



Dossiê CONITEC – Upadacitinibe (RINVOQ®) para o tratamento de adultos e adolescentes (≥ 12 anos) com dermatite atópica moderada a grave

Confidencial: Os termos comerciais apresentados no presente dossiê são informações estratégicas que representam parte integrante da propriedade intelectual da empresa, destinam-se para uso exclusivo do Ministério da Saúde no processo de avaliação de tecnologias em saúde. Não deve ser utilizado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso e por escrito da AbbVie Brasil.

Novembro 2023

SUMÁRIO

1. PROBLEMA DE SAÚDE E PRÁTICA CLÍNICA ATUAL	15
1.1. Características clínicas da dermatite atópica.....	15
1.2. Epidemiologia.....	17
1.3. Impacto na qualidade de vida dos pacientes e econômico da Dermatite atópica	19
1.4. Diagnóstico e Métricas.....	25
1.5. Tratamento	36
1.6. Consensos e diretrizes de tratamento nacionais e internacionais	39
1.6.1. <i>Recomendações internacionais baseadas em consenso para elegibilidade/troca de tratamento sistêmico (Atividade mínima da doença – MDA).....</i>	<i>39</i>
1.6.2. <i>Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Dermatite atópica do Ministério da Saúde</i>	<i>41</i>
1.6.3. <i>Dermatite atópica grave: guia prático de tratamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria.....</i>	<i>42</i>
1.6.4. <i>Consenso sobre o manejo terapêutico da dermatite atópica da Sociedade Brasileira de Dermatologia: atualização sobre fototerapia e terapia sistêmica.....</i>	<i>43</i>
1.6.5. <i>Diretriz Europeia - European guideline (EuroGuiDerm).....</i>	<i>45</i>
1.6.6. <i>Diretrizes de cuidados para o manejo da dermatite atópica: American Academy of Dermatology Association (AAD)</i>	<i>48</i>
1.7. Necessidades não-atendidas.....	49
2. DESCRIÇÃO E CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DA TECNOLOGIA	51
2.1. Características da tecnologia	51
2.1.1. <i>Ficha técnica da tecnologia.....</i>	<i>51</i>
2.1.2. <i>Posologia e modo de administração.....</i>	<i>51</i>
2.1.3. <i>Mecanismo de ação</i>	<i>52</i>
2.1.4. <i>Farmacodinâmica e farmacocinética.....</i>	<i>53</i>
2.1.5. <i>Contra-indicações.....</i>	<i>54</i>
2.2. Preço do upadacitinibe	54
3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SOBRE A TECNOLOGIA	55
3.1. Identificação e seleção dos estudos relevantes.....	55
3.2. Pergunta de pesquisa.....	55
3.3. Critérios de elegibilidade.....	56
3.4. Busca de evidências e extração de dados.....	57
3.5. Síntese das evidências	58
3.6. Descrição dos estudos incluídos	66
3.7. Avaliação da qualidade metodológica	116
3.8. Avaliação da certeza da evidência	88
3.9. Evidências adicionais.....	89
3.10. Discussão das evidências científicas	92
4. Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)	95
4.1 <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE).....</i>	<i>95</i>
4.2 <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).....</i>	<i>95</i>
4.3 <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).....</i>	<i>95</i>
5. Análise de custo-efetividade	97
5.1. Racional da avaliação econômica.....	97
5.2. Intervenção e comparadores.....	98

5.3.	Características da população.....	99
5.4.	Modelo de decisão.....	99
5.5.	Taxa de desconto	102
5.6.	Eficácia.....	102
5.6.1	<i>Eficácia do tratamento na semana 16</i>	<i>102</i>
5.6.2	<i>Eficácia do tratamento na semana 52</i>	<i>102</i>
5.6.3	<i>Descontinuação.....</i>	<i>103</i>
5.7.	Eventos adversos	103
5.8.	Mortalidade.....	104
5.9.	Utilidade	104
5.9.1.	<i>Mudança na utilidade ao longo do tempo (efeito decrescente)</i>	<i>104</i>
5.10.	Identificação, mensuração e valoração de custos.....	106
5.11	Análises de sensibilidade e incerteza.....	108
5.13	Resultados	109
6.	Análise de impacto orçamentário.....	112
6.1.	Racional da análise.....	112
6.2.	Definição da população elegível.....	112
6.3.	Uso de recursos e custos.....	113
6.4.	Market share.....	113
6.5.	Resultados	113
7.	Considerações finais	115
8.	REFERÊNCIAS.....	119
APÊNDICES	133	
	Apêndice II: Estratégia de busca de evidências utilizada em cada base de dados eletrônicas ...	135

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Lesões características da dermatite atópica	15
Figura 2. Principais mecanismos da dermatite atópica	16
Figura 2. Terapêutica básica e sistêmica da dermatite atópica: panorama das recomendações com base em consenso dos especialistas	45
Figura 3. Plano de cuidado em etapas para adultos com dermatite atópica proposto pela EuroGuiDerm	46
Figura 4. Plano de cuidado em etapas para crianças e adolescentes com dermatite atópica proposto pela EuroGuiDerm	47
Figura 5. Fluxograma PRISMA	59
Figura 6. Proporção de pacientes que atingiram uma resposta EASI-75 no Measure up 1 e Measure up 2	69
Figura 7. Proporção de pacientes que atingiram uma resposta vIGA-AD no Measure up 1 e Measure up 2	70
Figura 8. Proporção de pacientes que atingiram ≥ 4 pontos de melhora no WP-NRS desde a linha de base no Measure up 1 e Measure up 2	71
Figura 9. Eficácia ao longo do tempo para EASI-75 até a 52ª semana	77
Figura 10. Eficácia ao longo do tempo para EASI-90 até a 52ª semana	78
Figura 11. Eficácia ao longo do tempo para EASI-100 até a 52ª semana	79
Figura 12. Eficácia ao longo do tempo para vIGA-AD 0/1 até a 52ª semana	79
Figura 13. Eficácia ao longo do tempo para vIGA-AD 0 com redução ≥ 2 da linha de base até a 52ª semana	80
Figura 14. Eficácia ao longo do tempo para WP-NRS até a 52ª semana	81
Figura 15. Eficácia ao longo do tempo para WP-NRS 0/1 até a 52ª semana	82
Figura 16. Eficácia ao longo do tempo para ADerm-IS Sono ^a , estado emocional ^b e atividade diária ^c até a 52ª semana	83
Figura 17. Eficácia ao longo do tempo para DLQI $\geq 4^a$ e DLQI 0/1 ^b até 52ª semana	84
Figura 18. Perfil de seleção dos participantes	88
Figura 19. Perfil de seleção dos participantes	94
Figura 20. Participantes que atingiram EASI-75 e EASI-90 desde a linha de base até a 112ª semana	95
Figura 21. Participantes que atingiram vIGA-AD desde a linha de base até a 112ª semana	96
Figura 22. Participantes que atingiram uma pontuação ≥ 4 na escala WP-NRS desde a linha de base até a 112ª semana	97
Figura 23. Diagrama de rede bayesiana para qualquer evento adverso	101
Figura 24. Diagrama de rede bayesiana para evento adverso grave	101
Figura 25. Diagrama de rede bayesiana para eventos adversos que levem à descontinuação do tratamento	102
Figura 26. Os tratamentos apresentaram um risco reduzido de eventos adversos graves	103
Figura 27. Risco de eventos adversos que levam à descontinuação do tratamento	103
Figura 28. Diagrama de rede bayesiana para EASI (A) e POEM (B) dos estudos incluídos na análise dos adultos tratados entre 8 e 16 semanas	105
Figura 29. Diagrama de rede bayesiana para PP-NRS dos estudos incluídos na análise dos adultos tratados entre 8 e 16 semanas	105
Figura 30. Estimativas de efeito relativo para mudança no EASI até 16 semanas de tratamento em adultos	106
Figura 31. Estimativas de efeito relativo para mudança no POEM até 16 semanas de tratamento em adultos	107

Figura 32. Estimativas de efeito relativo para mudança no PP-NRS até 16 semanas de tratamento em adultos	107
Figura 33. Estimativas de efeito relativo para mudança nos sinais clínicos até 16 semanas de tratamento em adultos	108
Figura 34. Estimativas de efeito relativo para mudança na coceira até 16 semanas de tratamento em adultos	109
Figura 35. Estimativas de efeito relativo para eventos adversos até 16 semanas de tratamento em adultos	110
Figura 36. Estimativas de efeito relativo para eventos adversos graves até 16 semanas de tratamento em adultos	110
Figura 37. Diagrama da metanálise em rede	112
Figura 38. Julgamento do risco de viés para os desfechos primários (EASI e vIGA-AD) segundo a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane (versão 2.0)	116
Figura 39. Julgamento do risco de viés para os desfechos secundários (DLQI, EAs, WP-NRS, ADerm-IS e POEM) segundo a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane (versão 2.0)	116
Figura 40 - Árvore de decisão	100
Figura 41 - Modelo de Markov	100
Figura 42 - Gráfico de tornado (essa figura será melhorada)	110
Figura 43 - Gráfico de dispersão	111

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Característica dos pacientes do estudo de prevalência brasileiro Miot et al.,2023.	18
Tabela 2. Critérios de diagnóstico de Hanifin e Rajka de 1980	25
Tabela 3. Escores de avaliação da gravidade da dermatite atópica e ponto de corte para indicação de tratamento sistêmico (doença moderada a grave)	26
Tabela 6. Critérios e recomendações para escolha dos alvos terapêuticos com base em discussões entre o médico e o paciente a partir do conceito “minimal disease activity”	41
Tabela 4. Recomendações gerais para a terapia sistêmica para dermatite atópica	43
Tabela 5. Recomendação para o manejo da DA em adultos com fototerapia e agentes sistêmicos	48
Tabela 7. Farmacocinética e interações medicamentosas do upadacitinibe	53
Tabela 8. Resumo das publicações incluídas na revisão sistemática da literatura	60
Tabela 9. Resumo dos resultados das publicações incluídas na revisão sistemática	62
Tabela 10. Características demográficas e basais da população por intenção de tratar (n=1683) ..	67
Tabela 11. Proporção de pacientes que atingiram uma resposta EASI-90 e EASI-100 no Measure up 1 e Measure up 2	69
Tabela 12. Proporção de pacientes que atingiram uma melhora no ADerm-IS no Measure up 1 e Measure up 2	72
Tabela 13. Proporção de pacientes que atingiram uma melhora no DLQI no Measure up 1 e Measure up 2	73
Tabela 14. Eventos adversos emergentes do tratamento na população de segurança do Measure up 1 e Measure up 2	74
Tabela 15. Características demográficas e de linha de base (dados integrados) ^a	76
Tabela 16. Eventos adversos emergentes do tratamento reportados com maior frequência (≥ 5% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento) durante a administração de upadacitinibe até a 52ª semana	85
Tabela 17. Dados demográficos e características da linha de base da população	88
Tabela 18. Proporção de pacientes que atingiram uma resposta EASI-75, EASI-90 e EASI-100 ..	90
Tabela 19. Proporção de pacientes que atingiram uma resposta de vIGA-AD	91
Tabela 20. Proporção de pacientes que atingiram ≥ 4 pontos de melhora no WP-NRS desde a linha de base	91
Tabela 21. Eventos adversos emergentes do tratamento na população de segurança*	92
Tabela 22. Dados demográficos e características na linha de base dos participantes	94
Tabela 23. Análise de segurança de curto e longo prazo de upadacitinibe no estudo Rising Up ..	98
Tabela 24. Odds ratio versus placebo, NNT e taxa de resposta e pontuações SUCRA para o EASI-75 e EASI-90	113
Tabela 25. Odds ratio versus placebo, NNT e taxa de resposta e pontuações SUCRA para o IGA 0/1 no endpoint final	114
Tabela 26. Odds ratio versus placebo, NNT e taxa de resposta e pontuações SUCRA para o ΔNRS ≥ 4 no endpoint final	115
Tabela 27 - Resposta EASI na semana 16	102
Tabela 28 - Probabilidade de resposta em 52 semanas condicionada à resposta em 16 semanas	103
Tabela 29 - Taxa de eventos adversos	104
Tabela 30 – Utilidades dermatite atópica moderada a grave	104
Tabela 31 - Proporção cumulativa de pacientes que perdem benefício em qualidade de vida	106
Tabela 32 - Uso de recursos	107

Tabela 33 - Custos aplicados ao modelo	108
Tabela 34 - Custos, desfechos e RCEI por paciente	110
Tabela 35 - População elegível	112
Tabela 36 - Cenário referência.....	113
Tabela 37 - Cenário projetado	113
Tabela 38 - Impacto orçamentário incremental	114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Siglas	Descrições
AAD	<i>American Academy of Dermatology Association</i>
ADerm-IS	<i>Atopic Dermatitis Impact Scale</i>
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
cAMP	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
BSC	Melhor cuidado de suporte, do inglês <i>Best supportive care</i>
CDLQI	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CS	Corticoterapia sistêmica
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
COVID-19	Doença por Coronavírus 2019
DA	Dermatite atópica
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DM	Diferença de média
DMP	Diferença de média padronizada
DR	Diferença de risco
EAs	Eventos adversos
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
EADV	<i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>
FLG	Filagrina
GREAT	<i>Global Resource of Eczema Trials</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
ICr 95%	Intervalo de credibilidade 95%
WHO	<i>World Health Organization</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
IL-4	Interleucina 4
IL-13	Interleucina 13
IL-33	Interleucina 33
JAKs	Janus Quinases
JDA	<i>Japanese Dermatological Association</i>
LILACS	<i>Latin American and Caribbean Health Science Information database</i>
MACE	Eventos adversos cardíacos maiores (do inglês, <i>major adverse cardiac events</i>)
MDA	Atividade mínima da doença" (do inglês, <i>minimal disease activity</i>)
NB-UVB	Ultravioleta B de banda estreita
NNT	Número necessário para tratar
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PGA	<i>Patient Global Assessment</i>
POEM	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
POSCORAD	<i>Patient Oriented Scoring of Atopic Dermatitis</i>
PP-NRS	<i>Peak Pruritus Numeric Rating Scales</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas
RS	Revisão sistemática
SCORAD	<i>Scoring Atopic Dermatitis</i>

SF-36	<i>36-Item Short From Survey</i>
SIGTAP	Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS
STATs	Transdutores de sinal e ativadores de transcrição
SUCRA	<i>Surface under the cumulative ranking area</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCS	Corticosteroides tópicos
UVA1	Ultravioleta A1
UVB	Ultravioleta B
vIGA-AD	<i>Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis</i>
WP-NRS	<i>Worst Pruritus Numerical Rating Scale</i>

RESUMO EXECUTIVO

Título/Pergunta: “O uso de upadacitinibe tem eficácia, efetividade e segurança no tratamento de pacientes adultos e adolescentes com idade ≥ 12 anos, com dermatite atópica moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica?”

População-alvo: Pacientes adultos e adolescentes com idade ≥ 12 anos com dermatite atópica moderada a grave, refratários, intolerantes ou com contraindicação à ciclosporina A.

Tecnologia: RINVOQ® (upadacitinibe)

Delineamento de estudos elegíveis: Revisões sistemáticas da literatura (com ou sem metanálise), ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

Introdução e necessidades não atendidas: A dermatite atópica (DA) é uma condição cutânea inflamatória sistêmica, crônica, recidivante caracterizada por lesões cutâneas eczematosas com prurido debilitante descontrolado, bolhas e crostas presentes no estágio inicial, descamação, fissuras, liquenificação, dor, sangramentos, desconforto e episódios de crises. As lesões podem se localizar em diversas áreas do corpo, estendendo-se por mais de 90% da superfície cutânea (eritrodermia), gerando rachaduras, sangramentos, infecções sérias e até mesmo óbito. De acordo com o estudo GBD a dermatite atópica ocupa o primeiro lugar entre todas as doenças de pele em relação aos anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), ou seja, possui impacto maior que doenças amplamente cobertas como a psoríase. A natureza inconstante, imprevisível e debilitante dos sintomas, incluindo coceira, erupção cutânea, sangramento e dor, juntamente com as exacerbações frequentes e episódicas da doença, afetam gravemente as atividades diárias do paciente e contribuem para redução da produtividade laboral. Mais de 85% dos pacientes sentem coceira todos os dias e em mais de 60% a coceira é grave ou insuportável. A maioria dos pacientes com DA sofrem de distúrbios de sono e mais de 75% dos pacientes relatam dor ou desconforto "moderado" ou "extremo". Os pacientes com DA moderada a grave estão associados com probabilidade, em média, 81% maior de depressão, 97% maior para ideação suicida e 2 vezes mais prevalência de suicídios quando comparado a população que não possui a doença. Esse conjunto de fatores contribuem para a diminuição da qualidade de vida dos pacientes com DA, independentemente de qual instrumento é utilizado para mensurá-la. Um estudo constatou que os pacientes com DA moderada a grave apresentaram pontuações de utilidade (SF-6D) iguais ou inferiores à todas as doenças consideradas, incluindo ansiedade e depressão, diabetes e doenças cardíacas. Atrelado a alta carga da doença, também se estima que o ônus financeiro da DA seja substancial. Um estudo observou que pacientes com DA tiveram um aumento de quase 7 vezes em hospitalizações quando comparados a população geral. Ademais, a carga é ainda maior em

pacientes adultos com DA grave, os quais tiveram cerca de 315 vezes mais internações em enfermarias de dermatologia em comparação com o grupo geral de DA.

Atualmente, está disponível no Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) uma única alternativa sistêmica para o tratamento da DA moderada a grave (ciclosporina A), com utilização limitada a 8–12 meses, não sendo recomendado por período superior a dois anos contínuos, o que enfatiza necessidades ainda não atendidas importante para os pacientes inelegíveis (com falha, intolerância ou contra-indicação) a este tratamento. A maior preocupação com o uso Ciclosporina A é o perfil de efeitos colaterais graves, que incluem nefrotoxicidade e hipertensão, infecção, tremor e dor de cabeça. Portanto, pacientes com DA moderada a grave que requerem tratamento frequente ou de longo prazo, inelegíveis a Ciclosporina A, permanecem desassistido no SUS. A natureza crônica da DA faz com que esses pacientes sem tratamento adequado permaneçam com a doença descontrolada, o que gera um alto impacto na qualidade de vida da população e para o sistema de saúde. Neste cenário, com a presença de uma necessidade médica legítima ainda não atendida, considera-se a incorporação de upadacitinibe 15 mg/dia como uma nova opção de tratamento na falha, intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação da ciclosporina A. Upadacitinibe entrega resultados significativos para o controle da atividade da doença e o alcance da resposta clínica, trazendo um ganho terapêutico essencial para o tratamento da DA e diminuindo o impacto econômico da doença.

Processo de busca e análise de evidências científicas: As recomendações da *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* e as diretrizes metodológicas da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde (REBRATS) foram adotadas. O acrônimo PICOS foi utilizado para a definição da pergunta de estudo, sendo considerada a população de “Pacientes adultos e adolescentes ≥ 12 anos com dermatite atópica moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica”, a intervenção foi “Upadacitinibe 15mg uma vez ao dia” e o comparador foi “Cuidados de suporte e/ou placebo” (vde seção 3.2, quadro 3 para pergunta PICOS completa). A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados MEDLINE via PubMed, LILACS, Cochrane Library e Embase. A avaliação da qualidade metodológica e o risco de viés do estudo randomizado foi feito a partir da ferramenta RoB 2.0 (ensaios clínicos randomizados) e do AMSTAR-2 (revisões sistemáticas). Ademais, foi feita a avaliação da certeza de evidência a partir do sistema GRADE.

Resumo dos estudos selecionados: Das 808 publicações identificadas inicialmente, 10 publicações foram incluídas, sendo 4 ensaios clínicos randomizados (ECR) e 6 revisões sistemáticas (RS). Os ECRs incluídos eram de fase III, duplo-cegos e multicêntricos, com o intuito de avaliar a eficácia e a segurança do upadacitinibe em comparação com o grupo placebo, tratado com os melhores cuidados de suporte (BSC), para pacientes (≥ 12 anos) com DA moderada a grave.

Nos dois principais estudos, *Measure Up 1* e *Measure Up 2* (148), upadacitinibe 15 mg/dia manteve a resposta de eficácia alcançadas nas semanas 16 e 52, estatisticamente superiores ao grupo placebo tratado com BSC, até a semana 140 para várias medidas de atividade de DA (incluindo vIGA-AD 0/1, vIGA-AD 0, e EASI-75/90/100), coceira relatada pelo paciente (melhora WP-NRS ≥ 4 , WP-NRS 0/1) e qualidade de vida relatada pelo paciente. A proporção de pacientes que apresentaram uma melhora estatisticamente significativa na pontuação EASI-75 foi maior no grupo tratado com upadacitinibe 15 mg/dia, chegando a 82% de respondedores na semana 52, em comparação ao grupo placebo. O mesmo padrão foi observado para vIGA-AD, com até 59% dos pacientes atingindo essa resposta. Coletivamente, esses resultados indicam que o tratamento da DA com upadacitinibe levou a um controle robusto e abrangente da doença a longo prazo. Nenhum novo risco de segurança foi observado além daqueles do período de tratamento de 16 semanas. É importante ressaltar que o perfil de segurança de upadacitinibe foi semelhante entre adolescentes e a população em geral. Não houve relatos de neoplasia maligna, EAs cardiovasculares graves, eventos tromboembólicos ou mortes em pacientes adolescentes.

Com relação às seis RS incluídas, quatro apresentaram a realização de metanálise (quatro em rede e uma comum). Nos desfechos EASI, POEM e PP-NRS, observou-se que o upadacitinibe promoveu uma das maiores reduções na pontuação das escalas em comparação ao placebo e foi o considerado o medicamento com a maior probabilidade de ser o mais eficaz entre os tratamentos avaliados de acordo com as análises SUCRA. Na análise de segurança, não houve um aumento significativo na ocorrência de EAs quando o upadacitinibe foi comparado com o placebo. Sendo assim, fica evidente a superioridade do upadacitinibe no tratamento de pacientes com DA moderada a grave em comparação com ao BSC, reforçando seu potencial de endereçar a atual necessidade não atendida em DA no SUS.

Qualidade da evidência: As evidências incluídas nesta revisão sistemática foram classificadas com baixo risco de viés metodológico para os ECRs em todos os desfechos avaliados. Isso conferiu uma alta certeza de evidência para os resultados apresentados. Para as RS, uma apresentou qualidade metodológica criticamente baixa, uma apresentou qualidade baixa, uma apresentou qualidade moderada e outra uma alta qualidade. Pela avaliação do GRADE, é possível considerar um alto nível de certeza sobre o benefício clínico de upadacitinibe no tratamento de DA moderada a grave.

Avaliações por agências de ATS: O NICE e o CADTH recomendam desde 2022 o uso de upadacitinibe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos e adolescentes (≥ 12 anos) que não apresentam resposta adequada com tratamento sistêmico ou quando o uso dessas terapias não é recomendado. O PBAC recomendou uma cobertura mais ampla, para dermatite atópica moderada a grave não controlada com farmacoterapia tópica ativa e para a qual está indicada a terapia sistêmica.

Avaliação econômica: Foi realizada análise de custo-efetividade que demonstra ganho de 1,39 QALY no horizonte temporal *lifetime* com upadacitinibe em comparação aos melhores cuidados de suporte (BSC), resultando em RCEI de R\$ 54.486. Devido o impacto negativo causado pela DA moderada a grave na vida dos pacientes, sendo por isso amplamente reconhecida como uma doença incapacitante, foi utilizado o limiar de custo-efetividade de R\$ 80.000,00/QALY, abaixo do estipulado (até 3 vezes o valor de referência) pela recomendação da CONITEC para situações específicas. Assim, o upadacitinibe se demonstra como uma alternativa custo-efetiva em relação ao melhor tratamento de suporte atualmente disponível no SUS para os pacientes que não respondem, falham, são intolerantes, contraindicados ou foram expostos ao tempo máximo do tratamento com a ciclosporina. A análise de sensibilidade apresentou uma variação máxima na RCEI chegando a R\$ 61.255,00, o que ainda demonstra a custo-efetividade de UPA em comparação ao tratamento padrão (BSC), considerando o limiar adotado.

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental foi de cerca de R\$ 38 milhões no primeiro ano, chegando em no máximo R\$ 65 milhões no quinto ano, no qual foi considerado que todos os pacientes elegíveis estariam em tratamento com upadacitinibe. Para esta análise foram considerados um total de 5.735 pacientes elegíveis e somente o custo de aquisição de medicamentos, sendo que os custos médicos atuais, com o melhor cuidado de tratamento, não foram contemplados, para se estabelecer de forma conservadora o potencial suto da incorporação.

Considerações finais: De acordo com o estudo GBD a dermatite atópica ocupa o primeiro lugar entre todas as doenças de pele em relação aos anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), ou seja, possui impacto maior que doenças amplamente cobertas como a psoríase. A natureza inconstante, imprevisível e debilitante dos sintomas, incluindo coceira, erupção cutânea, sangramento e dor, juntamente com as exacerbações frequentes e episódicas da doença, afetam gravemente a qualidade de vida dos pacientes e impõe um impacto econômico importante ao sistema de saúde.

Atualmente, está disponível no Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) uma única alternativa sistêmica para o tratamento da DA moderada a grave (ciclosporina A), com utilização limitada a 8–12 meses, não sendo recomendado por período superior a dois anos contínuos, o que enfatiza necessidades ainda não atendidas importante para os pacientes inelegíveis (com falha, intolerância ou contraindicação) a este tratamento. A maior preocupação com o uso Ciclosporina A é o perfil de efeitos colaterais graves, que incluem nefrotoxicidade e hipertensão, infecção, tremor e dor de cabeça. Portanto, pacientes com DA moderada a grave que requerem tratamento frequente ou de longo prazo, inelegíveis a Ciclosporina A, permanecem desassistido no SUS.

Os resultados dos estudos pivotais demonstraram a superioridade de upadacitinibe 15 mg/dia versus o melhor cuidado de suporte em adolescentes e adultos com DA moderada a grave para várias medidas de atividade de DA (incluindo vIGA-AD 0/1, vIGA-AD 0, e EASI-75/90/100), coceira

relatada pelo paciente (melhora WP-NRS ≥ 4 , WP-NRS 0/1) e qualidade de vida relatada pelo paciente, com resposta sustentada até 140 semanas indicando eficácia abrangente quando usado como monoterapia. Das seis RS incluídas, quatro apresentaram a realização de metanálise (quatro em rede e uma comum). Nos desfechos EASI, POEM e PP-NRS, observou-se que o upadacitinibe promoveu uma das maiores reduções na pontuação das escalas em comparação ao placebo e foi o considerado o medicamento com a maior probabilidade de ser o mais eficaz entre os tratamentos avaliados de acordo com as análises SUCRA. Upadacitinibe foi bem tolerado, com taxas baixas de EAs graves ou que levaram a descontinuação do medicamento. Evidências de longo prazo também já revelam que upadacitinibe tem um perfil de benefício-risco favorável em um período de 140 semanas. Ademais, upadacitinibe encontra-se disponível para artrite reumatoide por mais de 2 anos e conta com mais de 6 mil pacientes em tratamento no sistema de saúde público brasileiro.

A avaliação econômica demonstrou que o upadacitinibe 15 mg/dia é uma opção custo-efetiva vs os melhores cuidados de suporte para o SUS endereçar a necessidade não atendida atualmente presente em DA. A análise de sensibilidade demonstrou que mesmo no pior cenário upadacitinibe se mantém uma opção custo-efetiva em comparação à BSC. O impacto orçamentário incremental varia de cerca de R\$ 38 milhões no primeiro ano até R\$ 65 milhões no quinto ano para tratar mais de 5,7 mil pacientes com DA moderada a grave, que atualmente encontram-se desassistidos no SUS.

É preciso considerar a alta carga econômica e clínica associada a DA moderada a grave, já reconhecida como uma doença de pele onerosa, medida por anos de vida ajustados por incapacidade, se traduz em importante perda de produtividade econômica para os países e considerável impacto econômico com a utilização de recursos do sistema de saúde, maior que outras doenças de pele imunomediadas como a psoríase, que já possui amplo acesso a terapias avançadas no SUS. A incorporação de Rinvoq (upadacitinibe) representa uma quebra de paradigma para o tratamento desafiador da DA altera positivamente a qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores e contribui para a otimização do uso de recursos no sistema público de saúde brasileiro.

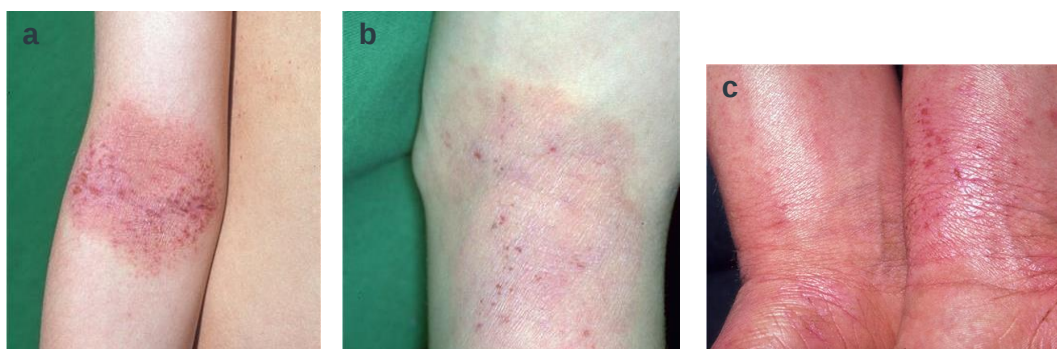
1. PROBLEMA DE SAÚDE E PRÁTICA CLÍNICA ATUAL

1.1. Características clínicas da dermatite atópica

- A dermatite atópica (DA) é uma doença cutânea inflamatória crônica, caracterizada por prurido intenso e lesões eczematosas crônicas e recorrentes, acompanhadas de xerose, podendo evoluir para liquenificação.
- A natureza crônica e recorrente dos sintomas, juntamente com as exacerbações frequentes da doença, pode afetar gravemente a qualidade de vida dos pacientes.
- A DA é uma doença com fisiopatologia complexa que envolve fatores ambientais, genéticos e uma ampla gama de vias inflamatórias.
- Muitas citocinas envolvidas na patogênese da DA sinalizam via Janus Quinase 1 (JAK1), levando à regulação positiva do processo inflamatório característico da DA.

A dermatite atópica (DA), também conhecida como eczema atópico, é uma das doenças inflamatórias de pele mais comuns no mundo (1,2). Ela pode se manifestar em qualquer idade, com maior prevalência na infância e adolescência, e os seus sinais e sintomas são lesões vermelhas (eritrodermia) na pele sem definição e com exsudação, bolhas e crostas presentes no estágio inicial, descamação, fissuras, liquenificação (espessamento da pele com acentuação dos sulcos), coceira intensa, sangramentos e desconforto (1–3). Devido aos seus sinais e sintomas a DA é uma doença que afeta gravemente a qualidade de vida e autoestima dos pacientes, além do estigma visual que pode ser exemplificado pelas fotografias de algumas lesões características abaixo (1,4,5).

Figura 1. Lesões características da dermatite atópica.



a. flexão do cotovelo; b. região superior da perna; c. punhos. Disponível em: <http://www.dermis.net/dermisroot/en/27390/image.htm>; <http://www.dermis.net/dermisroot/en/27325/image.htm>; <http://www.dermis.net/dermisroot/en/28234/image.htm>. Acesso em 18/10/23.

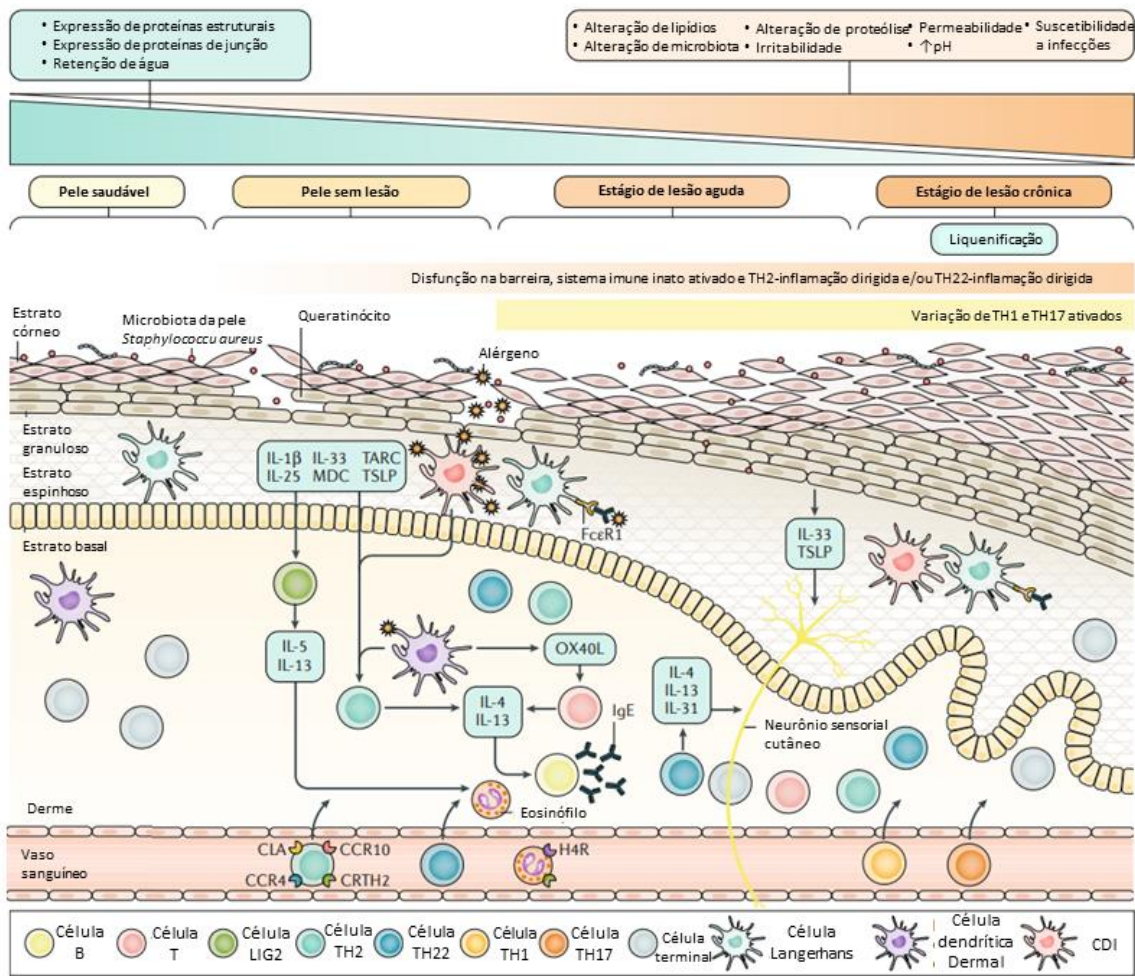
A DA é uma doença heterogênea com evolução em cíclica composta por crises (flares), e tem como característica lesões que podem se localizar em diversas áreas do corpo, limitado a regiões classicamente acometidas, como mãos e flexuras, até estender-se por mais de 90% da superfície cutânea (eritrodermia), gerando rachaduras, sangramentos, infecções sérias e até mesmo óbito (1).

A doença apresenta diversos mecanismos de ativação, mas as evidências atuais demonstram que é desencadeada por fatores ambientais em indivíduos que são predispostos biologicamente (1). Os principais fatores biológicos relacionados com a DA são a predisposição genética, a ruptura

da barreira epidérmica e o desequilíbrio da microbiota com inflamação (1). O fator de propensão genética está atrelado a um forte histórico familiar positivo de doenças atópicas (11). Os fatores genéticos mais conhecidos são as mutações semidominantes (dominância incompleta) no gene da filagrina (FLG). As mutações da FLG estão diretamente relacionadas com as disfunções e ruptura da barreira cutânea e xerose (12).

A barreira da pele dos pacientes com DA muitas vezes apresenta uma ruptura epidérmica que estimula os queratinócitos a expressarem quimiocinas, mediadores que se superexpressam e ativam as células linfoides inatas e respostas imunes das células T (6). As células dendríticas epidérmicas e dérmicas absorvem os antígenos e autoantígenos e promovem a imunidade do tipo 2 (7–9). Os linfócitos TH2 infiltram-se na derme e liberam interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13) e as células inatas amplificam ainda mais a resposta inflamatória. As células T então se infiltram nas lesões expressando moléculas de adesão na pele e promovendo o remodelamento cutâneo e a neuroinflamação (10) (Figura 2).

