prevalência (descrita no Anexo 10) para a população de adultos. Para que haja, portanto, 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.

Nesta linha de raciocínio, 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 5% no ano 1, com aumento gradual de 5% ao ano, chegando a 25% no quinto ano da incorporação, resultando em uma população a ser tratada de 19.338 no ano 1, chegando a 98.629 no quinto ano. De acordo com uma análise retrospectiva publicada por Fenske *et al.*, (2022) (142) 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. Além disso, o percentual do dupilumabe foi de 6,68%. Outro fator importante neste contexto é que contribuiu para a utilização de um *market share* que pudesse refletir a implementação do medicamento no SUS, são os dados disseminados na plataforma SABEIS (https://labxss.shinyapps.io/sabeis_pcdt3/) (159), que indica o número de pacientes em tratamento com os medicamentos incorporados no CEAF para determinadas doenças com PCDT vigentes no período da coorte retrospectiva de 11,66 anos (janeiro de 2008 até junho de 2019). As doenças com maiores números de pessoas individuais tratadas anualmente, em média, foram a dislipidemia (107.650), esquizofrenia (69.575), asma (59.416), osteodistrofia renal (50.531) e acne (38.337) que já possuem PCDT

vigentes e implementados há mais de 10 anos no SUS (Anexo 11). Ou seja, doenças com elevada prevalência possuem uma média anual de 65.102 pessoas atendidas no SUS, muito próximo da média anual de 58.794 calculada nesta AIO. Além disso, a população estimada é 1,5x maior do que a população com acne tratada no âmbito do CEAF, para fazer uma comparação com uma doença tópica como a DA. Nesse cenário base, o impacto orçamentário incremental estimado foi de R\$ 1,77 bilhão 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) (163) 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 (163).

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.

Dito isso, mesmo com todo o rigor metodológico e o cuidado na sistematização dos dados para alimentar o modelo, o impacto incremental de R\$ 1,77 bilhão em cinco anos deve ser avaliado com cautela porque pode estar superestimado, visto que poucas doenças no SUS, com alta prevalência registrada na literatura, apresentam uma estimativa de pacientes na ordem de grandeza calculada no cenário-base.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados das meta-análises em pares apresentados no PTC mostraram que pacientes com DA moderada a grave tratados com abrocitinibe, independente da posologia, apresentaram resultados clinicamente e estatisticamente significantes para todos os desfechos primários de eficácia, mantendo-se um padrão de segurança similar ao placebo. Da mesma forma, pacientes tratados com abrocitinibe, independentemente da dose, também demonstraram melhora estatisticamente significativa na QV. Os três ECR incluídos na meta-análise apresentaram baixo risco de viés e, de forma geral, a qualidade da evidência foi considerada alta para a maioria dos desfechos quando avaliada pelo GRADE.

Com relação aos resultados econômicos (ACU e AIO), o abrocitinibe se mostrou custo-efetivo (RCUI/QALY de R\$ 4,7 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 dos 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. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1284–93.
21. Santos ALD. et al. Estudo comparativo sobre a prevalência de alergias entre idosos e não idosos / A comparative study of the prevalence of allergies in elderly and non-elderly patients. *Braz J Allergy Immunol*. 2014;2(2):75-80,.
22. 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
23. 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.
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. 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.
26. Broderick C, Ziefreund 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.
27. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *The Lancet*. 2020 Aug;396(10247):345–60.
28. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590–8.
29. 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
30. 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.
31. Levy ML. Atopic dermatitis: understanding the disease and its management. *Curr Med Res Opin*. 2007 Jan 1;23(12):3091–103.
32. 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.
33. Simpson EL. Atopic dermatitis: a review of topical treatment options. *Curr Med Res Opin*. 2010 Mar 1;26(3):633–40.
34. 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>
35. Yu SH, Drucker AM, Lebwohl M, Silverberg JI. 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.
 36. 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
 37. 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
 38. 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
 39. 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.
 40. 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 9]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.m2023.0011>
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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 9];6(4). Available from: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1324
 44. Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Predictors of atopic dermatitis severity over time. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Mar;50(3):349–56.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.

48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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>
62. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Bulário eletrônico [Internet]. [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=121100491>
63. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Ministério da Saúde. 2021. 98 p.

64. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Ministério da Saúde. 2021. 124 p.
65. 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
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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
70. 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/>
71. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210.
72. 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;44898.
73. GRADE. GRADE handbook [Internet]. [cited 2023 Oct 19]. Available from: <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>
74. GRADEpro. GRADEpro [Internet]. [cited 2023 Oct 19]. Available from: <https://www.grade.org/>
75. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Pereira TV, Patsopoulos NA, Salanti G, Ioannidis JPA. Critical interpretation of Cochran's Q test depends on power and prior assumptions about heterogeneity. *Res Synth Methods*. 2010 Apr;1(2):149–61.
80. Von Hippel PT. The heterogeneity statistic I² can be biased in small meta-analyses. *BMC Med Res Methodol*. 2015 Dec;15(1):35.

81. 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.
82. 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.
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. 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
88. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Abrocitinib (atopic dermatitis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V.
89. Brasil. Ministério da Saúde. SCTIE. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica - 2a edição.
90. 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.
91. Heinz KC, Willems D, Hilgsmann 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210830_pcdt_asma_pt14.pdf

95. 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.
96. Briggs AH, Claxton Karl, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford University Press; 2006. 237 p.
97. Balázs P, Rencz F, Koszorú K, Hajdu K, Borza J, Bodai K, et al. POSB381 Time Trade-Off Utility in Adult Patients with Atopic Dermatitis. *Value Health*. 2022 Jan;25(1):S235.
98. Péter Balázs. Comparative analysis of health state utility measurement methods [Internet]. Available from: https://phd.lib.uni-corvinus.hu/1307/1/Balazs_Peter_dhu.pdf
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. Kuznik A, Bégo-Le-Bagousse G, Eckert L, Gadkari A, Simpson E, Graham CN, et al. Economic Evaluation of Dupilumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults. *Dermatol Ther*. 2017 Dec;7(4):493–505.
103. Norrlid H, Hjalte F, Lundqvist A, Svensson Å, Tennvall G. Cost-effectiveness of Maintenance Treatment with a Barrier-strengthening Moisturizing Cream in Patients with Atopic Dermatitis in Finland, Norway and Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(2):173–6.
104. Pitt M, Garside R, Stein K. A cost-utility analysis of pimecrolimus vs. topical corticosteroids and emollients for the treatment of mild and moderate atopic eczema: Cost-utility analysis of treatments for atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2006 Jun;154(6):1137–46.
105. Poole C, Chambers C, Allsopp R, Currie C. Quality of life and health-related utility analysis of adults with moderate and severe atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment vs. topical corticosteroids. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Jun;24(6):674–8.
106. Schmitt J, Meurer M, Klon M, Frick KD. Assessment of health state utilities of controlled and uncontrolled psoriasis and atopic eczema: a population-based study: Health utilities of psoriasis and eczema. *Br J Dermatol*. 2007 Dec 7;158(2):351–9.
107. Wollenberg A, Sidhu MK, Odeyemi I, Dorsch B, Koehne-Volland R, Schaff M, et al. Economic evaluation of maintenance treatment with tacrolimus 0.1% ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2008 Dec;159(6):1322–30.
108. 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.
109. Heinz KC, Willems D, Hilgsmann 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.

110. Johansson E, Giovannitti M, Mezzetti M, Lu N, Sabatino S. Cost-effectiveness analysis of baricitinib versus dupilumab for moderate to severe atopic dermatitis: an Italian healthcare system perspective. *J Med Econ.* 2023 Dec 31;26(1):1155–66.
111. Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, Lindberg M. Quality of life, health-state utilities and willingness to pay in patients with psoriasis and atopic eczema. *Br J Dermatol.* 1999 Dec;141(6):1067–75.
112. Pitt M, Garside R, Stein K. A cost-utility analysis of pimecrolimus vs. topical corticosteroids and emollients for the treatment of mild and moderate atopic eczema: Cost-utility analysis of treatments for atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2006 Jun;154(6):1137–46.
113. Schmitt J, Meurer M, Klon M, Frick KD. Assessment of health state utilities of controlled and uncontrolled psoriasis and atopic eczema: a population-based study: Health utilities of psoriasis and eczema. *Br J Dermatol.* 2007 Dec 7;158(2):351–9.
114. Norrlid H, Hjalte F, Lundqvist A, Svensson Å, Tennvall G. Cost-effectiveness of Maintenance Treatment with a Barrier-strengthening Moisturizing Cream in Patients with Atopic Dermatitis in Finland, Norway and Sweden. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(2):173–6.
115. Péter Balázs. Comparative analysis of health state utility measurement methods [Internet] [Tese de Doutorado]. [Budapest]: Corvinus University of Budapest; 2023 [cited 2023 Nov 9]. Available from: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://phd.lib.uni-corvinus.hu/1307/1/Balazs_Peter_dhu.pdf](https://phd.lib.uni-corvinus.hu/1307/1/Balazs_Peter_dhu.pdf)
116. Balázs P, Rencz F, Koszorú K, Hajdu K, Borza J, Bodai K, et al. POSB381 Time Trade-Off Utility in Adult Patients with Atopic Dermatitis. *Value Health.* 2022 Jan;25(1):S235.
117. 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.
118. Kuznik A, Bégo-Le-Bagousse G, Eckert L, Gadkari A, Simpson E, Graham CN, et al. Economic Evaluation of Dupilumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults. *Dermatol Ther.* 2017 Dec;7(4):493–505.
119. Poole C, Chambers C, Allsopp R, Currie C. Quality of life and health-related utility analysis of adults with moderate and severe atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment vs. topical corticosteroids. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Jun;24(6):674–8.
120. Wollenberg A, Sidhu MK, Odeyemi I, Dorsch B, Koehne-Volland R, Schaff M, et al. Economic evaluation of maintenance treatment with tacrolimus 0.1% ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2008 Dec;159(6):1322–30.
121. 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.
122. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2010-2060. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>. Acesso em: 26 agosto 2023.
123. 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
124. 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.
 125. Knudgaard MH, Andreassen 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.
 126. 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.
 127. 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.
 128. 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.
 129. 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.
 130. Cheng BT, Silverberg JI. Depression and psychological distress in US adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Aug;123(2):179–85.
 131. 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.
 132. 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.
 133. 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.
 134. 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.
 135. 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.
 136. 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.
 137. 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 9]; Available from: <https://www.pagepress.org/journals/index.php/dr/article/view/9524>

138. 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.
139. Study To Evaluate Pf-04965842 In Subjects With Moderate To Severe Atopic Dermatitis [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02780167>
140. 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-es-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
141. Brasil M da Saúde Secretaria de Ciência T, le Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil 1a edição 1a reimpressão [internet].
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. The Institute For Health Metrics And Evaluation – IHME. Prevalência da dermatite atópica [Internet]. [cited 2023 Oct 16]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/epi/>
144. 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.
145. 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>
146. 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>
147. Werfel T, Girolomoni G, Gadkari A, Auziere S, Puig L, Barbarot S, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Germany’s results from an international survey. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2018;16(6).
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.

152. 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>
153. Couselo-Rodríguez C, Batalla A, Carrascosa JM, Chicharro P, González-Quesada A, De La Cueva P, et al. Supervivencia de la ciclosporina en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada-grave: Registro Español de Dermatitis Atópica (BIOBADATOP). *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2023 Jul;S0001731023006087.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. Mindy R. Hong, Jonathan I. Silverberg. Persistence and adherence with dupilumab therapy in patients with atopic dermatitis: A single-center experience.
159. Ferré F, De Oliveira G, De Queiroz M, Gonçalves F. Sala de Situação aberta com dados administrativos para gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de tecnologias providas pelo SUS. In: *Anais Principais do Simpósio Brasileiro de Computação Aplicada à Saúde (SBCAS 2020)* [Internet]. Brasil: Sociedade Brasileira de Computação - SBC; 2020 [cited 2023 Nov 11]. p. 392–403. Available from: <https://sol.sbc.org.br/index.php/sbcas/article/view/11530>
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.

165. 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.
166. 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.
167. Clopper CJ, Pearson ES. THE USE OF CONFIDENCE OR FIDUCIAL LIMITS ILLUSTRATED IN THE CASE OF THE BINOMIAL. *Biometrika*. 1934;26(4):404–13.
168. ClinicalTrials.gov. Study To Evaluate Pf-04965842 In Subjects With Moderate To Severe Atopic Dermatitis [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02780167>
169. 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

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 sistema principal, 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 28 exibe a distribuição desses sistemas e subsistemas de informação.