Figura 2. Principais mecanismos da dermatite atópica



Fonte: Adaptado de Liu B et al. (2016) (10)

Além dos mecanismos primários relacionados à expressão reduzida de proteínas estruturais já citados, a disfunção da barreira epidérmica também pode ser causada por mecanismos secundários

relacionados com a presença de citocinas inflamatórias características da resposta imune tipo 2, como IL-4, IL-13 e IL-33 (13,14). Além disso, também foi observado o aumento do pH na pele aparentemente saudável e a redução da retenção de água. A presença dessas duas condições acarreta uma maior irritabilidade, aumento da permeabilidade de produtos com baixo peso molecular e maior suscetibilidade a infecções (15–20).

Por sua vez, a disfunção na barreira também aumenta a exposição aos antígenos e gera uma resposta inflamatória, que leva a uma ruptura ainda maior da barreira, causando coceira intensa (21–24). A coceira, ou prurido, além de ser considerada uma consequência dos fatores biológicos e um dos sinais e sintomas mais desconfortáveis da dermatite atópica, ainda agrava a disfunção da barreira epidérmica pelo ato da coçadura. O ciclo começa com o aumento do prurido devido à interação neuroimune, a coceira por sua vez gera arranhões na pele e, com isso, retroalimenta a disfunção da barreira epidérmica (22,23). As escoriações nos pacientes geram mais prurido, e assim, a pele vai ficando mais espessa, além disso, mais exposta a alérgenos que causam inflamações assim como a agentes infecciosos (1,24–27). Esta disfunção leva também a um desequilíbrio da microbiota, especialmente de *Staphylococcus aureus* (figura 2) (20,21).

A DA é subdividida em três categorias, de acordo com a sua gravidade: leve, moderada e grave, caracterizadas através da aplicação de escores de gravidade da doença. A DA leve atinge principalmente crianças e por vezes se estabiliza na adolescência. A DA moderada a grave normalmente permanece até a vida adulta, causando diversos problemas, em especial na qualidade de vida dos pacientes - este tema será discutido com maior profundidade na seção “1.3 Diagnóstico e Métricas”. (28).

1.2. Epidemiologia

- A DA é a doença inflamatória cutânea crônica mais comum em todo o mundo.
- A heterogeneidade clínica e aspecto cíclico da DA dificultam a determinação da incidência da doença.
- No Brasil a prevalência de DA ajustada pela idade é de 2,27%.

A DA é uma doença que apresenta heterogeneidade clínica e aspecto cíclico, e é considerada uma das doenças crônicas mais comuns em todo mundo (29). Devido à ausência de dados confiáveis para incidência da doença, os dados de prevalência acabam por ser os mais utilizados e são divididos de acordo com idade e gravidade da doença (2,30,31).

A prevalência global de DA, de acordo com o *Global Burden Study* (GBD) no ano de 2017 foi de 2,79%, sendo considerada a terceira doença de pele mais prevalente, e, ainda assim, foi a doença que mais contribuiu para os *DALYs* (anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, no qual se mede, simultaneamente, o efeito da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a

qualidade de vida dos indivíduos) das dermatoses cutâneas (0,36%) (32). A prevalência da DA varia de acordo com a região geográfica e a idade, com dados mundiais demonstrando que afeta até 10% dos adultos e 20% das crianças (33).

De acordo com o estudo brasileiro publicado em 2023, de Miot e colaboradores (34) a taxa estimada de prevalência ajustada pela idade no país varia entre 2,03% e 2,51% e, apesar de a grande maioria dos pacientes apresentar doença leve, não elegível a tratamento sistêmico, pacientes com DA moderada a grave ainda apresentam uma grande necessidade não atendida pois nestes a doença acarreta diversos prejuízos na qualidade de vida e pode acarretar até mesmo óbito (1,2,35). Segundo o mesmo estudo, a prevalência da DA é um pouco maior no sexo feminino que no sexo masculino (2,6% *versus* 1,8%), mas não variou estatisticamente de acordo com a região geográfica no país. A prevalência da DA sabidamente decresce com a idade, e os dados locais refletem essa realidade (<12 anos: 5,43%, 12 a 24 anos: 3,35%, 25 a 45 anos: 1,29%, 26 a 60 anos: 1,08%). Já gravidade da doença, definida pelos sinais e sintomas relatados pelos pacientes, não está associada ao sexo ou idade. Cinquenta e quatro por cento dos pacientes foi diagnosticado como a doença leve, 34% como moderada e 12% como grave (Tabela 1) (34).

Tabela 1. Característica dos pacientes do estudo de prevalência brasileiro Miot et al.,2023.

Variáveis	n (%)	95% IC
Sexo		
Feminino	161 (66)	61 - 72
Masculino	82 (34)	28 - 39
Idade em anos (mediana)		
<12	50 (21)	16 – 26
12-24	73 (30)	25 – 35
25-45	58 (24)	19 – 28
46-60	37 (15)	12 – 19
>60	25 (10)	7 - 14
Idade no início da doença (anos)		
<12	130 (55)	48 – 62
12-24	142 (18)	14 – 22
25-60	55 (23)	18 – 28
>60	9 (4)	2 - 6
Gravidade da DA^a		
Leve	127 (54)	48 – 60
Moderada	80 (34)	28 - 40
Grave	27 (12)	8 - 16
Terapia sistêmica		
Anti-histamínicos	38 (16)	32 – 43
Corticosteroides orais	8 (3)	1 – 5
Metotrexato	2 (1)	0 – 1
Ciclosporina	2 (1)	0 – 1
Fototerapia	1 (0,4)	0,0 – 0,6
Dupilumabe	1 (0,4)	0,0 – 0,6

DA: Dermatite Atópica, IC: Intervalo de confiança. ^a Avaliado por SCORAD adaptado: Leve (SCORAD<25), moderada (SCORAD 25-50), severa (SCORAD>50). Traduzida do estudo de Miot et al.,2023 (34)

1.3. Impacto na qualidade de vida dos pacientes e econômico da Dermatite atópica

- A DA está associada a uma ampla gama de sintomas debilitantes, incluindo coceira, erupção cutânea e dor, que geralmente ocorrem em crises periódicas e podem causar problemas de sono.
- A coceira é o sintoma mais característico e debilitante da DA: > 85% dos pacientes sentem coceira todos os dias e > 60% dos pacientes relatam que a coceira é grave ou insuportável.
- Mais de 75% dos pacientes relatam dor ou desconforto "moderado" ou "extremo" da DA, o que pode afetar gravemente as atividades diárias do paciente.
- A maioria dos pacientes com DA sofre com distúrbios do sono.
- A DA tem um grande impacto na qualidade de vida do paciente, independentemente da medida utilizada.
- A coceira, dor e problemas de sono levam à uma redução mais alta da qualidade de vida do paciente com DA, mesmo quando comparado à psoríase,
- O GBD classificou a DA como a doença de pele mais onerosa, medida pelos anos vividos com incapacidade

As doenças de pele causam um enorme fardo no contexto global da saúde. Coletivamente, as doenças da pele foram a quarta principal doença não fatal no ranking sobre anos vividos com incapacidade (YLDs), em 2010 (36).

A DA é uma doença de natureza crônica, com sintomas recorrentes (3,37,38), que, em conjunto com as exacerbações frequentes da doença, pode afetar gravemente a qualidade de vida dos pacientes, resultando em distúrbios do sono, e problemas relacionadas à saúde mental, como depressão e ansiedade (1,3,38,39). Somam-se a esses fatores problemas que contribuem para elevada carga da doença, como limitações na participação social do indivíduo e redução do bem-estar e da capacidade laboral (5,39–42). Com base nas estimativas dos estudos sobre a Carga Global de Doenças (GBD) a dermatite atópica ocupa o primeiro lugar entre todas as doenças de pele em relação aos anos de vida ajustados por incapacidade (*disability-adjusted lifeyears* - DALYs), e o 15º lugar entre todas as doenças não fatais (por causa direta). De acordo com essa estimativa, em 2022, cerca de 223 milhões de pessoas vivem com dermatite atópica (GBD 2022) (33).

Entre os principais sintomas característicos e debilitantes da DA encontra-se a coceira, que acarreta consequências diretas e secundárias da DA, contribuindo para o alto impacto da doença na vida do paciente. Em sua maioria, os pacientes com doença moderada a grave sentem coceira por um período superior a 12 horas diárias em todos os dias de sua vida, ocasionando escoriações e sangramento. Mais da metade desses pacientes descrevem a coceira como grave ou insuportável. Um estudo que avaliou 380 pacientes com DA moderada a grave revelou que a maioria (85%) reportou sentir coceira todos os dias, e 41,5% relata coceira por 18 horas por dia ou mais (42). Da mesma forma, uma pesquisa com 304 pacientes com DA mostrou que 91% destes relatou coceira diária e com uma frequência maior no período noturno (43). Além disso, pacientes com DA reportaram que o prurido é um sintoma incômodo que afeta todas as áreas de suas vidas,

sono, lazer/socialização, afazeres domésticos, trabalho e estudos, o que explica o alto impacto na saúde mental, na vida social e na qualidade de vida (42).

Os pacientes que relatam coceira são mais propensos a ter outras sensações relacionadas à DA, como sensibilidade diferenciada a calor e frio, além de dor. Especificamente, verificou-se que a intensidade da coceira está associada à dor (43). Juntamente com a coceira intensa e frequente, a dor contribui para a alta carga da DA. Os pacientes sentem dor durante o dia e a noite, o que atrapalha a realização das atividades diárias. No mesmo estudo com os 380 pacientes descritos anteriormente, 76,8% dos pacientes relataram dor ou desconforto “moderado” ou “extremo” da DA (42).

Uma série de outros sintomas cutâneos também são experimentados diariamente pela maioria dos pacientes com DA, incluindo sangramento, secreção, rachaduras, descamação e pele seca. Em uma pesquisa da *National Eczema Association*, 63% dos pacientes estavam muito ou extremamente incomodados com a erupção cutânea ou vermelhidão, 60% por sangramento na pele e 84% por pele seca (44).

Apesar dos prejuízos substanciais à qualidade de vida, a alta carga da doença de pacientes com DA é frequentemente subestimada, com as consequências graves indiretas e secundárias da doença ainda mal compreendidas. Um estudo transversal avaliou a carga da DA mundialmente envolvendo 1.500 pacientes adolescentes e adultos de 28 países e demonstrou que pacientes com DA moderada a grave continuam a ter uma carga de doença multidimensional substancial em relação aos pacientes com DA leve ($p < 0,05$), e que grande parcela dos pacientes apresenta doença não controlada de forma adequada, com impacto em vários escores reportados pelos pacientes e correlacionados com qualidade de vida. Embora o ônus da doença seja menor entre aqueles que recebem terapias sistêmicas, ainda existe uma necessidade de terapias mais eficazes para controle da DA. (45).

Outra consequência relatada pelos pacientes com DA são os distúrbios do sono, relatados por mais de 65% dos pacientes no estudo MEASURE-AD (41,45). A dificuldade para dormir ou a perda de horas de sono levam à sonolência diurna aumentada, fadiga e redução das atividades funcionais, o que afeta o humor, a qualidade de vida e a saúde mental (41). É importante ressaltar que os distúrbios de sono estão ligados a problemas neurológicos e transtornos psiquiátricos, como depressão e psicose, distúrbios já associados à DA, conforme será descrito a seguir. Os pacientes com insônia, mas sem depressão, apresentaram 6,2 vezes mais chance de desenvolver depressão mais tarde na vida. Fica evidente o impacto da DA no sono gerando consequências para a saúde do paciente (46).

Um outro estudo no tema relata que pacientes com DA ($n = 349$) versus controles sem DA ($n = 698$) apresentaram taxas significativamente mais altas de ansiedade (29,8% vs 16,1%), depressão

(31,2% vs 17,3%) e distúrbios do sono (33,2% vs 19,2%), (todos $p<0,001$); um menor escore de *Short Form-36 v2* (pontuação resumida do componente mental) (44,5 vs 48,0, respectivamente [$p<0,001$]); além de uma maior taxa de absenteísmo no trabalho (9,9% vs 3,6%, respectivamente [$p<0,001$]) e uma taxa mais elevada de comprometimento da atividade (33,6% vs 25,2%, respectivamente [$p<0,001$]) (47)

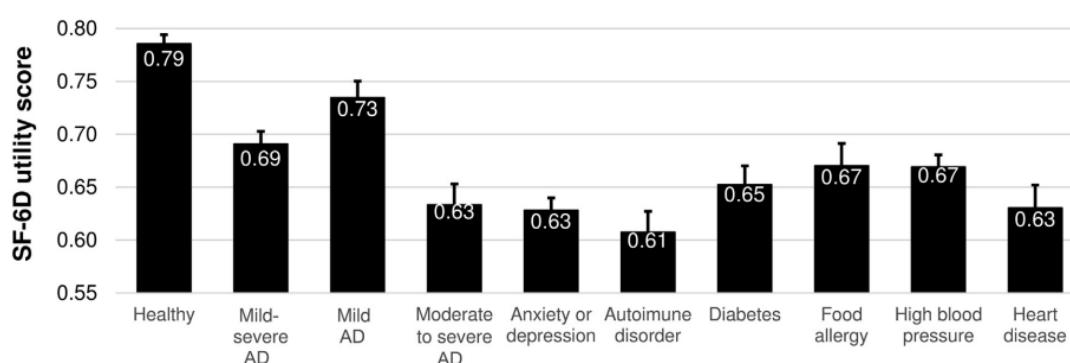
Uma revisão sistemática de estudos observacionais avaliou a associação da dermatite atópica com depressão e/ou suicídio (48). Trinta e seis estudos que relataram a prevalência de depressão em indivíduos com DA e em indivíduos que não apresentavam a doença foram analisados. A prevalência de qualquer tipo de sintoma depressivo foi mais elevada em pacientes com DA em comparação aos pacientes que não apresentavam DA (22,2% versus 14,5%). Particularmente os pacientes com DA moderada a grave estão associados com probabilidade, em média, 81% maior de depressão (2 estudos – OR 1,81; 95% CI – 1,40-2,35%). Um total de 14 estudos incluídos nesta RS examinou dados de ideação suicida em pacientes com e sem DA, e a prevalência agrupada de efeitos aleatórios de suicídio foi maior em adultos com DA versus sem DA (12,2% versus 6,4%). No geral, os pacientes com DA foram significativamente mais propensos a ter ideação suicida (12 de 14 estudos [prevalência agrupada de efeitos aleatórios, 1,97; IC 95%, 1,19-3,25]) (Fig. 5). Essas associações permaneceram significativas nos estudos de análise de sensibilidade com controles saudáveis (10 de 11 estudos [prevalência agrupada de efeitos aleatórios, 2,36; IC 95%, 1,75-3,25]), adultos (9 de 10 estudos [prevalência agrupada de efeitos aleatórios, 2,87; IC 95%, 1,89-4,36]) e alta qualidade de estudo (10 de 13 estudos [prevalência agrupada de efeitos aleatórios, 1,84; IC 95%, 1.11-3.06]) (48).

O conjunto de todos esses sintomas contribuem para a diminuição da qualidade de vida dos pacientes com DA, independentemente de qual instrumento é utilizado para mensurá-la. Um estudo com 428 pacientes nos EUA, realizado através do 36-Item *Short Form Survey* (SF-36) revelou qualidade de vida significativamente prejudicada associada à DA. Além disso, os pacientes com a doença moderada a grave apresentaram uma qualidade de vida significativamente reduzida em comparação com aqueles com DA leve para o componente físico do SF-36 (44,6 versus 49,5; $p<0,0001$) (40). Outro estudo de vida real, com 1519 pacientes adultos de 28 países (países da Europa, Ásia, América Latina e Canadá), demonstrou que a maioria dos pacientes com DA moderada a grave ($n=830$) relatou um grande impacto em qualidade de vida, assim como 50,2% destes relataram sintomas como ansiedade ou depressão (49). Os resultados dos *Patient Reported Outcomes* (PRO) avaliados refletem que pacientes com DA moderada a grave são acometidos por um alto ônus global na qualidade de vida devido a doença, mesmo aqueles que já vinham sendo tratados com uma terapia convencional sistêmica, como ciclosporina (49).

Ainda na mesma linha, um estudo realizado nos EUA sobre o impacto da DA na qualidade de vida de pacientes avaliou os escores de utilidade para a saúde em 3495 pacientes adultos (50). Foi demonstrado que a pontuação média de 0,69 (IC 95%, 0,68-0,70) no questionário *Short-Form 6*

Dimensions (SF-6D) para os pacientes com DA foi inferior à pontuação dos adultos saudáveis, sem quaisquer outras doenças crônicas (0,79 - IC 95%, 0,77-0,79). O estudo descreve que os pacientes com DA e comorbidades atópicas apresentaram pontuações significativamente mais baixas no SF-6D, em comparação com os que não tinham comorbidades. Entre as doenças avaliadas, a DA foi associada a uma maior perda de QALY total tanto em homens como em mulheres. Especialmente os pacientes com a doença moderada a grave apresentaram pontuações iguais ou inferiores à todas as doenças consideradas, incluindo ansiedade e depressão, diabetes e doenças cardíacas (**Figura 3**) (50).

Figura 3 - Pontuações de utilidade do SF-6D (média ponderada IC95%) para adultos dos EUA com DA e outras doenças crônicas e adultos saudáveis



Fonte: Silverberg et al, 2019 (50)

Junto a todo esse cenário, é frequente o relato por parte dos pacientes de DA acerca da minimização do ônus da doença por terceiros. Um estudo internacional realizado em diversos países avaliou pacientes adultos submetidos ao tratamento para DA considerando a carga da doença e as percepções dos pacientes sobre suas necessidades de tratamento. O estudo identificou que a DA exerce um impacto negativo muito importante na vida dessas pessoas e, sob o ponto de vista dos pacientes, até mesmo alguns profissionais de saúde subestimaram o impacto da DA em suas vidas (51). Esse estudo reforça a lacuna de evidências relacionadas às expectativas dos pacientes com DA, e a necessidade da avaliação da gravidade da doença e do sucesso do tratamento com base em perspectivas não só clínicas mas também pessoais dos pacientes (51–53).

A DA, de fato, apresenta uma sobrecarga não só para o paciente, mas também sobre os cuidadores. Um estudo utilizou entrevistas para avaliação do efeito da DA na vida de pacientes, cuidadores e sociedade em 8 países (n = 2.002). Os cuidadores relataram que tinham preocupações sobre o que seu filho poderia vestir (71%), ficavam preocupados com a aparência de seu filho (63%), apresentavam sentimentos de estar fora de controle (52%) e ansiedade sobre

o que o futuro reservaria (46%). Além disso, os cuidadores de crianças mais novas (62%) e aqueles com doença grave (65%) estavam mais preocupados com as crises de DA em comparação com a amostra total ($p < 0,05$) (54). O impacto da DA na vida do cuidador, na vida de quem recebe os cuidados, bem como suas preocupações sobre o tratamento para a DA, afetam emocionalmente esses pacientes (54).

Dermatite atópica e comorbidades associadas

As Diretrizes da *American Academy of Dermatology Association*: Conscientização sobre comorbidades associadas à dermatite atópica em adultos (81) abordam a associação entre a dermatite atópica (DA) e outras condições médicas (comorbidades) em adultos. As comorbidades relatadas incluem outras condições atópicas ou alérgicas, infecções, doenças autoimunes, distúrbios de saúde mental, condições metabólicas e doenças cardiovasculares, e, além disso, condições autoimunes, como alopecia aerata e urticária. (55).

Em relação à depressão, ansiedade e automutilação, foi relatado que adultos com DA têm maior probabilidade de apresentar sintomas de depressão e ansiedade, bem como de serem diagnosticados com transtornos depressivos ou de ansiedade. As razões para a associação entre DA, depressão e ansiedade não são claras, mas a carga psicossocial da DA pode ser uma explicação possível (55).

Pesquisas recentes concentraram-se em uma ligação potencial entre DA e doenças cardiovasculares, embora as implicações clínicas dessas associações não sejam claras. Até o momento, não há evidências que justifiquem o aumento do rastreamento ou tratamento cardiovascular para pessoas com DA além do recomendado para a população em geral. As evidências atuais indicam uma pequena associação entre DA em adultos e obesidade e dislipidemia. Por outro lado, foram encontradas poucas evidências para apoiar as associações entre DA e conjuntivite alérgica e esofagite eosinofílica (55).

Impacto econômico da Dermatite Atópica

Atrelado a alta carga da doença, também se estima que o ônus financeiro da DA seja substancial. Nos EUA, anualmente estima-se que a DA custe mais de US\$ 5 bilhões (56). Estudos realizados em diferentes países revelam o impacto econômica da DA. Uma pesquisa que envolveu 1.200 pacientes em nove países europeus revelou que a despesa extra (*out-of-pocket*) média anual de um indivíduo com DA é de € 927,12 (57). Na Coreia do Sul, estimou-se com custos diretos e indiretos um valor anual de 4.153.440 KRW (aproximadamente € 3.200) por paciente (58). Na Espanha, a média do custo anual foi de € 1.504, e custo unitário médio corrigido (ANCOVA) foi

maior na dermatite atópica grave em comparação com a doença moderada e leve (€ 3.397 vs. € 2.111 vs. € 885; $P < 0,001$), respectivamente (59).

Adicionalmente, um estudo realizado em Israel, comparou pacientes com DA com a população geral. A DA foi associada a um aumento na utilização dos serviços de saúde: observou-se que, em comparação com o resto da população, os pacientes com DA tiveram um aumento de mais de 5 vezes nas consultas de dermatologia, um aumento de mais de 3 vezes nas consultas de alergias e quase 7 vezes mais hospitalizações. Pacientes adultos com DA grave tiveram mais de 315 vezes mais internações em enfermarias de dermatologia e 4 vezes mais internações em comparação com o grupo geral de DA. Para pacientes mais gravemente afetados pela dermatite atópica, o aumento da carga correlacionou-se com a gravidade da doença: maior frequência de visitas ao pronto-socorro (odd ratio (OR) 1,7; intervalo de confiança (IC) de 95% 1,6–1,9), enfermarias de dermatologia hospitalizações (OR 315; IC 95% 0–7.342) e hospitalizações gerais (OR 3,6; IC 95% 3,3–3,9). (60).

Na perspectiva brasileira, um estudo apresentou que 41% dos pacientes com DA foram submetidos a cinco ou mais tratamentos diferentes. Contudo, 17% e 29% dos pacientes com DA moderada e grave, respectivamente, não conseguiram controlar a doença. Em termos de carga econômica para pacientes com DA grave e moderada, entre 94% e 93% correspondem a custos médicos diretos (consultas médicas, tratamentos, hospitalizações e outros), sendo que o custo direto especificamente do tratamento representou 44% e 52% dos custos nos pacientes com doença moderada e grave, respectivamente (61).

Os custos indiretos podem representar uma parte significativa dos encargos associados à dermatite atópica. De acordo com o ISOLATE (Estudo Internacional sobre a Vida com Eczema Atópico), a dermatite atópica está associada a mais de 2 mil milhões de euros (2,44 bilhões de dólares em 2004) em custos indiretos anuais. Em nove países europeus identificou-se que mais da metade dos pacientes com DA (57%) faltaram pelo menos um dia de trabalho, 26% pelo menos uma semana e 13% onze dias ou mais (57). No Brasil, estimou-se que o absenteísmo tenha contribuído com 6% e 7% do custo total dos pacientes com DA moderada e grave, respectivamente (61). Corroborando para esses achados, um estudo avaliou que os custos da perda de produtividade para DA foram de € 10.040 (€ 6.260 a €14.012). Os custos da perda de produtividade foram maiores entre pacientes com DA não controlada em comparação com pacientes com DA controlada (13.702 euros (6.124-22.996 euros) vs. 6.886 euros (4.188-10.129, respectivamente), sendo a diferença média 6 816 euros (-1 638-16 677 euros) (62).

De acordo com os estudos do GBD, a dermatite atópica pode levar a um impacto no trabalho, causando prejuízo e encargos financeiros. Em 2017, foi calculado que havia uma correlação positiva entre o Produto Interno Bruto (PIB) e taxas de prevalência de dermatite atópica (r de Pearson = 0,45). De forma similar, uma correlação positiva entre PIB e DALY's foi encontrada (r de

Pearson = 0,46). Esses custos elevados estão associados aos custos diretos, que incluem prestação de cuidados a saúde, hospitalizações, medicamentos prescritos, bem como aos custos indiretos por dias de trabalho perdidos ou perda de produtividade no trabalho ou na escola. (63).

Compreender o impacto econômico da DA é importante para contextualizar a carga da doença na sociedade, mas também para destacar como os novos tratamentos podem diminuir os custos diretos e indiretos, reduzindo o alto impacto econômico da doença na perspectiva dos pacientes e da sociedade (56) e otimizar a utilização de recursos para o sistema único de saúde do Brasil.

1.4. Diagnóstico e Métricas

- Os critérios de diagnóstico de Hanifin e Rajka de 1980 são os mais amplamente utilizados em todo o mundo.
- O diagnóstico da DA é realizado através da combinação de exames clínicos, do histórico médico e dos sinais clínicos
- A gravidade da doença normalmente é estabelecida de acordo com um sistema de pontuação de escores. Os sistemas utilizados com uma maior frequência incluem: o *Eczema Area and Severity Index* (EASI), *Investigator's Global Assessment* (IGA), *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) e *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD).

O diagnóstico da DA é realizado através da combinação de exames clínicos, do histórico médico e sintomas clínicos, uma vez que esses sinais clínicos são variáveis, a depender da idade, etnia e da gravidade da doença do paciente (64). Os critérios de diagnóstico de Hanifin e Rajka de 1980 são os mais amplamente utilizados em todo o mundo para os sintomas e sinais clínicos da DA (65), e foram validados pelas sociedades médicas brasileiras como padrão ouro para a doença. Esses critérios estão especificados na tabela abaixo.

Tabela 2. Critérios de diagnóstico de Hanifin e Rajka de 1980

Características Clínicas	Descrição
Essenciais	
Eczema	Crônico ou recidivante com características morfológicas características e padrões específicos da idade
Estágios	Agudo, subagudo ou crônico
Gravidade	Leve, moderado ou leve
Imunoendótipo	Células TH2 em pessoas declaradas branca e pretas e TH2 e TH17 em asiáticos
Prurido	
Importantes	
Idade do aparecimento da doença	Normalmente entre 2 meses e 6 meses de vida
Atopia	Histórico médico ou familiar, aumento dos níveis séricos de IgE (aumento total ou IgE sérico alérgeno-específico ou ambos, observados em até 80% dos pacientes)
Xerose	
Associadas	
Resposta vascular atípica	Palidez facial ou dermatografismo branco

Lesões perifoliculares	Queratose pilar, acentuação perifolicular
Alterações oculares ou periorbitárias	Sinal de Hertoghe
Outros achados nas regiões	Alterações periorais, lesões periauriculares, pitíriase alba, palmas hiperlineares, ictiose
Lesões crônicas devido a arranhões	Liquenificação, escarificações
Comorbidades associadas	Infecções bacterianas da pele (impetigo, abscessos cutâneos), infecções virais da pele (eczema herpético, infecção por molusco contagioso), infecções fúngicas da pele (dermatofitose, candidíase), doenças alérgicas (asma, rinite, rinoconjuntivite, alergia alimentar), doença inflamatória intestinal, artrite reumatóide, doença cardiovascular (debatido), comprometimento da qualidade de vida (distúrbios do sono), ansiedade, depressão, tendências suicidas

IgE: imunoglobulina E. Adaptado de Ständer (2021) (65)

Além dessas características, os pacientes adultos também podem necessitar de biópsias para o diagnóstico diferencial com outras doenças de pele. As lesões da DA podem ocorrer em qualquer parte do corpo, mas o padrão da sua distribuição pode se alternar com o passar da idade do paciente (64). Crianças com até 2 anos de idade podem apresentar lesões cutâneas mais agudas e distribuídas, com edema, escoriações e exsudato, manifestando-se como lesões eczematosas com crostas, descamação e eritema. As lesões nesse grupo geralmente aparecem nas regiões da face, pescoço e da fralda. Na idade adulta, as lesões podem tornar-se mais localizadas e crônicas, com eritema mais pálido e seco e com as lesões na pele mal definidas. Além disso, elas vão migrando para áreas típicas, como as mãos, as pálpebras e as áreas flexoras (64,66).

Diagnosticar a gravidade da dermatite atópica de forma objetiva e precisa é essencial na prática clínica, principalmente para definir o manejo desta condição, avaliar a resposta ao tratamento e investigar os reflexos da doença na vida do paciente. De maneira geral, são elegíveis para tratamento com terapias sistêmicas os pacientes que possuem doença moderada a grave, que pode ser diagnosticada através do uso de diversos escores de gravidade (Tabela 3)(67–69).

Tabela 3. Escores de avaliação da gravidade da dermatite atópica e ponto de corte para indicação de tratamento sistêmico (doença moderada a grave)

Sistema	Pontuação	Gravidade
EASI (Determina a extensão e gravidade da doença, sem considerar sintomas subjetivos)	≤ 7	Leve
	8 a 21	Moderado
	22 a 50	Grave
	51 a 72	Gravissimo
SCORAD (Determina a extensão e gravidade da doença, considerando sintomas subjetivos)	≤ 25	Leve
	26 a 50	Moderado
	51 a 103	Grave
VIGA-AD (Determina a gravidade geral da doença)	≤ 2	Leve
	3	Moderado
	4	Grave
	5	Gravissimo
DLQI (Avalia o impacto da doença na qualidade de vida do paciente)	2 a 5	Leve
	6 a 10	Moderado
	11 a 20	Grave

	21 a 30	Gravíssimo
POEM (Avalia o eczema atópico sob a perspectiva da experiência do paciente)	3 a 7	Leve
	8 a 16	Moderado
	17 a 24	Grave
	25 a 28	Gravíssimo
WP-NRS (Classifica a gravidade da coceira/prurido do paciente)	3	Leve
	4 a 7	Moderado
	8 a 10	Grave

EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IGA: *Investigator's Global Assessment*; SCORAD: *Scoring Atopic Dermatitis*; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; POEM: *Patient Oriented Eczema Index*; WP-NRS: *Worst Pruritus Numerical Rating Scale*.

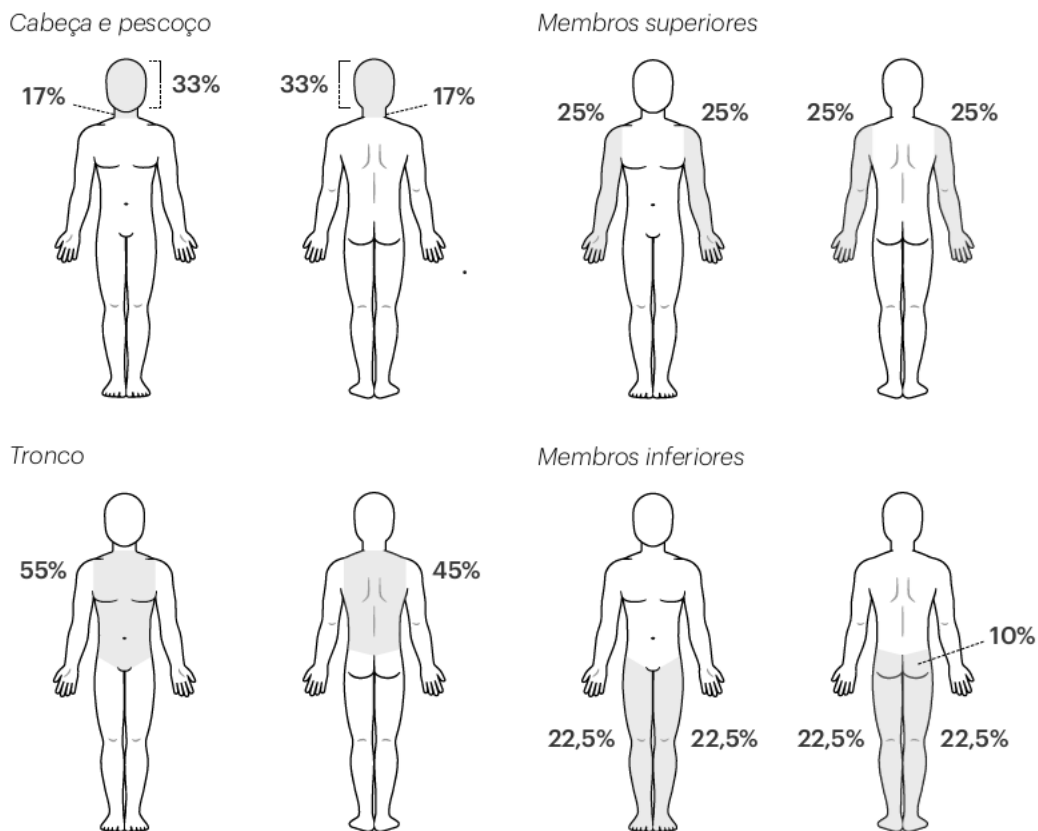
Fontes: Adaptado de (70–85).

EASI:

O *Eczema Area and Severity Index* (EASI), também conhecido como Índice de Área e Gravidade do Eczema, é uma ferramenta que avalia a extensão e gravidade da dermatite atópica (70). Este escore elimina os sintomas subjetivos e permite melhor avaliação de cada lesão apenas pelos sinais clínicos do paciente (71). É importante destacar a validade e a consistência do EASI, apresentando capacidade de resposta e confiabilidade intraobservador e interobservador intermediários (78). Quando realizado por um profissional treinado, a ferramenta requer aproximadamente 6 minutos para ser respondida (70).

A investigação da extensão da doença é realizada em quatro regiões do corpo, como ilustrado na Figura 4, cabeça e pescoço; membros superiores; tronco (incluindo axila e virilha); e membros inferiores (incluindo pés e glúteos). Cada região do corpo é avaliada individualmente e uma pontuação é atribuída para cada área, de acordo com a porcentagem total da pele afetada por eczema (79) (Tabela 4).

Figura 4: Regiões do corpo consideradas na avaliação da extensão da dermatite atópica pelo escore EASI



Adaptado de Hanifin et al,2022 (79)

Tabela 4: Porcentagens da pele afetada referente a cada pontuação

Pontuação da área	Porcentagem da pele afetada por lesões
0	0%
1	1 a 9%
2	10 a 29%
3	30 a 49%
4	50 a 69%
5	70 a 89%
6	90 a 100%

Adaptado de Hanifin et al,2022 (79)

Em seguida, cada região é avaliada, separadamente, em relação a gravidade da dermatite atópica, baseada em quatro sinais: eritema, edema/papulações, escoriação e liquenificação (Tabela 5). É importante ressaltar que apenas áreas inflamadas são avaliadas pelo escore e, para cada sinal/manifestação, é atribuída uma pontuação de intensidade, podendo ser utilizados pontos

médios entre 1 e 3 (1,5 e 2,5), principalmente em cenários onde há uma variação do nível de gravidade de um sinal e a média precisa ser calculada (79) .

Tabela 5: Parâmetros para a classificação e definição da pontuação da gravidade da dermatite atópica pelo escore EASI

Sinais	Pontuação da gravidade da dermatite atópica			
	0 – Nenhuma	1- Leve	2 – Moderada	3 - Grave
Eritema	Nenhuma Manifestação	Rosa fracamente detectável (rosa)	Vermelho opaco claramente distinguível	Vermelho escuro ou brilhante
Edema/papulações	Nenhuma Manifestação	Elevação quase imperceptível	Elevação claramente perceptível, mas não proeminente	Elevação proeminente
Escoriação	Nenhuma Manifestação	Escoriações escassas	Muitas escoriações superficiais e/ou algumas profundas	Escoriações superficiais extensas difusas e/ou muitas escoriações profundas
Liquenificação	Nenhuma Manifestação	Leve espessamento da pele com marcas cutâneas minimamente exageradas	Pele claramente espessada com marcas cutâneas exageradas e/ou alguns nódulos de prurigo	Espessamento proeminente da pele com marcas cutâneas exageradas criando sulcos e/ou muitos nódulos pruriginosos

Adaptado de Hanifin et al,2022; Harmonising Outcome Measures for Eczema (79,81).

Após a avaliação completa, os escores definidos são incluídos em uma tabela, que é subdividida pelas áreas do corpo analisadas, onde o somatório das quatro pontuações regionais equivale a pontuação final do EASI. Destaca-se que o fator multiplicador é distinto entre pacientes pediátricos (< 8 anos de idade) e adultos (> 8 anos de idade) (Tabela 6) (79). De acordo com o escore EASI final, que pode variar de 0 a 72, é possível definir o grau da dermatite atópica, onde aquelas classificadas como moderada ou grave são elegíveis para tratamento sistêmico (Tabela 7)(70).