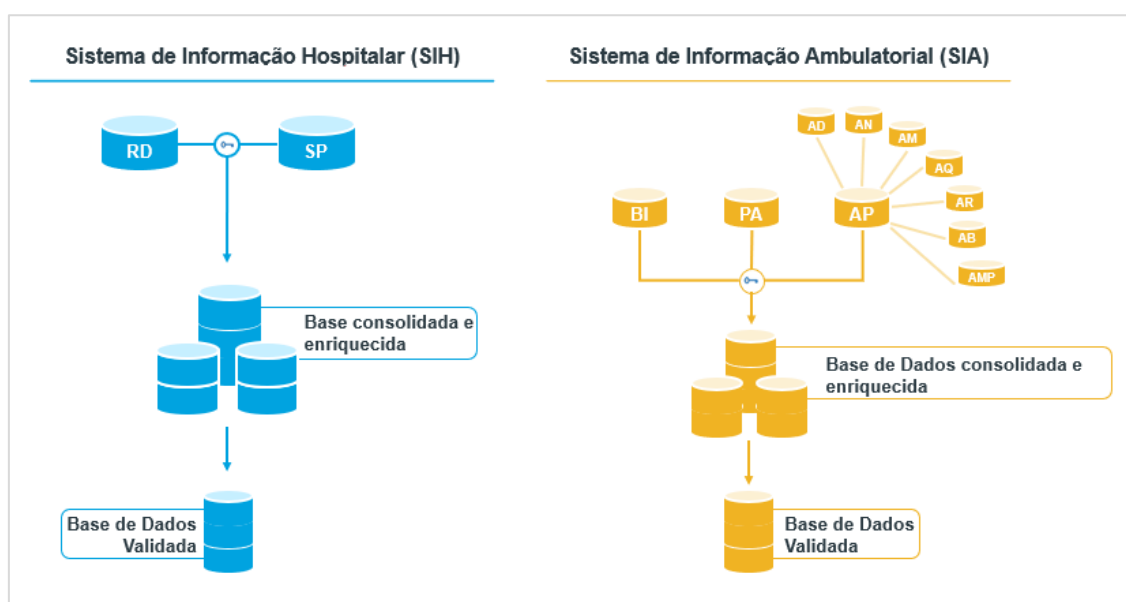


Figura 28. Distribuição de sistemas de informação do DATASUS

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 (164). 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), com a qual seja possível identificar os procedimentos realizados para um mesmo paciente. Uma vez que não se tem um identificador único de pacientes entre as bases, a estratégia de vinculação probabilística de dados (*Probabilistic Record Linkage*) (165) se torna uma importante metodologia para estudos em saúde coletiva utilizando as bases de dados disponíveis no país (166)

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 29 mostra o processo de *linkage* probabilístico empregado (*Probabilistic Record Linkage*).

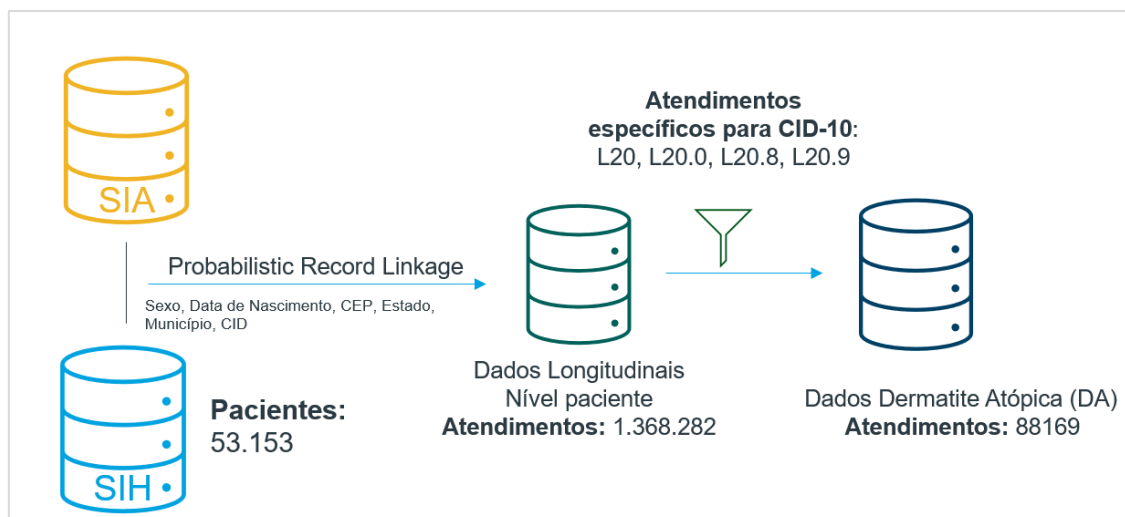


Figura 29. Metodologia do *Linkage* probabilístico (*Probabilistic Record Linkage*).

Após o processo de linkage, os resultados foram consolidados e passaram por um processo de limpeza, cujos filtros estão mostrados na Figura 30.

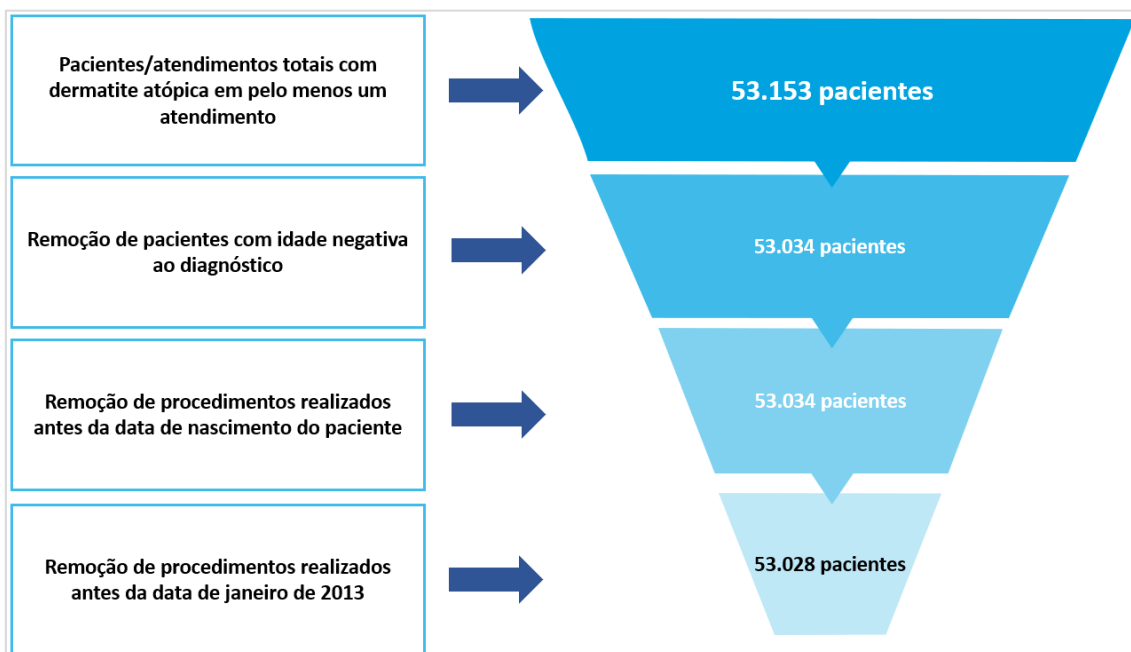


Figura 30. Filtros aplicados aos dados para melhoria da qualidade.

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

As Figura 31, Figura 32, Figura 33 e Figura 34 mostram as redes de comparação indireta construídas no âmbito da revisão sistemática com NMA publicada por Drucker *et al.*, (2022) (67), que mostram para diferentes desfechos, a impossibilidade de comparação (por falta de conexão) entre abrocitinibe (e qualquer outra terapia-alvo) com ciclosporina.

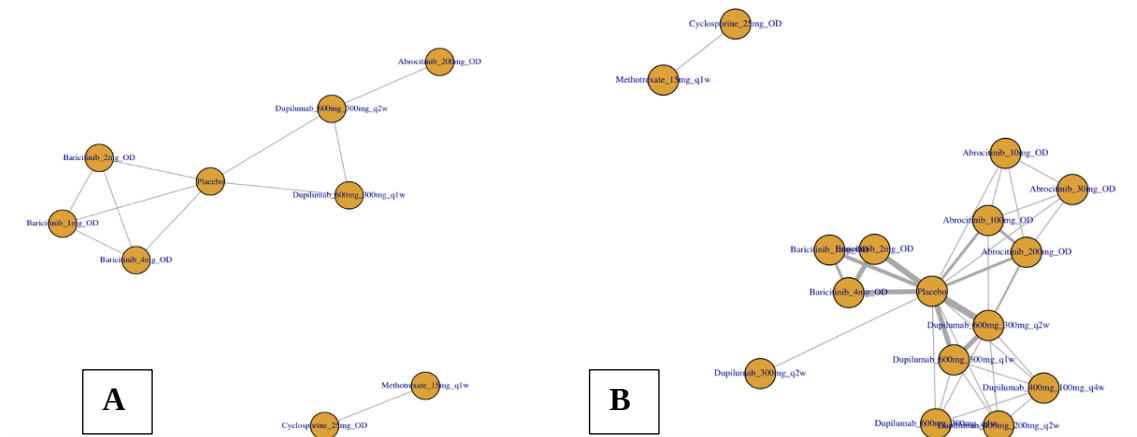


Figura 31. Meta-análise em rede sem conexão com ciclosporina para o desfecho de qualidade de vida (DLQI). (A) 16 semanas ou mais de seguimento (B) 16 semanas de seguimento.

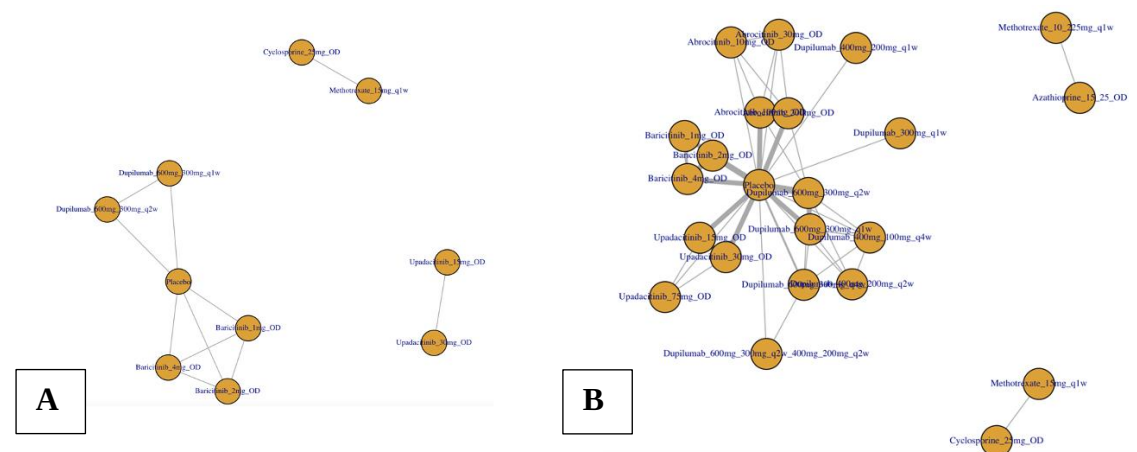


Figura 32. Meta-análise em rede sem conexão com ciclosporina para o desfecho EASI. (A) 16 semanas ou mais de seguimento (B) 16 semanas de seguimento.

ANEXO 3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA REALIZADAS NAS BASES DE DADOS

O Quadro 43 apresenta os resultados das estratégias de busca empregadas para a localização de ECRs relativos à pergunta PICOS do presente PTC.

Quadro 43. 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. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

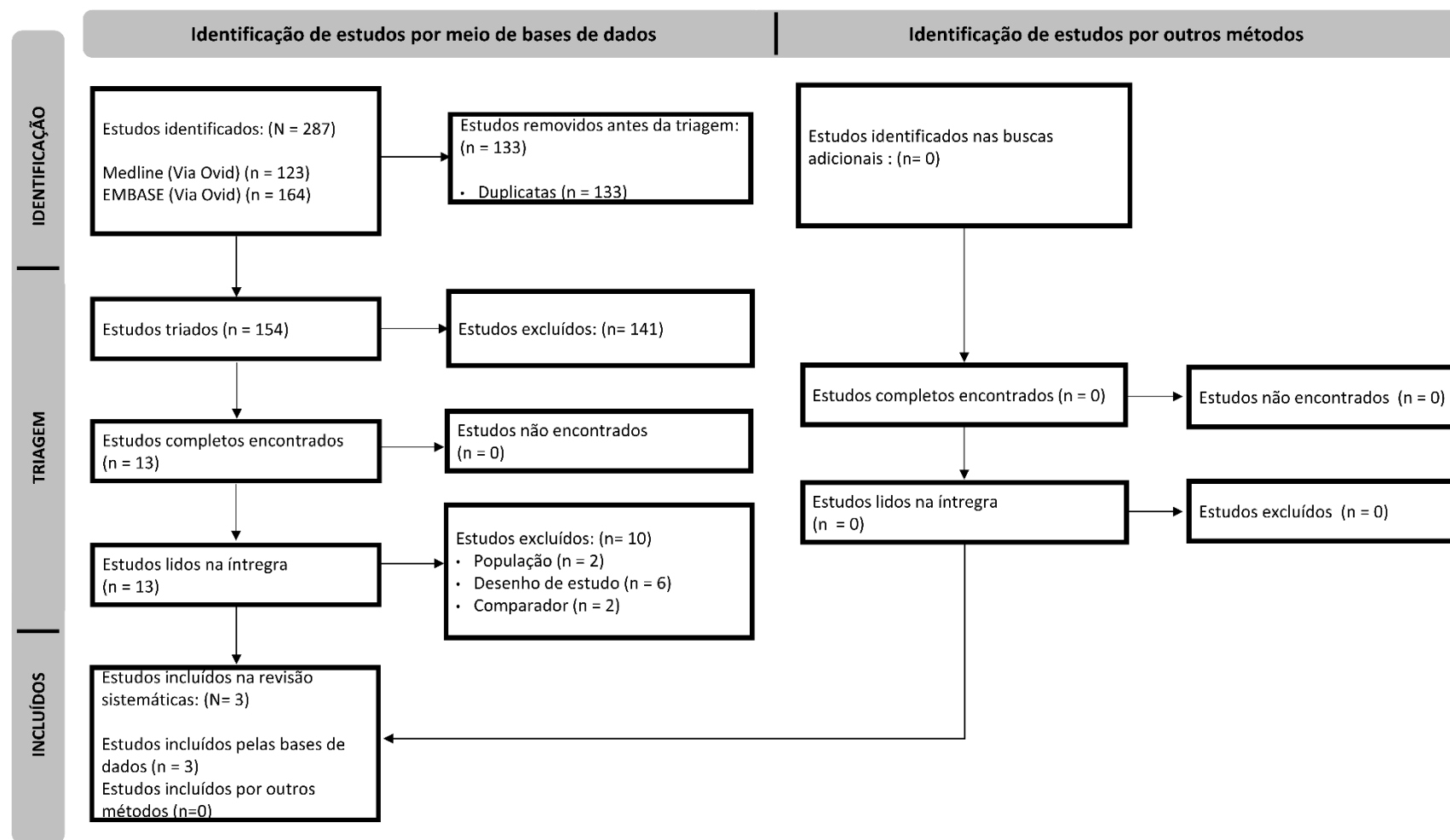


Figura 35. Fluxograma de seleção dos estudos para a revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança do abrocitinibe no tratamento, em segunda linha, da dermatite atópica moderada a grave em pacientes adultos que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina. **Fonte:** Adaptado de Page *et al.*, (2020) (66).

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS E MOTIVOS DE EXCLUSÃO

Quadro 44. Estudos excluídos e motivos da exclusão.

Primeiro autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Kim <i>et al.</i> , (2021) (1)	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
Simpson <i>et al.</i> , (2021) (2)	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
Simpson <i>et al.</i> , (2023) (3)	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
Alexis <i>et al.</i> , (2022) (4)	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
Flohr <i>et al.</i> , (2023) (5)	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
Blauvelt <i>et al.</i> , (2022) (6)	Abrocitinib monotherapy in Investigator's Global Assessment nonresponders: improvement in signs and symptoms of atopic dermatitis and quality of life	Desenho do estudo errado
Gooderham <i>et al.</i> , (2019) (7)	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
Napolitano <i>et al.</i> , (2021) (8)	The efficacy and safety of abrocitinib as a treatment option for atopic dermatitis: A short report of the clinical data	Desenho do estudo errado
Silverberg <i>et al.</i> , (2022) (9)	Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: An Updated Network Meta-analysis	Intervenção errada
Yoon <i>et al.</i> , (2023) (10)	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

1. 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(15):S39–44.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Silverberg JI, Hong HC, 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.
10. Alves C, Penedones A, Mendes D, Batel Marques F. The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 Dec;78(12):1923–33.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELA FERRAMENTA GRADE

Quadro 45. 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, 100 mg		Risco com Placebo	Diferença de risco com Abrocitinibe, 100 mg
Investigator's Global Assessment (IGA) (importante)											
828 (3 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	31/282 (11,0%)	167/546 (30,6%)	RR: 2,81 (1,97 até 4,01)	110 por 1.000	199 mais por 1.000 (de 107 mais até 331 mais)
Eczema Area and Severity Index 50% (EASI-50) (importante)											
464 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	32/153 (20,9%)	196/311 (63,0%)	RR: 3,01 (2,19 até 4,15)	209 por 1.000	420 mais por 1.000 (de 249 mais até 659 mais)
Eczema Area and Severity Index 75% (EASI-75) (importante)											
828 (3 ECRs)	Não grave	grave ^a	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado	52/282 (18,4%)	269/546 (49,3%)	RR: 2.89 (1,86 até 4,51)	184 por 1.000	349 mais por 1.000 (de 159 mais até 647 mais)
Eczema Area and Severity Index 90% (EASI-90) (importante)											
464 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	7/153 (4,6%)	66/311 (21,2%)	RR: 4,64 (2,18 até 9,87)	46 por 1.000	167 mais por 1.000 (de 54 mais até 406 mais)
Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) em 2 semanas (importante)											
453 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	5/150 (3,3%)	66/303 (21,8%)	RR: 6,48 (2,67 até 15,73)	33 por 1.000	184 mais por 1.000 (de 56 mais até 495 mais)
Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) em 4 semanas (importante)											
453 (2 ECRs)	Não grave	grave ^a	Não grave	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa	16/150 (10,7%)	99/303 (32,7%)	RR: 3,65 (0,73 até 18,17)	107 per 1.000	283 mais por 1.000 (de 29 menos até 1.000 mais)
Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) em 12 semanas (importante)											
453 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	20/150 (13,3%)	126/303 (41,6%)	RR: 3,12 (2,03 até 4,79)	133 por 1.000	283 mais por 1.000 (de 137 mais até 505 mais)
Dermatology Life Quality Index (DLQI) (importante)											
391 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	130	261	-	A DM no DLQI foi -3,72	DM -3,72 menor (-2.38 menor até -5.06 menor)
Patient Oriented Eczema Measure (POEM) (importante)											
464 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	155	309	-	A DM no POEM foi -4,14	DM -4.14 menor (-2.64 menor até -5.64 menor)
Eventos adversos gerais (importante)											
838 (3 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado	156/286 (54,5%)	328/552 (59,4%)	RR: 1,08 (0,96 até 1,23)	545 per 1.000	44 mais por 1.000 (de 22 menos até 125 mais)
Eventos adversos graves (crítico)											
838 (3 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado	9/286 (3,1%)	16/552 (2,9%)	RR: 0,92 (0,41 até 2,07)	31 per 1.000	3 menos por 1.000 (de 19 menos até 34 mais)
Descontinuação devido à ventos adversos (importante)											
602 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado	12/208 (5,8%)	15/394 (3,8%)	RR: 0,65 (0,31 até 1,35)	58 per 1.000	20 menos por 1.000 (de 40 menos até 20 mais)

Legenda: DM: diferença da média, ECR: ensaio clínico randomizado, RR: risco relativo, a. Alta heterogeneidade ($I^2 = 53\%$); b. IC95% cruza a linha de não efeito.

Quadro 46. 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 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, 200 mg		Risco com Placebo	Diferença de risco com Abrocitinibe, 200 mg
Investigator's Global Assessment (IGA) (importante)											
809 (3 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	31/282 (11,0%)	232/527 (44,0%)	RR: 4,05 (2,87 até 5,73)	110 por 1.000	335 mais por 1.000 (de 206 mais até 520 mais)
Eczema Area and Severity Index 50% (EASI-50) (importante)											
460 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	32/153 (20,9%)	239/307 (77,9%)	RR: 3,72 (2,72 até 5,09)	209 por 1.000	569 mais por 1.000 (de 360 mais até 855 mais)
Eczema Area and Severity Index 75% (EASI-75) (importante)											
808 (3 ECRs)	Não grave	Grave ^a	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado	52/282 (18,4%)	344/526 (65,4%)	RR: 4,09 (2,22 até 7,55)	184 por 1.000	570 mais por 1.000 (de 225 mais até 1.000 mais)
Eczema Area and Severity Index 90% (EASI-90) (importante)											
460 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	7/153 (4,6%)	117/307 (38,1%)	RR: 8,33 (3,98 até 17,41)	46 por 1.000	335 mais por 1.000 (de 136 mais até 751 mais)
Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) em 2 semanas (importante)											
450 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	5/150 (3,3%)	121/303 (39,9%)	RR: 11,54 (4,82 até 27,64)	33 por 1.000	370 mais por 1.000 (de 135 mais até 932 mais)
Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) em 4 semanas (importante)											
450 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	16/150 (10,7%)	167/303 (55,1%)	RR: 6,17 (1,43 até 26,56)	107 por 1.000	551 mais por 1.000 (de 46 mais até 1.000 mais)
Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) em 12 semanas (importante)											
450 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	20/150 (13,3%)	169/300 (56,3%)	RR: 4,23 (2,78 até 6,43)	133 por 1.000	431 mais por 1.000 (de 237 mais até 724 mais)
Dermatology Life Quality Index (DLQI) (importante)											
388 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	130	258	-	A DM DLQI foi -5,48	DM -5,48 menor (-4.16 menor até -6.81 menor)
Patient Oriented Eczema Measure (POEM) (importante)											
428 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	155	273	-	A DM POEM foi -7.16	DM -7.16 menor (-5.67 menor até -6.72 menor)
Eventos adversos gerais (importante)											
821 (3 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	156/286 (54,5%)	362/535 (67,7%)	RR 1,24 (1,09 até 1,39)	545 por 1.000	131 mais por 1.000 (de 49 mais até 213 mais)
Eventos adversos graves (crítico)											
851 (3 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado	9/286 (3,1%)	9/565 (1,6%)	RR 0,50 (0,20 até 1,26)	31 por 1.000	16 menos por 1.000 (de 25 menos até 8 mais)
Descontinuação devido à ventos adversos (importante)											
588 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado	12/208 (5,8%)	19/380 (5,0%)	RR 0,85 (0,42 até 1,71)	58 per 1.000	9 menos por 1.000 (de 33 menos até 41 mais)

Legenda: DM: diferença da média, ECR: ensaio clínico randomizado, RR: risco relativo

a. Alta heterogeneidade (I²=76%), b. 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 (167). 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) (96). 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 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 47. Qual a utilidade média dos pacientes adultos com DA independentemente da fase da doença?

Quadro 47. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para as utilidades em pacientes com dermatite atópica.

P – População	Pacientes 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 informações 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 efetuadas nas plataformas eletrônicas podem ser consultadas no Quadro 48. 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 48. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre as utilidades 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 (("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 'euroquol-5-dimension' OR 'euroquol-5-dimensions' OR 'euroquol-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 'euroquol 5 dimension 3 level' OR 'euroquol-5-dimension-3-level' OR 'euroquol-5-dimension-3-levels' OR 'euroquol-5-dimensions-3-levels' OR 'euroquol-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-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 (66), 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 (71). 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), 512 registros foram excluídos. Dos 20 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa), quatro não foram localizados. Nesse sentido, 16 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade na fase 2 (leitura completa). Ao final do processo, 2 registros foram excluídos e 14 estudos foram incluídos. De forma adicional, conforme previsto no método, o resumo de congresso de Balázs *et al.*, (2022) (97), incluído na busca via bases de dados, foi utilizado para buscar o estudo completo, sendo localizada uma dissertação de mestrado de Balázs (2022) (98). Ao final, 13 estudos foram incluídos na revisão rápida que envolveram apenas pacientes adultos, sendo 12 (97,99–109) nas bases de dados e 1 pela busca complementar (Figura 36 e Quadro 49) (98). Os estudos excluídos e as justificativas estão mostrados no Quadro 50.