Tabela 6: Cálculo geral do escore EASI

Região do corpo	Pontuação da gravidade						Pontuação da área		Fator multiplicador	Escore por área
	Eritema (0 – 3)	Edema / papulacão (0 - 3)	Escoriação (0 - 3)	Liquenificação (0 – 3)			(0 a 6)	Adulto		
Cabeça / pescoço	(	+	+	+	)	X		X	0,1	=
Tronco	(	+	+	+	)	X		X	0,3	=
Membros superiores	(	+	+	+	)	X		X	0,2	=
Membros inferiores	(	+	+	+	)	X		X	0,4	=
Escore EASI final (somatório das 4 regiões)										=

Adaptado de Hanifin et al,2022 (79).

Tabela 7: Estratificação de gravidade do EASI

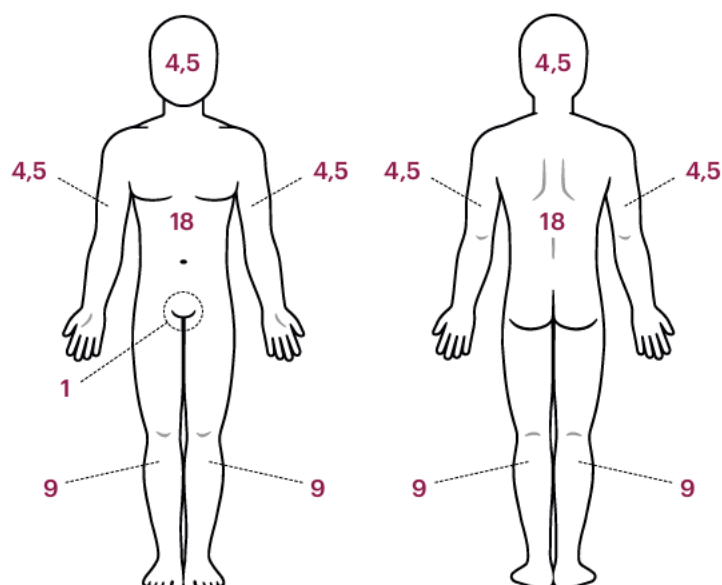
Escore EASI final	Classificação de gravidade da dermatite atópica	Indicação para terapia sistêmica
0	Nenhuma manifestação	
0,1 a 1	Quase sem manifestação	
1,1 a 7	Leve	
7,1 a 21	Moderada	
21,1 a 50	Grave	
50,1 a 72	Muito grave	

Adaptado de Leshem et al,2015 (70).

SCORAD

O *Scoring* Dermatite Atópica (SCORAD), desenvolvido com base no consenso da *European Task Force on Atopic Dermatitis* (ETFAD), é um índice utilizado para avaliar a extensão e gravidade da dermatite atópica, incluindo em sua avaliação o componente sintomas subjetivos autorrelatados, que não está presente no escore EASI. O formulário de investigação pode ser preenchido em 7 a 10 minutos, de acordo com a experiência do investigador. A extensão da doença é avaliada de acordo com a presença de lesões inflamatórias na extensão de todo o corpo do paciente, medida como porcentagem da área envolvida, que pode variar de 0 a 100 (Figura 5) (80).

Figura 5. Regiões do corpo consideradas na avaliação da extensão da dermatite tópica pelo SCORAD em pacientes com idade superior a 2 anos. A medida de uma mão corresponde a aproximadamente 1% do corpo.



Adaptado de Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis (80)

Em seguida, a gravidade da dermatite atópica é definida através de seis sinais selecionados: eritema, edema/papulações, exsudação/crostas, escoriações, liquenificação e secura (avaliada em áreas não afetadas por outros sinais). Cada item deve ser classificado de 0 a 3, não sendo recomendado valores médios entre as pontuações, seguido do somatório do índice de gravidade de todos os sinais (Figura 6) (80).

Figura 6. Parâmetros para a classificação e definição da pontuação da gravidade da dermatite atópica pelo índice SCORAD.

Classificação		0	1	2	3
Sinais		Ausente	Leve	Moderado	Grave
Eritema	Nenhuma manifestação				
Edema/papulações	Nenhuma manifestação				
Exsudação/crostas	Nenhuma manifestação				
Escoriações	Nenhuma manifestação				
Liquenificação	Nenhuma manifestação				
Secura	Nenhuma manifestação				

Fontes: Wollenberg et al. 2022 (82); DermNet. SCORAD (83).

Apenas a avaliação do prurido e perda de sono são incluídos no índice SCORAD. A análise é baseada no autorrelato dos pacientes ou de seus responsáveis através da escala analógica visual, que varia de 0 a 10. É solicitado que o paciente (geralmente com idade superior a 7 anos) ou o seu responsável legal indique na escala o ponto correspondente ao valor médio dos últimos três dias/noite, certificando-se de que eles são capazes de responder (80).

O cálculo do SCORAD é baseado na fórmula $A/5 + 7B/2 + C$, onde A equivale a pontuação encontrada relacionada a extensão da doença, B referente a gravidade e C relativo aos sintomas subjetivos (prurido e perda de sono). O preenchimento dos valores na fórmula resulta no SCORAD

que é estratificado para a definição do grau da dermatite atópica, onde aquelas classificadas como moderada ou grave são elegíveis para tratamento sistêmico (Tabela 8) (68,84).

Tabela 8. Estratificação de gravidade do SCORAD

Classificação de gravidade da dermatite atópica	Pontuação SCORAD-3	Pontuação SCORAD-4 (atualização)	
Sem manifestação	-	0 a 9,9	
Leve	<25	10 a 28,9	
Moderada	25 a 50	29 a 48,9	Indicação para o uso de terapia sistêmica
Grave	>50	49 a 103	

Fontes: Oranje et al. 2007; Chopra et al. 2017 (68,84).

vIGA-AD

A Escala de Avaliação Global do Investigador para Dermatite Atópica (vIGA-AD) é uma escala simples de cinco pontos que utiliza características clínicas também para avaliar a gravidade geral da doença em qualquer ponto do tempo, variando de 0 a 4 (Tabela 9) (85). Assim como para os escores anteriores, a utilização de terapias sistêmicas está indicada para pacientes com doença moderada a grave. O escore vIGA-AD é comumente utilizado em ensaios clínicos dermatológicos, mas julga-se extremamente necessário a implementação padronizada e o treinamento adequado para que seja possível a comparação significativa entre os resultados (72,85).

Tabela 9. Estratificação do vIGA-AD

Classificação de gravidade da dermatite atópica	Descrição morfológica	
0 = sem lesão	Sem sinais inflamatórios de dermatite atópica (eritema, endurecimento/pápulas, liquenificação e exsudação/formação de crostas). Hiperpigmentação e/ou hipopigmentação pós-inflamatória podem estar presentes.	
1 = quase sem lesão	Eritema quase imperceptível, endurecimento/pápulas quase imperceptível e/ou liquenificação mínima. Sem exsudação ou crosta.	
2 = leve	Eritema, endurecimento/papulação e/ou liquenificação leve, mas definidos. Sem exsudação ou crosta	
3 = moderado	Eritema claramente perceptível (vermelho opaco), endurecimento/pápula claramente perceptível e/ou liquenificação claramente perceptível. Exsudação e crostas podem estar presentes.	Indicação para terapia sistêmica
4 = grave	Eritema evidente (vermelho escuro ou brilhante), endurecimento/pápula evidente e/ou liquenificação evidente. A doença é generalizada em extensão e exsudação e crostas podem estar presentes.	

DLQI

O *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), também conhecido como Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia, consiste em um questionário composto por dez questões para avaliar as incapacidades causadas pela doença e o impacto das terapias na sua evolução. Para cada pergunta, existem quatro respostas alternativas com uma pontuação definida: 0 (nada), 1 (um pouco), 2 (bastante) e 3 (realmente muito). A questão sete é a única cujo as respostas diferem das demais e as opções estão especificadas abaixo. O índice DLQI é calculado através do somatório da pontuação de cada pergunta, resultando em um máximo de 30 e mínimo de 0. Quanto maior a pontuação, maior o comprometimento de qualidade de vida (Tabela 10) (73).

Questionário:

1. O quanto sua pele foi afetada durante a semana que passou por causa de coceira, inflamação, dor ou queimação?
2. Quanto constrangimento ou outro tipo de limitação foi causado por sua pele durante a semana que passou?
3. O quanto sua pele interferiu nas suas atividades de compras ou passeios, em casa ou locais públicos, durante a semana que passou?
4. Até que ponto sua pele interferiu na semana que passou com relação às roupas que você normalmente usa?
5. O quanto sua pele afetou qualquer uma das suas atividades sociais ou de lazer na semana que passou?
6. Quão difícil foi para você praticar esportes durante a semana que passou?
7. Sua pele impediu que você fosse trabalhar ou estudar durante a semana que passou? (3: sim; 0: não; 0: sem relevância)
8. Em caso negativo, sua pele já foi problema para você no trabalho ou na vida escolar? (2: bastante; 1: um pouco; 0: nada)
9. Quão problemática se tornou sua relação com o(a) parceiro(a), amigos próximos ou parentes, por causa de sua pele?
10. Até que ponto sua pele criou dificuldades na sua vida sexual na semana que passou?

11. Até que ponto seu tratamento dermatológico criou problemas para você na semana que passou?

Tabela 10. Estratificação do DLQI através da pontuação final

Faixa de pontuação	Efeito na qualidade de vida	Indicação para tratamento sistêmico
0 a 1	Não influencia	
2 a 5	Pequena influência	
6 a 10	Moderada influência	
11 a 20	Alta influência	
21 a 30	Muito alta influência	

Fontes: Finlay;Khan,1994; Nasimi et al. 2020 (73,74)

POEM

A Medida de Eczema Orientada ao Paciente, também conhecida como POEM, é uma ferramenta simples, validada e reprodutível para avaliar o eczema atópico e monitorar a doença, através do autorrelato dos pacientes sobre a gravidade de 7 sinais e sintomas pré-definidos: prurido, sono, sangramento, exsudação, rachadura, descamação e pele seca/irregular. Os pacientes registram a frequência com que experimentaram cada sintoma durante um período de uma semana, onde o número de dias com essa manifestação corresponde a uma pontuação específica (Tabela 11) (75,76). O somatório das pontuações de todos os sintomas equivale ao escore POEM, que classifica a gravidade como “sem lesão/quase lesão” até “muito grave”(Tabela 12) (76). A utilização de terapias sistêmicas está indicada para pacientes categorizados com doença moderada a muito grave.

Tabela 11. Pontuação referente ao número de dias com cada sintoma durante o período de uma semana.

0	1	2	3	4
Nenhum dia	1 a 2 dias	3 a 4 dias	5 a 6 dias	Todos os dias

Tabela 12. Estratificação do POEM através da pontuação final

Faixa de pontuação	Classificação de gravidade	Indicação para o uso de terapia sistêmica
0 a 2	Sem lesão ou quase sem lesão	
3 a 7	Leve	
8 a 16	Moderado	
17 a 24	Grave	
25 a 28	Muito grave	

WP-NRS

O *Worst Pruritus Numerical Rating Scale* (WP-NRS) é uma ferramenta mais simples, de item único, que classifica a gravidade da coceira/prurido do paciente. De forma resumida, o índice foi desenvolvido para avaliar o pior prurido nas últimas 24 horas, de forma mais confiável em termos de viés de memória, através de uma escala da classificação numérica (NRS) e autorrelatada, com pontuações variando de 0 (sem coceira) a 10 (pior coceira imaginável), onde os valores mais altos indicam coceira mais intensa (22,23). Pacientes classificados com WP-NRS igual ou superior a 4 são elegíveis para a utilização de terapia sistêmica (77).

1.5. Tratamento

- A hidratação e os tratamentos farmacológicos tópicos são a base para o tratamento da DA, sendo os corticosteroides tópicos (TCS) a terapia anti-inflamatória recomendados para indivíduos que não responderam aos bons cuidados com a pele e ao uso regular de emolientes.
- As terapias tópicas para DA (TCS e os inibidores de calcineurina) oferecem eficácia limitada para pacientes com DA moderada a grave e/ou não são adequadas para uso em longo prazo.
- Apesar de sua eficácia em curto prazo, as terapias sistêmicas convencionais, como a ciclosporina, também podem não conseguir melhorias sustentadas e profundas na resolução da coceira e das lesões cutâneas, assim como na redução de exacerbações.
- Além disso, as terapias sistêmicas convencionais, como a ciclosporina, não são adequadas para uso em longo prazo e estão associadas a uma ampla gama de efeitos colaterais, incluindo nefrotoxicidade, hipertensão, toxicidade gastrointestinal e hepática e mielossupressão.

Os objetivos principais do tratamento da DA consistem em reduzir o prurido e as lesões e estabelecer um controle da doença, a fim de que os pacientes se tornem funcionais em ambientes sociais, como escola e trabalho, e reestabeleçam a qualidade de vida. A escolha do melhor tratamento para cada paciente, inicia-se, portanto, com a determinação da gravidade da doença, seguida da consideração de fatores como idade e eventual presença de outras comorbidades. Independentemente dos fatores previamente mencionados, o tratamento com o uso de emolientes (hidratantes) e o tratamento para prevenção e manejo de infecções são recomendados (86–88).

Atualmente os tratamentos para DA consistem no uso de corticosteroides tópicos (TCS), emolientes, inibidores tópicos de calcineurina, inibidores da fosfodiesterase 4 3',5'-cíclicos específicos de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP), fototerapia e imunossupressores sistêmicos (convencionais ou alvo dirigidos). O uso de hidratantes é amplamente aconselhado para que o paciente tenha uma melhora na barreira epidérmica, gerando uma redução dos sintomas e reduzindo a necessidade do uso de TCS (86).

As terapias tópicas são os principais tratamentos utilizados para a DA leve a moderada (1). Os TCS são utilizados como um tratamento anti-inflamatório nas lesões (89,90). Eles são escolhidos de acordo com a sua potência, local das lesões, idade do paciente e gravidade da doença (91). O

uso intermitente desses medicamentos ocasiona eventos indesejados, como o afinamento da pele, púrpura, estrias, despigmentação e erupção acneiformes. Ademais, alguns pacientes podem sofrer com eventos adversos sistêmicos, como a supressão hipotálamo-hipófise-adrenal e com o retardo do crescimento (92). Os inibidores tópicos de calcineurina são agentes anti-inflamatórios poupadores de esteróides, com uso a curto prazo. Esses inibidores agem inibindo a ativação e proliferação de células T cutâneas, e alguns estudos sugerem que eles podem ter ação de reparo na barreira epidérmica (93–95). Contudo, o uso desses inibidores é limitado, devido a sua menor eficácia quando comparados aos TCS, além da ocorrência de ardor ou piora do prurido durante o seu uso prolongado (96). Os inibidores da fosfodiesterase 4 3',5'-cíclicos específicos de cAMP são uma nova classe de anti-inflamatórios que inibem a enzima intracelular de cAMP 3',5' fosfodiesterase 4-cíclicos. A inibição dessa enzima gera atividade para o segundo mensageiro do cAMP, que reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias. O seu papel no tratamento de DA ainda não foi completamente estabelecido, porém são sugeridos como outra opção terapêutica tópica não esteroide (97–99).

Utiliza-se a fototerapia quando a DA não é controlada com o uso de tratamento tópicos. A fototerapia é utilizada geralmente a curto prazo, variando de 4 a 8 semanas. O uso da luz ultravioleta B de banda estreita (NB-UVB) e da luz ultravioleta A1 (UVA1) de dose média se mostraram mais eficazes para a DA (100). Porém, a fototerapia pode causar diversos riscos, como eritema local, sensibilidade ao local, despigmentação e malignidades cutâneas (101), além de ter uma limitação estrutural, por necessitar de equipamento específico que não se encontra disponível em todas as regiões do país. Caso haja a falha dos tratamentos tópicos e da fototerapia, ou o paciente se apresente com maior gravidade de doença, o paciente torna-se elegível ao tratamento sistêmico.

O tratamento sistêmico dos pacientes com DA é dividido em duas categorias: as terapias sistêmicas convencionais e as inovadoras direcionadas a alvo específico.

As terapias sistêmicas convencionais incluem os imunossupressores inespecíficos, como a ciclosporina A e metotrexato. O tratamento com ciclosporina A é o único tratamento sistêmico convencional aprovado pela Anvisa para pacientes adultos com DA, e o mais eficaz entre imunossupressores não alvo, com alguma melhora nas lesões de pele em até 55% da área corpórea em adultos e crianças após 6 a 8 semanas de tratamento (102). Os estudos de ciclosporina em DA foram realizados há mais tempo, e, por isso, acabaram não utilizando escores de gravidade que hoje são considerados padrão-ouro para avaliação de melhora doença - o que dificulta uma comparação até mesmo indireta de eficácia. Apesar do seu benefício, a ciclosporina A, a longo prazo, pode levar a eventos adversos e toxicidade, principalmente nefrotoxicidade e hipertensão (103–105) e, conforme o PCDT vigente publicado para consulta pública por este Ministério, de forma geral, o tratamento com ciclosporina deve considerar cautela devido ao número elevado de eventos adversos relatados pelos ECRs avaliados e por este motivo seu uso preferencialmente deve se limitar de 8 a 12 meses, chegando a no máximo 2 anos (106).

As terapias inovadoras para DA atualmente aprovadas no país pela Anvisa incluem tratamentos sistêmicos alvo específicos como pequenas moléculas como inibidores de Janus Quinases (JAK) (upadacitinibe, abrocitinibe, baricitinibe), e imunobiológicos (dupilumabe).

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano, que bloqueia a sinalização de IL-4 e IL-13. O tratamento com dupilumabe demonstrou uma melhora significativa das lesões no desfecho primário IGA 0/1 em até 38% dos pacientes com DA, comparado com 10% do grupo placebo; e de até 51% dos pacientes tratados atingindo escore EASI-75, comparado com 15% no grupo placebo (107). Os principais eventos adversos (EAs) do dupilumabe são olho seco, conjuntivite e nasofaringe (107–109). Além disso, o dupilumabe é administrado por via subcutânea, podendo haver reações locais de dor e vermelhidão no local da injeção (descrita em até 19% dos pacientes tratados) (107).

Os inibidores de JAK, atuam interrompendo a sinalização de diversas citocinas e fatores de crescimento que levam à regulação positiva do processo inflamatório da DA (110,111).

O upadacitinibe é um inibidor seletivo e reversível da JAK-1 que mostrou superioridade a placebo, demonstrando nos pivots atingimento estatisticamente significativo de todos os desfechos estudados, incluindo os desfechos primários onde, em monoterapia, nos estudos MEASURE UP 1 e 2 (49,112), até 48% dos pacientes atingiram vIGA 0/1 tratados com upadacitinibe 15mg, até 62% com upadacitinibe 30mg, versus até 8,4% no grupo placebo; e que até 69,6% dos pacientes atingiram EASI-75 com o tratamento com upadacitinibe 15mg, até 79,7% sendo tratados com upadacitinibe 30mg, versus entre 13% e 16,3% no braço placebo.

Estes pivots já possuem acompanhamento até 140 semanas, com eficácia sustentada a longo prazo com pequeno incremento numérico (113), quando, no Measure UP 1, 88,8% e 90,3% dos pacientes recebendo respectivamente upadacitinibe 15mg e 30 mg alcançaram EASI-75 (diferença numérica não comparativa estatisticamente de apenas 1,5%); enquanto 63,4% e 65,5% (diferença numérica não comparativa estatisticamente de apenas 1,1% dos pacientes) tratados com upadacitinibe 15mg e 30mg respectivamente atingiram vIGA 0/1. Um estudo semelhante em população japonesa já possui acompanhamento de mais de 2 anos, com resultados de eficácia e segurança sustentados ao longo do tempo (114). Um outro estudo pivotal também demonstrou superioridade em comparação versus dupilumabe, refletida pelo desfecho primário EASI-75 sendo atingido em 71% dos pacientes tratados com upadacitinibe versus 61% com dupilumabe.

Além disso, o upadacitinibe demonstrou em todos os seus estudos, um controle rápido e sustentado da doença em monoterapia, poupando o paciente de polimedicação. A redução dos sinais e sintomas acontece rapidamente, o alívio do prurido foi relatado a partir do segundo dia e o controle ocorreu em mais de 98% dos pacientes ao longo de 16 semanas.

O upadacitinibe apresentou um bom perfil de segurança para pacientes adultos e adolescentes, sendo acne o evento adverso mais frequente (112,115). O acompanhamento de 4 anos das análises de segurança de upadacitinibe demonstrou que as taxas de eventos adversos se mantêm consistentes ao longo do tratamento de longo prazo, sendo estes bem manejáveis, e sem novos sinais de segurança terem sido identificados (116).

O abrocitinibe é um inibidor de JAK-1, que mostrou superioridade ao placebo em estudos clínicos pivotais, com desfechos avaliados na semana 12 comprovando eficácia com vIGA 0/1 em 24% dos pacientes tratados com abrocitinibe 100 mg, 44% abrocitinibe 200 mg e 8% no braço placebo, enquanto o EASI-75 foi atingido em 40% dos pacientes tratados com abrocitinibe 100 mg, 63% tratados com 200 mg, e 12% no braço placebo (117). Na comparação direta versus dupilumabe, os pacientes tratados com abrocitinibe foram avaliados com relação aos desfechos PP-NRS (em 2 semanas PP-NRS4 48% abrocitinibe 200 mg versus 26% dupilumabe, EASI-90 semana 4 29% abrocitinibe 200mg versus 15% dupilumabe). Além dessa superioridade, o abrocitinibe apresentou redução dos sinais e sintomas da DA, com uma redução do prurido em 2 semanas (118). Os principais eventos adversos relacionado ao tratamento com abrocitinibe são nasofaringite, náusea, dores de cabeça e acne (119).

O baricitinibe é um inibidor de JAK 1 e 2, que mostrou eficácia e segurança em pacientes com DA moderada a grave, e com superioridade a placebo demonstrada no desfecho primário em 16 semanas, 16,8% e 11,8% dos pacientes tratados respectivamente com baricitinibe 4 mg e 2 mg atingiram vIGA 0/1, versus 4,8% no braço placebo. EASI-75 foi avaliado como desfecho secundário, atingido por 24,8% e 18,7% dos pacientes tratados com baricitinibe 4 mg e 2 mg respectivamente, versus 8,8% no braço placebo (120). Essa melhora foi reportada desde a primeira semana de seu uso (121). Os principais eventos adversos relatados foram nasofaringite e dor de cabeça.

No item 1.6, abaixo, encontram-se os Consensos e Diretrizes de tratamento da Sociedade médica de Alergia e Imunologia (ASBAI). O Consenso da ASBAI (item 1.6.3) apresenta uma tabela que sumariza os dados de eficácia e segurança dos estudos fase 3 com inibidores de Janus Kinase (JAK) na dermatite atópica, que se encontra no Apêndice I.

1.6. Consensos e diretrizes de tratamento nacionais e internacionais

1.6.1. Recomendações internacionais baseadas em consenso para elegibilidade/troca de tratamento sistêmico (Atividade mínima da doença – MDA)

Considerando que diferentes critérios são empregados para avaliar a gravidade da dermatite atópica e identificar os pacientes com DA moderada a grave que necessitam de troca de terapia para controle adequado da doença, um comitê composto por especialistas internacionais foi

formado para fornecer informações e perspectivas sobre como identificar os pacientes que se beneficiariam da terapia sistêmica para DA. A este consenso de especialistas, somou-se os resultados de uma pesquisa realizada com pacientes considerando os objetivos, necessidades e expectativas dos mesmos em relação ao seu tratamento (52). As perspectivas dos especialistas e as percepções dos pacientes foram combinadas para gerar recomendações e definir um novo conceito em DA chamado de “atividade mínima da doença” (MDA – do inglês, *minimal disease activity*).

O conceito de MDA integra os princípios do “*treat-to-target*” com os princípios de tomada de decisão compartilhada entre médico e pacientes, além de preconizar as metas terapêuticas ideais de tratamento da dermatite atópica, que incluem uma melhora de pelo menos 90% no EASI e uma classificação numérica ≤ 1 para prurido, sono e dor (**Erro! Fonte de referência não encontrada.** 4). A MDA é alcançada quando esses objetivos “ótimos” são atendidos (52). Além disso, a maioria dos especialistas concordaram que a terapia sistêmica deve ser considerada em pacientes com DA moderada a grave que não conseguiram atingir os alvos acordados com medicamentos tópicos ou fototerapia, especialmente se isso estiver afetando sua qualidade de vida. Os especialistas também concordam que resposta ao tratamento pode ser considerada inadequada se as metas acordadas não forem alcançadas no prazo de 3 a 6 meses. Assim, médicos e pacientes devem buscar os alvos de tratamento ideais, ou seja, não devem se conformar com melhoras parciais(52,53).

Tabela 4. Critérios e recomendações para escolha dos alvos terapêuticos com base em discussões entre o médico e o paciente a partir do conceito “minimal disease activity”

Desfechos reportados pelos médicos		
Medida de desfecho	Alvo moderado ^a	Alvo ideal ^a
Pelo menos uma das seguintes medidas:		
EASI	EASI-75 ou $EASI \leq 7$ (moderado a grave)	EASI-90 ou $EASI \leq 3$
SCORAD	SCORAD 50 ou $SCORAD \leq 24$ (moderado a grave)	SCORAD 75 ou $SCORAD \leq 10$
IGA e BSA	IGA ≤ 2 e melhora de 50% no BSA	IGA 0/1 e BSA $\leq 2\%$
Desfechos reportados pelo paciente		
Medida de desfecho	Alvo moderado	Alvo ideal
Pelo menos uma das seguintes medidas:		
Se a coceira for escolhida, utilize o pico de prurido NRS	Melhoria (redução) ≥ 4 pontos	≤ 1
Se a aparência/condição da pele for escolhida, use POEM	Melhoria (redução) ≥ 4 pontos	≤ 2
Se o distúrbio do sono for escolhido, use NRS do sono	Melhoria (redução) ≥ 3 pontos	≤ 1
Se a saúde mental for escolhida, use HADS	HADS-A < 11 ou HADS-D < 11	HADS-A < 8 e HADS-D < 8
Se a dor na pele for escolhida, use NRS da dor	Melhoria (redução) ≥ 3 pontos	≤ 1
Se for escolhido o impacto nas atividades diárias, use DLQI (pacientes > 16 anos de idade), CDLQI (pacientes de 4 a 16 anos de idade) ou IDQOL (pacientes < 4 anos de idade)	Melhoria (redução) ≥ 4 pontos	0/1

^aOs alvos são para todas as gravidades de dermatite atópica, a menos que seja haja uma especificação contrária.

CDLQI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*, HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; HADS-A: *HADS-Anxiety*; HADS-D: *HADS-Depression*; IDQOL: *Infants' Dermatitis Quality of Life*; NRS: *numeric rating scale*; QoL: *qualidade de vida*; POEM: *Patient-Oriented Eczema Measure*

Fonte: adaptado de Silverberg et al. (2022) (53).

1.6.2. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Dermatite atópica do Ministério da Saúde

Em março de 2023 o Ministério da Saúde publicou o relatório de recomendação do PCDT de Dermatite Atópica que incorporou a ciclosporina oral para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave no SUS (106). O protocolo inclui pacientes de ambos os sexos com diagnóstico definido pelos critérios clássicos de Hanifin e Rajka (122), três ou mais critérios maiores, e três ou mais critérios menores, ou pelos critérios do grupo de trabalho do Reino Unido (123), prurido nos últimos 12 meses em associação com três ou mais critérios para diagnóstico de DA. Adicionalmente

o documento estabelece que para utilizar a ciclosporina o paciente deverá apresentar doença moderada a grave, evidenciada por uma das escalas de gravidade.

O tratamento farmacológico indicado inclui:

- Ciclosporina: cápsulas de 25 mg, 50 mg e 100 mg; solução oral de 100mg/mL (frasco de 50 mL) (3). O tratamento da DA com ciclosporina é considerado eficaz para a maioria dos pacientes, evidenciado por meio da diminuição da atividade da doença dentro de duas a seis semanas após o início do tratamento (124);
- dexametasona: creme contendo 1 mg/g (0,1%);
- acetato de hidrocortisona: creme contendo 10 mg/g (1%).

Os corticoides tópicos são usados como primeira linha de tratamento em adultos e crianças com DA, incluindo surtos agudos e prurido (122,125–127). A escolha do corticoide deve ser baseada na idade do paciente, área do corpo envolvida e no grau de inflamação da pele (125,127–129). A dexametasona e o acetato de hidrocortisona são os corticoides tópicos disponíveis no SUS.

Não há opções terapêuticas para pessoas com dermatite atópica moderada a grave que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina.

1.6.3. Dermatite atópica grave: guia prático de tratamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria

Em 2022, a Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia elaborou o guia prático para DA grave. Neste documento, ressalta-se que a terapia sistêmica é recomendada para casos de DA grave (130). A escolha da terapia sistêmica deve ser personalizada e envolver o paciente no processo decisório. Nessa escolha, é importante considerar a faixa etária, as comorbidades, o perfil de eventos adversos, a necessidade de monitoramento laboratorial, as preferências do paciente em relação à administração do medicamento (oral ou injetável) e a disponibilidade dos diferentes medicamentos no contexto local (130). O grupo de especialistas ressalta que as pequenas moléculas (inibidores de JAK), quando comparados aos agentes imunossupressores sistêmicos utilizados no tratamento da DA, permitem a supressão mais seletiva das vias imunológicas. Na

Tabela 5 estão descritas as principais características dos medicamentos para terapia sistêmica na DA licenciados no país, de acordo com o grau de recomendação dos especialistas envolvidos no consenso, sendo que upadacitinibe é um dos tratamentos indicados como de maior recomendação.

Tabela 5. Recomendações gerais para a terapia sistêmica para dermatite atópica

	<u>Terapia sistêmica convencional</u>			<u>Biológicos</u>	<u>Inibidores da JAK</u>		<u>Terapia de resgate</u> Corticosteroides sistêmicos
	Ciclosporina	Metroxetato	Azatioprina	Dupilumabe	Baricitinibe	Upadacitinibe	
Recomendação	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑
Faixa etária	≥ 16 anos	Off-label	Off-label	≥ 6 anos	≥ 18 anos	≥ 12 anos	Licenciado para todas as faixas etárias
Tempo para resposta (semanas)	1-2	8-12	8-12	4-6	1-2	1-2	1-2
Monitoramento básico (pode ser ampliado na dependência do cenário)	Hemograma completo, função hepática e renal, pressão arterial	Hemograma completo, função hepática e renal, pressão arterial, screening para infecções crônicas	Hemograma completo, função hepática e renal, pressão arterial, screening para infecções crônicas	Não é necessário	Hemograma completo, função hepática e lipidograma	Hemograma completo, função hepática e lipidograma	Não é necessário no uso de curto prazo. Considerar glicemia e teste de supressão de adrenal no uso prolongado.
Eventos adversos mais relevantes	↑ Creatinina, ↑ Pressão arterial	Náuseas, fadiga, ↑ enzimas hepáticas e mielotoxicidade	Distúrbios gastrintestinais, reações de hipersensibilidade, hepatotoxicidade, mielotoxicidade	Conjuntivite, infecções de vias aéreas superiores	IVAS, ↑ LDL-colesterol, trombocitose, náuseas e dor abdominal, herpes e acne	IVAS, acne, anemia e neutropenia, ↑ CPK, ↑ LDL-colesterol, náuseas e dor abdominal, herpes	Atrofia cutânea, ganho ponderal, distúrbios do sono, mudanças no humor, hiperglicemia, diabetes, gastrite/úlcera péptica, osteoporose

↑↑: maior grau de recomendação; ↑: menor grau de recomendação; CPK: creatinofosfoquinase; IVAS: infecções de vias aéreas superiores; LDL: lipoproteínas de baixa densidade.
 Fonte: Adaptado de Prado et al. 2022 (130).

O Consenso da ASBAI apresenta uma tabela que sumariza os dados de eficácia e segurança dos estudos fase 3 com inibidores de Janus Kinase (JAK) na dermatite atópica, que se encontra no Apêndice I.

1.6.4. Consenso sobre o manejo terapêutico da dermatite atópica da Sociedade Brasileira de Dermatologia: atualização sobre fototerapia e terapia sistêmica

O “Consenso sobre o manejo terapêutico da dermatite atópica da Sociedade Brasileira de Dermatologia”, publicado em 2019, foi recentemente atualizado em 2023. Essa atualização leva em consideração a aprovação de novas terapias sistêmicas para o tratamento da DA (131). Neste consenso, o tratamento sistêmico está indicado para pacientes com DA moderada a grave com ausência de resposta às terapias tópicas. A escolha da terapêutica sistêmica deve também incluir uma avaliação criteriosa sobre o impacto da doença na qualidade de vida do paciente e dos riscos e benefícios da medicação escolhida, devendo ser uma decisão compartilhada entre o paciente e o médico.

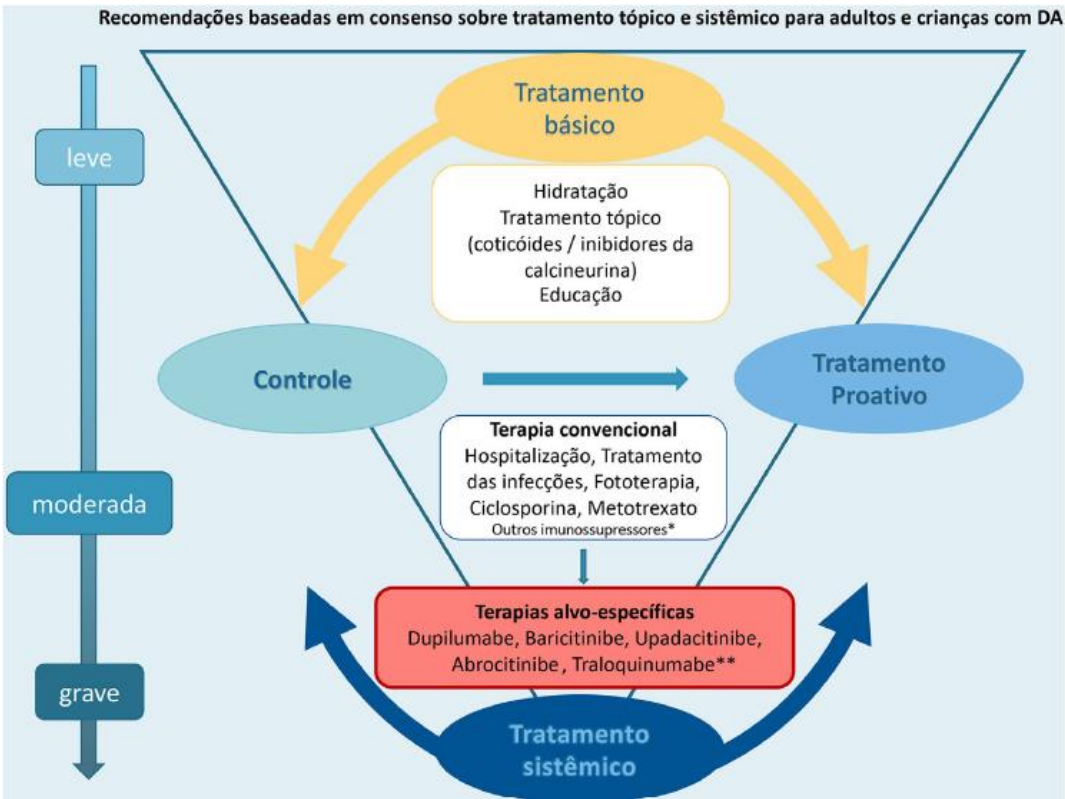
Os glicocorticoides sistêmicos são recomendados apenas para terapia de curto prazo, como medicamento de resgate rápido ou como medicação de transição antes da introdução de outras terapias. Com relação à terapia sistêmica convencional com imunossuppressores inespecíficos, as opções incluem o metotrexato e a ciclosporina, sendo que a ciclosporina foi recomendada para DA grave, com uma duração recomendada de tratamento de até um ano, podendo ser estendida por um período superior, se bem tolerada (131). Os especialistas ressaltam também que a relação risco-benefício esperada precisa ser avaliada antes do uso de ciclosporina em pacientes com DA, em comparação com outras opções de terapia sistêmica.