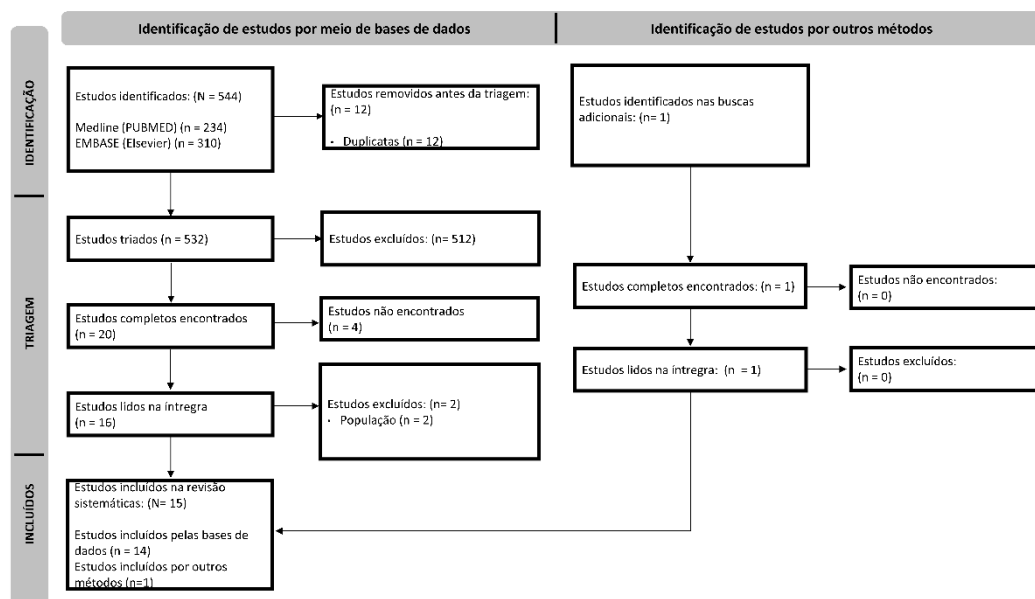


Figura 36. Fluxograma da seleção dos estudos sobre as utilidades em pacientes com dermatite atópica.

Quadro 49. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre as utilidades em adultos 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)
Balázs <i>et al.</i> , (2022) (97) e Balázs (2022) (98)	Transversal	Hungria	Time trade-off	193	Adultos 31 (DP: 11,7)	NR	Basal/sem resposta	NR	0,850 (DP: 0,22)	NR	NR	NR
Balázs <i>et al.</i> , (2022) (97) e Balázs (2022) (98)	Transversal	Hungria	EQ-5D	218	Adultos 31,3 (DP: 11,7)	NR	Basal/sem resposta	NR	0,830 (DP: 0,21)	NR	NR	NR
Balázs <i>et al.</i> , (2022) (97) e Balázs (2022) (98)	Transversal	Hungria	Time trade-off	NR	Adultos NR	Moderada	Basal/sem resposta	NR	0,850	NR	NR	NR
Balázs <i>et al.</i> , (2022) (97) e Balázs (2022) (98)	Transversal	Hungria	Time trade-off	NR	Adultos NR	Moderada	Basal/sem resposta	NR	0,760	NR	NR	NR
Costanzo <i>et al.</i> , (2020) (99)	ACU	Itália	EQ-5D	NR	Adultos 38,1	Grave	Basal/sem resposta	Dupilumabe + MCS	0,660	0,594	0,726	0-8
Costanzo <i>et al.</i> , (2020) (99)	ACU	Itália	EQ-5D	NR	Adultos 38,1	Grave	Basal/sem resposta	MCS	0,660	0,594	0,726	0-8
Costanzo <i>et al.</i> , (2020) (99)	ACU	Itália	EQ-5D	NR	Adultos 38,1	Grave	Com resposta/manutenção	Dupilumabe + MCS	0,899	0,780	1	8-16
Costanzo <i>et al.</i> , (2020) (99)	ACU	Itália	EQ-5D	NR	Adultos 38,1	Grave	Com resposta/manutenção	MCS	0,780	0,666	1	8-16
Costanzo <i>et al.</i> , (2020) (99)	ACU	Itália	EQ-5D	NR	Adultos 38,1	Grave	Com resposta/manutenção	Dupilumabe + MCS	0,950	0,824	1	>16
Costanzo <i>et al.</i> , (2020) (99)	ACU	Itália	EQ-5D	NR	Adultos 38,1	Grave	Com resposta/manutenção	MCS	0,780	0,666	1	>16
Fasseeh <i>et al.</i> , (2022) (100)	RS	NR	EQ-5D	NR	Adultos	NR	Basal/sem resposta	NR	0,779	0,432	0,940	NR
Fasseeh <i>et al.</i> , (2022) (100)	RS	NR	EQ-5D	NR	Adultos	Moderada	Basal/sem resposta	NR	0,728	0,633	0,832	NR
Fasseeh <i>et al.</i> , (2022)	RS	NR	EQ-5D	NR	Adultos	Moderada a Grave	Basal/sem resposta	NR	0,676	0,551	0,881	NR
Fasseeh <i>et al.</i> , (2022) (100)	RS	NR	EQ-5D	NR	Adultos	Grave	Basal/sem resposta	NR	0,548	0,420	0,668	NR
Healy <i>et al.</i> , (2011) (101)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adultos	NR	Com resposta/manutenção	Tacrolimo	0,867	NR	NR	NR
Healy <i>et al.</i> , (2011) (101)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adultos	Moderada	Com resposta/manutenção	Tacrolimo	0,807	NR	NR	NR
Healy <i>et al.</i> , (2011) (101)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adultos	Grave	Com resposta/manutenção	Tacrolimo	0,697	NR	NR	NR
Johansson <i>et al.</i> , (2023) (110)	ACU	Itália	EQ-5D	NR	Adultos 38,2	NR	Basal/sem resposta	Baricitinibe	0,999	NR	NR	NR
Johansson <i>et al.</i> , (2023) (110)	ACU	Itália	EQ-5D	NR	Adultos 38,2	NR	Basal/sem resposta	Dupilumabe	0,799 (DP: 0,144)	NR	NR	NR
Kuznik <i>et al.</i> , (2017) (102)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos 38	Moderada a Grave	Basal/sem resposta	Dupilumabe	0,610	NR	NR	0

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)
Kuznik <i>et al.</i> , (2017) (102)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos 38	Moderada a Grave	Basal/sem resposta	MCS	0,610	NR	NR	0
Kuznik <i>et al.</i> , (2017) (102)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos 38	Moderada a Grave	Com resposta/manutenção	Dupilumabe	0,631	NR	NR	16
Kuznik <i>et al.</i> , (2017) (102)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos 38	Moderada a Grave	Com resposta/manutenção	MCS	0,613	NR	NR	16
Kuznik <i>et al.</i> , (2017) (102)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos 38	Moderada a Grave	Com resposta/manutenção	Dupilumabe	0,635	NR	NR	>16
Kuznik <i>et al.</i> , (2017) (102)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos 38	Moderada a Grave	Com resposta/manutenção	MCS	0,613	NR	NR	>16
Lundberg <i>et al.</i> , (1999) (111)	Transversal	Suécia	Time trade-off	132	Adultos 34,8 (DP: 12,0)	NR	Basal/sem resposta	NR	0,930	NR	NR	NR
Norrlid <i>et al.</i> , (2016) (103)	ACU	Finlândia, Noruega e Suécia	EQ-5D	NR	Adulto 28 (IC95%: 18–82)	NR	Com resposta/controlado	NR	0,980	NR	NR	NR
Norrlid <i>et al.</i> , (2016) (103)	ACU	Finlândia, Noruega e Suécia	EQ-5D	NR	Adulto 28 (IC95%: 18–82)	NR	Sem resposta	NR	0,830	NR	NR	NR
Pitt <i>et al.</i> , (2006) (104)	ACU	Reino Unido	Standard Gamble	NR	Adulto	NR	Com resposta/manutenção	NR	0,990	NR	NR	NR
Pitt <i>et al.</i> , (2006) (104)	ACU	Reino Unido	Standard Gamble	NR	Adulto	NR	Sem resposta	NR	0,875	NR	NR	NR
Poole <i>et al.</i> , (2010) (105)	ECR	Multicêntrico	EQ-5D	972	Adultos 32,5 (DP: 11,8)	Moderada	Basal/sem resposta	NR	0,770 (DP: 0,157)	NR	NR	NR
Poole <i>et al.</i> , (2010) (105)	ECR	Multicêntrico	EQ-5D	972	Adultos 32,5 (DP: 11,8)	Moderada	Basal/sem resposta	NR	0,665 (DP: 0,225)	NR	NR	NR
Schmitt <i>et al.</i> , (2008) (106)	Coorte prospectiva	Alemanha	Time trade-off	62	Adultos 27,8 (IC95% 25,1-31,3)	Moderada a Grave	Com resposta/manutenção	NR	0,970	NR	NR	NR
Schmitt <i>et al.</i> , (2008) (106)	Coorte prospectiva	Alemanha	Time trade-off	62	Adultos 27,8 (IC95% 25,1-31,3)	Moderada a Grave	Sem resposta	NR	0,640	NR	NR	NR
Wollenberg <i>et al.</i> , (2008) (107)	ACU	Alemanha	SF36	43	Adultos 30 (DP: 12)	Moderada	Basal/sem resposta	Tacrolimo de manutenção	0,710	NR	NR	NR
Wollenberg <i>et al.</i> , (2008) (107)	ACU	Alemanha	SF36	35	Adultos 31 (DP: 10)	Moderada	Basal/sem resposta	Tacrolimo padrão	0,690	NR	NR	NR
Wollenberg <i>et al.</i> , (2008) (107)	ACU	Alemanha	SF36	32	Adultos 32 (DP: 12)	Grave	Basal/sem resposta	Tacrolimo de manutenção	0,660	NR	NR	NR

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)
Wollenberg <i>et al.</i> , (2008) (107)	ACU	Alemanha	SF36	24	Adultos 30 (DP: 10)	Grave	Basal/sem resposta	Tacrolimo padrão	0,670	NR	NR	NR
Zimmermann <i>et al.</i> , (2018) (108)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos	Moderada	Basal/sem resposta	NR	0,684	NR	NR	NR
Zimmermann <i>et al.</i> , (2018) (108)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos	Grave	Basal/sem resposta	NR	0,535	NR	NR	NR
Zimmermann <i>et al.</i> , (2018) (108)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos	Moderada	EASI-50	NR	0,892	NR	NR	NR
Zimmermann <i>et al.</i> , (2018) (108)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos	Grave	EASI-50	NR	0,882	NR	NR	NR
Zimmermann <i>et al.</i> , (2018) (108)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos	Moderada	EASI-75	NR	0,893	NR	NR	NR
Zimmermann <i>et al.</i> , (2018) (108)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos	Grave	EASI-75	NR	0,890	NR	NR	NR
Zimmermann <i>et al.</i> , (2018) (108)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos	Moderada	EASI-90	NR	0,907	NR	NR	NR
Zimmermann <i>et al.</i> , (2018) (108)	ACU	Estados Unidos	EQ-5D	NR	Adultos	Grave	EASI-90	NR	0,911	NR	NR	NR
Heinz <i>et al.</i> , (2022) (109)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adultos >18	Moderada	EASI-50	NR	0,892	NR	NR	NR
Heinz <i>et al.</i> , (2022) (109)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adultos >18	Grave	EASI-50	NR	0,882	NR	NR	NR
Heinz <i>et al.</i> , (2022) (109)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adultos >18	Moderada	EASI-75	NR	0,893	NR	NR	NR
Heinz <i>et al.</i> , (2022) (109)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adultos >18	Grave	EASI-75	NR	0,890	NR	NR	NR
Heinz <i>et al.</i> , (2022) (109)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adultos >18	Moderada	EASI-90	NR	0,911	NR	NR	NR
Heinz <i>et al.</i> , (2022) (109)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adultos >18	Grave	EASI-90	NR	0,907	NR	NR	NR
Heinz <i>et al.</i> , (2022) (109)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adultos >18	Moderada	Sem resposta	NR	0,773	NR	NR	NR
Heinz <i>et al.</i> , (2022) (109)	ACU	Reino Unido	NR	NR	Adultos >18	Grave	Sem resposta	NR	0,773	NR	NR	NR

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 50. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre as utilidades em adultos 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]. *Farmaeconomia 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 adultos 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 51. Qual a prevalência e a incidência da asma e da rinite alérgica em pacientes adultos com DA?

Quadro 51. 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 adultos com dermatite atópica.

P – População	Pacientes adultos com asma, rinite alérgica e dermatite atópica
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> • Incidência da asma em pacientes adultos com dermatite atópica • Incidência da rinite alérgica em pacientes adultos com dermatite atópica • Prevalência da asma em pacientes adultos com dermatite atópica • Prevalência da rinite alérgica em pacientes adultos 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 informações 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 efetuadas nas plataformas eletrônicas podem ser consultadas no Quadro 52. 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 52. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a prevalência e a incidência da asma ou da rinite alérgica em pacientes adultos 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 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]))) AND (((("Systematic Reviews as Topic"[Mesh]) OR (Systematic Reviews[Title/Abstract] OR Systematic Review	106

	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 (66), 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 (71). 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) (124) e Knudgaard *et al.*, (2021) (125) (Figura 37 e Quadro 53) 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 54.

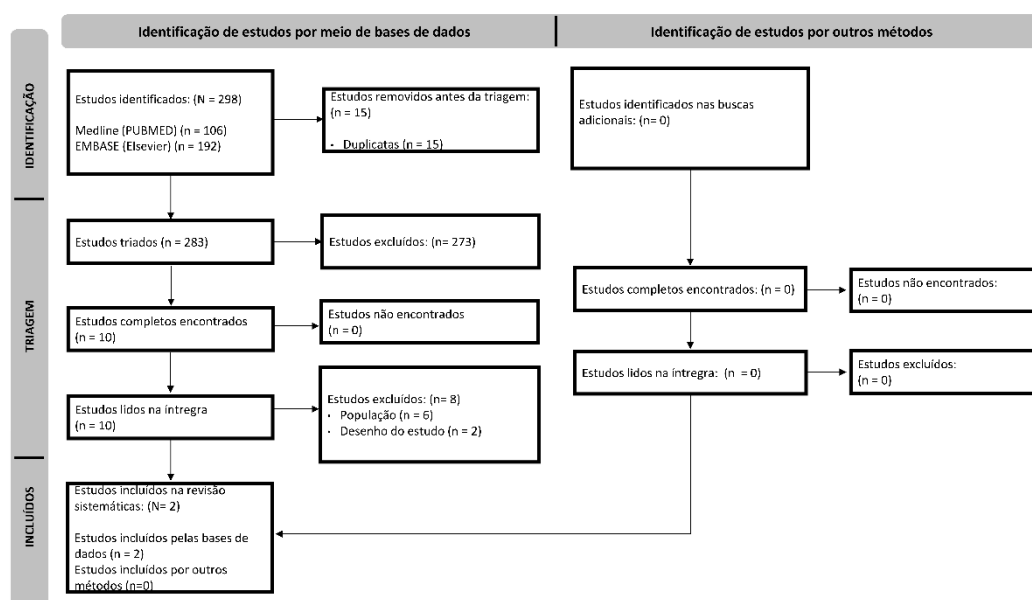


Figura 37. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a prevalência e a incidência da asma e da rinite alérgica em pacientes adultos com dermatite atópica.

Quadro 53. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a prevalência e a incidência da asma e da rinite alérgica em pacientes adultos com dermatite atópica.

Autores, ano	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Desfechos	Resultados
Ravnborg <i>et al.</i> , (2021) (124)	Revisão sistemática de estudos de prevalência com meta-análise	213 estudos	Adultos ≥18 anos com DA (N=93.574)	▪ A prevalência de asma em indivíduos com DA em comparação com indivíduos controle; ▪ A associação entre DA e asma.	<u>Asma e DA</u> 21,8% (IC95%: 18,4-25,4)
Knudgaard <i>et al.</i> , (2021) (125)	Revisão sistemática de estudos de prevalência com meta-análise	302 estudos	Adultos ≥ 18 anos com DA (N=106.516)	▪ A prevalência de rinite em indivíduos com DA	<u>Rinite alérgica e DA</u> 49,2% (IC95%: 45,3-53,1)

Legenda: DA: dermatite atópica.

Estudos excluídos

Quadro 54. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a prevalência e a incidência da asma e da rinite alérgica em pacientes adultos 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, Bourgoin-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 adultos 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 55. Qual a redução percentual dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma e da rinite alérgica em pacientes adultos com DA tratados com abrocitinibe?

Quadro 55. 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 adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

P – População	Pacientes 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> Ensaios clínicos Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) Resumos de congresso

Fontes de informações 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 efetuadas nas plataformas eletrônicas podem ser consultadas no Quadro 56. 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.

Quadro 56. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes adultos 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, 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 (66), 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 (71). 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) (126) do JADE COMPARE (78) (Figura 38 e Quadro 57). Os estudos excluídos e as justificativas estão mostrados no Quadro 58.

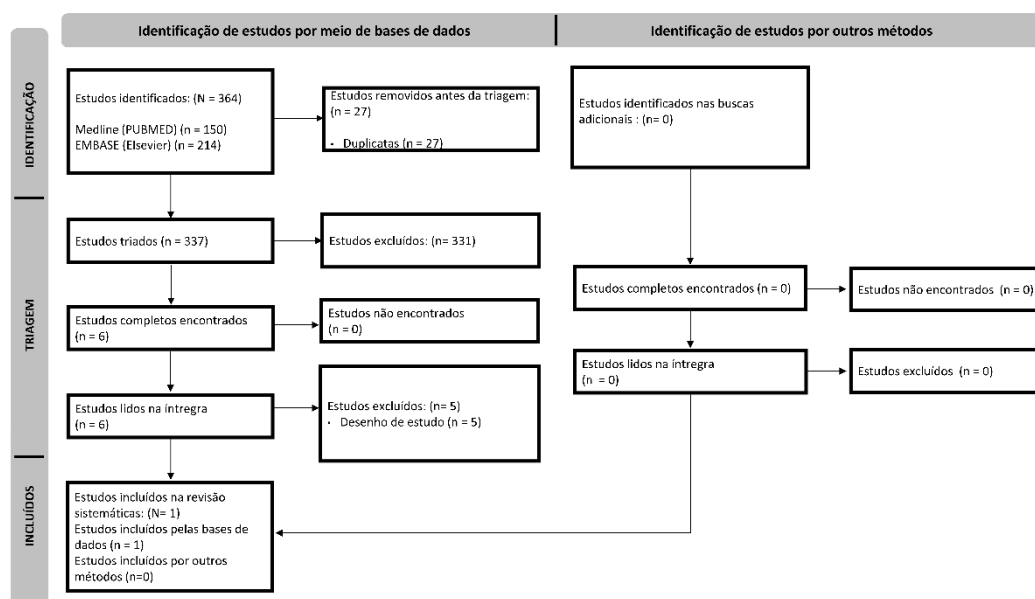


Figura 38. Fluxograma da seleção dos estudos sobre redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

Quadro 57. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

Autores, ano	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Desfechos	Resultados
Geng <i>et al.</i> , (2023) (126)	Post-hoc analysis do JADE COMPARE (78)	Total: 1.195 Pacientes com asma: 377 (32%) Pacientes com rinite alérgica: 211(18%)	Adultos ≥18 anos de idade	▪ Proporção de pacientes com eosinofilia no <i>baseline</i> em pacientes com asma ▪ Proporção de pacientes com eosinofilia na semana 2 em pacientes com asma ▪ Proporção de pacientes com eosinofilia na semana 16 em pacientes com asma ▪ Proporção de pacientes com eosinofilia no <i>baseline</i> em pacientes com rinite alérgica ▪ Proporção de pacientes com eosinofilia na semana 2 em pacientes com rinite alérgica ▪ 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 abrocitinibe 100mg/200mg</u> 30% <u>Na semana 2 em pacientes com asma e DA tratados com abrocitinibe 100mg/200mg</u> 12% <u>Na semana 16 em pacientes com asma e DA tratados com abrocitinibe 100mg/200mg</u> 11% <u>Eosinofilia <i>Baseline</i> em pacientes com rinite alérgica e DA tratados com abrocitinibe 100mg/200mg</u> 25% <u>Na semana 2 em pacientes com rinite alérgica e DA tratados com abrocitinibe 100mg/200mg</u> 8% <u>Na semana 16 em pacientes com rinite alérgica e DA tratados com abrocitinibe 100mg/200mg</u> 8%

Eosinofilia *Baseline* em pacientes com asma e DA
tratados com dupilumabe

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 58. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre redução dos sintomas clínicos ou laboratoriais da asma ou da rinite alérgica em pacientes adultos 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 adultos 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 59. Qual a prevalência e a incidência da depressão e da ansiedade em pacientes adultos com DA?

Quadro 59. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para a prevalência e incidência de depressão e ansiedade em pacientes adultos com dermatite atópica.

P – População	Pacientes 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 adultos com dermatite atópica • Prevalência de ansiedade e depressão em pacientes adultos 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 e estratégia de busca

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 60. 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.

Quadro 60. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a prevalência e a incidência da depressão e ansiedade em pacientes adultos 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 Neurodermatides, Atopic[Title/Abstract] OR Neurodermatitis, Disseminated[Title/Abstract] OR Disseminated Neurodermatides[Title/Abstract] OR Disseminated Neurodermatitis[Title/Abstract] OR Neurodermatides, 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 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	508

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 'manidepressive 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		1.101

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), 24 foram excluídos e 12 incluídos na revisão rápida (Figura 39 e Quadro 61). Os estudos excluídos e as justificativas estão mostrados no Quadro 62.

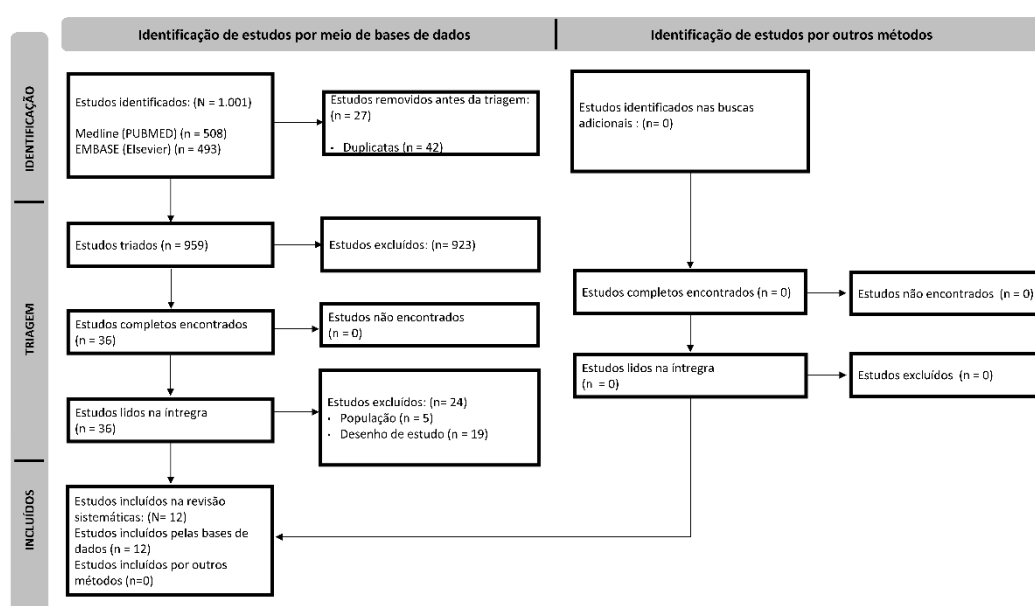


Figura 39. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a prevalência e incidência de depressão e ansiedade em pacientes adultos com dermatite atópica.

Quadro 61. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a prevalência e incidência de depressão e ansiedade em pacientes adultos com dermatite atópica.