Além disso, mencionou-se a necessidade de ajustes na terapia sistêmica com base nas metas de tratamento estabelecidas pelo conselho internacional de eczema, conhecido como “*Treat-to-Target*”. As modificações na terapia sistêmica devem ser realizadas por meio de decisões baseadas no cumprimento das metas de tratamento após três e seis meses do início da terapia. Essas decisões devem ser fundamentadas na melhoria da Avaliação Global do Paciente (PGA) e devem considerar pelo menos um domínio de resultado clínico específico, padrão semelhante ao MDA, previamente apresentado neste documento. Os especialistas da SBD endossaram e concordaram com o consenso “*Treat-to-Target*” e sugerem que ajustes na terapia sistêmica também podem ser necessários em casos de ocorrência de eventos adversos específicos ou inespecíficos durante o tratamento, bem como em situações de contraindicação para a continuação da terapia (131).

A Figura 7 resume as opções terapêuticas básicas e sistêmicas para DA em crianças e adultos. De acordo com diretrizes internacionais recentes, especialistas da SBD recomendaram que, se um paciente com DA não estiver bem controlado com terapias tópicas e sistêmicas convencionais, a introdução de terapias sistêmicas alvo direcionadas aprovadas para DA moderada a grave, como imunobiológicos e/ou inibidores da JAK devem ser consideradas para adultos e crianças, apoiadas por qualquer uma das condições acima, exceto quando há intenção de engravidar, lactação ou gestação.

Finalmente, os especialistas da SBD recomendaram como fator crítico (maior grau de recomendação) o uso de upadacitinibe para pacientes a partir de 12 anos de idade com DA moderada a grave, elegíveis para terapia sistêmica.

Figura 7. Terapêutica básica e sistêmica da dermatite atópica: panorama das recomendações com base em consenso dos especialistas



*Outros imunossuppressores: azatioprina e micofenolato de mofetila. ** Em análise para aprovação no Brasil.

Fonte: Orfali et al (2023) (131)

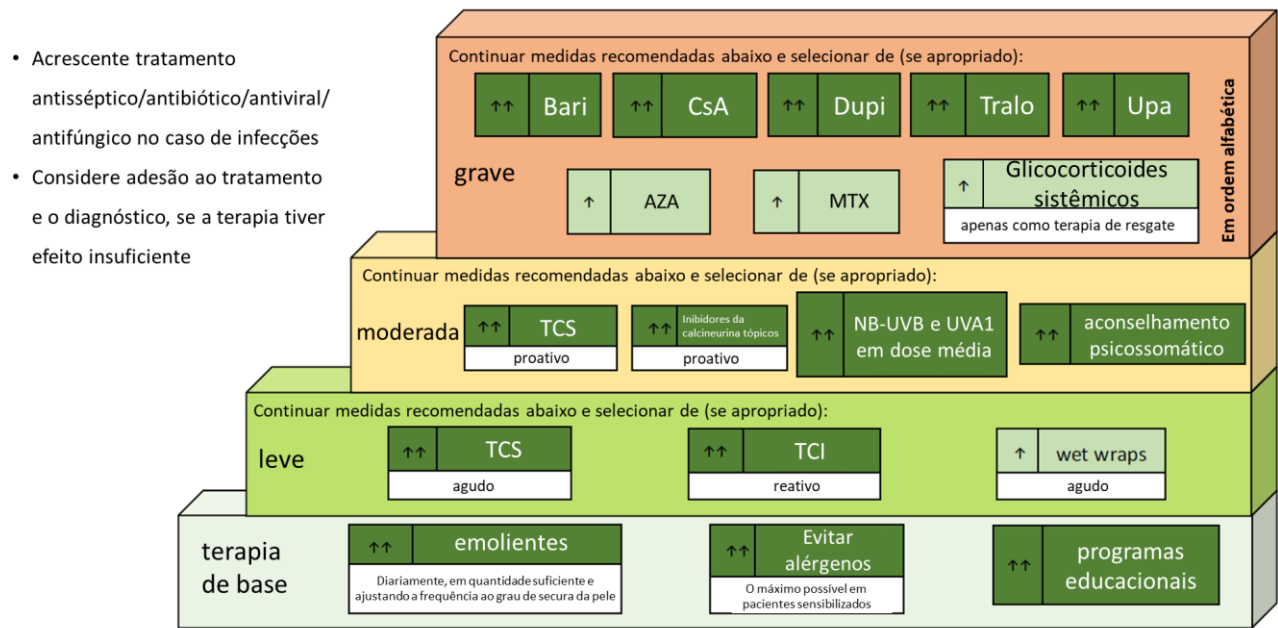
1.6.5. Diretriz Europeia - European guideline (EuroGuiDerm)

O guia de prática clínica da EuroGuiDerm de 2022 propõe um plano de cuidado em etapas para adultos (Figura 8) e crianças e adolescentes (

Figura 9) com DA. O tratamento sistêmico é recomendado para DA grave e quando os sinais e sintomas não são controlados com tratamento tópico ou fototerapia (132). Os medicamentos sistêmicos para DA podem ser divididos em dois grupos. A ciclosporina e os corticosteroides sistêmicos têm início de ação rápido e podem ser utilizados para tratar as crises e como uma ponte até o início da ação de imunossuppressores de ação lenta, como metotrexato, azatioprina e micofenolato. Os inibidores da JAK (abrocitinibe, baricitinibe e upadacitinibe) são considerados de rápido início de ação, enquanto os agentes bloqueadores de Th2 (dupilumabe, traloquinumabe e lebriquizumabe) e os bloqueadores do receptor de IL-31 nemolizumabe, precisam de algumas semanas para alcançarem o total efeito. Traloquinumabe, lebriquizumabe e nemolizumabe não estão disponíveis no Brasil (132).

Para o tratamento sistêmico de adultos, os medicamentos com maior grau de recomendação são (em ordem alfabética): baricitinibe, ciclosporina, dupilumabe, traloquinumabe e upadacitinibe. Para o tratamento de crianças e adolescentes os medicamentos recomendados são (em ordem alfabética): ciclosporina, dupilumabe e upadacitinibe. Para crianças, adolescentes e adultos azatioprina e metotrexato são sugeridos (recomendação fraca) (132).

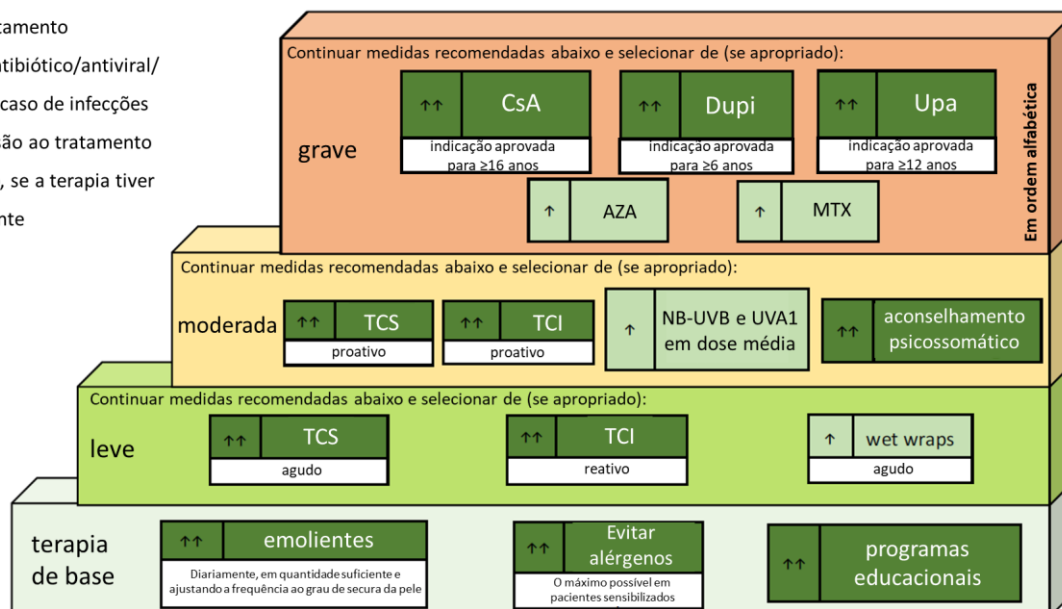
Figura 8. Plano de cuidado em etapas para adultos com dermatite atópica proposto pela *EuroGuiDerm*



Azatioprina e metotrexato não tem indicação aprovada em bula.
Traloquinumabe não está disponível no Brasil.
Wet wraps consiste em uma técnica de restauração da barreira cutânea na qual são aplicadas duas camadas de bandagens, uma úmida e outra seca sobre o hidratante, após o banho.
↑↑ (verde escuro): recomendação forte a favor do uso da intervenção
↑ (verde claro): recomendação fraca a favor do uso da intervenção
AZA: azatioprina; Bari: baricitinibe; CsA: ciclosporina; Dupi: dupilumabe; MTX: metotrexato; NB-UVB: ultravioleta B de banda estreita; TCS: corticosteroide tópico; TCI: inibidor de calcineurina tópico; Tralo: traloquinumabe; Upa: upadacitinibe; UVA1: ultravioleta A1
Fonte: adaptado de Wollenberg et al (2022) (132)

Figura 9. Plano de cuidado em etapas para crianças e adolescentes com dermatite atópica proposto pela *EuroGuiDerm*

- Acrescente tratamento antisséptico/antibiótico/antiviral/antifúngico no caso de infecções
- Considere adesão ao tratamento e o diagnóstico, se a terapia tiver efeito insuficiente



Azatioprina, ciclosporina e metotrexato não tem indicação aprovada em bula. Wet wraps consiste de uma técnica de restauração da barreira cutânea na qual são aplicadas duas camadas de bandagens, uma úmida e outra seca sobre o hidratante, após o banho.

↑↑ (verde escuro): recomendação forte a favor do uso da intervenção

↑ (verde claro): recomendação fraca a favor do uso da intervenção

AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; Dupi: dupilumabe; MTX: metotrexato; NB-UVB: ultravioleta B de banda estreita; TCS: corticosteroide tópico; TCI: inibidor de calcineurina tópico; Upa: upadacitinibe; UVA1: ultravioleta A1

Fonte: adaptado de Wollenberg et al (2022) (132)

1.6.6. Diretrizes de cuidados para o manejo da dermatite atópica: American Academy of Dermatology Association (AAD)

A AAD, em sua diretriz de 2014, estabeleceu recomendações para o tratamento da DA, dividindo-o em duas abordagens: farmacológica e não farmacológica. No tratamento não farmacológico, enfatizou o uso de hidratantes e a aplicação de envoltórios úmidos. Para o tratamento farmacológico, recomendou o uso de TCS duas vezes ao dia para adultos e crianças, bem como inibidores de calcineurina tópicos com a mesma posologia. Em casos de predisposição a infecções, foram sugeridos antissépticos e agentes antimicrobianos para prevenir infecções secundárias. O tratamento sistêmico foi indicado quando as terapias anteriores não foram eficazes e quando a doença apresenta um impacto físico, emocional ou social significativamente negativo no paciente. O ajuste para a dose mínima eficaz deve ser realizado assim que a resposta terapêutica for alcançada e mantida. Terapias adicionais devem ser mantidas com a menor dose e duração possíveis dos agentes sistêmicos. As opções incluíam ciclosporina, azatioprina e metotrexato, com durações e esquemas de dosagem específicos. Alternativamente, o interferon gamma foi recomendado para DA refratária em crianças e adultos que não responderam ao tratamento com outras terapias sistêmicas ou que apresentam contraindicações ao seu uso. Conquanto foi aconselhável evitar o uso de esteroides sistêmicos sempre que possível no tratamento da DA, sendo o seu uso reservado exclusivamente para exacerbações agudas e graves

e como terapia de ponte de curto prazo para outras terapias sistêmicas “poupadoras” de esteroides (124).

Em março de 2023, a AAD apresentou um esboço das atualizações para a diretriz de 2014. A AAD fez uma forte recomendação, com base em evidências, quanto ao uso de upadacitinibe, abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e traloquinumabe. Para os adultos com DA, o uso de corticosteróides sistêmicos não é recomendado, sendo o seu uso reservado exclusivamente para exarcebações agudas e graves, e como terapia de ponto de curto prazo para outras terapias sistêmicas “poupadoras” de esteroides. No que diz respeito aos imunossupressores sistêmicos, como ciclosporina, metotrexato, azatioprina e micofenolato, as recomendações foram condicionais com base em uma evidência de baixa ou muito baixa certeza (Tabela 6) (133).

Tabela 6. Recomendação para o manejo da DA em adultos com fototerapia e agentes sistêmicos

Intervenção	Recomendações	Força da recomendação	Certeza da evidência
Dupilumabe	Para adultos com DA moderada a grave, recomendamos dupilumabe.	Forte	Moderada
Traloquinumabe	Para adultos com DA moderada a grave, recomendamos traloquinumabe.	Forte	Moderada
Upadacitinibe	Para adultos com DA moderada a grave, recomendamos upadacitinibe.	Forte	Moderada
Abrocitinibe	Para adultos com DA moderada a grave, recomendamos o abrocitinibe..	Forte	Moderada
Baricitinibe	Para adultos com DA moderada a grave, recomendamos baricitinibe. Observações: O baricitinibe não foi aprovado pelo FDA para uso na DA.	Forte	Moderada

Fonte: adaptado de AAD et al (2023) (133)

1.7. Necessidades não-atendidas

No Brasil, após a incorporação da ciclosporina oral para o tratamento de pacientes com DA moderada a grave, foi desenvolvido o Procoloto Clínico e as Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para DA. Até então esses pacientes não possuíam alternativas terapêuticas sistêmicas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) (106). Contudo, estudos mostraram que apesar do tratamento com TCS, inibidores de calcineurina tópicos e imunomoduladores sistêmicos a maioria dos pacientes (58,7%; 625 de 1.064 pacientes) com DA moderada a grave, ainda reportavam coceira diária, sintomas cutâneos, dor, distúrbios do sono e o controle inadequado da doença (134–137). Apesar da ciclosporina A ter apresentado boa eficácia para a maioria dos pacientes com DA com rápidas reduções na gravidade da doença, pacientes tratados com CyA também apresentaram uma recaída rápida nos casos em que houve a interrupção do tratamento, o que revela a necessidade do seu

uso contínuo (138). O recente PCDT aprovado menciona a preocupação com a suspensão deste tratamento, que pode ocasionar na rápida reativação da atividade da doença, bem como restringe o uso da ciclosporina a 8–12 meses, não sendo recomendado por período superior a dois anos contínuos (110).

A maior preocupação com o uso desses imunossuppressores sistêmicos é o perfil de efeitos colaterais graves. Os efeitos colaterais mais comuns da ciclosporina A incluem nefrotoxicidade e hipertensão, infecção, tremor e dor de cabeça, limitando o seu uso ao curto prazo, para uma doença com perfil crônico (124,139). No entanto, mesmo em ensaios de curto prazo, foram reportados casos de hipertensão e elevações de bilirrubina e creatinina séricas. Além disso, a redução da dosagem ou o prolongamento dos intervalos sem tratamento estão associados a um pior controle da doença (140). Portanto, pacientes com DA moderada a grave que requerem tratamento frequente ou de longo prazo não podem utilizar a ciclosporina A indefinidamente. Desta forma, os pacientes ainda possuem opções de tratamento limitadas, com riscos que podem superar os benefícios de tratamento a longo prazo. A natureza crônica da DA faz com que os pacientes sem tratamento adequado permaneçam com a doença descontrolada, o que gera um alto impacto na qualidade de vida da população e para o sistema de saúde.

Diante do cenário apresentado com a presença de uma necessidade médica legítima ainda não atendida, considera-se a incorporação de upadacitinibe 15 mg, um inibidor seletivo e reversível da via JAK, como uma nova opção de tratamento na falha, intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação da ciclosporina A, que é a única alternativa terapêutica sistêmica disponível atualmente no SUS aos pacientes com dermatite atópica moderada a grave. O upadacitinibe tem mostrado resultados superiores em benefício-risco em pacientes com DA moderada a grave candidatos à terapia sistêmica, além da comodidade de administração oral. Assim, além de endereçar as necessidades não atendidas encontradas atualmente no SUS, como a necessidade de controle de sinais e sintomas que impactam gravemente a qualidade de vida do paciente, o tratamento com upadacitinibe 15 mg entrega resultados significativos para o controle da atividade da doença e o alcance da resposta clínica, trazendo um ganho terapêutico essencial para o tratamento da DA e diminuindo o impacto econômico da doença, gerado pelo alto índice de utilização de recursos em saúde pelos pacientes com doença não controlada.

2. DESCRIÇÃO E CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DA TECNOLOGIA

2.1. Características da tecnologia

2.1.1. Ficha técnica da tecnologia

Quadro 1. Informações gerais sobre o RINVOQ®

Tipo	Medicamento oral
Princípio ativo	Upadacitinibe
Nome comercial	RINVOQ®
Apresentação	Comprimido de 15 mg de liberação prolongada (embalagem contendo 30 comprimidos revestidos)
Empresa detentora do registro no Brasil	ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA
Número de registro na ANVISA	1986000170011
Indicação aprovada pela ANVISA	Indicado para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos) com dermatite atópica moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica
Indicação proposta	Pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos) com dermatite atópica moderada a grave, refratários, intolerantes, em falha ou tempo limitado de tratamento com ciclosporina A.

Fonte: Bula do medicamento (141)

Upadacitinibe também possui aprovação regulatória para uso no tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave. Está incorporado ao SUS desde 2021 (SCTIE/MS Nº 4 14.Fev.2021), e atualmente mais de 6 mil pacientes são beneficiados por esta tecnologia no sistema de saúde público brasileiro.

2.1.2. Posologia e modo de administração

Adultos

A dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) em pacientes adultos, para a indicação de dermatite atópica aprovada pela Anvisa é de 15 mg ou 30 mg (equivalente a 2 comprimidos revestidos de liberação prolongada), uma vez ao dia. Para pacientes ≥ 65 anos, a dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg, uma vez ao dia. A escolha da dose deve ser realizada pelo médico, com base na condição individual do paciente (141).

- A menor dose eficaz para manutenção deve ser considerada.

- Uma dose de 30 mg (equivalente a 2 comprimidos revestidos de liberação prolongada), uma vez ao dia pode ser apropriada para pacientes com alta carga de doença;
- Uma dose de 30 mg (equivalente a 2 comprimidos revestidos de liberação prolongada), uma vez ao dia pode ser apropriada para pacientes com resposta inadequada à dose de 15 mg, uma vez ao dia;

Pediátricos a partir de 12 anos

A dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg uma vez ao dia em pacientes pediátricos com idade igual ou maior a 12 anos e com peso corporal de no mínimo 40 kg.

RINVOQ® (upadacitinibe) não foi estudado em pacientes pediátricos com idade menor a 12 anos e/ou com peso corporal menor que 40 kg (141).

No presente documento pleiteamos a incorporação de upadacitinibe na dosagem de 15 mg/dia corroborado por sua alta taxa de eficácia em todos os desfechos avaliados (baixa diferença numérica não comparativa estatisticamente entre 15 mg/dia e 30 mg/dia nos dados de longo prazo - 140 semanas e 2 anos) (112,133), e com comparação indireta de eficácia avaliada por metanálise demonstrando eficácia superior a outros tratamentos sistêmicos alvo aprovados atualmente pela Anvisa (134,135). A dosagem de 15mg/dia representa a menor dosagem com benefício clínico comprovado em estudos pivotais.

Administração

RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser ingerido por via oral, com ou sem alimento.

RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser ingerido inteiro, com água, aproximadamente no mesmo horário todos os dias.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

2.1.3. Mecanismo de ação

O upadacitinibe é um inibidor seletivo e reversível da JAK1. As JAKs são importantes enzimas intracelulares que transmitem sinais de citocinas ou de fatores de crescimento envolvidos em uma ampla gama de processos celulares, incluindo respostas inflamatórias, hematopoiese e vigilância imunológica. A família JAK de enzimas contém quatro membros, JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2, que sinalizam em pares para fosforilar e ativar transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs). Esta fosforilação, por sua vez, modula a expressão gênica e a função celular. JAK1 é importante na sinalização de citocinas inflamatórias, ao passo que JAK2 é importante para maturação de eritrócitos, e os sinais de JAK3 desempenham um papel na imunovigilância e função de linfócitos. O upadacitinibe inibe de modo mais potente JAK1 em comparação a JAK2 e JAK3. Em ensaios de potência celular

que se correlacionam com respostas farmacodinâmicas *in vivo*, o upadacitinibe demonstrou 50–70 vezes maior seletividade para JAK1 em relação a JAK2 e >100 vezes para JAK1 em relação a JAK3. A patogênese da dermatite atópica é orquestrada por citocinas pró-inflamatórias (incluindo IL-4, IL13, IL-22, TSLP, IL-31 e IFN- γ) que transduzem sinais por meio da via JAK1. A inibição da JAK1, realizada por upadacitinibe, reduz a sinalização de muitos mediadores que desencadeiam e melhoram os sinais e sintomas da dermatite atópica, entre eles, lesões cutâneas eczematosas e prurido (141).

2.1.4. Farmacodinâmica e farmacocinética

Em voluntários saudáveis, a administração de upadacitinibe (formulação de liberação imediata) resultou em uma inibição dependente de dose e de concentração da STAT3 induzida por IL-6 (JAK1/JAK2) e da fosforilação de STAT5 induzida por IL-7 (JAK1/JAK3) no sangue total. A inibição máxima foi observada 1 hora após a administração, que retornou próximo do valor basal até o final do intervalo de administração (141).

As exposições plasmáticas ao upadacitinibe são proporcionais à dose na variação de dose terapêutica. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são atingidas em 4 dias, com acúmulo mínimo após administrações múltiplas uma vez ao dia. As propriedades farmacocinéticas de RINVOQ® (upadacitinibe) são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7. Farmacocinética e interações medicamentosas do upadacitinibe

Parâmetro	Descrição
Absorção	- Não há um efeito clinicamente relevante de refeição hipercalórica (em relação ao jejum): AUC: $\uparrow$ 29%, C_{max} $\uparrow$ 39% - O T_{max} é de 2-4 h.
Distribuição	- Porcentagem ligada às proteínas plasmáticas humanas: 52% - Proporção sangue-plasma: 1,0
Eliminação	- $T_{1/2}$ de eliminação de fase terminal: 9-14h. - Clearance oral aparente: 40,5 (L/h) - Porcentagem da dose excretada não metabolizada na urina ¹ : 24% - Porcentagem da dose excretada não metabolizada nas fezes ¹ : 38% - Porcentagem da dose excretada como metabólitos ¹ : 34%
Metabolismo	- Metabolizado pelas enzimas CYP3A4, CYP2D6 (menor) e sem a presença de metabólitos ativos.
Interação medicamentosa	- O upadacitinibe é metabolizado <i>in vitro</i> pela CYP3A4, com uma contribuição menor pela CYP2D6. O potencial para outras drogas afetarem a farmacocinética do upadacitinibe se administradas concomitantemente é: • Cetoconazol (utilizar com cautela se utilizado cronicamente) • Rifampicina (pode reduzir a eficácia) - O potencial para upadacitinibe afetar a farmacocinética de outras drogas se administradas concomitantemente é: • Midazolam (sem ajuste de dose) • Rosuvastatina (sem ajuste de dose) • Atorvastatina (sem ajuste de dose)

¹Com base na administração de dose única de [¹⁴C] upadacitinibe solução de liberação imediata em um estudo de equilíbrio de massa. Fonte: Bula do medicamento (141)

2.1.5. Contra-indicações

RINVOQ® (upadacitinibe) não deve ser utilizado nos seguintes casos (141):

- pacientes com insuficiência hepática grave;
- hipersensibilidade ao upadacitinibe (substância ativa) ou aos excipientes da fórmula (celulose microcristalina, hipromelose, manitol, ácido tartárico, dióxido de silício, estearato de magnésio e Opadry II [álcool polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro preto e óxido de ferro vermelho]);
- pacientes com tuberculose ativa (TB) ou infecções graves ativas;
- gravidez.

2.2. Preço do upadacitinibe

O preço máximo de venda ao governo (PMVG) com 18% de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) da apresentação de 15 mg de upadacitinibe (RINVOQ®), caixa com 30 comprimidos, é de R\$ 4.085,68. O preço proposto para incorporação é de R\$ 1.200,00, o que representa uma redução de 70,63% em relação ao PMVG 18% (Quadro 2).

Quadro 2. Preço proposto para incorporação

Medicamento	Apresentação	PMVG ICMS 18%	Preço Proposto para incorporação
RINVOQ® (upadacitinibe)	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R\$ 4.085,68	R\$ 1.200,00

* Preço disponível na lista de 14/08/2023 da Câmara de Regulamentação do Mercado de Medicamentos (CMED)

3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SOBRE A TECNOLOGIA

3.1. Identificação e seleção dos estudos relevantes

Por meio de uma revisão sistemática (RS), todas as evidências científicas disponíveis que endereçassem a pergunta de pesquisa, abaixo apresentada, foram pesquisadas. Para a realização da RS, as "Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde" (142) e as recomendações do "Handbook for systematic reviews of Cochrane interventions" foram seguidas (143).

3.2. Pergunta de pesquisa

A elaboração da estratégia de busca e a execução da revisão foram realizadas a partir do estabelecimento da questão de pesquisa, cuja estrutura encontra-se no Quadro 3.

Quadro 3. Pergunta de pesquisa no formato do acrônimo PICOS

P	População	Pacientes adultos e adolescentes ≥ 12 anos com dermatite atópica moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica,
I	Intervenção	Upadacitinibe 15mg uma vez ao dia*
C	Comparador	Cuidados de suporte e/ou placebo
O	Outcomes (Desfechos)	Desfechos primários: - Melhora na pontuação de Índice de Área e Gravidade do Eczema (EASI) - Proporção de pacientes que atingiram uma resposta vIGA-AD (definida como uma pontuação vIGA-AD de 0 [sem lesão] ou 1 [quase sem lesão] com ≥ 2 graus de redução da linha de base). Desfechos secundários: - Melhora na pontuação WP-NRS (≥ 4 pontos). - Proporção de pacientes com melhora na Escala de Impacto da Dermatite Atópica (ADerm-IS). - Proporção de pacientes com melhora Pontuação da Medida de Eczema Orientada pelo Paciente (POEM). - Qualidade de vida (DLQI). Segurança: - Eventos adversos e eventos adversos graves
S	Studies (Estudos)	Revisões sistemáticas da literatura (com ou sem metanálise), ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais.

*Em associação ou não com corticosteroides tópicos.

ADerm-IS: Atopic Dermatitis Impact Scale; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; vIGA-AD: Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale.

A questão de pesquisa definida foi: “O uso de upadacitinibe tem eficácia, efetividade e segurança no tratamento de pacientes adultos e adolescentes com idade ≥ 12 anos, com dermatite atópica moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica?”

No PCDT vigente para o tratamento de pacientes com DA moderada a grave, o Ministério da Saúde apresentou diferentes abordagens terapêuticas. Para a maioria dos pacientes com DA leve, os objetivos terapêuticos são alcançados apenas com as terapias tópicas. Para os casos moderados ou graves, o tratamento permanece desafiador e envolve terapias sistêmicas. Sendo assim, foram mencionados o uso de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos. Contudo, o principal tratamento farmacológico recomendado foi a ciclosporina (106).

O PCDT menciona a preocupação com os eventos adversos relacionados à utilização da ciclosporina, assim como com a suspensão deste tratamento, que pode ocasionar na rápida reativação da atividade da doença. Desta forma, o uso preferencial da ciclosporina está restrito a 8–12 meses, não sendo recomendado por período superior a dois anos contínuos (106). Diante dessa situação, por se tratar de uma condição cutânea inflamatória crônica recidivante (1), principalmente no que se refere aos pacientes com DA moderada a grave, não há opções terapêuticas que atendam aos pacientes refratários ou intolerantes à terapia sistêmica disponível no SUS. Além disso, as agências regulatórias e sociedades médicas nacionais e internacionais não consideram ciclosporina A como padrão ouro de tratamento, o que embasa comparações diretas com os melhores cuidados de apoio (*best supportive care*) nos estudos pivotais para os novos tratamentos sistêmicos investigados para DA moderada a grave. Por esta razão, a ciclosporina não foi considerada como comparador neste relatório, uma vez que se entende que os pacientes com DA moderada a grave necessitam de tratamento contínuo, frequente ou prolongado, sendo a introdução do upadacitinibe uma nova opção de tratamento para a DA na falha ou contraindicação da ciclosporina A, preenchendo assim uma necessidade não atendida no tratamento da doença no SUS.

3.3. Critérios de elegibilidade

A população selecionada incluiu pacientes adultos e adolescentes ≥ 12 anos com DA moderada a grave, que são candidatos à terapia sistêmica, mesmo perfil de pacientes incluídos nos estudos clínicos que endossaram a aprovação do upadacitinibe pelas agências regulatórias nacional e internacionais para o tratamento de DA. Os estudos passíveis de inclusão são do tipo ensaios clínicos, estudos observacionais (coortes prospectivas e retrospectivas) e revisões sistemáticas (com e sem metanálise).

Para que fosse possível um levantamento dos ensaios clínicos randomizados (ECR) que incluísse a população desejada, a busca por evidências foi ampla, não filtrando a população conforme especificada na pergunta PICO, ou seja, foi realizada busca por pacientes adultos e adolescentes com idade ≥ 12 anos, com dermatite atópica moderada a grave. Os RS e ECR selecionados também incluem evidência de população refratária ou intolerante à ciclosporina, que são em menor número.

Estudos *in vitro* ou em modelo animal, opiniões de especialistas, relatos e séries de casos, resumos de congresso e revisões narrativas foram excluídos. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais na estratégia de busca, porém, na seleção dos estudos, foram incluídos apenas estudos reportados em inglês ou português.

3.4. Busca de evidências e extração de dados

A estratégia de busca foi elaborada de acordo com a base a ser pesquisada utilizando o *Medical Subject Headings* (MeSH) e sinônimos correlatos (em inglês, *entry-terms*) para localizar e recuperar as evidências disponíveis. A busca foi realizada no dia 29/09/2023 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), EMBASE (*Excerpta Medica dataBASE*), Cochrane Library e LILACS (*Latin American and Caribbean Health Science Literature*). Adicionalmente, buscas manuais foram feitas em todas as referências dos estudos incluídos, com o intuito de capturar todas as publicações que avaliaram o uso do upadacitinibe. As pesquisas incluíram estudos publicados até 2023.

As estratégias eram compostas por termos como "Dermatitis, Atopic" e "upadacitinib" combinados com operador booleano OR. Não foram aplicadas restrições de idioma ou data de publicação. As estratégias de buscas completas utilizadas para cada base de dados estão apresentadas no Apêndice I. Os estudos recuperados das bases de dados foram agrupados no *software* Mendeley® para agrupar as referências e eliminar as duplicatas. Em seguida, as referências foram adicionadas ao Rayyan® (144) para a seleção dos estudos elegíveis. Tanto na Fase 1 quanto na Fase 2 os estudos foram avaliados, com cegamento, por dois revisores independentes, sendo analisados inicialmente o título e o resumo e, na Fase 2 avaliou-se o texto completo. Ademais, a divergência entre dois avaliadores sobre a inclusão ou não das publicações foram resolvidas em consenso.

A qualidade metodológica do estudo incluído foi avaliada segundo as diretrizes do Ministério da Saúde (142). Os ensaios clínicos randomizados e as revisões sistemáticas foram avaliados utilizando a ferramenta *Risk of Bias* versão 2.0 (RoB 2.0) (145) e A

MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR-2) (146), respectivamente. A classificação da qualidade da evidência dos desfechos primários de eficácia, efetividade e segurança dos estudos incluídos, foram realizadas de acordo com o sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) (147).

3.5. Síntese das evidências

Por meio de buscas em bases de dados eletrônicas, foram encontradas 808 publicações, das quais 76 publicações eram duplicatas. Em seguida, foram aplicados os critérios de elegibilidade nos 732 títulos e resumos. Destas, 38 foram para a fase de leitura completa, e 10 publicações foram incluídas (Figura 10). Foram identificados 4 estudos de fase 3, randomizados, duplo-cegos, multicêntrico e 6 revisões sistemáticas com ou sem metanálise. A lista dos estudos excluídos e o motivo de exclusão se encontra no Apêndice III. As sínteses das publicações incluídas estão apresentadas na

Tabela 8 e os resultados na Tabela 9.

Figura 10. Fluxograma PRISMA

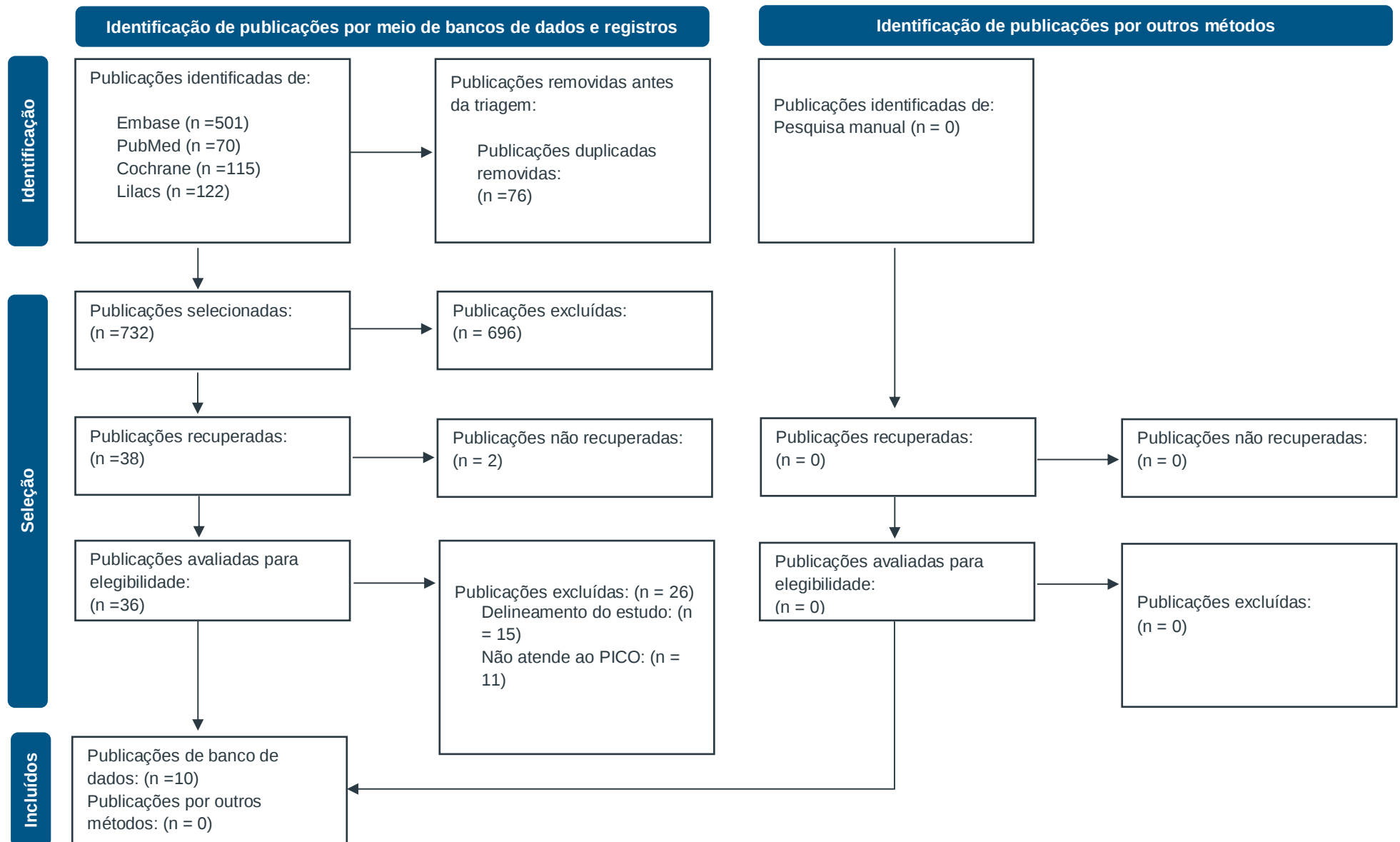


Tabela 8. Resumo das publicações incluídas na revisão sistemática da literatura

Autor, ano	Título	Tipo de estudo	População	Intervenção (n)	Comparadores (n)	Uso de corticosteroides tópicos	Tempo de seguimento
Katoh et al., (2023) (114)	<i>Safety and Efficacy of Upadacitinib for Atopic Dermatitis in Japan: 2-Year Interim Results from the Phase 3 Rising Up Study</i>	ECR de fase 3, multicêntrico	Japoneses adolescentes (≥ 12 anos e < 18 anos, com peso ≥ 40 kg) e adultos (18 – 75 anos) com DA moderada a grave	Upadacitinibe 15 mg/dia (n = 91) Upadacitinibe 30 mg/dia (n = 91)	Placebo (n = 90)	Sim	112 semanas
Simpson et al., (2022) (148)	<i>Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up2 Randomized Clinical Trials</i>	ECR de fase 3, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com idade entre 12 e 75 anos com DA moderada a grave	Upadacitinibe 15 mg/dia (n = 557) Upadacitinibe 30 mg/dia (n = 567)	Placebo (n = 485)	Não (até 16 semanas)	52 semanas (140 semanas em abstract)
Silverberg et al, (2023) (149)							
Guttman-Yassky et al., (2021) (112)	<i>Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials</i>	ECR de fase 3, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com DA moderada a grave adolescentes (12-17 anos, ≥ 40kg) ou adultos (18-75 anos)	<i>Measure up 1:</i> Upadacitinibe 15 mg/dia (n = 281) Upadacitinibe 30 mg/dia (n = 285) <i>Measure up 2:</i> Upadacitinibe 15 mg/dia (n = 276) Upadacitinibe 30 mg/dia (n = 282)	<i>Measure up 1:</i> Placebo (n = 281) <i>Measure up 2:</i> Placebo (n = 278)	Não	16 semanas
Reich et al., (2021) (150)	<i>Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial</i>	ECR de fase 3, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com DA moderada a grave adolescentes (12-17 anos, ≥ 40kg) ou adultos (18-75 anos)	Upadacitinibe 15 mg/dia + TCS (n = 300) Upadacitinibe 30 mg/dia + TCS (n = 297)	Placebo (n = 304)	Sim	16 semanas
Alves et al., (2022) (151)	<i>The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis</i>	Revisão sistemática com metanálise em rede	Pacientes diagnosticados com DA de acordo com os critérios da <i>American Academic of Dermatology</i> , <i>Hanifin e Rjaka</i> ou da <i>Japanese Dermatological Association</i>	Upadacitinibe 7,5 mg/dia Upadacitinibe 15 mg/dia Upadacitinibe 30 mg/dia	Placebo (n = 17) Dupilumabe (n = 2)	Todos os estudos, exceto um, incluíram pacientes utilizando terapia tópica	Não foi aplicada restrição ao comprimento de acompanhamento dos estudos
Drucker et al., (2022) (105)	<i>Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis</i>	Revisão sistemática com metanálise em rede	Pacientes adultos e pediátricos com DA moderada a grave tratadas por ≥ 8 meses e pelo menos 2 doses de terapiadas imunomoduladoras sistêmicas	Upadacitinibe 7,5 mg/dia Upadacitinibe 15 mg/dia Upadacitinibe 30 mg/dia	Placebo	Sim	8 e 16 semanas
Sedeh et al., (2022) (152)	<i>Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies and Janus Kinase Inhibitors in Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis</i>	Revisão sistemática com metanálise	Pacientes com DA moderada a grave tratados com anticorpos monoclonais (dupilumabe e inibidores de JAK)	Upadacitinibe 7,5 mg/dia Upadacitinibe 15 mg/dia Upadacitinibe 30 mg/dia	Placebo (n = 18) Dupilumabe (n = 1)	Sim	12 e 16 semanas
Silverberg et al., (2022) (153)	<i>Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis</i>	Revisão sistemática com metanálise em rede	Pacientes adolescentes e adultos (≥ 12 anos) com DA moderada a grave, com resposta inadequada ao tratamento com TCS ou TCI	Upadacitinibe 15 mg/dia Upadacitinibe 30 mg/dia	Placebo	Não	16 semanas
Silverberg et al., (2023)	<i>Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis without Topical</i>	Revisão sistemática com metanálise em rede	Pacientes adolescentes e adultos (≥ 12 anos) com DA moderada a grave, com	Upadacitinibe 15 mg/dia Upadacitinibe 30 mg/dia	Placebo	Não	16 semanas

Corticosteroids: An Updated Network Meta-analysis			resposta inadequada ao tratamento com TCS ou TCI				
Le et al., (2021) (154)	<i>Systematic Review on the Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis</i>	Revisão sistemática	Pacientes pediátricos e adultos com DA moderada a grave	Upadacitinibe 7,5 mg/dia Upadacitinibe 15 mg/dia Upadacitinibe 30 mg/dia	Qualquer manejo para DA	Sim	16 semanas

DA: Dermatite atópica; ECR: Ensaio clínico randomizado; JAK: Janus Quinases; TCS: Corticosteroides tópicos

Tabela 9. Resumo dos resultados das publicações incluídas na revisão sistemática

ESTUDOS	DESFECHOS									
	CRÍTICOS				IMPORTANTES					
	EASI (EASI-50, EASI-75, EASI-90, EASI-100)	vIGA-AD	Qualidade de vida (DLQI)	Eventos adversos	WP-NRS	ADerm-IS	POEM	Mudanças nos sinais clínicos reportados pelos pacientes	Gravidade da coceira	PP-NRS
Katoh et al., (2023) (114)	EASI-75: Upadacitinibe 15 mg (69,5%) Upadacitinibe 30 mg (74,4%) EASI-90: Upadacitinibe 15 mg (37,8%) Upadacitinibe 30 mg (56,4%)	Upadacitinibe 15 mg (32,9%) Upadacitinibe 30 mg (46,2%)	-	Qualquer EA (%): Upadacitinibe 15 mg (56%) Upadacitinibe 30 mg (64%) PBO (42%) EA grave (%): Upadacitinibe 15 mg (2%) Upadacitinibe 30 mg (4%) PBO (0%)	Upadacitinibe 15 mg (44,4%) Upadacitinibe 30 mg (56,4%)	-	-	-	-	-
Simpson et al., (2022) (148)	EASI-75: Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg: 82,0% (IC 95% 77,0% – 86,9%) Upadacitinibe 30 mg: 84,9% (IC 95%, 80,3% – 89,5%) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg: 79,1% (IC 95%, 73,9% – 84,4%) Upadacitinibe 30 mg: 84,3% (IC 95%, 79,6% – 89,0%) EASI-90: Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg: 62,7% (IC 95%, 56,5% – 68,9%) Upadacitinibe 30 mg: 73,3% (IC 95%, 67,6% – 79,0%) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg: 61,3% (IC 95%, 55,0% – 67,6%) Upadacitinibe 30 mg: 70,3% (IC 95%, 64,4% – 76,2%) EASI-100: Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg: 27,9% (IC 95%, 22,1% – 33,7%) Upadacitinibe 30 mg: 35,8% (IC 95%, 29,6% – 41,9%) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg: 27,8% (IC 95%, 22,0% – 33,6%) Upadacitinibe 30 mg: 35,8% (IC 95%, 29,6% – 42,0%)	vIGA-AD 0/1: Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg (59,2% [IC 95%, 52,9% – 65,5%]) Upadacitinibe 30 mg (62,5% [IC 95%, 56,3% – 68,7%]) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg (52,6% [IC 95%, 46,2% – 59,1%]) Upadacitinibe 30 mg (65,1% [IC 95%, 58,9% – 71,2%]) vIGA-AD 0 Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg (27,9% [IC 95%, 22,1% – 33,7%]) Upadacitinibe 30 mg (37,1% [IC 95%, 30,9% – 43,3%]) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg (28,3% [IC 95%, 22,4% – 34,1%]) Upadacitinibe 30 mg (37,1% [IC 95%, 30,9% – 43,4%])	Measure up 1 e Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg (n = 91,7%) Upadacitinibe 30 mg (n = 88,8%)	Eventos (eventos/100 PY) Qualquer EA: Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg: 1288 (262,4) Upadacitinibe 30 mg: 1658 (330,9) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg: 1114 (240,9) Upadacitinibe 30 mg: 1293 (270,9) EA grave: Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg: 32 (6,5) Upadacitinibe 30 mg: 50 (10,0) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg: 33 (7,1) Upadacitinibe 30 mg: 33 (6,9)	WP-NRS: Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg (67,3% [IC 95%, 61,1% – 73,4%]) Upadacitinibe 30 mg (67,7% [IC 95%, 61,6% – 73,7%]) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg (62,4% [IC 95%, 56,1% – 68,7%]) Upadacitinibe 30 mg (72,9% [IC 95%, 67,1% – 78,7%]) WP-NRS 0/1: Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg (44,8% [IC 95%, 38,4% – 51,2%]) Upadacitinibe 30 mg (50,2% [IC 95%, 43,7% – 56,7%]) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg (41,9% [IC 95%, 35,5% – 48,3%]) Upadacitinibe 30 mg (52,2% [IC 95%, 45,7% – 58,7%])	ADerm- IS Sono: Measure up 1 e Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg (n = 74,9%) Upadacitinibe 30 mg (n = 82,7%) ADerm- IS Estado emocional: Upadacitinibe 15 mg (n = 78,0%) Upadacitinibe 30 mg (n = 83,9%) ADerm- IS Atividades diárias: Upadacitinibe 15 mg (n = 78,3%) Upadacitinibe 30 mg (n = 86,8%)	-	-	-	-

Guttman-Yassky et al., (2021) (112)	EASI-75: Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg (n = 70%) Upadacitinibe 30 mg (n = 80%) PBO (n = 16%) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg (n = 60%) Upadacitinibe 30 mg (n = 73%) PBO (n = 13%) EASI-90: Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg (n = 53,1%) Upadacitinibe 30 mg (n = 65,8%) PBO (n = 8,1%) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg (n = 42,4%) Upadacitinibe 30 mg (n = 58,5%) PBO (n = 5,4%) EASI-100: Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg (n = 16,7%) Upadacitinibe 30 mg (n = 27,05%) PBO (n = 1,8%) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg (n = 14,15%) Upadacitinibe 30 mg (n = 18,8%) PBO (n = 0,7%)	Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg (n = 48%) Upadacitinibe 30 mg (n = 62%) PBO (n = 8%) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg (n = 39%) Upadacitinibe 30 mg (n = 52%) PBO (n = 5%)	Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg (n = 75%) Measure up 2: Upadacitinibe 30 mg (n = 82%) PBO (n = 29%)	Qualquer EA: Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg (n = 63%) Upadacitinibe 30 mg (n = 73%) PBO (n = 59%) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg (n = 60%) Upadacitinibe 30 mg (n = 61%) PBO (n = 53%) EA grave: Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg (n = 2%) Upadacitinibe 30 mg (n = 3%) PBO (n = 3 %) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg (n = 2%) Upadacitinibe 30 mg (n = 3%) PBO (n = 3%)	Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg (n = 52,2%) Upadacitinibe 30 mg (n = 60,0%) PBO (n = 11,8%) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg (n = 41,9%) Upadacitinibe 30 mg (n = 59,6%) PBO (n = 9,1%)	ADerm- IS Sono: Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg (n = 55%) Upadacitinibe 30 mg (n = 66%) PBO (n = 13%) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg (n = 50%) Upadacitinibe 30 mg (n = 62%) PBO (n = 12%) ADerm- IS Estado emocional: Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg (n = 63%) Upadacitinibe 30 mg (n = 73%) PBO (n = 20%) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg (n = 57%) Upadacitinibe 30 mg (n = 72%) PBO (n = 17%) ADerm- IS Atividades diárias: Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg (n = 65%) Upadacitinibe 30 mg (n = 73%) PBO (n = 20%) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg (n = 57%) Upadacitinibe 30 mg (n = 70%) PBO (n = 19%)	Measure up 1: Upadacitinibe 15 mg (n = 75%) Upadacitinibe 30 mg (n = 81%) PBO (n = 23%) Measure up 2: Upadacitinibe 15 mg (n = 80%) Upadacitinibe 30 mg (n = 84%) PBO (n = 29%)	-	-	-
Reich et al., (2021) (150)	EASI-75: Upadacitinibe 15 mg + TCS (n = 65%) Upadacitinibe 30 mg + TCS (n = 77%) PBO (n = 26%) EASI-90: Upadacitinibe 15 mg + TCS (n = 43%) Upadacitinibe 30 mg + TCS (n = 63%) PBO + TCS (n = 13%) EASI-100: Upadacitinibe 30 mg + TCS (n = 23%) PBO + TCS (n = 1%)	Upadacitinibe 15 mg + TCS (n = 40%) Upadacitinibe 30 mg + TCS (n = 59%) PBO + TCS (n = 11%)	-	Qualquer EA: Upadacitinibe 15 mg + TCS (n = 67%) Upadacitinibe 30 mg + TCS (n = 72%) PBO + TCS (n = 63%) EAs grave: Upadacitinibe 15 mg + TCS (n = 2%) Upadacitinibe 30 mg + TCS (n = 1%) PBO + TCS (n = 3%)	Upadacitinibe 15 mg + TCS (n = 51,7%) Upadacitinibe 30 mg + TCS (n = 63,9%) PBO + TCS (n = 15,0%)	-	-	-	-	-
Alves et al., (2022) (151)	-	-	-	Upadacitinibe (OR 1,46, ICr 95% 1,19 – 1,81)	-	-	-	-	-	-

Drucker et al., (2022) (105)	EASI vs PBO: Upadacitinibe 15 mg (DM -11, ICr 95% -12,5 – -9,5) Upadacitinibe 30 mg (DM -13,5, ICr 95% -15,1 – -12)	-	-	EAs vs PBO: Upadacitinibe 15 mg (OR 0,6, ICr 95% 0,3 – 1,4) Updacinibe 30 mg (OR 0,7, ICr 95% 0,4 – 1,3) EAs graves vs PBO: Upadacitinibe 15 mg (OR 0,7, ICr 95% 0,4 – 1,3) Updacinibe 30 mg (OR 0,7, ICr 95% 0,3 – 1,2) Upadacitinibe 15 mg vs todos comparadores: OR <1	-	-	POEM vs PBO: Upadacitini be 15 mg (DM -7, ICr 95% -11,1 – -2,9) Upadacitini be 30 mg (DM -10,6, ICr 95% -14,8 – -6,6)	Sinais clínicos vs PBO: Upadacitinib e 15 mg (DMP -1,1, ICr 95% -1,3 – -1,0) Upadacitinib e 30 mg (DM -1,4, ICr 95% -1,5 – -1,3)	Coceira vs PBO: Upadaciti nibe 15 mg (DM -0,7, ICr 95% -0,9 – -0,6) Upadaciti nibe 30 mg (DM -1,0, ICr 95% -1,2 – -0,9)	PP-NRS vs PBO: Upadacitini be 15 mg (DM -2,4, ICr 95% -2,8 – -2) Upadacitini be 30 mg (DM -3,4, ICr 95% -3,8 – -3)
Sedeh et al., (2022) (152)	EASI-50: Upadacitinibe 30 mg (DR 59%, IC 95% 42 – 76) EASI-75: Upadacitinibe 30 mg (DR 59%, IC 95% 43 – 76) EASI-90: Upadacitinibe 30 mg (DR 45%, IC 95% 29 – 61) EASI vs PBO: EASI-75: Endpoint primário: Upadacitinibe 15 mg (OR 10,88, IC 95% 8,16 – 14,68) Upadacitinibe 30 mg (OR 19,07, IC 95% 14,14 – 26,02) Após 16 semanas: Upadacitinibe 15 mg (OR 15,13, IC 95% 9,56 – 25,31) Upadacitinibe 30 mg (OR 23,14, IC 95% 14,66 – 38,57) EASI-90: Upadacitinibe 15 mg (OR 12,80, IC 95% 8,94 – 18,79) Upadacitinibe 30 mg (OR 23,10, IC 95% 16,13 – 33,86)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Silverberg et al., (2023) (155)	IGA 0/1: Upadacitinibe vs PBO: Upadacitinibe 15 mg (OR 11,09, IC 95% 7,72 – 16,36) Upadacitinibe 30 mg (OR 19,42, IC 95%, 13,53 – 28,55)	-	-	ΔNRS ≥ 4: Upadacitinibe vs PBO: Upadacitinibe 15 mg (OR 7,55, IC 95% 5,52 – 10,50) Upadacitinibe 30 mg (OR 12,86, IC 95% 9,39 – 17,85)	-	-	-	-	-	-
Le et al., (2021) (154)	EASI-75: Upadacitinibe 15 mg (n = 64,6%) Upadacitinibe 30 mg (n = 77,1%) PBO (n = 26,4%)	Upadacitinibe 15 mg (n = 48%) Upadacitinibe 30 mg (n = 62%) PBO (n = 11%)	-	-	-	-	-	-	-	Upadacitini be 15 mg (n = 52%) Upadacitini be 30 mg (n = 60%) PBO (n = 12%)

ADerm-IS: *Atopic Dermatitis Impact Scale*; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; DM: Diferença de media; DMP: diferença de media padronizada; DR: Diferença de risco; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IC 95%: Intervalo de confiança 95%; ICr 95%: Intervalo de credibilidade 95%; OR: *Odds ratio*; PBO: Placebo; POEM: *Patient-Oriented Eczema Measure*; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scales*; vIGA-AD: *Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis*; WP-NRS: *Worst Pruritus Numerical Rating Scale*

3.6. Descrição dos estudos incluídos

Ensaio clínico randomizado

MEASURE UP 1 E 2: EFICÁCIA E SEGURANÇA DE UPADACITINIBE VERSUS PLACEBO

Guttman-Yassky et al., (2021) (112) apresentaram os resultados para dois estudos clínicos de fase 3, randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, chamados de *Measure Up 1* e *Measure Up 2*. Os resultados apresentados foram relativos ao período de seguimento de 16 semanas. Os objetivos desses estudos consistiram em avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo do tratamento com upadacitinibe em pacientes com DA moderada a grave. Os participantes elegíveis eram adolescentes (12 – 17 anos, peso ≥ 40 kg) e adultos (18 – 75 anos) com DA moderada a grave (definida como $\geq 10\%$ área de superfície corporal afetada pela DA, EASI ≥ 16 , vIGA-AD ≥ 3 e WP-NRS ≥ 4). As análises de eficácia incluíram a proporção de pacientes que alcançaram melhora $\geq 75\%$ (EASI-75), $\geq 90\%$ (EASI-90) e de 100% (EASI-100), melhora (redução) de ≥ 2 pontos no vIGA-AD, WP-NRS com melhora ≥ 4 pontos, melhora na ADerm-IS e a proporção de pacientes com melhora na pontuação de ≥ 4 pontos no POEM e uma melhora (redução) ≥ 4 no DLQI. As análises de segurança incluíram os EAs, EAs graves e os EAs que levaram à descontinuação do tratamento com upadacitinibe.

Em ambos os estudos, os pacientes foram randomizados 1:1:1 para receber upadacitinibe de 15 mg/dia, 30 mg/dia ou placebo. A randomização foi feita por estratificação de acordo com a pontuação do vIGA-AD na linha de base (moderado [3] vs grave [4]), região geográfica e faixa etária (adolescentes vs adultos). Na 16ª semana, os pacientes que estavam no grupo placebo foram randomizados novamente 1:1 para receber upadacitinibe de 15 mg/dia ou 30 mg/dia durante o período cego de extensão. Os pacientes foram obrigados a descontinuar os tratamentos de dermatite atópica sistêmica pelo menos 4 semanas antes da linha de base e descontinuar corticosteroides tópicos ou inibidores de calcineurina tópicos 7 dias antes da linha de base (76).

Um total de 1.093 pacientes no *Measure Up 1* foram triados e 847 foram designados randomicamente para receber upadacitinibe 15 mg/dia (n = 281), upadacitinibe 30 mg/dia (n = 285) ou placebo (n = 281) e 836 pacientes no *Measure Up 2* foram designados randomicamente para receber upadacitinibe 15 mg/dia (n = 276), upadacitinibe 30 mg/dia (n = 282) ou placebo (n = 278). O número de pacientes que descontinuaram o tratamento durante o período de tratamento duplo-cego foi baixo (61 [7%] de 847 pacientes no *Measure*

Up 1 e 67 [8%] de 836 pacientes no *Measure Up 2*). As características demográficas e da linha de base da doença foram bem equilibradas entre os grupos (Tabela 10). No *Measure Up 1*, 456 (54%) de 847 pacientes eram homens e com idade média de 34,0 anos (DP 15,7). No *Measure Up 2*, 471 (56%) de 836 pacientes eram homens e com idade média de 33,6 anos (DP 15,5). A maioria dos pacientes eram brancos (555 [66%] de 847 pacientes no *Measure Up 1* e 577 [69%] de 836 pacientes no *Measure Up 2*) ou asiáticos (203 [24%] pacientes no *Measure Up 1* e 183 [22%] pacientes em *Measure Up 2*) (112).

Tabela 10. Características demográficas e basais da população por intenção de tratar (n=1683)

	<i>Measure Up 1</i>			<i>Measure Up 2</i>		
	Upadacitinibe 15 mg (n = 281)	Upadacitinibe 30 mg (n = 285)	Placebo (n = 281)	Upadacitinibe 15 mg (n = 276)	Upadacitinibe 30 mg (n = 282)	Placebo (n = 278)
Sexo						
Feminino	124 (44%)	130 (46%)	137 (49%)	121 (44%)	120 (43%)	124 (45%)
Masculino	157 (56%)	155 (54%)	144 (51%)	155 (56%)	162 (57%)	154 (55%)
Idade, média (intervalo), anos	34,1 (12–74)	33,6 (12–75)	34,4 (12– 75)	33,3 (12–74)	34,1 (12–75)	33,4 (13– 71)
Faixa etária						
< 18 anos	42 (15%)	42 (15%)	40 (14%)	33 (12%)	35 (12%)	36 (13%)
≥ 18 anos	239 (85%)	243 (85%)	241 (86%)	243 (88%)	247 (88%)	242 (87%)
Raça						
Branca	182 (65%)	191 (67%)	182 (65%)	184 (67%)	198 (70%)	195 (70%)
Negro ou afro- americano	26 (9%)	8 (3%)	21 (7%)	17 (6%)	18 (6%)	16 (6%)
Asiática	63 (22%)	71 (25%)	69 (25%)	65 (24%)	62 (22%)	56 (20%)
Índio americano/nativo do Alasca	0	0	3 (1%)	5 (2%)	2 (1%)	5 (2%)
Nativo havaiano ou outro ilhéu do Pacífico	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)	0	1 (<1%)
Múltipla	9 (3%)	14 (5%)	5 (2%)	3 (1%)	2 (1%)	5 (2%)
Etnia						
Hispânico ou latino	35 (12%)	41 (14%)	33 (12%)	24 (9%)	23 (8%)	31 (11%)
Não hispânico ou latino	246 (88%)	244 (86%)	248 (88%)	252 (91%)	259 (92%)	247 (89%)
Região geográfica						
EUA/ Porto Rico/Canadá	128 (46%)	129 (45%)	128 (46%)	106 (38%)	112 (40%)	108 (39%)
Japão	15 (5%)	16 (6%)	14 (5%)	0	0	0
China	14 (5%)	17 (6%)	14 (5%)	0	0	0
Outros	124 (44%)	123 (43%)	125 (44%)	170 (62%)	170 (60%)	170 (61%)
IMC, kg/m ³	25,8 (6,1)	25,6 (5,9)	26,7 (6,3)	25,8 (5,6)	25,9 (5,8)	26,3 (5,7)

Duração da doença desde o diagnóstico, anos	20,5 (15,9)	20,4 (14,3)	21,3 (15,3)	18,8 (13,3)	20,8 (14,3)	21,1 (13,6)
ASC afetada, %	48,5 (22,2)	47,0 (22,0)	45,7 (21,6)	45,1 (22,4)	47,0 (23,2)	47,6 (22,7)
vIGA-AD						
Moderada (pontuação de 3)	154 (54,8)	154 (54,0)	156 (55,5)	126 (45,7)	126 (44,7)	125 (45,0)
Grave (pontuação de 4)	127 (45,2)	131 (46,0)	125 (44,5)	150 (54,3)	156 (55,3)	153 (55,0)
EASI	30,6 (12,8)	29,0 (11,1)	28,8 (12,6)	28,6 (11,7)	29,7 (12,2)	29,1 (12,1)
WP-NRS semanal	7,2 (1,6)	7,3 (1,5)	7,3 (1,7)	7,2 (1,6)	7,3 (1,6)	7,3 (1,6)
WP-NRS diário	7,4 (1,8)	7,5 (1,7)	7,5 (1,8)	7,2 (1,8)	7,4 (1,7)	7,5 (1,9)
ADerm-IS						
Sono	18,0 (7,5)	18,1 (7,6)	18,7 (7,5)	18,3 (7,3)	18,8 (7,7)	19,5 (7,5)
Estado emocional	20,2 (8,0)	20,1 (8,4)	20,0 (8,3)	20,6 (7,8)	20,1 (8,2)	20,6 (8,0)
Atividades diárias	22,7 (11,0)	22,5 (11,1)	22,6 (10,6)	23,5 (9,9)	23,0 (10,0)	24,2 (10,6)
Pontuação total do DLQI	16,2 (7,0)	16,4 (7,0)	17,0 (6,8)	16,9 (7,0)	16,7 (6,9)	17,1 (7,2)
Pontuação total do POEM	21,2 (4,8)	21,4 (5,1)	21,5 (5,4)	21,2 (5,1)	21,8 (4,8)	21,9 (5,2)
Tratamento sistêmico prévio	120 (43%)	129 (45%)	144 (51%)	155 (56%)	145 (51%)	156 (56%)

Os dados são n (%), média (intervalo) ou média (DP). Os valores são baseados em valores não ausentes de pacientes designados aleatoriamente.

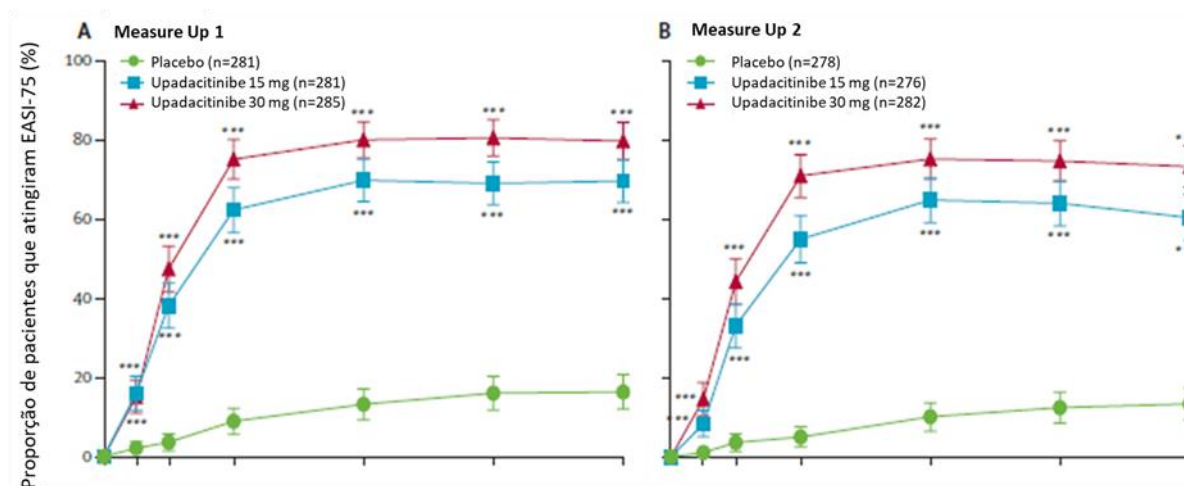
vIGA-AD= *validated Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis*. EASI= *Eczema Area and Severity Index*. WP-NRS= *Worst Pruritus Numerical Rating Scale*. ADerm-IS= *Atopic Dermatitis Impact Scale*. ADerm-SS= *Atopic Dermatitis Symptom Scale*. DLQI= *Dermatology Life Quality Index*. POEM= *Patient Oriented Eczema Measure*.

Fonte: adaptado de Guttman-Yassky et al., 2021 (112)

Ambos os estudos atingiram o desfecho primário na 16ª semana. No *Measure Up 1*, a proporção de pacientes que alcançou uma resposta EASI-75 na 16ª semana foi significativamente maior no grupo upadacitinibe 15 mg/dia (196 [70%] de 281 pacientes) e no grupo upadacitinibe 30 mg/dia (227 [80%] de 285 pacientes) do que no grupo placebo (46 [16%] de 281 pacientes); a diferença ajustada na taxa de resposta EASI-75 entre o grupo placebo e o grupo upadacitinibe 15 mg/dia foi de 53,3% (IC 95% 46,4 – 60,2; $p < 0,0001$) e de 63,4% (IC 95% 57,1 – 69,8; $p < 0,0001$) para o grupo upadacitinibe 30 mg/dia. No *Measure Up 2*, a proporção de pacientes que alcançou uma resposta EASI-75 na 16ª semana foi significativamente maior no grupo upadacitinibe 15 mg/dia (166 [60%] de 276 pacientes) e no grupo upadacitinibe 30 mg/dia (206 [73%] de 282 pacientes) do que no grupo placebo (37 [13%] de 278 pacientes); a diferença ajustada na taxa de resposta EASI-75 entre o grupo placebo e o grupo upadacitinibe 15 mg/dia foi de 46,9% (IC 95% 39,9 – 53,9; $p < 0,0001$) e foi de 59,6% (IC 95% 53,1 – 66,2; $p < 0,0001$) para o grupo de upadacitinibe 30 mg/dia (Figura 11). Ademais, em ambos os estudos, uma maior proporção de pacientes nos grupos de

upadacitinibe 15 mg/dia e 30 mg/dia alcançou respostas EASI-90 e EASI-100 na 16ª semana em comparação ao grupo placebo (Tabela 11).

Figura 11. Proporção de pacientes que atingiram uma resposta EASI-75 no *Measure up 1* e *Measure up 2*



EASI-75=pelo menos uma melhoria de 75% na pontuação do índice de área e gravidade do eczema desde a linha de base.
 *=p≤0.05 com base no valor p nominal. **=p≤0.01 com base no valor p nominal. ***=p≤0.001 com base no valor p nominal.
 Fonte: adaptado de Guttman-Yassky et al., 2021 (112)

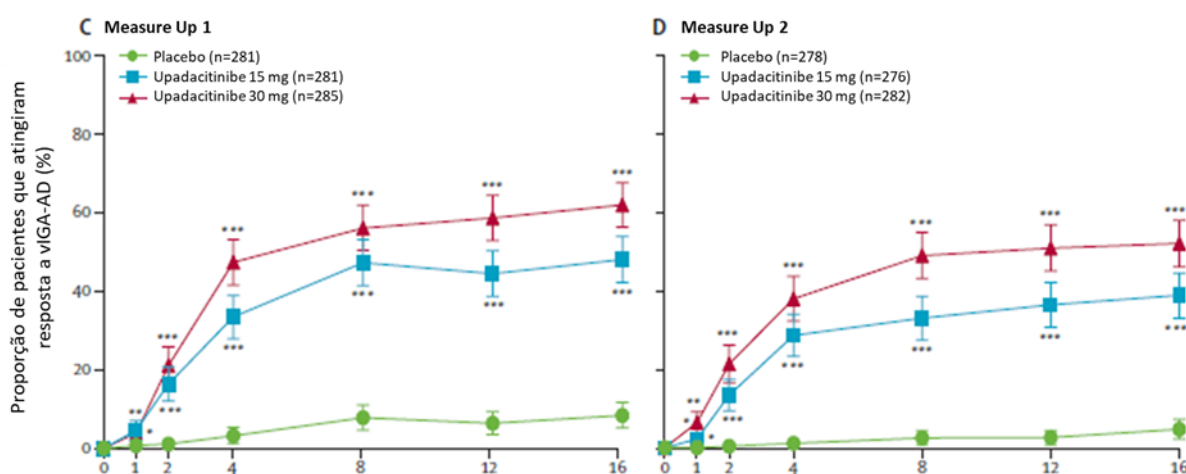
Tabela 11. Proporção de pacientes que atingiram uma resposta EASI-90 e EASI-100 no *Measure up 1* e *Measure up 2*

	Measure Up 1			Measure Up 2		
	Upadacitinibe 15 mg (n = 281)	Upadacitinibe 30 mg (n = 285)	Placebo (n = 281)	Upadacitinibe 15 mg (n = 276)	Upadacitinibe 30 mg (n = 282)	Placebo (n = 278)
EASI-90, 16 semana						
Respondedores, n (%; IC 95%)	149 (53,1 %; 47,2 a 58,9)	187 (65,8%; 60,2 a 71,3)	23 (8,1%; 4,9 a 11,3)	117 (42,4%; 36,6 a 48,2)	165 (58,5%; 52,7 a 64,2)	15 (5,4%; 2,7 a 8,1)
Diferença percentual ajustada em comparação com placebo (IC 95%)	45,1 (38,6 a 51,7); p<0,0001	57,8 (51,5 a 64,1); p<0,0001	-	36,9 (30,6 a 43,3); p<0,0001	53,1 (46,7 a 59,4); p<0,0001	-
EASI-100, 16ª semana						
Respondedores, n (%; IC 95%)	47 (16,7%; 12,4 a 21,1)	77 (27,0%; 21,9 a 32,2)	5 (1,8%; 0,2 a 3,3)	39 (14,1%; 10,0 a 18,2)	53 (18,8%; 14,2 a 23,4)	2 (0,7%; 0,0 a 1,7)
Diferença percentual ajustada em comparação com placebo (IC 95%)	15,0 (10,4 a 19,6); p<0,0001	25,3 (20,0 a 30,6); p<0,0001	-	13,4 (9,2 a 17,6); p<0,0001	18,1 (13,5 a 22,7); p<0,0001	-

EASI-90 = pelo menos uma melhoria de 90% na pontuação EASI desde o início. EASI-100 = melhora de 100% na pontuação EASI de linha de base.
 Fonte: adaptado de Guttman-Yassky et al., 2021 (112)

No *Measure up 1* a proporção de pacientes que alcançou uma resposta de vIGA-AD na 16ª semana foi significativamente maior no grupo upadacitinibe 15 mg/dia (135 [48%] de 281 pacientes) e no grupo upadacitinibe 30 mg/dia (177 [62%] de 285 pacientes) do que no grupo placebo (24 [8%] de 281 pacientes); a diferença ajustada na taxa de resposta de vIGA-AD entre o grupo placebo e o grupo upadacitinibe 15 mg/dia foi de 39,8% (IC 95% 33,2 – 46,4; $p<0,0001$) e de 53,6% (47,2 – 60,0; $p<0,0001$) para o grupo upadacitinibe 30 mg/dia. No *Measure up 2*, a proporção de pacientes que alcançou uma resposta de vIGA-AD na 16ª semana foi significativamente maior no grupo upadacitinibe 15 mg/dia (107 [39%] de 276 pacientes) e no grupo upadacitinibe 30 mg/dia (147 [52%] de 282 pacientes) do que no grupo placebo (13 [5%] de 278 pacientes); a diferença ajustada na taxa de resposta de vIGA-AD entre o grupo placebo e o grupo upadacitinibe 15 mg/dia foi de 34,0% (IC 95% 27,8 – 40,2; $p<0,0001$) e foi de 47,4% (IC 95% 41,0 – 53,7; $p<0,0001$) para o grupo upadacitinibe 30 mg/dia (Figura 12).

Figura 12. Proporção de pacientes que atingiram uma resposta vIGA-AD no *Measure up 1* e *Measure up 2*



vIGA-AD a resposta foi definida como uma pontuação vIGA-AD de 0 ou 1 com ≥ 2 pontos de redução. Respostas calculadas usando imputação de não respondente incorporando imputação múltipla para valores ausentes devido ao COVID-19. As barras de erro mostram ICs de 95%. Para a resposta do vIGA-AD, a 16ª semana foi controlada por multiplicidade e estatisticamente significativa sob o controle geral do erro tipo 1.

vIGA-AD = Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis

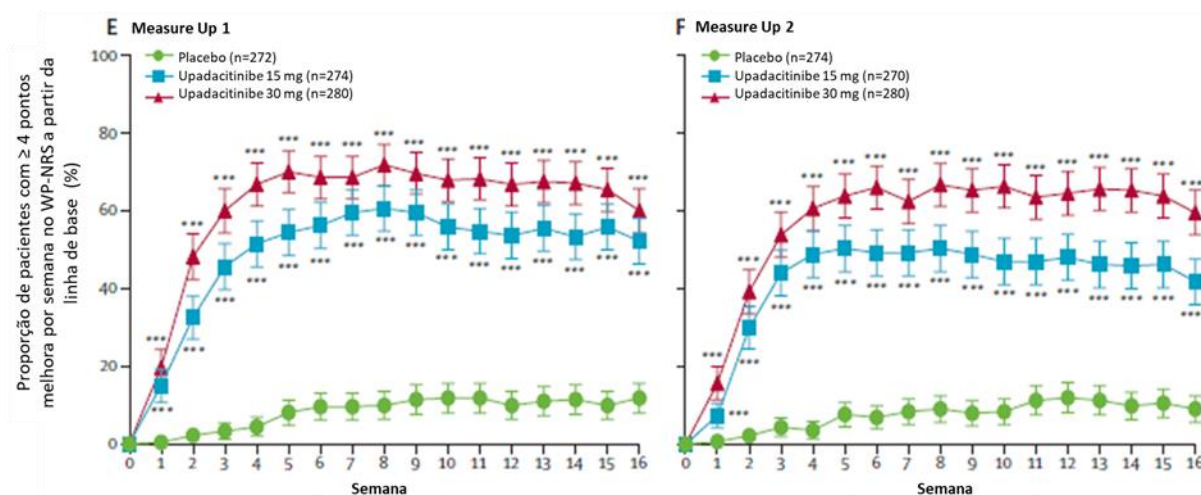
*= $p\leq 0,05$ com base no valor p nominal. **= $p\leq 0,01$ com base no valor p nominal. ***= $p\leq 0,001$ com base no valor p nominal.