Autores	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Desfecho para depressão e ansiedade	Resultados
Dalgard <i>et al.</i> , (2015) (131)	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) (133)	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) (128)	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%
Cheng <i>et al.</i> , (2019) (130)	Coorte retrospectiva	436.918	Adultos (> 18 anos) com DA	▪ Proporção de depressão na maioria do tempo	<u>Depressão</u> 50.379/436.918 = 11,5%
Eckert <i>et al.</i> , (2019) (53)	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) (134)	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) (136)	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) (54)	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%
Chatrath <i>et al.</i> , (2022) (129)	Coorte prospectiva	695	Adultos (> 18 anos) com DA	▪ Proporção de depressão moderada	<u>Depressão</u> 57/695 = 8,20%
Stevens <i>et al.</i> , (2023) (135)	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) (137)	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) (137)	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%

Legenda: DA: dermatite atópica; ND: não disponível; NA: não aplicável, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A: HADS-Anxiety; HADS-D: HADS-Depression; CES-D: Centre of Epidemiologic studies-Depression scale

Quadro 62. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a prevalência e incidência de depressão e ansiedade em pacientes adultos 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	Data da publicação
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	A população contém adolescentes e adultos sem que os resultados fossem estratificados
Dieris-Hirche <i>et al.</i> , (2017) (3)	Suicidal Ideation in Adult Patients with Atopic Dermatitis: A German Cross-sectional Study	Desfecho de interesse não foi avaliado
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	Desfecho de interesse não foi avaliado
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	Desfecho de interesse não foi avaliado
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	Desfecho de interesse não foi avaliado
Arents <i>et al.</i> , (2019) (7)	Atopic eczema score of emotional consequences - a questionnaire to assess emotional consequences of Atopic eczema	Desfecho de interesse não foi avaliado
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	Desfecho de interesse não foi avaliado
Kaupp <i>et al.</i> , (2019) (9)	Adult Patients with Atopic Eczema have a High Burden of Psychiatric Disease: A Finnish Nationwide Registry Study	A população contém adolescentes e adultos sem que os resultados fossem estratificados
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	Desfecho de interesse não foi avaliado
Patel <i>et al.</i> , (2019) (12)	Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis	A população contém adolescentes e adultos sem que os resultados fossem estratificados
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)	A população contém adolescentes e adultos sem que os resultados fossem estratificados
Cho <i>et al.</i> , (2020) (14)	Prevalence of baseline comorbidities in patients with atopic dermatitis: A population-based cohort study in Taiwan	Desfecho de interesse não foi avaliado
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	Desfecho de interesse não foi avaliado
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	Desfecho de interesse não foi avaliado
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	Desfecho de interesse não foi avaliado

Patel <i>et al.</i> , (2020) (18)	A Systematic review and meta-analysis investigating the association between atopic dermatitis and anxiety	Desfecho de interesse não foi avaliado
Hsu <i>et al.</i> , (2022) (19)	Correlation between anxiety and depression risk and atopic dermatitis severity in Taiwan: A cross sectional study	A população contém adolescentes e adultos sem que os resultados fossem estratificados
Kage <i>et al.</i> , (2022) (20)	Depression, Anxiety, and Suicidal Ideation in Patients with Atopic Eczema in a Prospective Study in Leipzig, Germany	Desenho do 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	O estudo não apresenta os dados de interesse
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	Desfecho de interesse não foi avaliado
Wan <i>et al.</i> , (2023) (23)	Neuropsychiatric disorders in adults with atopic dermatitis: A population-based cohort study	Desfecho de interesse não foi avaliado
Xie <i>et al.</i> , (2019) (24)	Risk of Mental Disorders in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis	Desfecho de interesse não foi avaliado

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. Girolomoni 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 I. 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.

Controle da depressão e ansiedade em decorrência da dermatite atópica em pacientes adultos 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 63. Qual é o percentual de redução de sintomas clínicos ou na pontuação de escalas validadas ou não de depressão e ansiedade em pacientes adultos com DA tratados com abrocitinibe?

Quadro 63. 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 adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

P – População	Pacientes 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 e estratégia de busca

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 64. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica.

Quadro 64. 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 adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe

Plataforma de busca	Estratégia de busca 10 de outubro de 2023	Resultados
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 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 Cibirgo 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

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 (138) (Figura 40 e Quadro 65). Trata-se de uma post hoc analysis publicada por Silverberg *et al.*, (2021) (138) a partir dos dados dos ECR JADE MONO-1 e MONO-2 (incluído no PTC) (76,77) e um ensaio clínico de fase 2 que avaliou a eficácia e segurança do abrocitinibe no tratamento da DA moderada a grave (139). Os estudos excluídos e as justificativas estão mostrados no Quadro 66.

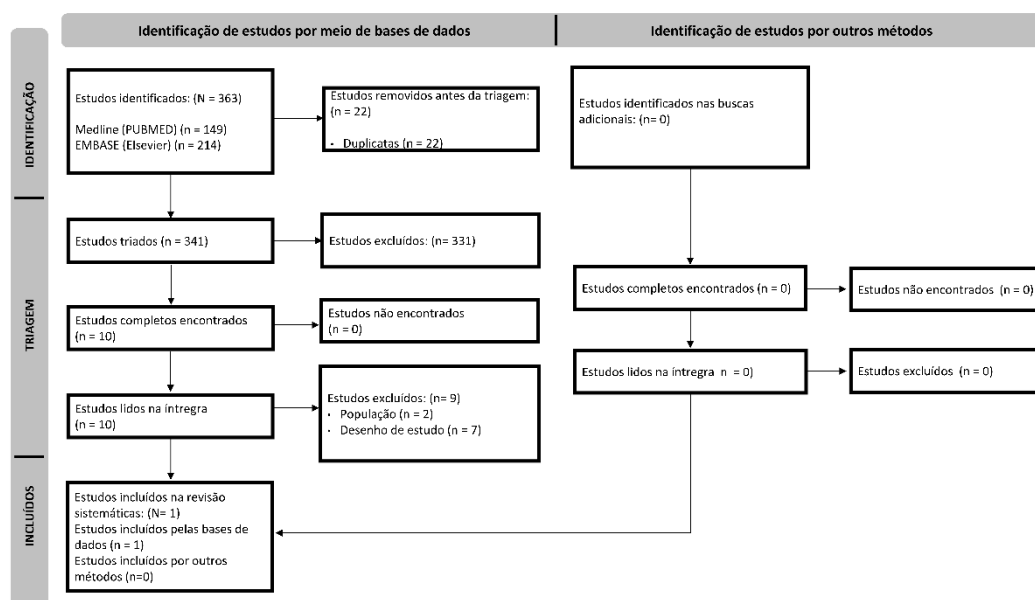


Figura 40. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a redução dos sinais clínicos da depressão e ansiedade em pacientes adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

Quadro 65. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a redução dos sinais clínicos de depressão e ansiedade em pacientes adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

Autores, ano	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Desfecho	Resultados
Silverberg <i>et al.</i> , (2021) (138)	<i>Post hoc analysis</i> de três ECR (76,77,168)	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> – HADS)	<u>Ansiedade</u> ▪ Abrocitinibe 100mg: 54,1% (IC95%: 44,2-63,9) ▪ Abrocitinibe 200mg: 48,0% (IC95%: 38,2-57,8) ▪ Placebo: 25,4% (IC95%: 15,0-35,8) <u>Depressão</u> ▪ Abrocitinibe 100mg: 60,4% (IC95%: 47,2-73,5) ▪ Abrocitinibe 200mg: 46,7% (IC95%: 34,0-59,3) ▪ Placebo: 27,3% (IC95%: 12,1-42,5)

Quadro 66. 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 adultos 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 adultos 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 67. Qual a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes adultos com DA?

Quadro 67. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes adultos com dermatite atópica.

P – População	Pacientes adultos com conjuntivite alérgica e dermatite atópica
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> • Incidência da conjuntivite alérgica em pacientes adultos com dermatite atópica • Prevalência de problemas oftalmológicos (p.e., conjuntivite) em pacientes adultos com DA (moderada a grave)
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 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 efetuadas nas plataformas eletrônicas podem ser consultadas no Quadro 68. 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 68. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS sobre a prevalência e a incidência de problemas oftalmológicos (p.e., conjuntivite) em pacientes adultos 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 Atopic Dermatitis[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 (((("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 Conjunctivitis[Title/Abstract] OR Atopic Conjunctivitis[Title/Abstract] OR Conjunctivitis, Atopic[Title/Abstract] OR Allergic Conjunctivitis[Title/Abstract] OR Allergic Conjunctivitis[Title/Abstract] OR Conjunctivitis, Allergic[Title/Abstract] OR Conjunctivitis, Vernal[Title/Abstract] OR Conjunctivitis, Vernal[Title/Abstract] OR Vernal Conjunctivitis[Title/Abstract] OR Vernal Conjunctivitis[Title/Abstract] OR Keratoconjunctivitis, Vernal[Title/Abstract] OR Keratoconjunctivitis, Vernal[Title/Abstract] OR Vernal Keratoconjunctivitis[Title/Abstract] OR Vernal Keratoconjunctivitis[Title/Abstract] OR Conjunctivitis, Giant Papillary[Title/Abstract] OR Conjunctivitis, Giant Papillary[Title/Abstract] OR Giant Papillary Conjunctivitis[Title/Abstract] OR Giant Papillary Conjunctivitis[Title/Abstract] OR Papillary Conjunctivitis, Giant[Title/Abstract] OR Papillary Conjunctivitis, Giant[Title/Abstract])) OR (((("Conjunctivitis"[Mesh]) OR (Conjunctivitis[Title/Abstract] OR Conjunctivitis[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, 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	628

	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])))))) #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	
Embase (Via Elsevier)		303
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) (95) que avaliou a prevalência de conjuntivite alérgica em pacientes adultos e adolescentes com DA, sendo incluído nesta revisão, os resultados específicos para a população de adultos (Figura 41, Quadro 69). Os estudos excluídos e as justificativas estão mostrados no Quadro 70.

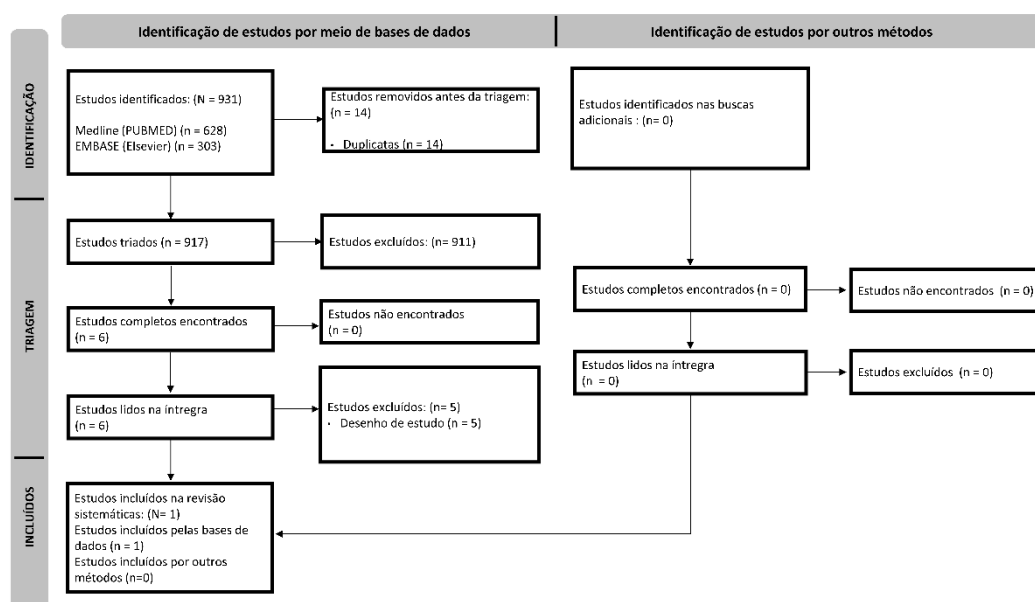


Figura 41. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes adultos com dermatite atópica.

Quadro 69. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a prevalência e a incidência de problemas oftalmológicos (p.e., conjuntivite) em pacientes adultos com DA moderada a grave.

Autores	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Desfecho	Resultados (IC95%)
Ravn <i>et al.</i> , (2021) (95)	Revisão sistemática com meta-análise	883.453	Pacientes crianças e adultos com DA e conjuntivite	▪ Prevalência da conjuntivite em pacientes ≥ 18 anos com DA	▪ 37,3% (28,2-46,9)

DA: dermatite atópica.

Quadro 70. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a prevalência e a incidência da conjuntivite alérgica em pacientes adultos 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 adultos 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 71. Qual a redução percentual dos sintomas clínicos da conjuntivite alérgica em pacientes adultos com DA tratados com abrocitinibe?

Quadro 71. 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 adultos com dermatite atópica tratados com abrocitinibe.

P – População	Pacientes adultos com dermatite atópica com 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> Ensaio clínicos 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 PICOS estruturada acima, foi realizada uma busca em 09 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 72. 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.

Quadro 72. 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 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	214

'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 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), 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 42). Em outras palavras, uma revisão vazia. Os estudos excluídos e suas respectivas justificativas estão mostrados no Quadro 73.