Fonte: adaptado de Guttman-Yassky et al., 2021 (112)

Adicionalmente, em ambos os estudos a proporção de pacientes que alcançou uma melhora clinicamente significativa na coceira (≥ 4 pontos de melhora no WP-NRS desde a linha de base) foi maior nos grupos tratados do que no grupo placebo. No *Measure Up 1* e no *Measure Up 2*, a proporção de pacientes que apresentou uma resposta WP-NRS foi maior nos grupos upadacitinibe 15 mg/dia e upadacitinibe 30 mg/dia do que no grupo placebo nas

semanas 1, 4 e 16 (todos $p < 0,0001$, exceto o grupo upadacitinibe 15 mg/dia na semana 1 no *Measure Up 2*, $p = 0,0001$) (Figura 13).

Figura 13. Proporção de pacientes que atingiram ≥ 4 pontos de melhora no WP-NRS desde a linha de base no *Measure up 1* e *Measure up 2*



Melhoria nas pontuações WP-NRS desde a linha de base no ensaio *Measure Up 1* (E).

Respostas calculadas usando imputação de não respondente incorporando imputação múltipla para valores ausentes devido ao COVID-19. As barras de erro mostram ICs de 95%. Para melhora WP-NRS de ≥ 4 pontos, as semanas 1, 2 e 16 foram controladas por multiplicidade e estatisticamente significativas sob controle geral de erro tipo 1.

WP-NRS= *Worst Pruritus Numerical Rating Scale*

*= $p \leq 0,05$ com base no valor p nominal. **= $p \leq 0,01$ com base no valor p nominal. ***= $p \leq 0,001$ com base no valor p nominal.

Fonte: adaptado de Guttman-Yassky et al., 2021 (112)

Na 16ª semana para o *Measure up 1*, uma proporção maior de pacientes no grupo upadacitinibe 15 mg/dia (209 [75%] de 278 pacientes) e 30 mg/dia (228 [81%] de 280 pacientes) alcançaram uma melhora clinicamente significativa nas pontuações totais de POEM em comparação com o grupo placebo (63 [23%] de 276 pacientes); a diferença ajustada na taxa de resposta POEM entre o grupo placebo e o grupo upadacitinibe 15 mg/dia foi de 52,3% (IC 95% 45,2 – 59,4; $p < 0,0001$) e de 58,6 (IC 95% 51,9 – 65,3; $p < 0,0001$). No *Measure up 2*, a proporção de pacientes que alcançou uma melhora clinicamente significativa nas pontuações totais de POEM no mesmo período foi o grupo upadacitinibe 15 mg/dia (190 [80%] de 268 pacientes) e o grupo upadacitinibe 30 mg/dia (225 [84%] de 269 pacientes) em comparação ao grupo placebo (77 [29%] de 268 pacientes); a diferença ajustada na taxa de resposta POEM entre o grupo placebo e o grupo upadacitinibe 15 mg/dia foi de 42,1% (IC 95% 34,5 – 49,8; $p < 0,0001$) e foi de 54,7 (IC 95% 47,7 – 61,7; $p < 0,0001$) para o grupo upadacitinibe 30 mg/dia.

Da mesma forma, na 16ª semana para o ambos os estudos, uma proporção maior de pacientes no grupo upadacitinibe 15 mg/dia e 30 mg/dia alcançaram uma melhora

cl clinicamente significativa no impacto da DA sobre o domínio sono, atividades diárias e estado emocional do ADerm-IS em comparação com o grupo placebo (Tabela 12).

Tabela 12. Proporção de pacientes que atingiram uma melhora no ADerm-IS no *Measure up 1* e *Measure up 2*

	<i>Measure Up 1</i>			<i>Measure Up 2</i>		
	Upadacitinibe 15 mg (n = 281)	Upadacitinibe 30 mg (n = 285)	Placebo (n = 281)	Upadacitinibe 15 mg (n = 276)	Upadacitinibe 30 mg (n = 282)	Placebo (n = 278)
Melhora na pontuação do domínio do sono ADerm-IS desde o início na semana 16**						
Respondedores, n/N (%; IC 95%)	120/218 (55,0%; 48,4 a 61,6)	144/218 (66,1%; 59,8 a 72,3)	29/220 (13,2%; 8,7 a 17,7)	110/219 (50,2%; 43,6 a 56,9)	142/228 (62,3%; 56,0 a 68,6)	29/233 (12,4%; 8,2 a 16,7)
Diferença percentual ajustada em comparação com placebo (IC 95%)	41,8 (33,9 a 49,7); p<0,0001	52,9 (45,2 a 60,6); p<0,0001	-	37,9 (30,1 a 45,8); p<0,0001	49,8 (42,2 a 57,3); p<0,0001	-
Melhora na pontuação do domínio de atividades diárias ADerm-IS desde o início na semana 16††						
Respondedores, n/N (%; IC 95%)	132/203 (65,0%; 58,5 a 71,6)	150/205 (73,2%; 67,1 a 79,2)	40/197 (20,3%; 14,7 a 25,9)	118/207 (57,0%; 50,3 a 63,7)	155/223 (69,5%; 63,5 a 75,5)	43/227 (18,9%; 13,8 a 24,0)
Diferença percentual ajustada em comparação com placebo (IC 95%)	44,7 (36,2 a 53,2); p<0,0001	53,1 (44,9 a 61,3); p<0,0001	-	37,9 (29,5 a 46,3); p<0,0001	50,6 (42,8 a 58,5); p<0,0001	-
ADerm-IS melhora na pontuação do domínio do estado emocional desde o início na semana 16‡‡						
Respondedores, n/N (%; IC 95%)	142/227 (62,6%; 56,3 a 68,9)	164/226 (72,6%; 66,7 a 78,4)	42/212 (19,8%; 14,4 a 25,2)	130/228 (57,0%; 50,6 a 63,4)	163/228 (71,5%; 65,6 a 77,4)	39/234 (16,7%; 11,9 a 21,4)
Diferença percentual ajustada em comparação com placebo (IC 95%)	42,7 (34,4 a 50,9); p<0,0001	52,5 (44,7 a 60,4); p<0,0001	-	40,3 (32,3 a 48,3); p<0,0001	54,8 (47,2 a 62,3); p<0,0001	-

ADerm-IS=Atopic Dermatitis Impact Scale.

**Definido como uma melhora de 12 pontos ou mais na pontuação de sono ADerm-IS, avaliada em pacientes com pontuação de sono ADerm-IS de ≥12 na linha de base. ††Definido como uma melhora de 14 pontos ou mais na pontuação do domínio de atividades diárias ADerm-IS, avaliada em pacientes com pontuação de atividades diárias ADerm-IS de ≥14 na linha de base.

‡‡Definido como uma melhora de 11 pontos ou mais na pontuação do domínio do estado emocional do ADerm-IS, avaliada em pacientes com pontuação do domínio do estado emocional do ADerm-IS de ≥11 na linha de base.

Fonte: adaptado de Guttman-Yassky et al., 2021 (112)

Na 16ª semana para o ambos os estudos, uma proporção maior de pacientes no grupo upadacitinibe 15 mg/dia e 30 mg/dia alcançaram uma melhora clinicamente significativa no

impacto da qualidade de vida (melhora DLQI de ≥ 4 e pontuação DLQI de 0 ou 1) em comparação com o grupo placebo (Tabela 13).

Tabela 13. Proporção de pacientes que atingiram uma melhora no DLQI no *Measure up 1* e *Measure up 2*

	<i>Measure Up 1</i>			<i>Measure Up 2</i>		
	Upadacitinibe 15 mg (n = 281)	Upadacitinibe 30 mg (n = 285)	Placebo (n = 281)	Upadacitinibe 15 mg (n = 276)	Upadacitinibe 30 mg (n = 282)	Placebo (n = 278)
Melhoria do DLQI desde o início na semana 16¶¶						
Respondedores, n/N (%; IC 95%)	192/254 (75,4%; 70,1 a 80,8)	210/256 (82,0%; 77,3 a 86,7)	73/250 (29,0%; 23,3 a 34,7)	180/251 (71,7%; 66,1 a 77,3)	195/251 (77,6%; 72,5 a 82,8)	71/250 (28,4%; 22,8 a 34,0)
Diferença percentual ajustada em comparação com placebo (IC 95%)	46,7 (39,0 a 54,4); p<0,0001	53,2 (45,9 a 60,5); p<0,0001	-	42,8 (35,0 a 50,6); p<0,0001	49,0 (41,4 a 56,5); p<0,0001	-
Pontuação DLQI de 0 ou 1 na semana 16 						
Respondedores, n/N (%; IC 95%)	78/258 (30,3%; 24,7 a 35,9)	108/261 (41,5%; 35,5 a 47,4)	11/252 (4,4%; 1,9 a 7,0)	60/252 (23,8%; 18,6 a 29,1)	97/256 (37,9%; 32,0 a 43,9)	12/257 (4,7%; 2,1 a 7,2)
Diferença percentual ajustada em comparação com placebo (IC 95%)	25,9 (19,7 a 32,1); p<0,0001	37,3 (30,8 a 43,8); p<0,0001	-	19,1 (13,3 a 24,9); p<0,0001	33,3 (26,9 a 39,8); p<0,0001	-

DLQI=Dermatology Life Quality Index.

¶¶¶Definido como uma melhora de 4 pontos ou mais no DLQI, avaliada em doentes com idade ≥ 16 anos com uma pontuação DLQI ≥ 4 no início do estudo.

|||Avaliado em pacientes com idade ≥ 16 anos com DLQI > 1 no início do estudo.

Fonte: adaptado de Guttman-Yassky et al., 2021 (112)

A incidência de EAs emergentes do tratamento foi semelhante entre os grupos upadacitinibe 15 mg/dia e upadacitinibe 30 mg/dia. A incidência de EAs e de EAs graves que levaram à descontinuação do upadacitinibe foram próximas entre os grupos de tratamento. Nenhuma morte e poucos EAs de interesse especial foram relatados em ambos os estudos nas 16 semanas de acompanhamento. A incidência de infecções graves foi de no máximo 1% em todos os grupos de tratamento; poucos casos de infecções oportunistas foram relatados e a incidência foi semelhante entre os grupos de tratamento. Os EAs emergentes do tratamento relatados com maior frequência ($\geq 5\%$ em qualquer grupo de tratamento em ambos os estudos) foram acne, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, dor de cabeça, elevação dos níveis plasmáticos de creatina fosfoquinase e piora da DA; o

agravamento da DA foi mais frequentemente observado nos grupos placebo do que nos grupos tratados com upadacitinibe (Tabela 14).

Tabela 14. Eventos adversos emergentes do tratamento na população de segurança do *Measure up 1* e *Measure up 2*

	Upadacitinibe 15 mg		Upadacitinibe 30 mg		Placebo	
	Measure Up 1 (n=281)	Measure Up 2 (n=276)	Measure Up 1 (n=285)	Measure Up 2 (n=282)	Measure Up 1 (n=281)	Measure Up 2 (n=278)
Qualquer EA emergente do tratamento	176 (63%)	166 (60%)	209 (73%)	173 (61%)	166 (59%)	146 (53%)
EAs grave	6 (2%)	5 (2%)	8 (3%)	7 (3%)	8 (3%)	8 (3%)
EAs que levaram à descontinuação do medicamento	4 (1%)	11 (4%)	11 (4%)	7 (3%)	12 (4%)	12 (4%)
Óbitos	0	0	0	0	0	0
EAs de interesse especial						
Infecção grave	2 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)	2 (1%)	0	2 (1%)
Infecção oportunista (excluindo tuberculose e herpes zoster)	0	3 (1%)	3 (1%)	0	4 (1%)	0
Eczema herpético	0	3 (1%)	3 (1%)	0	4 (1%)	0
Herpes zoster	5 (2%)	6 (2%)	6 (2%)	3 (1%)	0	2 (1%)
Tuberculose ativa	0	0	0	0	0	0
Câncer de pele não melanoma	1 (<1%)*	2 (1%)†	0	0	0	0
Malignidade diferente do câncer de pele não melanoma	0	0	2 (1%)‡	1 (<1%)§	0	0
Linfoma	0	0	0	0	0	0
Distúrbio hepático	5 (2%)	2 (1%)	8 (3%)	4 (1%)	2 (1%)	4 (1%)
Perfurações gastrointestinais julgadas	0	0	0	0	0	0
Anemia	1 (<1%)	2 (1%)	5 (2%)	4 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)
Neutropenia	4 (1%)	2 (1%)	15 (5%)	6 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)
Linfopenia	1 (<1%)	0	2 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)	0
Disfunção renal	0	0	0	0	0	0
Evento cardiovascular adverso maior adjudicado	0	0	0	0	0	0
Evento tromboembólico venoso adjudicado	0	0	0	0	0	1 (<1%)
EAs emergentes do tratamento relatados com mais frequência (≥5% em qualquer grupo de tratamento)						
Acne¶	19 (7%)	35 (13%)	49 (17%)	41 (15%)	6 (2%)	6 (2%)
Infecção do trato respiratório superior	25 (9%)	19 (7%)	38 (13%)	17 (6%)	20 (7%)	12 (4%)
Nasofaringite	22 (8%)	16 (6%)	33 (12%)	18 (6%)	16 (6%)	13 (5%)
Cefaleia	14 (5%)	18 (7%)	19 (7%)	20 (7%)	12 (4%)	11 (4%)
Elevação da creatina fosfoquinase plasmática	16 (6%)	9 (3%)	16 (6%)	12 (4%)	7 (3%)	5 (2%)
Dermatite atópica	(3%)	8 (3%)	4 (1%)	4 (1%)	26 (9%)	26 (9%)

EAs: eventos adversos

Os dados são n (%). *Um caso de câncer de células escamosas. †Inclui um caso de câncer de células escamosas e um caso de câncer de células basais. ‡Inclui um caso de câncer de mama e um caso de câncer gástrico. §Um caso de câncer anal.

¶Aproximadamente 75% dos casos de acne foram leves, alguns foram moderados e um evento grave foi relatado.

Fonte: adaptado de Guttman-Yassky et al., 2021 (112)

Simpson et al., (2022) (148) também apresentaram os resultados para os estudos *Measure Up 1* e *Measure Up 2*, mas referentes a um período de seguimento mais longo, de 52 semanas. Os objetivos desses estudos consistiram em avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo do tratamento com upadacitinibe em pacientes com DA moderada a grave. Os participantes elegíveis eram pacientes com idade entre 12 e 75 anos e com DA moderada a grave (definida como $\geq 10\%$ área de superfície corporal afetada pela DA, EASI ≥ 16 , vIGA-AD ≥ 3 e WP-NRS ≥ 4). As análises de eficácia incluíram a proporção de pacientes que alcançaram melhora $\geq 75\%$ no EASI-75, $\geq 90\%$ no EASI-90 e de 100% no EASI-100, melhora de ≥ 2 pontos no vIGA-AD, WP-NRS com melhora ≥ 4 em pacientes com essa pontuação na linha de base, melhora (redução) na ADerm-IS e uma melhora (redução) ≥ 4 em pacientes com DLQI ≥ 4 no início do estudo. As análises de segurança incluíram os EAs, EAs graves, EAs que levaram à descontinuação do tratamento com upadacitinibe e óbitos.

No início dos estudos, os pacientes foram randomizados 1:1:1 para receber upadacitinibe de 15 mg/dia, 30 mg/dia ou placebo. A randomização foi estratificada de acordo com o vIGA-AD na linha de base (moderado; grave), região geográfica e faixa etária (adolescentes; adultos). Na 16ª semana, os pacientes inicialmente randomizados para upadacitinibe 15 mg/dia ou 30 mg/dia continuaram o tratamento conforme designação inicial. Os participantes que estavam no grupo placebo foram randomizados novamente 1:1 na 16ª semana para receber upadacitinibe de 15 mg/dia ou 30 mg/dia, a randomização foi estratificada pela resposta EASI-50 na 16ª semana, faixa etária e região geográfica. A partir da 16ª semana, apenas os tratamentos sistêmicos para DA foram considerados como terapia de resgate, os medicamentos tópicos para DA poderiam ser utilizados a critério do investigador (148).

Um total de 273 pacientes (*Measure Up 1*) e 260 pacientes (*Measure Up 2*) foram randomizados no início do estudo para o grupo upadacitinibe 15 mg/dia, e 270 pacientes (*Measure Up 1*) e 268 pacientes (*Measure Up 2*) para o grupo upadacitinibe 30 mg/dia continuaram a receber o tratamento inicial durante o período de cegamento e tiveram um mínimo de 52 semanas de exposição ao upadacitinibe. Na 16ª semana, 485 pacientes tratados no grupo placebo foram randomizados novamente (upadacitinibe 15 mg/dia: 121 [*Measure Up 1*] e 120 [*Measure Up 2*]; upadacitinibe 30 mg/dia: 123 [*Measure Up 1*] e 121 [*Measure Up 2*]) recebendo então o tratamento com upadacitinibe por no mínimo 36 semanas. Apenas um paciente tratado com upadacitinibe 30 mg/dia descontinuou o tratamento, devido ao diagnóstico de COVID-19. Da 16ª semana até a 52ª semana, houve o uso concomitante com TCS/inibidores de calcineurina tópicos por 79 de 281 pacientes (28,1%) no grupo de upadacitinibe 15 mg/dia e 70 de 285 pacientes (24,6%) no grupo de upadacitinibe 30 mg/dia no *Measure Up 1*, e 89 de 276 pacientes (32,2%) e 63 de 282 pacientes (22,3%),

respectivamente, no *Measure Up 2*. As características demográficas e da linha de base foram bem equilibradas entre os grupos (Tabela 15) (148).

Tabela 15. Características demográficas e de linha de base (dados integrados)

Características	N° (%)			
	Upadacitinibe 15 mg (n = 557)	Upadacitinibe 30 mg (n = 567)	Placebo/ Upadacitinibe 15 mg (n = 241)	Placebo/ Upadacitinibe 30 mg (n = 244)
Sexo				
Feminino	245 (44,0)	250 (44,1)	113 (46,9)	119 (48,8)
Masculino	312 (56,0)	317 (55,9)	128 (53,1)	125 (51,2)
Idade, média (intervalo), anos	33,7 (12-74)	33,9 (12-75)	33,3 (12-71)	34,4 (12-75)
Faixa etária, anos				
< 18	75 (13,5)	77 (13,6)	34 (14,1)	35 (14,3)
≥ 18	482 (86,5)	490 (86,4)	207 (85,9)	209 (85,7)
Raça e etnia				
Índio americano/nativo do Alasca	5 (0,9)	2 (0,4)	2 (0,8)	5 (2,0)
Asiática	128 (23,0)	133 (23,5)	52 (21,6)	53 (21,7)
Negro ou afro- americano	43 (7,7)	25 (4,4)	17 (7,1)	16 (6,6)
Nativo havaiano ou outro ilhéu do Pacífico	3 (0,5)	1 (0,2)	1 (0,4)	1 (0,4)
Branca	366 (65,7)	389 (68,6)	164 (68,0)	164 (67,2)
Múltipla	12 (2,2)	17 (3,0)	5 (2,1)	5 (2,0)
Não hispânico ou latino	499 (89,6)	504 (88,9)	209 (86,7)	218 (89,3)
Região geográfica				
EUA/ Porto Rico/Canadá	234 (42,0)	241 (42,5)	103 (42,7)	105 (43,0)
Japão	15 (2,7)	16 (2,8)	5 (2,1)	3 (1,2)
China	14 (2,5)	17 (3,0)	5 (2,1)	9 (3,7)
Outros	294 (52,8)	293 (51,7)	128 (53,1)	127 (52,0)
IMC, média (DP)	25,8 (5,9)	25,8 (5,8)	26,8 (6,5)	26,3 (5,5)
Duração da doença desde o diagnóstico, média (DP), anos	19,7 (14,7)	20,6 (14,3)	21,3 (13,9)	19,6 (14,2)
ASC afetada, média (DP), %	46,8 (22,3)	47,0 (22,6)	47,0 (22,4)	44,4 (22,2)
vIGA-AD				
Moderada (pontuação de 3)	280 (50,3)	280 (49,4)	119 (49,4)	133 (54,5)
Grave (pontuação de 4)	277 (49,7)	287 (50,6)	122 (50,6)	111 (45,5)
EASI, média (DP)	29,6 (12,3)	29,3 (11,7)	28,7 (12,6)	28,4 (12,2)
WP-NRS, média semanal (DP)	7,2 (1,6)	7,3 (1,5)	7,2 (1,6)	7,4 (1,6)

WP-NRS, média diária (DP)	7,3 (1,8)	7,5 (1,7)	7,4 (1,8)	7,5 (1,8)
Pontuação total do DLQI, média (DP)	16,6 (7,0)	16,5 (6,9)	16,7 (7,2)	16,9 (6,9)
Pontuação total do POEM, média (DP)	21,2 (4,9)	21,6 (5,0)	21,4 (5,5)	21,9 (5,1)

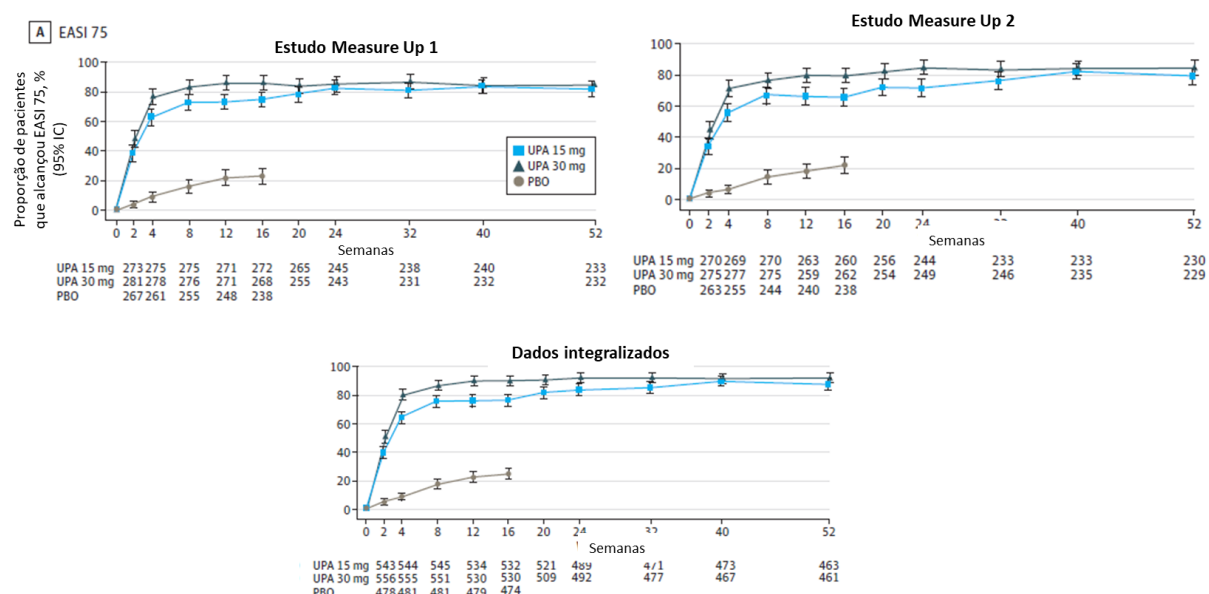
ASC, área de superfície corporal; IMC, índice de massa corporal, calculado como peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado; DLQI, *Dermatology Life Quality Index*; EASI, *Eczema Area and Severity Index*; NRS, *numeric rating scale*; PBO, placebo; POEM, *Patient-Oriented Eczema Measure*; UPA, upadacitinibe; vIGA-AD, *Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis*.

aDados dos estudos *Measure Up 1* e *Measure Up 2*. Os valores são baseados em valores não omissos de pacientes randomizados.

Fonte: adaptado de Simpson et al., 2022 (148)

Os resultados da análise dos pacientes que iniciaram o tratamento com upadacitinibe 15 mg/dia demonstraram uma eficácia na 52ª semana ligeiramente melhor em comparação com a 16ª semana, enquanto para aqueles que iniciaram o tratamento com upadacitinibe 30 mg/dia, a eficácia na 16ª semana foi mantida até a 52ª semana (Figura 14). Na 52ª semana, no *Measure up 1* as proporções de pacientes que alcançaram EASI-75 foram de 82,0% (Intervalo de confiança 95% [IC 95%] 77,0% – 86,9%) para upadacitinibe 15 mg/dia e de 84,9% (IC 95%, 80,3% – 89,5%) para upadacitinibe 30 mg/dia. No *Measure up 2*, essas proporções foram de 79,1% (IC 95%, 73,9% – 84,4%) para upadacitinibe 15 mg/dia e de 84,3% (IC 95%, 79,6% – 89,0%) para upadacitinibe 30 mg/dia.

Figura 14. Eficácia ao longo do tempo para EASI-75 até a 52ª semana



Taxas de resposta em cada visita para EASI-75 no *Measure Up 1*, *Measure Up 2* e no conjunto de dados integrados^b.

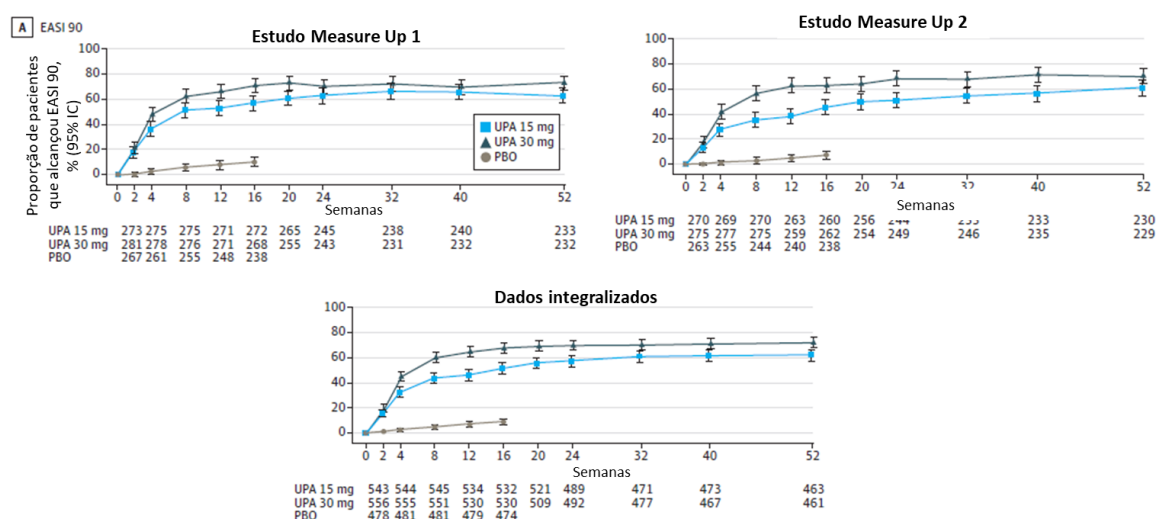
^bDados dos estudos *Measure Up 1* e *Measure Up 2*.

EASI 75 indica melhora de 75% ou mais na área de eczema e índice de gravidade; ITT, intenção de tratar para o estudo principal; NRS, escala de avaliação numérica; CO, caso observado; PBO, placebo; UPA, upadacitinibe

Fonte: adaptado de Simpson et al., 2022 (148)

Para os desfechos mais rigorosos, como EASI-90 e EASI-100, as respostas se mantiveram ou melhoraram na 52ª semana em relação a 16ª semana. Na 52ª semana, no *Measure Up 1* a proporção de pacientes que alcançaram EASI-90 foi 62,7% (IC 95%, 56,5% – 68,9%) para upadacitinibe 15 mg/dia e 73,3% (IC 95%, 67,6% – 79,0%) para upadacitinibe 30 mg/dia. Para o *Measure Up 2*, a proporção de pacientes foi de 61,3% (IC 95%, 55,0% – 67,6%) para upadacitinibe 15 mg/dia e de 70,3% (IC 95%, 64,4% – 76,2%) para upadacitinibe 30 mg/dia (Figura 15). O EASI-100 foi alcançado por 27,9% (IC 95%, 22,1% – 33,7%) pacientes para upadacitinibe 15 mg/dia e 35,8% (IC 95%, 29,6% – 41,9%) pacientes para upadacitinibe 30 mg/dia no *Measure Up 1*. Para o *Measure Up 2*, a proporção de pacientes foi de 27,8% (IC 95%, 22,0% – 33,6%) para upadacitinibe 15 mg/dia e de 35,8% (IC 95%, 29,6% – 42,0%) para upadacitinibe 30 mg/dia (Figura 16).

Figura 15. Eficácia ao longo do tempo para EASI-90 até a 52ª semana

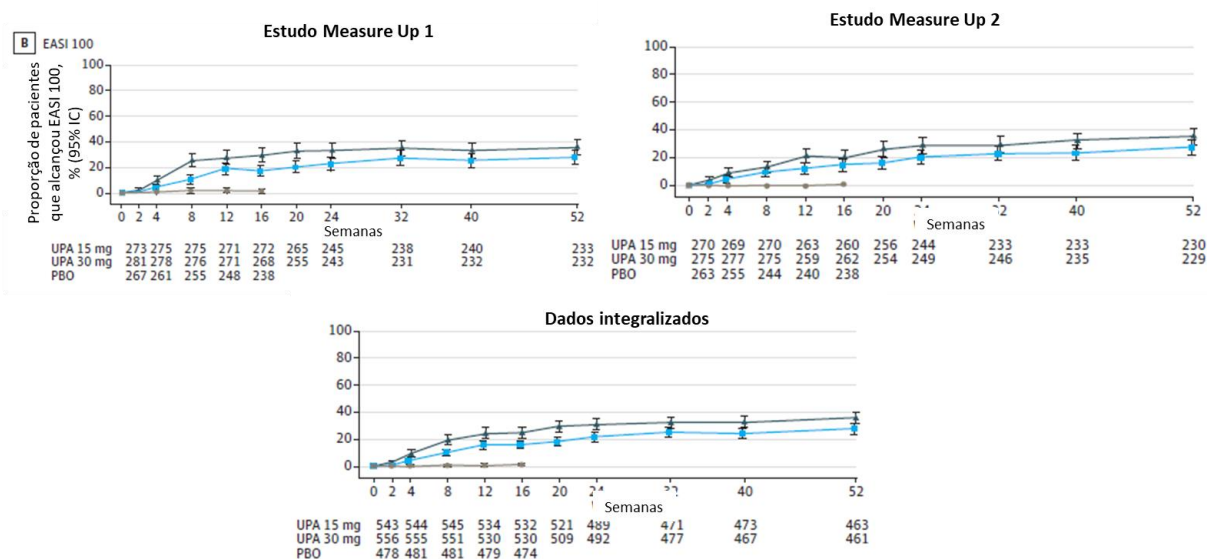


EASI 90/100 indica 90% ou mais/100% de melhora na Área de Eczema e Índice de Gravidade; ITT, intenção de tratar para o estudo principal; NRS, escala de avaliação numérica; CO, caso observado; PBO, placebo; UPA, upadacitinibe

bDados dos estudos *Measure Up 1* e *Measure Up 2*.

Fonte: adaptado de Simpson et al., 2022 (148)

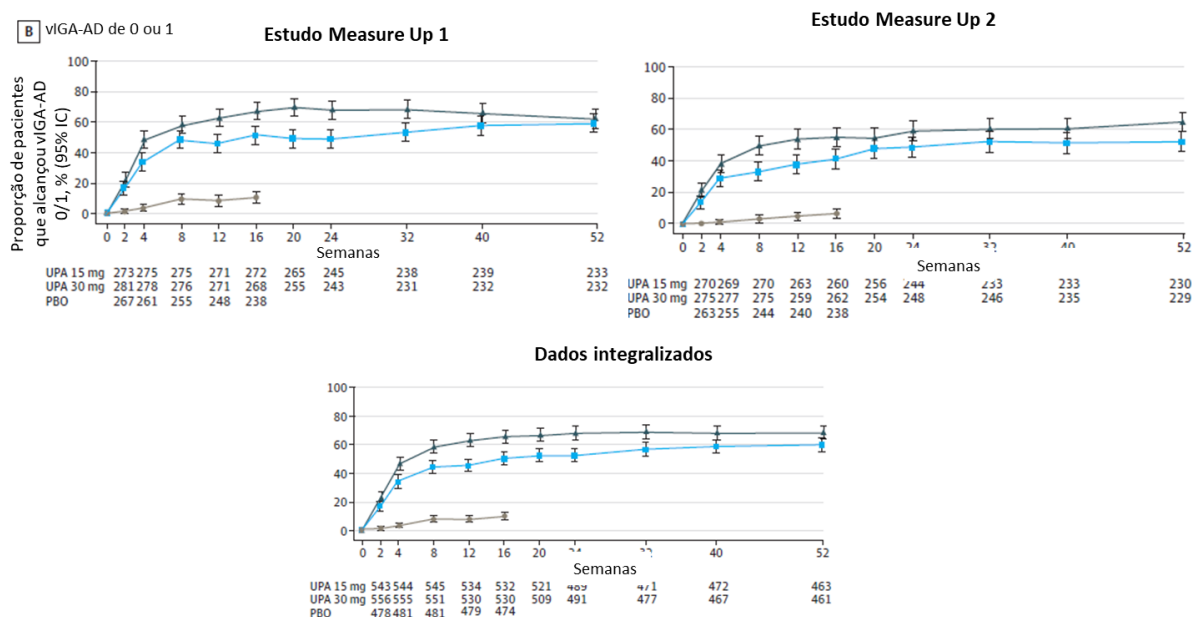
Figura 16. Eficácia ao longo do tempo para EASI-100 até a 52ª semana



EASI 90/100 indica 90% ou mais/100% de melhora na Área de Eczema e Índice de Gravidade; ITT, intenção de tratar para o estudo principal; PBO, placebo; UPA, upadacitinibe
 Fonte: adaptado de Simpson et al., 2022 (148)

As taxas de resposta vIGA-AD 0/1 na 52ª semana foram: no *Measure Up 1*, 59,2% (IC 95%, 52,9% – 65,5%) pacientes no grupo upadacitinibe 15 mg/dia e de 62,5% (IC 95%, 56,3% – 68,7%) para upadacitinibe 30 mg/dia. No *Measure Up 2*, a proporção foi igual a 52,6% (IC 95%, 46,2% – 59,1%) pacientes no grupo upadacitinibe 15 mg/dia e de 65,1% (IC 95%, 58,9% – 71,2%) para upadacitinibe 30 mg/dia (Figura 17).

Figura 17. Eficácia ao longo do tempo para vIGA-AD 0/1 até a 52ª semana

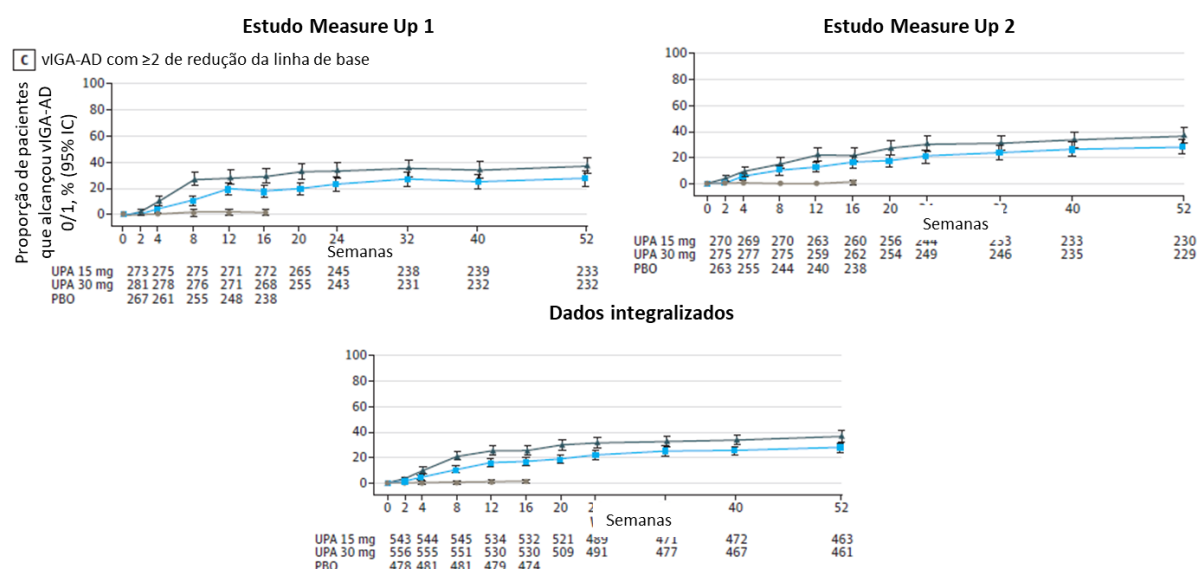


Taxas de resposta em cada visita para vIGA-AD 0/1 no *Measure Up 1*, *Measure Up 2* e no conjunto de dados integrados^b.
^bDados dos estudos *Measure Up 1* e *Measure Up 2*.

vIGA-AD 0/1, *Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* de limpa (0) ou quase limpa (1) com 2 ou mais graus de redução; ITT, intenção de tratar para o estudo principal; NRS, escala de avaliação numérica; CO, caso observado; PBO, placebo; UPA, upadacitinibe
 Fonte: adaptado de Simpson et al., 2022 (148)

Para o desfecho mais rigoroso, como vIGA-AD 0, as respostas se mantiveram ou melhoraram na 52ª semana em relação a 16ª semana (148). Na 52ª semana, no *Measure Up 1* a proporção de pacientes que atingiram vIGA-AD 0 foi de 27,9% (IC 95%, 22,1% – 33,7%) para upadacitinibe 15mg/dia e de 37,1% (IC 95%, 30,9% – 43,3%) para upadacitinibe 30mg/dia. Para o *Measure Up 2*, a proporção de pacientes foi de 28,3% (IC 95%, 22,4% – 34,1%) para upadacitinibe 15mg/dia e de 37,1% (IC 95%, 30,9% – 43,4%) para upadacitinibe 30mg/dia (Figura 18).

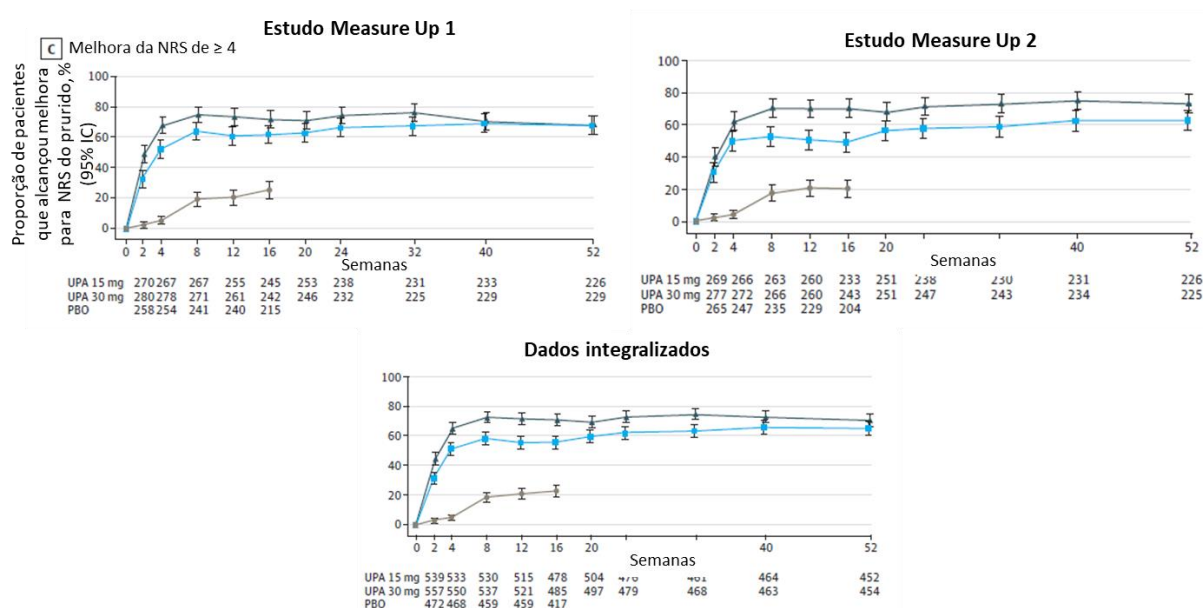
Figura 18. Eficácia ao longo do tempo para vIGA-AD 0 com redução ≥ 2 da linha de base até a 52ª semana



vIGA-AD 0, *Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* de claro com 2 ou mais graus de redução; ITT, intenção de tratar para o estudo principal; NRS, escala de avaliação numérica; CO, caso observado; PBO, placebo; UPA, upadacitinibe
 bDados dos estudos *Measure Up 1* e *Measure Up 2*.
 Fonte: adaptado de Simpson et al., 2022 (148)

No *Measure Up 1*, o desfecho melhora ≥ 4 pontos na escala WP-NRS foi observado em 67,3% (IC 95%, 61,1% – 73,4%) dos pacientes no grupo upadacitinibe 15 mg/dia e em 67,7% (IC 95%, 61,6% – 73,7%) dos pacientes no grupo upadacitinibe 30 mg/dia. No *Measure Up 2*, a proporção foi igual a 62,4% (IC 95%, 56,1% – 68,7%) pacientes no grupo upadacitinibe 15 mg/dia e de 72,9% (IC 95%, 67,1% – 78,7%) pacientes no grupo upadacitinibe 30 mg/dia (Figura 19).

Figura 19. Eficácia ao longo do tempo para WP-NRS até a 52ª semana



Taxas de resposta em cada visita para WP-NRS^a melhora de 4 ou mais no Measure Up 1, Measure Up 2 e no conjunto de dados integrados^b.

^aCom base na média semanal (até a semana 16); com base na visita do estudo (semanas 20 a 52) para pacientes com WP-NRS ≥ 4 no início do estudo.

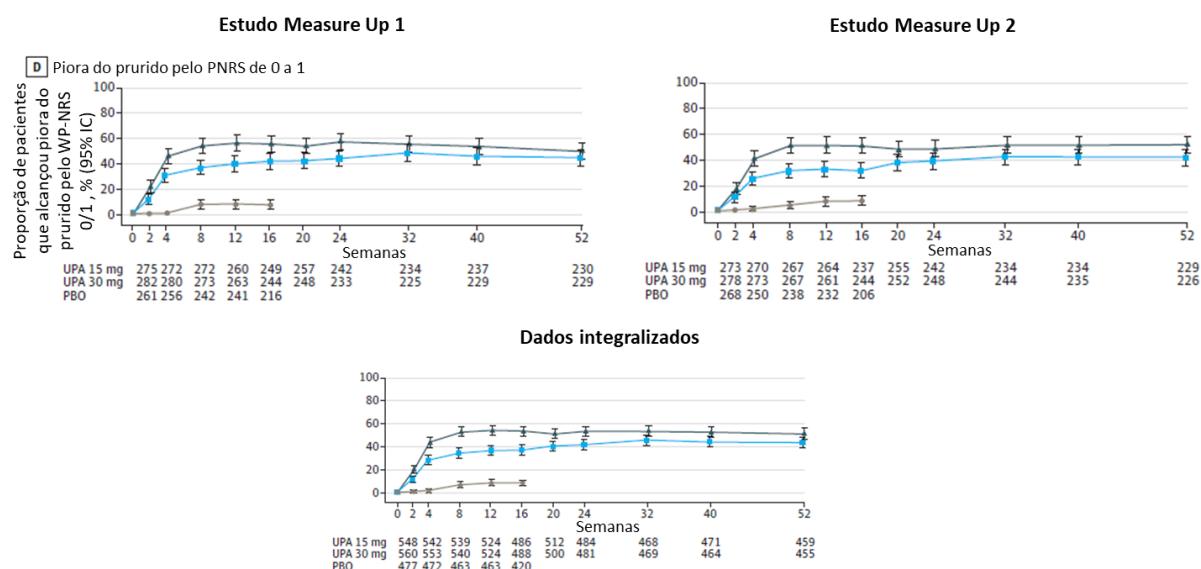
^bDados dos estudos *Measure Up 1* e *Measure Up 2*.

ITT, intenção de tratar para o estudo principal; NRS, escala de avaliação numérica; CO, caso observado; PBO, placebo; UPA, upadacitinibe; WP-NRS: *Worst Pruritus Numerical Rating Scale*

Fonte: adaptado de Simpson et al., 2022 (148)

Para o desfecho mais rigoroso, como WP-NRS 0/1, as respostas se mantiveram ou melhoraram na 52ª semana em relação a 16ª semana. Na 52ª semana, no *Measure Up 1* a proporção de pacientes que atingiram WP-NRS 0/1 foi de 44,8% (IC 95%, 38,4% – 51,2%) para upadacitinibe 15 mg/dia e de 50,2% (IC 95%, 43,7% – 56,7%) para upadacitinibe 30 mg/dia. Para o *Measure Up 2*, a proporção de pacientes foi de 41,9% (IC 95%, 35,5% – 48,3%) para upadacitinibe 15 mg/dia e de 52,2% (IC 95%, 45,7% – 58,7%) para upadacitinibe 30 mg/dia (Figura 20).

Figura 20. Eficácia ao longo do tempo para WP-NRS 0/1 até a 52ª semana



aPara pacientes com WP-NRS maior que 1 na linha de base.

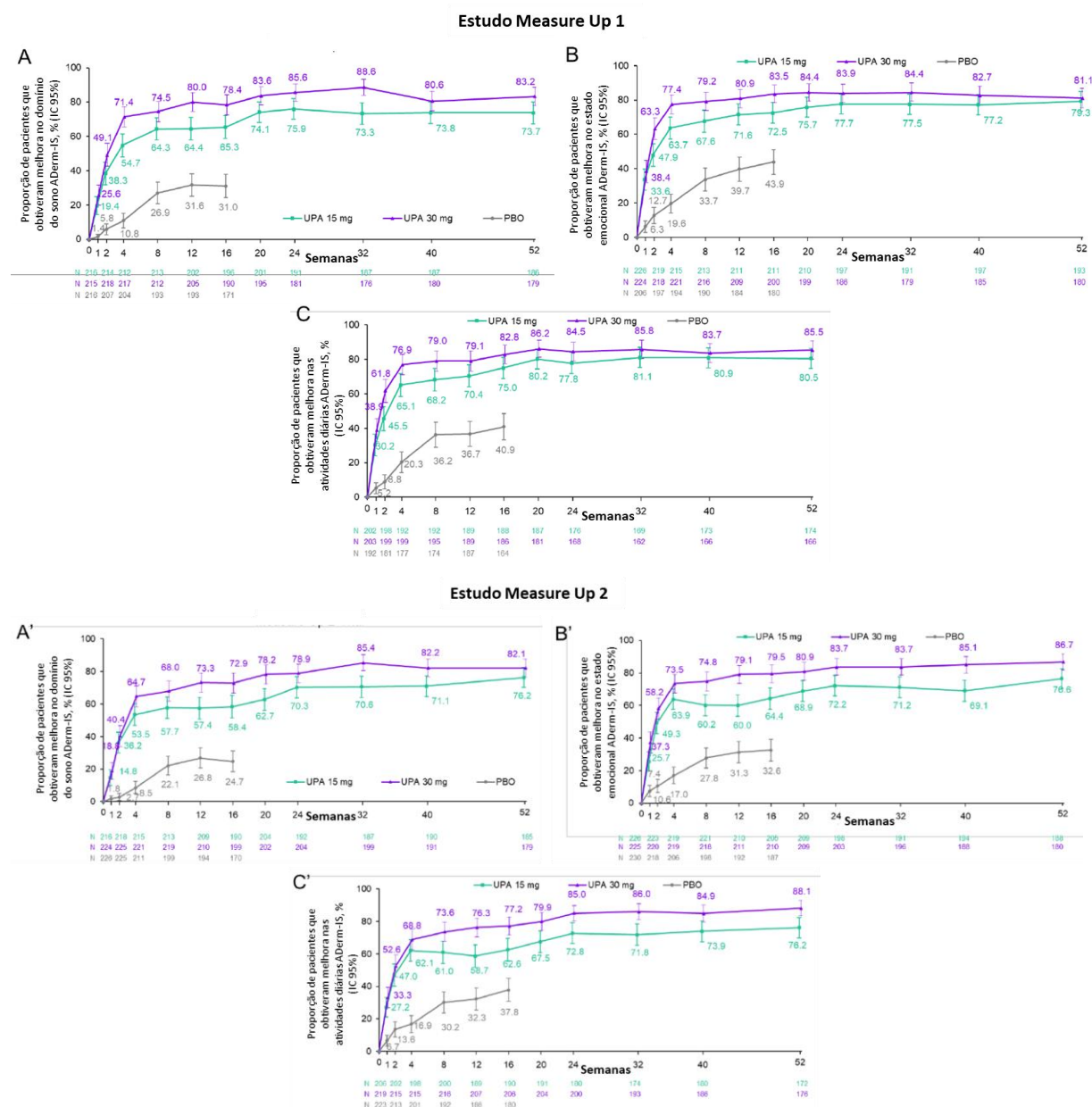
bDados dos estudos *Measure Up 1* e *Measure Up 2*.

ITT, intenção de tratar para o estudo principal; NRS, escala de avaliação numérica; CO, caso observado; PBO, placebo; UPA, upadacitinibe; WP-NRS: *Worst Pruritus Numerical Rating Scale*

Fonte: adaptado de Simpson et al., 2022 (148)

Na 16ª semana, uma melhora (redução) igual ou superior a 12 pontos para a escala ADerm-IS sono em pacientes que iniciaram o estudo com uma pontuação ADerm-IS Sono ≥ 12 ; uma melhora (redução) igual ou superior a 11 pontos para a escala ADerm-IS Estado Emocional em pacientes que na linha de base apresentaram uma pontuação ADerm-IS Estado Emocional ≥ 11 ; e uma melhora (redução) igual ou superior a 14 pontos para a escala ADerm-IS Atividades diárias em pacientes que iniciaram o estudo com uma pontuação ADerm-IS Atividades diárias ≥ 14 . As melhorias nos resultados para ADerm-IS sono, estado emocional e atividades diária ocorreram já na primeira visita de acompanhamento, com melhoria ainda maior até a 16ª semana e os resultados se mantiveram até a 52ª semana (Figura 21).

Figura 21. Eficácia ao longo do tempo para ADerm-IS Sono^a, estado emocional^b e atividade diária^c até a 52^a semana



Taxas de resposta em cada visita para o domínio ADerm-IS; A, B, C, dados do estudo *Measure Up 1*; A', B', C' dados do estudo *Measure Up 2*.

Taxas de resposta em cada visita para o domínio ADerm-IS

aEm pacientes com ADerm-IS Sono ≥ 12 na linha de base.

bEm pacientes com ADerm-IS Estado Emocional ≥ 11 na linha de base.

cEm pacientes com ADerm-IS Atividades diárias ≥ 14 na linha de base.

ADerm-IS, *Atopic Dermatitis Impact Scale*; ITT, intenção de tratar no estudo principal; CO, caso observado; PBO, placebo;

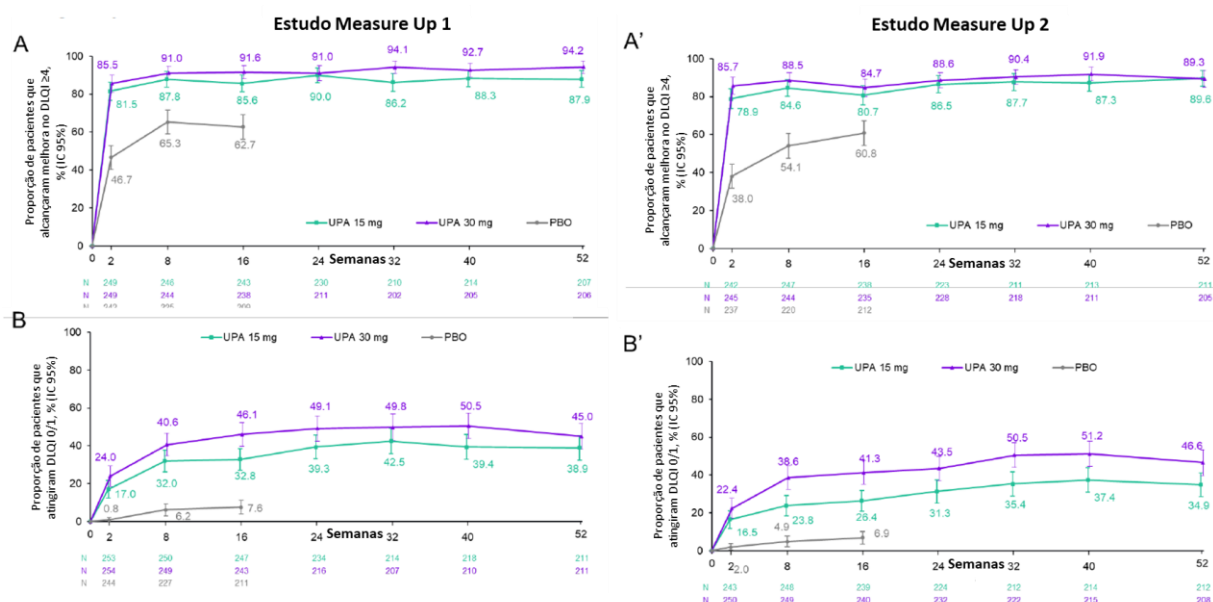
UPA, upadacitinibe.

Fonte: adaptado de Simpson et al., 2022 (148)

Foi relatada uma melhora clinicamente significativa no impacto da DA na qualidade de vida (melhora DLQI de ≥ 4 em pacientes com DLQI ≥ 4 no início do estudo). Melhoras nos

resultados ocorreram já na primeira visita de acompanhamento dos pacientes, sustentadas na 16ª semana com manutenção até a 52ª semana (Figura 22).

Figura 22. Eficácia ao longo do tempo para DLQI $\geq 4^a$ e DLQI 0/1^b até 52ª semana



A, Taxas de resposta em cada visita para melhora do DLQI ≥ 4 ; A,B, dados do estudo *Measure Up 1*; A',B', dados do estudo *Measure Up 2*

aEm pacientes com DLQI ≥ 4 no início do estudo.

bDados dos estudos *Measure Up 1* e *Measure Up 2*.

DLQI, *Dermatology Life Quality Index*; ITT, intenção de tratar no estudo principal; PBO, placebo; UPA, upadacitinibe.

Fonte: adaptado de Simpson et al., 2022 (148)

Os EAs foram apresentados como a taxa de eventos ajustada à exposição (EAER, eventos/100 pacientes-ano [PYs]), calculada como o número de EAs dividido pela exposição total em 100 PYs. Em ambos os estudos, houve uma baixa taxa de descontinuação do tratamento com upadacitinibe, embora tenha sido maior no grupo upadacitinibe 30 mg/dia em relação ao 15 mg/dia. Os EAs relacionados ao tratamento mais comuns foram acne, tosse, dor de cabeça, herpes zoster, herpes oral, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, dermatite atópica e elevação da creatina fosfoquinase no sangue nível. Os EAs de acne não foram graves e a descontinuação do tratamento foi rara (1 de 1.609 [0,1%]). Considerando-se os resultados de *Measure Up 1* e *Measure up 2* em conjunto, a EAER de infecção grave foi maior para o upadacitinibe 30 mg/dia em comparação com o 15 mg/dia (3,6/100 PYs vs 2,2/100 PYs), enquanto a EAER de infecção oportunista (excluindo tuberculose e herpes zoster) foi semelhante entre os tratamentos grupos (1,9/100 PYs com upadacitinib 15 mg/dia e 2,0/100 PYs com upadacitinibe 30 mg/dia). A infecção grave mais comum foi pneumonia no *Measure Up 1* e eczema herpético no *Measure Up 2* (Tabela 16). Os EAERs de EAs, EAs graves e EAIEs na semana 52 foram semelhantes ou

inferiores aos EAERs observados ao longo da semana 16. Resultados de segurança semelhantes foram observados na população adolescente.

Tabela 16. Eventos adversos emergentes do tratamento reportados com maior frequência ($\geq 5\%$ dos pacientes em qualquer grupo de tratamento) durante a administração de upadacitinibe até a 52ª semana

	Measure up 1 ^a (n = 401)		Measure up 2 ^a (n = 396)		Combinado ^b (n = 797)	Measure up 1 ^a (n = 408)		Measure up 2 ^a (n = 403)		Combinado ^b (n = 811)
	Pacientes n (%)	PY = 490,9 Eventos (E/100 PY)	Pacientes n (%)	PY = 462,4 Eventos (E/100 PY)	PY = 953,3 Eventos (E/100 PY)	Pacientes n (%)	PY = 501,0 Eventos (E/100 PY)	Pacientes n (%)	PY = 477,2 Eventos (E/100 PY)	PY = 978,2 Eventos (E/100 PY)
Acne	41 (10,2)	49 (10,0)	69 (17,4)	76 (16,4)	125 (13,1)	99 (24,3)	117 (23,4)	76 (18,9)	82 (17,2)	199 (20,3)
Aumento da creatina fosfoquinase no sangue	22 (5,5)	36 (7,3)	28 (7,1)	31 (6,7)	67 (7,0)	44 (10,8)	58 (11,6)	39 (9,7)	51 (10,7)	109 (11,1)
Resfriado	20 (5,0)	23 (4,7)	20 (5,1)	22 (4,8)	45 (4,7)	11 (2,7)	11 (2,2)	16 (4,0)	17 (3,6)	28 (2,9)
Dermatite atópica	41 (10,2)	47 (9,6)	36 (9,1)	38 (8,2)	85 (8,9)	25 (6,1)	29 (5,8)	20 (5,0)	23 (4,8)	52 (5,3)
Cefaleia	23 (5,7)	27 (5,5)	28 (7,1)	44 (9,5)	71 (7,4)	24 (5,9)	27 (5,4)	31 (7,7)	39 (8,2)	66 (6,7)
Herpes zoster ^c	16 (4,0)	16 (3,3)	15 (3,8)	15 (3,2)	31 (3,3)	24 (5,9)	24 (4,8)	20 (5,0)	21 (4,4)	45 (4,6)
Nasofaringite	50 (12,5)	61 (12,4)	28 (7,1)	33 (7,1)	94 (9,9)	49 (12,0)	68 (13,6)	34 (8,4)	39 (8,2)	107 (10,9)
Herpes oral	13 (3,2)	15 (3,1)	14 (3,5)	16 (3,5)	31 (3,3)	25 (6,1)	38 (7,6)	24 (6,0)	31 (6,5)	69 (7,1)
Infecção do trato respiratório superior	53 (13,2)	71 (14,5)	34 (8,6)	45 (9,7)	116 (12,2)	55 (13,5)	72 (14,4)	32 (7,9)	40 (8,4)	112 (11,4)
Infecção no trato urinário	15 (3,7)	20 (4,1)	9 (2,3)	12 (2,6)	32 (3,4)	21 (5,1)	24 (4,8)	19 (4,7)	28 (5,9)	52 (5,3)

aInclui todos os pacientes no estudo principal que receberam pelo menos 1 dose de UPA.

bDados dos estudos Measure Up 1 e Measure Up 2.

cBaseado no único termo preferido de herpes zoster.

Abreviaturas: CPK, creatina fosfoquinase; PY, paciente ano; UPA, upadacitinibe.

Fonte: adaptado de Simpson et al., (2022) (148)

Os dados de eficácia e segurança de upadacitinibe a longo prazo, 140 semanas de seguimento, foram recentemente apresentados em sessão oral *late-breaking* no Congresso Europeu de Dermatologia por Silverberg e colaboradores, demonstrando resultados sustentados. As proporções de pacientes nos grupos de upadacitinibe 15 mg/dia (205), upadacitinibe 30 mg/dia (206), placebo/upadacitinibe 15 mg/dia (91) e placebo/upadacitinibe 30 mg/dia (94) que atingiram EASI 75 na semana 140 foram de 88,8% (182), 90,3% (186), 83,5% (76) e 89,4% (84), respectivamente, e para vIGA-AD 0/1 foi 63,4% (130), 65,5% (135),

60,4% (55) e 75,5% (71), respectivamente. As proporções de pacientes que alcançaram uma melhoria (redução) no WP-NRS $\geq$ 4 desde o início do estudo na semana 140 foram de 68,0% (136), 70,5% (146), 71,3% (62) e 81,3% (74), respectivamente. Apesar de não haver comparação estatística, os dados numéricos de eficácia a longo prazo demonstram uma proximidade entre os resultados numéricos obtidos para o tratamento com upadacitinibe 15 mg/dia e upadacitinibe 30 mg/dia. No geral, as taxas de EA foram semelhantes entre os grupos de tratamento, com um perfil de segurança influenciado por dose, o que corrobora com as publicações de tempo de acompanhamento anteriores. Tanto o upadacitinibe 15 mg/dia como o upadacitinibe 30 mg/dia foram bem tolerados em todos os pacientes e não foram observados novos sinais de segurança em comparação com o perfil de segurança conhecido do UPA (149).

AD-UP: EFICÁCIA E SEGURANÇA DE UPADACITINIBE EM ASSOCIAÇÃO A CORTICOESTERÓIDES TÓPICOS

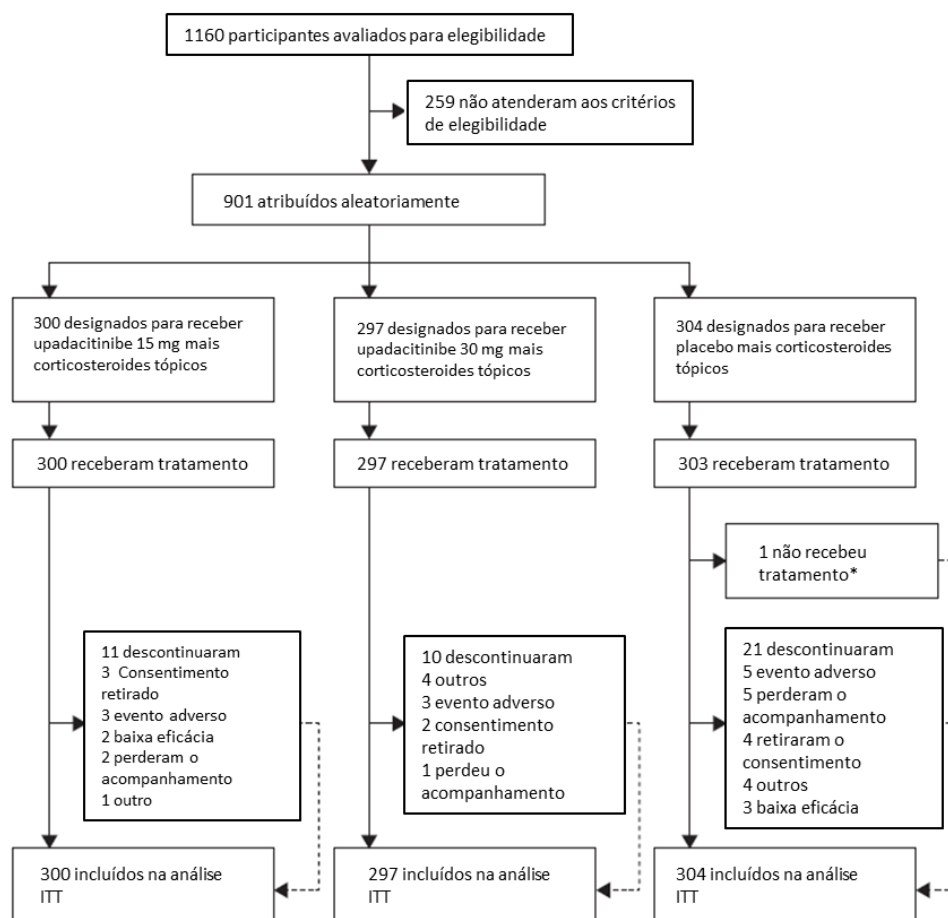
Reich et al., (2021) (150) conduziram um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego (*AD up*), com objetivo de avaliar a eficácia e segurança do upadacitinibe em associação com corticosteroides tópicos (TCS) em comparação com o placebo para o tratamento de DA moderada a grave. Os pacientes elegíveis eram adultos (18 – 75 anos) e adolescentes (12 – 17 anos, peso $\geq$ 40 kg) com DA crônica (início $\geq$ 3 anos antes da linha de base) diagnosticados de acordo com critérios definidos ($\geq$ 10% área de superfície corporal afetada pela DA, EASI $\geq$ 16, vIGA-AD $\geq$ 3 e WP-NRS $\geq$ 4). O período de seguimento dos desfechos primários foi de 16 semanas. Os desfechos de eficácia avaliados foram a proporção de pacientes que atingiram EASI-75, EASI-90 e EASI-100 e a proporção daqueles que atingiram uma resposta vIGA-AD (pontuações de 0 [sem lesões] ou 1 [quase sem lesões] com melhora de $\geq$ 2 pontos desde a linha de base). Os desfechos secundários foram a proporção de pacientes que atingiram uma melhora $\geq$ 4 pontos no WP-NRS. A análise de segurança incluiu EAs emergentes do tratamento, EAs graves, EAs que levaram à descontinuação do medicamento e óbitos.

Os pacientes foram randomizados 1:1:1 para receber upadacitinibe de 15 mg/dia, 30 mg/dia ou placebo, todos os braços receberam combinação com TCS. A randomização foi feita por estratificação de acordo com a pontuação do vIGA-AD na linha de base (moderado [3] vs grave [4]), região geográfica e faixa etária (adolescentes vs adultos). Na 16ª semana, durante o período duplo-cego, os pacientes receberam upadacitinibe de 15 mg/dia ou 30 mg/dia ou placebo, uma vez ao dia. A partir da visita de triagem, os pacientes foram obrigados

a aplicar um emoliente brando sem aditivos (2x/dia) por pelo menos 7 dias antes da linha de base e durante o estudo até a 52ª semana. Os TCS obrigatórios pelo protocolo deveriam ser aplicados de acordo com o seguinte regime: 1ª etapa, TCS de média potência uma vez ao dia em áreas com lesões ativas até que as lesões estivessem sem lesões ou quase sem lesões, ou por 3 semanas consecutivas, o que for mais curto; 2ª etapa, TCS de baixa potência uma vez ao dia por 7 dias e poderia ser interrompido se as lesões não estivessem mais ativas; 3ª etapa, se as lesões retornassem ou persistissem, essa abordagem gradual deveria ser repetida até a resolução da lesão ou quando havia evidências de toxicidade local ou sistêmica de corticosteróides tópicos. A escolha dos corticosteroides tópicos alinhados com a potência ficou a critério do investigador (150).

Um total de 1.160 pacientes foram selecionados, dos quais 901 (785 adultos e 116 adolescentes) foram aleatoriamente designados para receber upadacitinibe 15 mg/dia com TCS (n = 300), ou upadacitinibe 30 mg/dia com TCS (n = 297), ou placebo com TCS (n = 304) (Figura 23). Durante o período duplo-cego, nenhum paciente descontinuou o estudo ou tratamento devido a COVID-19. As características demográficas e basais foram equilibradas entre os grupos de tratamento, incluindo o EASI na linha de base e a proporção de pacientes com vIGA-AD grave (Tabela 17) (150).

Figura 23. Perfil de seleção dos participantes



ITT: Intenção de tratar.

*Consentimento fornecido após a randomização.

Fonte: adaptado de Reich et al., (2022) (150)

Tabela 17. Dados demográficos e características da linha de base da população

	Upadacitinibe 15 mg TCS (n = 300)	Upadacitinibe 30 mg TCS (n = 297)	Placebo com TCS (n = 304)
Sexo			
Masculino	179 (60%)	190 (64%)	178 (59%)
Feminino	121 (40%)	107 (36%)	126 (41%)
Idade, anos	32,5 (13–74)	35,5 (12–72)	34,3 (12–75)
Faixa etária			
< 18 anos	39 (13%)	39 (13%)	39 (13%)
≥ 18 anos	261 (87%)	260 (88%)	264 (87%)
Raça			
Branca	204 (68%)	204 (68%)	204 (68%)
Asiática	64 (21%)	61 (21%)	60 (20%)
Negro ou afro-americano	19 (6%)	13 (4%)	18 (6%)
Índio Americano ou Nativo do Alasca	2 (1%)	3 (1%)	1 (<1%)

Nativo havaiano ou outro ilhéu do Pacífico	3 (1%)	1 (<1%)	0
Multiracial	8 (3%)	1 (<1%)	0
Etnia			
Hispânico ou latino	32 (11%)	20 (7%)	26 (9%)
Não-hispânico ou latino	268 (89%)	277 (93%)	278 (91%)
Região geográfica			
América do Norte	108 (36%)	106 (36%)	108 (36%)
Japão	16 (5%)	17 (6%)	18 (6%)
China	17 (6%)	16 (5%)	18 (6%)
Outros*	159 (53%)	158 (53%)	160 (53%)
Índice de massa corporal, kg/m ³	25,8 (6,2)	25,7 (5,4)	25,9 (5,7)
Duração da doença desde o diagnóstico, anos	22,9 (13,9)	23,1 (16,1)	24,3 (15,2)
Área de superfície corporal afetada, %	46,7 (21,6)	48,5 (23,1)	48,6 (23,1)
Pontuação vIGA-AD			
3 (moderado)	143 (48%)	140 (47%)	141 (46%)
4 (grave)	157 (52%)	157 (53%)	163 (54%)
Pontuação EASI	29,2 (11,8)	29,7 (11,8)	30,3 (13,0)
Pontuação WP-NRS semanal	7,1 (1,8)	7,4 (1,6)	7,1 (1,6)
Pontuação total do POEM	21,0 (5,0)	21,5 (5,3)	21,1 (5,1)
Pontuação total do DLQI†	16,4 (7,2)	17,1 (7,0)	16,3 (7,0)
Tratamento sistêmico anterior	171 (57%)	172 (58%)	157 (52%)
Histórico médico			
Acne	26 (9%)	21 (7%)	21 (7%)
Asma	130 (43%)	140 (47%)	138 (45%)
Sinusite crônica	1 (<1%)	2 (1%)	0
Conjuntivite alérgica	22 (7%)	17 (6%)	21 (7%)
Esofagite eosinofílica	2 (1%)	3 (1%)	0
Alergia alimentar	112 (37%)	101 (34%)	89 (29%)
Pólipos nasais	5 (2%)	7 (2%)	3 (1%)
Rinite alérgica	96 (32%)	104 (35%)	108 (36%)

Os dados são n (%), média (intervalo) ou média (DP). Os dados são baseados em valores não ausentes de pacientes designados aleatoriamente.

TCS: corticosteroides tópicos. vIGA-AD= *validated Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis*. EASI= *Eczema Area and Severity Index*. WP-NRS= *Worst Pruritus Numerical Rating Scale*. POEM= *Patient Oriented Eczema Measure*. DLQI= *Dermatology Life Quality Index*. *Inclui Europa, Oriente Médio e Oceania.

†Avaliado em pacientes com idade ≥16 anos (276 pacientes no grupo upadacitinibe 15 mg mais corticosteroides tópicos, 273 pacientes no grupo upadacitinibe 30 mg mais corticosteroides tópicos e 276 pacientes no grupo placebo mais corticosteroides tópicos).

Fonte: adaptado de Reich et al., (2022) (150)

Na 16ª semana a proporção de pacientes que atingiram EASI-75 foi significativamente maior nos grupos upadacitinibe 15 mg/dia com TCS (194 [65%] de 300 pacientes) e upadacitinibe 30 mg com TCS (229 [77%] de 297 pacientes) em comparação com o grupo placebo com TCS (80 [26%] de 304 pacientes). Da mesma forma, a proporção de pacientes que atingiram EASI-90 na 16ª semana do grupo upadacitinibe 15 mg com TCS (128 [43%] de 300 pacientes) e upadacitinibe 30 mg com TCS (187 [63%] de 297 pacientes) foi maior do que no grupo placebo (40 [13%] de 304 pacientes). A proporção de pacientes que atingiram EASI-100 foi maior no grupo upadacitinibe 30 mg com TCS (67 [23%] de 297 pacientes) em comparação ao grupo placebo (4 [1%] de 304 pacientes). A diferença percentual ajustada do EASI-75, EASI-90 e EASI-100 encontram-se na Tabela 18.