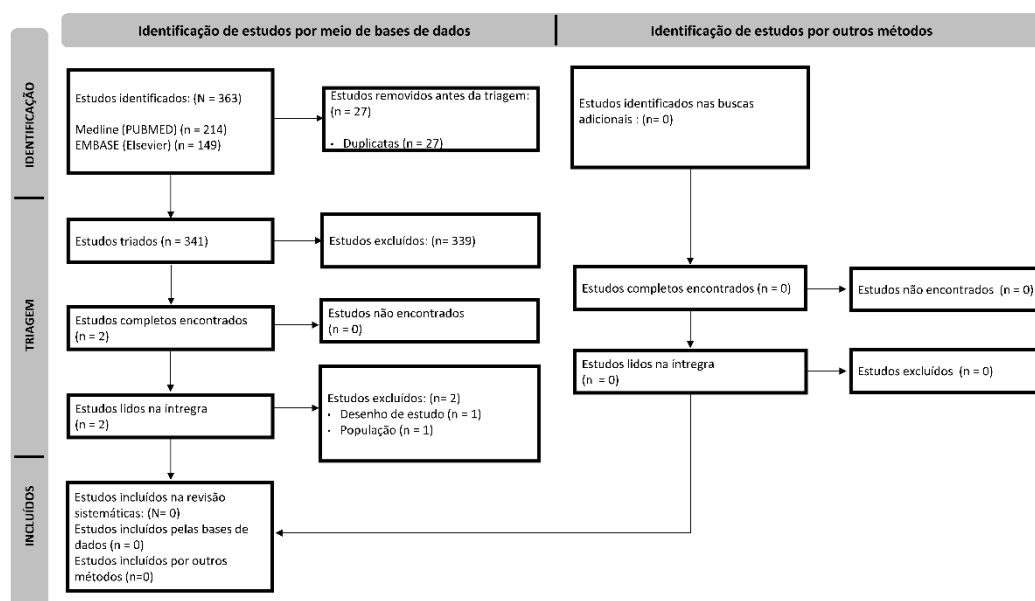


Figura 42. Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos da redução dos sintomas de alergia ou episódios alérgicos em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave e tratados com abrocitinibe.

Quadro 73. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a redução dos sintomas de alergia ou episódios alérgicos em pacientes adultos 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

1. 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.
2. 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. POPULAÇÃO BRASILEIRA COM IDADE ACIMA DE 65 ANOS

Quadro 74. Percentual médio da população total brasileira com idade ≥ 65 anos, considerando-se a projeção do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o período de 2010 a 2060 para pessoas ≥ 18 anos de idade (122)

População com idade > 18 e < 65 anos	População ≥ 65 anos	Percentual ≥ 65 anos
122.168.653	14.271.184	11,7%
123.933.710	14.761.255	11,9%
125.656.168	15.294.976	12,2%
127.352.606	15.868.048	12,5%
129.022.840	16.474.896	12,8%
130.673.726	17.112.122	13,1%
132.271.050	17.782.556	13,4%
133.769.712	18.487.830	13,8%
135.138.133	19.227.832	14,2%
136.384.503	20.003.165	14,7%
137.442.205	20.813.349	15,1%
138.386.849	21.658.060	15,7%
139.238.830	22.536.609	16,2%
140.018.750	23.446.526	16,7%
140.703.245	24.385.226	17,3%
141.256.970	25.349.583	17,9%
141.733.400	26.338.304	18,6%
142.135.357	27.350.480	19,2%
142.445.965	28.378.724	19,9%
142.724.349	29.413.815	20,6%
142.978.578	30.448.865	21,3%
143.189.269	31.484.378	22,0%
143.400.749	32.521.782	22,7%
143.640.952	33.553.135	23,4%
143.797.727	34.568.241	24,0%
143.914.063	35.561.467	24,7%
144.063.109	36.533.676	25,4%
144.177.500	37.482.041	26,0%
144.239.264	38.422.204	26,6%
144.220.910	39.379.113	27,3%
144.103.777	40.368.048	28,0%
143.889.124	41.384.827	28,8%
143.577.064	42.428.122	29,6%
143.171.745	43.492.654	30,4%
142.681.997	44.569.281	31,2%
142.115.900	45.650.057	32,1%
141.474.557	46.733.762	33,0%
140.759.750	47.819.519	34,0%
139.987.403	48.893.154	34,9%
139.177.574	49.935.354	35,9%
138.344.058	50.932.665	36,8%

137.489.813	51.883.916	37,7%
136.619.086	52.787.102	38,6%
135.737.123	53.639.090	39,5%
134.847.185	54.438.138	40,4%
133.951.229	55.183.730	41,2%
133.054.568	55.872.937	42,0%
132.165.267	56.499.796	42,7%
131.270.252	57.079.297	43,5%
130.347.168	57.635.631	44,2%
129.385.264	58.181.930	45,0%
Média		25,9%

ANEXO 9. 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 10. REVISÕES RÁPIDA PARA A ANÁLISE DE IMPACTO DE ORÇAMENTÁRIO

Análise dos dados

Sempre que possível, foi realizada uma meta-análise de proporções (expressas em porcentagem) dos estudos incluídos em cada tópico da revisão rápida para a AIO, 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 (167). 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) (96). 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 75.

Quadro 75. 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 (169). Assim, foram incluídas duas publicações para a estimativa da proporção de casos moderados e graves na população de adultos (20,147). As características dos estudos incluídos estão mostradas no Quadro 76.

Quadro 76. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática com meta-análise sobre a proporção de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave.

Autores	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Escala de gravidade da doença	Desfecho	Resultados
Barbarot <i>et al.</i> , (2018) (20)	Transversal	19.986 (EUA)	Adultos com DA, idade entre 18 e 64 anos	PO-SCORAD	Proporção de pacientes com DA moderada a grave	248/353 = 70,2%
Barbarot <i>et al.</i> , (2018) (20)		10.004 (Canadá)		PO-SCORAD		241/354 = 68,1%
Barbarot <i>et al.</i> , (2018) (20)		9.964 (França)		PO-SCORAD		166/224 = 74,11%
Barbarot <i>et al.</i> , (2018) (20)		9.971 (Alemanha)		PO-SCORAD		475/805 = 59,0%
Barbarot <i>et al.</i> , (2018) (20)		9.897 (Itália)		PO-SCORAD		125/205 = 61,0%
Barbarot <i>et al.</i> , (2018) (20)		9.924 (Espanha)		PO-SCORAD		501/726 = 69,0%
Barbarot <i>et al.</i> , (2018) (20)		10.001 (Reino Unido)		PO-SCORAD		174/256 = 68,0%
Barbarot <i>et al.</i> , (2018) (20)		10.911 (Japão)		PO-SCORAD		356/974 = 36,6%
Werfel <i>et al.</i> , (2018) (147)	Transversal	9.971	Adultos com DA, idade entre 18 e 64 anos	PO-SCORAD	Proporção de pacientes com DA moderada a grave	164/222 = 73,9%

Legenda: DA: dermatite atópica; 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 77. Qual a taxa de mortalidade de pacientes adultos com DA?

Quadro 77. 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 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 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. Estratégia de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a mortalidade específica em pacientes adultos 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 (66), 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 (71). 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 especificamente a mortalidade por DA na população adulta foram incluídas (Figura 43 e Quadro 79). Os estudos excluídos e suas respectivas justificativas estão mostrados no Quadro 80.

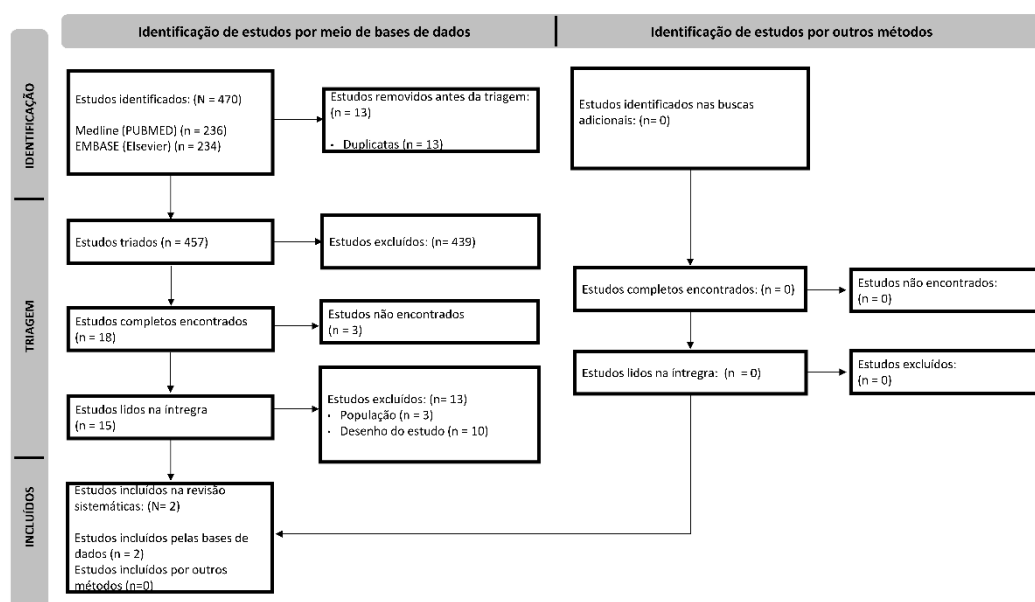


Figura 43. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a taxa de mortalidade específica em pacientes adultos com dermatite atópica.

Quadro 79. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a mortalidade específica de pacientes adultos 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) (149)	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) (148)	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 80. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a mortalidade específica em pacientes adultos 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 EAs 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 81. Qual o percentual de falha, refratariedade ou descontinuidade por EAs ao tratamento sistêmico com ciclosporina em pacientes adultos com dermatite atópica?

Quadro 81. 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 adultos com dermatite atópica.

P – População	Pacientes 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 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 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.

Quadro 82. 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 adultos com dermatite atópica.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 10 de outubro de 2023	Resultados
Medline (Via Pubmed)	(("Dermatitis, Atopic"[Mesh] OR (Atopic Dermatitides) 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 (66), 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 (71). 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 21 excluídos por não atenderem aos critérios definidos previamente. Ao final do processo, seis publicações foram incluídas na revisão rápida (Figura 44 e Quadro 83). Os estudos excluídos e as justificativas estão mostrados no Quadro 84.

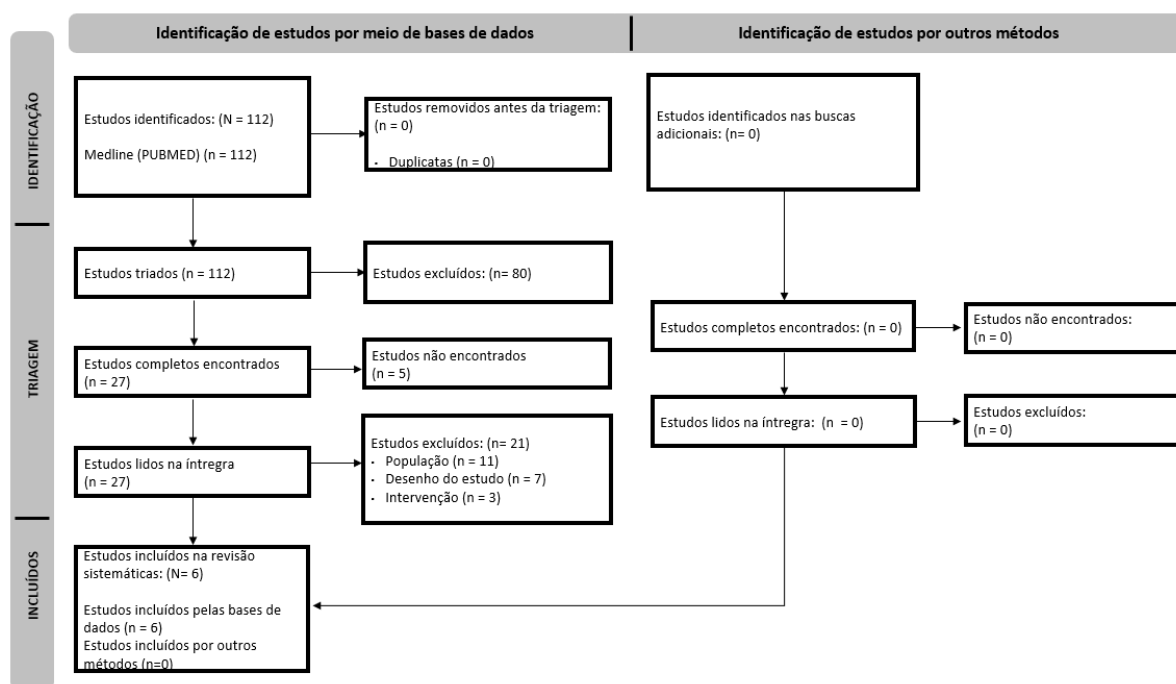


Figura 44. Fluxograma da seleção dos estudos sobre o percentual de falha, refratariedade ou descontinuidade por eventos adversos ao tratamento sistêmico com ciclosporina em pacientes adultos com dermatite atópica.

Quadro 83. 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 adultos com dermatite atópica.

Autores	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Intervenção	Tempo de seguimento	Desfechos	Resultados
Hijnen <i>et al.</i> , (2006) (150)	Coorte prospectiva	37	Adultos com DA moderada a grave	Ciclosporina 2,5mg/kg a 5,0 mg/kg	até 52 semanas	▪ Falha ao tratamento	5/37 = 13,5%
Napolitano <i>et al.</i> , (2022) (151)	Coorte retrospectiva	247	Adultos com DA moderada a grave	Ciclosporina 3,0mg/kg a 5,0 mg/kg	26,5 semanas	▪ Falha ao tratamento ▪ Descontinuação por EA ▪ Falta de adesão	15/67 = 22,4% 28/67 = 41,8% 5/67 = 7,5%
Dal Bello <i>et al.</i> , (2020) (152)	Coorte retrospectiva	251	Adultos com DA moderada a grave	Ciclosporina 3,0mg/kg a 5,0 mg/kg	21,2 semanas	▪ Falha ao tratamento ▪ Descontinuação por EA ▪ Falta de adesão	12/102 = 11,7 26/102 = 25,5% 8/102 = 7,8%
Couselo-Rodríguez <i>et al.</i> , 2023 (161)	Coorte prospectiva	130	Crianças e adultos com DA moderada a grave	ND	52 semanas	▪ Falha ao tratamento ▪ Descontinuação por EA	42/76 = 55% 42/76 = 55%
van der Schaft <i>et al.</i> , (2015) (154)	Coorte retrospectiva	356	Adultos com DA grave	Ciclosporina 3,5mg/kg e 5,0 mg/kg	52 semanas	▪ Falha ao tratamento ▪ Descontinuação por EA ▪ Falha ao tratamento + descontinuação por EA	58/357 = 16,3% 79/356 = 22,2% 22/356 = 6,2%
Védie <i>et al.</i> , (2016) (155)	Coorte prospectiva	41	Adultos com DA moderada a grave	Ciclosporina 3,5mg/kg, 4,0 mg/kg e 5,0 mg/kg	53,2 semanas	▪ Não respondedor	14/41 = 34,1

Legenda: DA: dermatite atópica; EA: evento adverso

Quadro 84. 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 adultos 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
Berth-Jones <i>et al.</i> , (1996) (2)	Cyclosporine in severe: A multicenter study	População: avaliou refratariedade da ciclosporina em adolescentes
Granlund <i>et al.</i> , (1998) (3)	Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine	População: não estratificou os pacientes por gravidade da doença
Sibbald <i>et al.</i> , (2015) (4)	Retrospective Review of Relapse after Systemic Cyclosporine in Children with Atopic Dermatitis	População: avaliou refratariedade da ciclosporina em adolescentes
Hernández-Martín <i>et al.</i> , (2016) (5)	Cyclosporine A for severe atopic dermatitis in children: efficacy and safety in a retrospective study of 63 patients	População: avaliou refratariedade da ciclosporina em adolescentes
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
Saricaoglu <i>et al.</i> , (2018) (8)	Cyclosporine-A for severe childhood atopic dermatitis: clinical experience on efficacy and safety profile	População: avaliou refratariedade da ciclosporina em adolescentes
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
Bunikowski <i>et al.</i> , 2001 (10)	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	População: avaliou refratariedade da ciclosporina em adolescentes
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
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
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
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
Blake and Murrell, (2019) (15)	Monitoring trough levels in cyclosporine for atopic dermatitis: A systematic review	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	População: não estratificou os pacientes por gravidade da doença

	Chronic Hand Eczema: A Retrospective Review of 118 Cases	
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

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. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Goodyear H, Lewis-Jones S. Cyclosporine in severe: A multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:1016-21.
3. Granlund HK, EKKO P, Reitamo S. Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol (Stockh).*1998;78:40–43.
4. Sibbald C, Pope E, Ho N, Weinstein M. Retrospective Review of Relapse after Systemic Cyclosporine in Children with Atopic Dermatitis. *Pediatric Dermatology.* 2015;32(1):36–40.
5. Hernandez-Martín A, Noguera-Morel L, Bernardino-Cuesta B, Torrelo A, Pérez-Martin MA, Aparicio-Lopez C et al. Cyclosporine A for severe atopic dermatitis in children: efficacy and safety in a retrospective study of 63 patients. *JEADV* 2017, 31, 837–842
6. 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.
7. 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. *JEADV.* 2018, 32, 1327–1335.
8. Sarıcaoglu H, Yazici S, Zorlu O, Başkan Eb, Aydoğan K. Cyclosporine-A for severe childhood atopic dermatitis: clinical experience on efficacy and safety profile. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2018; 48(5): Article 5.
9. 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.
10. Bunikowski R, Gerhold K, Matthias B, 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;125:344–348

11. 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.
12. Harper JI, 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. 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.
14. 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. *JEADV*. 2016;30:63–66.
15. Blake SC, Murrell DF. Monitoring trough levels in cyclosporine for atopic dermatitis: A systematic review *Pediatric Dermatology*. 2019;36:843–853.
16. 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.
17. 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
18. Tanei R. Atopic Dermatitis in Older Adults: A Review of Treatment Options. *Drugs Aging*. 2020;37(3): 149–160.
19. 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.
20. 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.
21. 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.

Persistência terapêutica em pacientes adultos 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 85. Qual o percentual persistência terapêutica em pacientes adultos com dermatite atópica?

Quadro 85. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para o percentual de persistência terapêutica em pacientes adultos com dermatite atópica.

P – População	Pacientes 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 86. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para complementar 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 86. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre percentual de persistência terapêutica em pacientes adultos 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 (66), 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 (71). 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 (158) e três coortes retrospectivas (157,142,156) (Figura 45 e Quadro 87). Os estudos excluídos e suas respectivas justificativas estão mostrados no Quadro 88.

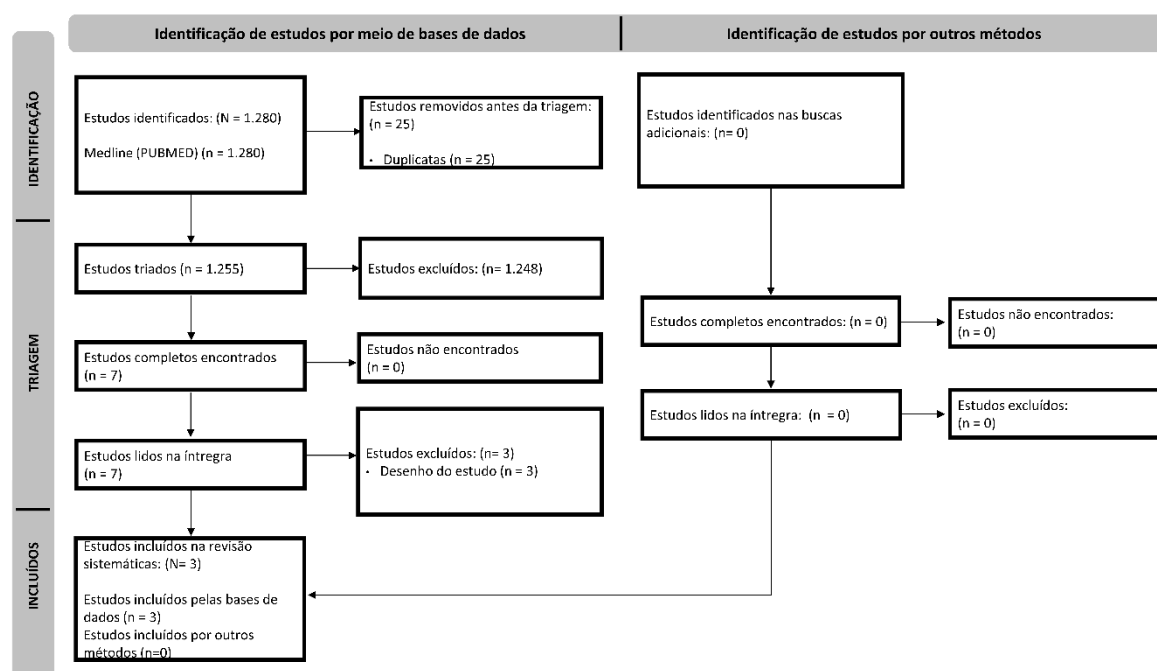


Figura 45 Fluxograma da seleção dos estudos sobre percentual de persistência terapêutica em pacientes adultos com dermatite atópica.

Quadro 87. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre percentual de persistência terapêutica em pacientes adultos com dermatite atópica.

Autores, ano	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Intervenção	Desfechos	Resultados
Hong & Silverberg (2020) (158)	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) (157)	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) (156)	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 88. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre percentual de persistência terapêutica em pacientes adultos com dermatite atópica.

Autor	Título	Motivo da exclusão
Anand <i>et al.</i> , (2022) (1)	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) (2)	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) (3)	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. 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. p. A149.3-A150. Available at: <https://ejhp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ejhpharm-2023-eahp.311>

ANEXO 11. PACIENTES REGISTRADOS NO SUS POR PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Por meio da plataforma da sala aberta de inteligência em saúde (SABEIS - https://labxss.shinyapps.io/sabeis_pcdt3/), com acesso em 09 de novembro de 2023, sistematizou-se o número de pessoas atendidas no âmbito de cada PCDT publicado pelo Ministério da Saúde e disponível na base. O número de pessoas atendidas e mostrado na corresponde ao acumulado no período entre janeiro de 2008 a junho de 2019, cuja metodologia de desenvolvimento da plataforma foi descrita por Ferré *et al.*, 2023 (159) (Figura 46).

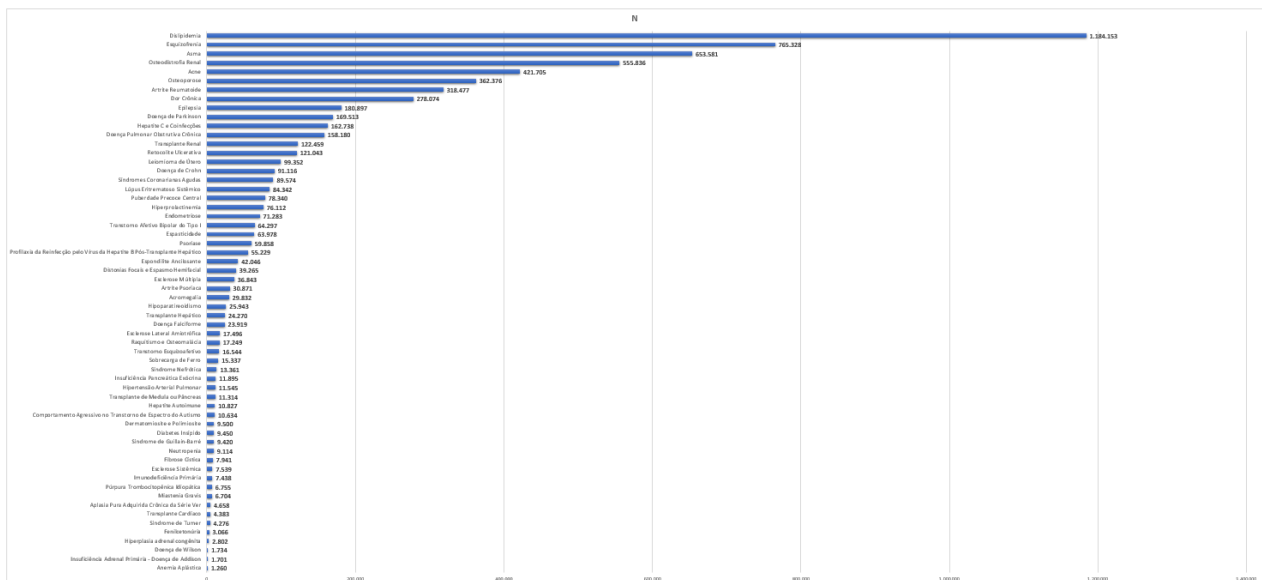


Figura 46. Número de pessoas tratadas no SUS por Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas no período de janeiro de 2008 a junho de 2019, a partir dos dados disseminados na plataforma da sala aberta de inteligência em saúde (SABEIS - https://labxss.shinyapps.io/sabeis_pcdt3/), com acesso em 09 de novembro de 2023.