Tabela 18. Proporção de pacientes que atingiram uma resposta EASI-75, EASI-90 e EASI-100

	Upadacitinibe 15 mg com TCS (n = 300)	Upadacitinibe 30 mg com TCS (n = 297)	Placebo com TCS (n = 304)
EASI-75, 16ª semana			
Respondedores, n (%; IC 95%)	194 (64,6%; 59,1 a 70,0)	229 (77,1%; 72,3 a 81,9)	80 (26,4%; 21,5 a 31,4)
Diferença percentual ajustada em comparação com placebo (IC 95%)	38,1 (30,8 a 45,4); p<0,0001	50,6 (43,8 a 57,4); p<0,0001	-
EASI-90, 16ª semana			
Respondedores, n (%; IC 95%)	128 (42,8%; 37,2 a 48,4)	187 (63,1%; 57,6 a 68,6)	40 (13,2%; 9,4 a 17,0)
Diferença percentual ajustada em comparação com placebo (IC 95%)	29,5 (22,8 a 36,3); p<0,0001	49,9 (43,3 a 56,4); p<0,0001	-
EASI-100, 16ª semana			
Respondedores, n (%; IC 95%)	NA†	67 (22,6%; 17,8 a 27,3)	4 (1,3%; 0,0 a 2,6)
Diferença percentual ajustada em comparação com placebo (IC 95%)	NA†	21,2 (16,3 a 26,1); p<0,0001	-

EASI-75=pelo menos uma melhoria de 75% na pontuação do *Eczema Area Severity Index* desde a linha de base. vIGA-AD = *Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis*. EASI-90=pelo menos 90% de melhora no escore EASI desde o início. EASI-100=100% de melhora no escore EASI desde o início. NA=não aplicável
†EASI-100 na 16ª semana no grupo de upadacitinibe 15 mg mais corticosteroides tópicos não foi um desfecho secundário.
Fonte: adaptado de Reich et al., 2021 (150)

A proporção de pacientes que atingiram vIGA-AD na 16ª semana foi significativamente maior nos grupos upadacitinibe 15 mg com TCS (119 [40%] de 300 pacientes) e upadacitinibe 30 mg com TCS (174 [59%] de 297 pacientes) em comparação com o grupo placebo com TCS (33 [11%] de 304 pacientes). A diferença percentual ajustada do vIGA-AD encontra-se na Tabela 19.

Tabela 19. Proporção de pacientes que atingiram uma resposta de viGA-AD

	Upadacitinibe 15 mg com TCS (n = 300)	Upadacitinibe 30 mg com TCS (n = 297)	Placebo com TCS (n = 304)
viGA-AD, 16ª semana*			
Respondedores, n (%; IC 95%)	119 (39,6%; 34,1 a 45,2)	174 (58,6%; 53,0 a 64,2)	33 (10,9%; 7,4 a 14,4)
Diferença percentual ajustada em comparação com placebo (IC 95%)	28,5 (22,1 a 34,9); p<0,0001	47,6 (41,1 a 54,0); p<0,0001	-

viGA-AD = *Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis**Definido como uma pontuação viGA-AD de 0 (limpo) ou 1 (quase limpo) com ≥ 2 graus de redução da linha de base.

Fonte: adaptado de Reich et al., 2022 (150)

Entre a 4ª semana e à 16ª semana, entre os pacientes que tiveram uma pontuação WP-NRS ≥ 4 no início do estudo, 149 (52%) de 288 pacientes no grupo upadacitinibe 15 mg com TCS e 186 (64%) de 291 pacientes no grupo upadacitinibe 30 mg com TCS tiveram uma melhora de pelo menos 4 pontos no WP-NRS (150). A diferença percentual ajustada do WP-NRS encontra-se na Tabela 20.

Tabela 20. Proporção de pacientes que atingiram ≥ 4 pontos de melhora no WP-NRS desde a linha de base

	Upadacitinibe 15 mg com TCS (n = 300)	Upadacitinibe 30 mg com TCS (n = 297)	Placebo com TCS (n = 304)
WP-NRS, 16ª semana§‡			
Respondedores, n/N (%; IC 95%)	149/288 (51,7%; 46,0 a 57,5)	186/291 (63,9%; 58,4 a 69,4)	44/294 (15,0%; 10,9 a 19,0)
Diferença percentual ajustada em comparação com placebo (IC 95%)	36,8 (29,7 a 43,8); p<0,0001	48,8 (41,9 a 55,7); p<0,0001	-
WP-NRS, 4ª semana§‡			
Respondedores, n/N (%; IC 95%)	151/288 (52,4%; 46,7 a 58,2)	191/291 (65,6%; 60,2 a 71,1)	44/294 (15,0%; 10,9 a 19,0)
Diferença percentual ajustada em comparação com placebo (IC 95%)	37,4 (30,4 a 44,3); p<0,0001	50,6 (43,8 a 57,3); p<0,0001	-

‡Com base na média semanal. §Definido como uma melhoria de 4 pontos ou mais no WP-NRS desde o início, avaliado em pacientes com uma pontuação WP-NRS ≥ 4 no início.

Fonte: adaptado de Reich et al., 2022 (150)

Na análise de segurança durante o período duplo cego, a combinação de upadacitinibe 15 mg e upadacitinibe 30 mg com TCS foram bem tolerados na população geral. A incidência de EAs que levaram à descontinuação do medicamento e a incidência dos EAs graves foram semelhantes entre os dois grupos (Tabela 21). Os EAs graves foram reportados em menos de 1% dos pacientes no grupo upadacitinibe 15 mg com TCS, upadacitinibe 30 mg com TCS e no grupo placebo com TCS. Os EAs emergentes do tratamento mais comuns foram acne

(10% no grupo upadacitinibe 15 mg com TCS; 14% no grupo upadacitinibe 30 mg com TCS; 6% no grupo placebo com TCS), nasofaringite (12% no grupo upadacitinibe 15 mg com TCS; 14% no grupo upadacitinibe 30 mg com TCS; 11% no grupo placebo com TCS). A incidência de DA foi maior no grupo placebo com TCS (7%) do que nos grupos upadacitinibe 15 mg com TCS (4%) e upadacitinibe 30 mg com TCS (1%). Nenhum dos EAs de acne decorrentes do tratamento foi considerado grave e nenhum levou à descontinuação do tratamento (150).

Tabela 21. Eventos adversos emergentes do tratamento na população de segurança*

	Upadacitinibe 15 mg com TCS (n = 300)	Upadacitinibe 30 mg com TCS (n = 297)	Placebo com TCS (n = 303)
Qualquer EA emergente do tratamento	200 (67%)	215 (72%)	190 (63%)
EAs grave	7 (2%)	4 (1%)	9 (3%)
EAs que levaram à descontinuação do medicamento	4 (1%)	4 (1%)	7 (2%)
Óbitos	0	0	0
EAs de interesse especial			
Infecção grave	3 (1%)	0	3 (1%)
Infecções oportunistas excluindo tuberculose e herpes zoster	3 (1%)	4 (1%)	0
Eczema herpético (variceliforme de Kaposi erupção)	3 (1%)	4 (1%)	0
Herpes zoster	3 (1%)	5 (2%)	3 (1%)
Tuberculose ativa	0	0	0
Câncer de pele não melanoma	0	1 (<1%)	0
Malignidade (excluindo câncer de pele não melanoma)	0	1 (<1%)	0
Linfoma	0	0	0
Distúrbio hepático†	6 (2%)	3 (1%)	5 (2%)
Perfuração gastrointestinal julgada	0	0	0
Anemia†	0	3 (1%)	1 (0-3)
Neutropenia†	2 (1%)	3 (1%)	0
Linfopenia†	0	0	1 (0-3)
Elevação da creatina fosfoquinase plasmática†	13 (4%)	18 (6%)	7 (2%)
Disfunção renal†	1 (<1%)	0	0
Evento cardiovascular adverso maior julgado	0	0	0
Evento tromboembólico venoso julgado	0	0	0
Eventos adversos emergentes do tratamento relatados com mais frequência (≥5% em qualquer grupo de tratamento)			
Acne	30 (10%)	41 (14%)	6 (2%)
Nasofaringite	37 (12%)	40 (13%)	34 (11%)
Infecção do trato respiratório superior	21 (7%)	23 (8%)	22 (7%)
Herpes oral	10 (3%)	23 (8%)	5 (2%)
Elevação da creatina fosfoquinase plasmática†	13 (4%)	18 (6%)	7 (2%)
Cefaleia	15 (5%)	14 (5%)	15 (5%)
Dermatite atópica	11 (4%)	2 (1%)	20 (7%)

Os dados são n (%). *Segurança no estudo principal durante o período duplo-cego. †Inclui investigações laboratoriais relatadas como eventos adversos emergentes do tratamento.

Fonte: adaptado de Reich et al., 2022 (150)

RISING UP: EFICÁCIA E SEGURANÇA DE UPADACITINIBE NA POPULAÇÃO DO JAPÃO

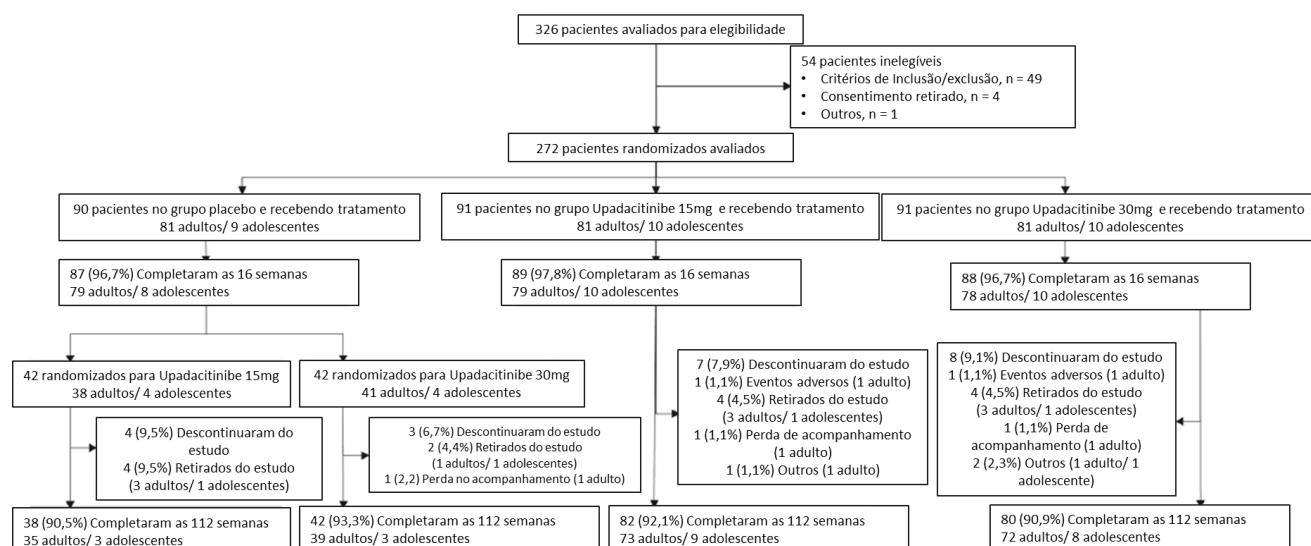
Katoh et al., (2023) (114) desenvolveram um estudo de fase 3, randomizado, multicêntrico, chamado de *Rising Up*, com objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do upadacitinibe no Japão. Os participantes elegíveis eram adolescentes (≥ 12 anos e < 18 anos, com peso ≥ 40 kg) e adultos (18 – 75 anos) com DA moderada a grave. Foram excluídos os participantes com DA que apresentaram um envolvimento superficial lesional $\geq 30\%$ e não puderam ser tratados com segurança com corticosteroides tópicos de média ou alta potência, aqueles com qualquer exposição prévia a inibidores de JAK ou dupilumabe e os participantes que apresentassem condições de pele que poderiam interferir nas avaliações de DA, infecção sistêmica ativa ou histórico de infecção disseminada por herpes zoster ou herpes simples. O período de seguimento do estudo foi de 112 semanas. As avaliações de eficácia incluíram melhora de pelo menos 75% e 90% desde a linha de base para o EASI-75 e EASI-90, respectivamente; obtenção de limpeza ou quase limpeza com pelo menos dois graus de redução desde a linha de base para o vIGA-AD; e ≥ 4 pontos na escala WP-NRS em relação a linha de base. Por sua vez, a análise de segurança de curto prazo foi reportada em porcentagem de participantes, enquanto a análise de segurança a longo prazo foi calculada como taxas de incidência ajustadas à exposição (número de participantes com pelo menos um evento por 100 participantes/ano [n/100 PY]) para explicar as diferenças na exposição do upadacitinibe entre os dois braços de tratamento.

Os participantes foram randomizados 1:1:1 para receber upadacitinibe de 15 mg/dia, 30 mg/dia ou placebo. Desde o início até a 16ª semana, o uso de corticosteroides tópicos concomitantes para todos os braços foi permitido. A randomização foi estratificada de acordo com a gravidade e a idade da DA (moderada [vIGA-AD = 3 pontos]; grave [vIGA-AD = 4 pontos]) e (< 18 anos; 18 – 40 anos; > 40 anos), respectivamente. Os participantes que estavam no grupo placebo durante o período duplo-cego foram randomizados novamente 1:1 na 16ª semana para receber upadacitinibe de 15 mg/dia ou 30 mg/dia. O tratamento foi cego da 16ª a 52ª semana (período de extensão) e aberto da 52ª até a 160ª (fase aberta). A partir da visita da 16ª semana, o uso concomitante de qualquer medicamento tópico para DA não era mais necessário, a sua administração ficava a critério do investigador (114).

Do total de 272 participantes incluídos no estudo, 242 ainda estavam participando do estudo no momento do ponto de corte dos dados (120 no grupo upadacitinibe 15mg/dia e 122 no grupo upadacitinibe 30 mg/dia). Vinte e nove adolescentes foram randomizados e 23 ainda estavam em tratamento (12 no grupo upadacitinibe 15mg/dia e 11 no grupo upadacitinibe 30

mg/dia) (Figura 24). As características demográficas e da linha de base estavam equilibradas entre os grupos de tratamento (Tabela 22) (114).

Figura 24. Perfil de seleção dos participantes



Todos os pacientes receberam corticosteroides tópicos concomitantes desde o início até a 16ª semana. Após a 16ª semana, o uso concomitante de corticosteroides tópicos não foi mais necessário e foi administrado a critério do investigador.

Fonte: adaptado de Katoh et al., (2023) (114)

Tabela 22. Dados demográficos e características na linha de base dos participantes

Características	Upadacitinibe 15 mg ^a (N = 91)	Upadacitinibe 30 mg ^a (N = 91)	Placebo ^a (N = 90)
Idade, anos, média (DP)	35,9 (13,2)	34,7 (12,7)	36,3 (12,6)
Idade, grupo, n (%)			
Adolescentes (< 18 anos)	10 (11,0)	10 (11,0)	9 (10,0)
Adultos (≥ 18 anos)	81 (89,0)	81 (89,0)	81 (90,0)
Sexo, n (%)			
Feminino	23 (25,3)	22 (24,2)	16 (17,8)
Masculino	68 (74,7)	69 (75,8)	74 (82,2)
Peso, kg, média (DP)	65,1 (14,2)	66,2 (14,4)	67,6 (12,8)
ASC afetada, %, média (DP)	61,7 (23,7)	66,7 (21,2)	62,0 (20,5)
Duração da doença desde o diagnóstico, anos, média (DP)	23,0 (14,3)	20,7 (14,1)	24,7 (14,4)
Histórico médico, n (%)			
Asma	29 (31,9)	28 (30,8)	34 (37,8)
Rinite alérgica	45 (49,5)	45 (49,5)	58 (64,4)
Conjuntivite alérgica	8 (8,8)	12 (13,2)	11 (12,2)
vIGA-AD, n (%)			
Moderada (< 4)	47 (51,6)	48 (52,7)	47 (52,2)
Grave (4)	44 (48,4)	43 (47,3)	43 (47,8)

EASI, média (DP)	34,2 (14,1)	36,1 (14,4)	34,4 (13,0)
WP-NRS, média (DP)	6,7 (1,4)	7,0 (1,4)	6,8 (1,3)
hsCRP, mg/L, média (DP)	2,3 (3,8)	3,9 (8,8)	3,1 (6,4)

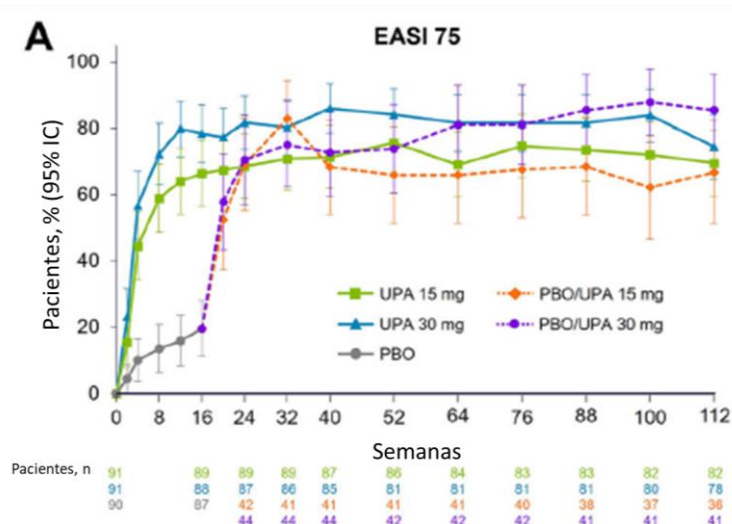
ASC área de superfície corporal, EASI *Eczema Area and Severity Index*, hsCRP Proteína C reativa de alta sensibilidade, vIGA-AD *validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis*, WP-NRS *Worst Pruritus Numerical Rating Scale*

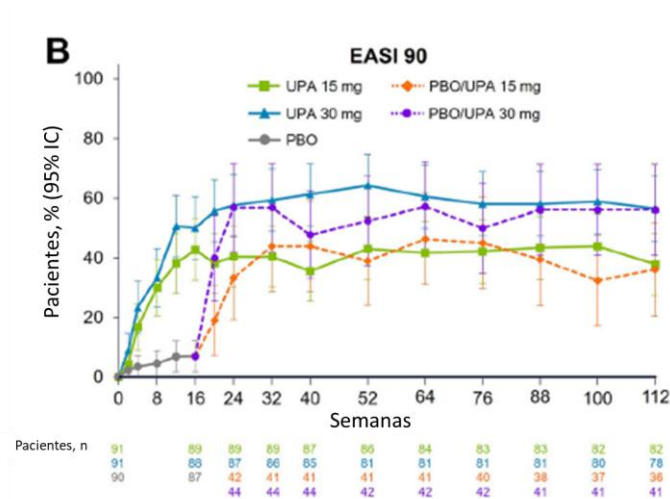
aTodos os pacientes receberam corticosteroides tópicos concomitantes desde o início até a 16ª semana. Após a 16ª semana, o uso de corticosteroides tópicos concomitantes não foi mais necessário e foi administrado a critério do investigador.

Fonte: adaptado de Katoh et al., (2023) (114)

No início do estudo, os pacientes randomizados que receberam upadacitinibe apresentaram melhoras na pontuação do EASI na 16ª semana. Essa melhoria foi sustentada até a 112ª semana de tratamento (Figura 25). Na 112ª semana de tratamento com upadacitinibe de 15mg/dia e de 30 mg/dia, 69,5% e 74,4% dos participantes atingiram uma melhora de pelo menos 75% na escala EASI-75, respectivamente. Para a escala EASI-90, 37,8% (upadacitinibe 15 mg/dia) e 56,4% (upadacitinibe 30 mg/dia) dos participantes atingiram uma melhora de pelo menos 90%. Os participantes que mudaram de placebo para upadacitinibe na 16ª semana também apresentaram melhoras substanciais na pontuação da escala EASI em 8 semanas. Essa melhoria permaneceu até a 112ª semana, independentemente da dose de upadacitinibe. Na 112ª semana, 66,7% e 36,1% dos participantes atingiram EASI-75 e EASI-90 com upadacitinibe 15 mg/dia, respectivamente. Enquanto, 85,4% e 56,1% dos participantes atingiram EASI-75 e EASI-90 com upadacitinibe 30 mg/dia, respectivamente.

Figura 25. Participantes que atingiram EASI-75 e EASI-90 desde a linha de base até a 112ª semana



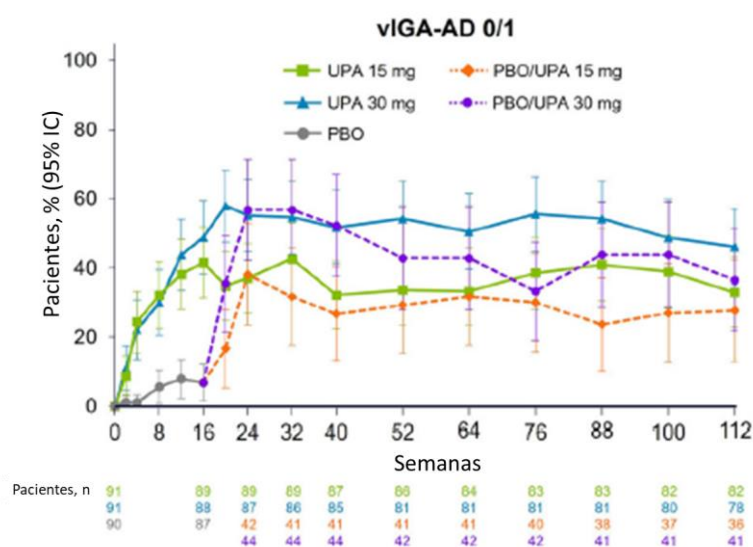


Os dados são apresentados usando a abordagem de casos observados. Todos os pacientes receberam corticosteroides tópicos concomitantes desde o início até a semana 16. Após a semana 16, o uso concomitante de corticosteroides tópicos não foi mais necessário e foi administrado a critério do investigador. EASI 75/90 $\geq 75\%$ / $\geq 90\%$ melhora no *Eczema Area Severity Index*, PBO placebo, UPA upadacitinibe

Fonte: adaptado de Katoh et al., (2023) (114)

Com relação às taxas de resposta para o vIGA-AD, estas foram maiores e se mantiveram até a 112ª semana para os participantes tratados com qualquer dose de upadacitinibe, em comparação com os participantes que receberam placebo (Figura 26). Na semana 112ª, 32,9% (upadacitinibe 15 mg/dia) e 46,2% (upadacitinibe 30 mg/dia) alcançaram taxa de resposta para o vIGA-AD. Na 16ª semana, os pacientes que mudaram do grupo placebo para o grupo upadacitinibe 27,8% (upadacitinibe 15 mg/dia) e 36,6% (upadacitinibe 30 mg/dia) alcançaram taxa de resposta para o vIGA-AD na 112ª semana.

Figura 26. Participantes que atingiram vIGA-AD desde a linha de base até a 112ª semana



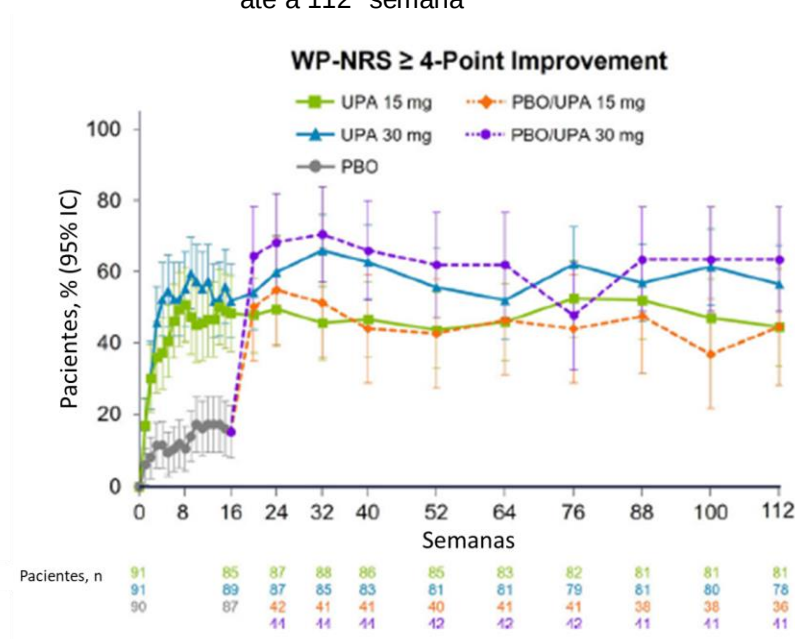
Os dados são apresentados usando a abordagem de casos observados. Todos os pacientes receberam corticosteroides tópicos concomitantes desde o início até a 16ª semana. Após a 16ª semana, o uso concomitante de corticosteroides tópicos não foi mais necessário e foi administrado a critério do investigador.

aPacientes atingindo vIGA-AD 0/1 com pelo menos dois graus de redução da linha de base. PBO placebo, UPA upadacitinibe, vIGA-AD 0/1 *validated Investigator Global Assessment for AD* para classificação AD de claro ou quase limpo.

Fonte: adaptado de Katoh et al., (2023) (114)

Para a pontuação da escala WP-NRS, foram observadas reduções substanciais para a 1ª semana de tratamento com o upadacitinibe, que se mantiveram a longo prazo (Figura 27). Na 112ª semana, 44,4% e 56,4% dos participantes apresentaram uma melhora na pontuação ≥ 4 na escala WP-NRS com o tratamento de upadacitinibe 15 mg/dia e 30 mg/dia, respectivamente. Os pacientes que mudaram do grupo placebo para o grupo upadacitinibe (16ª semana), 44,4% e 63,4% dos participantes alcançaram uma melhora na pontuação ≥ 4 na escala WP-NRS na 112ª semana para o tratamento com upadacitinibe 15 mg/dia e 30 mg/dia, respectivamente.

Figura 27. Participantes que atingiram uma pontuação ≥ 4 na escala WP-NRS desde a linha de base até a 112ª semana



Os dados são apresentados usando a abordagem de casos observados. Todos os pacientes receberam corticosteroides tópicos concomitantes desde o início até a 16ª semana. Após a 16ª semana, o uso concomitante de corticosteroides tópicos não foi mais necessário e foi administrado a critério do investigador.

aEntre os pacientes com pontuações WP-NRS ≥ 4 no início do estudo. PBO placebo, UPA upadacitinibe, WP-NRS Worst Pruritus Numerical Rating Scale.

Fonte: adaptado de Katoh et al., (2023) (114)

O perfil de segurança para as duas doses de upadacitinibe foram semelhantes até a 112ª semana. Os EAs mais comuns ao tratamento de longo prazo com upadacitinibe foram a acne, nasofaringite e herpes zoster. Todos os casos de acne apresentaram gravidade leve ou moderada, com apenas um paciente no grupo upadacitinibe 30 mg/dia que descontinuou o medicamento. As taxas para os demais EAs comuns foram geralmente semelhantes entre os

dois grupos de tratamento com upadacitinibe. Não ocorreram óbitos durante o período de análise interina (Tabela 23). As taxas de incidência para EAs graves e EAs que levaram à descontinuação também foram semelhantes entre os dois grupos de upadacitinibe. Não foi observado nenhum padrão no tipo ou tempo de EAs. No grupo upadacitinibe de 15 mg/dia, foram reportadas 6 infecções graves (apendicite, pneumonia, herpes zoster, celulite, choque séptico e enterite infecciosa). Todas essas infecções, com exceção do choque séptico e celulite foram consideradas pelo investigador como uma possibilidade razoável de estarem relacionadas ao medicamento, e todas as infecções foram resolvidas na data de corte dos dados. No grupo upadacitinibe de 30 mg, 4 infecções graves foram reportadas (um evento de apendicite, um evento de herpes simples e dois eventos de herpes zoster). Da mesma forma, todos os casos foram considerados pelo investigador como uma possibilidade razoável de estarem relacionadas ao medicamento, e todas as infecções foram resolvidas na data de corte dos dados.

Tabela 23. Análise de segurança de curto e longo prazo de upadacitinibe no estudo Rising Up

Parâmetros	16ª semana, n (%)			112ª semana; n/PY (n/100 PY)	
	Upadacitinibe 15 mg + TCS (N = 91)	Upadacitinibe 30 mg + TCS (N = 91)	Placebo + TCS (N = 90)	Upadacitinibe 15 mg ^a (N = 133)	Upadacitinibe 30 mg ^a (N = 136)
Visão geral					
Qualquer EA	51 (56,0)	58 (63,7)	38 (42,2)	116/91,6 (126,6)	117/66,6 (175,7)
EA com razoável possibilidade de estar relacionado com o medicamento	12 (13,2)	24 (26,4)	11 (12,2)	61/207,1 (29,5)	66/183,1 (36,0)
EA grave	2 (2,2)	4 (4,4)	0	16/274,8 (5,8)	16/265,1 (6,0)
EA sério	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	14/277,0 (5,1)	8/276,8 (2,9)
EA levando à descontinuação do medicamento	2 (2,2)	1 (1,1)	1 (1,1)	7/288,9 (2,4)	5/285,4 (1,8)
Óbitos	0	0	0	0/289,4	0/287,7
EA mais comuns^b					
Acne	12 (13,2)	18 (19,8)	5 (5,6)	30/237,7 (12,6)	51/195,5 (26,1)
Nasofaringite	12 (13,2)	14 (15,4)	14 (15,6)	36/229,6 (15,7)	43/213,8 (20,1)
Herpes zoster	0	4 (4,4)	0	18/271,1 (6,6)	31/248,2 (12,5)
Pirexia	4 (4,4)	3 (3,3)	1 (1,1)	13/275,6 (4,7)	16/269,6 (5,9)
CPK no sangue aumentada	1 (1,1)	2 (2,2)	0	6/281,8 (2,1)	12/274,2 (4,4)
Tinea pedis	0	1 (1,1)	2 (2,2)	2/286,8 (0,7)	11/279,7 (3,9)
Influenza	1 (1,1)	2 (2,2)	1 (1,1)	7/277,2 (2,5)	11/268,3 (4,1)

Dermatite atópica	3 (3,3)	0	3 (3,3)	17/270,7 (6,3)	9/278,0 (3,2)
Herpes simples	2 (2,2)	2 (2,2)	2 (2,2)	11/272,5 (4,0)	7/276,9 (2,5)
Herpes oral	1 (1,1)	2 (2,2)	0	11/278,6 (3,9)	8/275,5 (2,9)
Papiloma cutâneo	1 (1,1)	0	0	13/273,9 (4,7)	7/282,9 (2,5)
Foliculite	3 (3,3)	2 (2,2)	2 (2,2)	13/270,5 (4,8)	6/281,6 (2,1)
Eczema herpético	0	0	0	11/281,5 (3,9)	5/280,3 (1,8)

TCS corticosteroides tópicos

Entre os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo desde o início até a 16ª semana e pacientes que receberam pelo menos uma dose de upadacitinibe da 16ª semana até a data limite dos dados da 112ª semana. Evento adverso AE, CPK creatina fosfoquinase, n/100 PY número de pacientes com pelo menos um evento por 100 pacientes-ano, n/PY número de pacientes com pelo menos um evento dividido pelo total de pacientes-ano para pacientes em risco de um evento.

aApós a 16ª semana, o uso concomitante de corticosteroides tópicos não era mais necessário e era administrado a critério do investigador.

bOs EAs mais comuns são definidos como aqueles que ocorrem em > 10 pacientes em ambos os grupos.

Fonte: adaptado de Katoh et al., (2023) (114)

Dados referentes ao acompanhamento de 3 anos dos pacientes deste estudo, conforme as análises finais de eficácia e segurança pré-delineadas, já foram disponibilizados em congresso e demonstraram que o tratamento com upadacitinibe têm boa tolerabilidade a longo prazo, sem apresentação de novos sinais de segurança, assim como eficácia sustentada (156).

Revisões sistemáticas

Le et al., (2021) (154) conduziram uma RS com o intuito de avaliar a eficácia, segurança e características farmacocinéticas dos inibidores de JAK no tratamento da DA em populações pediátricas ou adultas. A busca foi realizada usando as bases de dados MEDLINE, EMBASE (Ovid) e PubMed para até junho de 2021. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia ou segurança de inibidores de JAK por meio de alterações desde a linha de base no EASI, IGA e a PP-NRS. Para segurança, foram aceitos relatos qualitativos de EAs e/ou efeitos colaterais. Em relação aos comparadores, os autores incluíram estudos com qualquer outro tipo de manejo para DA, incluindo vigilância ativa.

Os autores incluíram 11 estudos na RS. Destes todos examinaram a eficácia de vários inibidores de JAK no tratamento da DA moderada a grave em adultos e adolescentes: quatro examinaram o abrocitinibe; três baricitinibe; três upadacitinibe e um ASN002. Em 8/11 estudos, os critérios de inclusão foram restritos a pacientes com DA moderada a grave, definida como: pontuação EASI ≥ 16 , pontuação IGA ≥ 3 , envolvimento de mais de 10% da área de superfície corporal (BSA) $\pm$ pontuação ≥ 4 no *Peak Pruritus Numeric Rating Scales* (PP-NRS). Nos dois estudos restantes, os indivíduos precisavam demonstrar um EASI ≥ 12 ,

escore IGA ≥ 3 e envolvimento de BSA $>$ que 10% para inclusão. Todos os estudos incluíram avaliação de segurança na forma de EAs relatados e dois incluíram avaliação de farmacocinética. Para o upadacitinibe foram incluídos os dois estudos de Fase 3 conduzidos por Reich et al. 2021 (150), e Guttman-Yassky et al. 2021 (112), cujos resultados são descritos por desfecho a seguir.

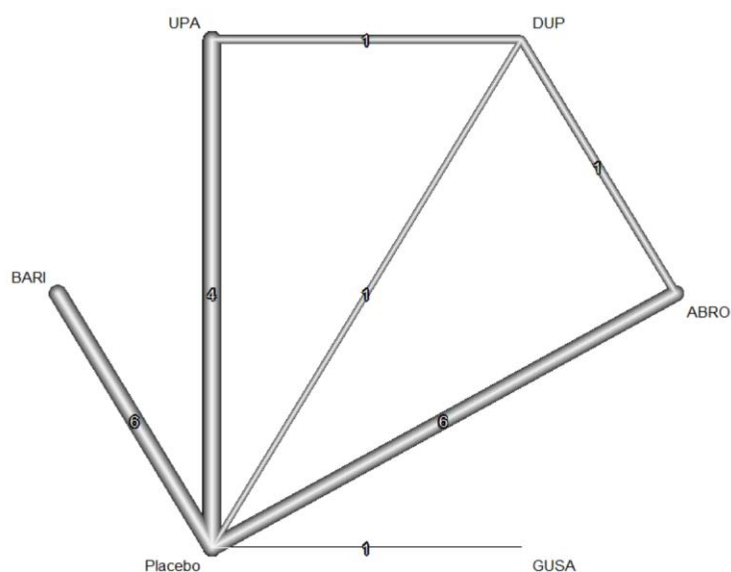
Os autores concluíram que devido ao perfil de segurança e a rápida capacidade de controlar os sintomas da DA moderada a grave, os inibidores de JAK consistem em uma opção terapêutica para pacientes adultos que não respondem aos tratamentos tópicos.

Alves et al., (2022) (151) conduziram uma RS e metanálise em rede, com objetivo de comparar a segurança dos inibidores sistêmicos de JAK para DA. Foram pesquisados registros no Medline e EMBASE, através do Ovid e no *ClinicalTrials.gov* (até 17 de fevereiro de 2022). Os estudos incluídos apresentavam pacientes diagnosticados com DA de acordo com os critérios da *American Academic of Dermatology*, *Hanifin e Rjaka* ou da *Japanese Dermatological Association*; a intervenção consistiu em estudos que avaliaram os efeitos dos inibidores sistêmicos de JAK no tratamento de pessoas com DA; os comparadores poderiam ser nenhum tratamento, tratamento ativo ou placebo e o delineamento dos estudos eram ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fase II e fase III. Os desfechos avaliados foram os resultados de segurança (qualquer EA, EAs graves e EA que levaram à descontinuação do tratamento).

Os dados foram obtidos por meio de metanálises de efeitos aleatórios, em que odds ratio (OR) com intervalos de 95% de credibilidade (ICr 95%) foram utilizadas como medidas de tamanho de efeito para as metanálises de rede bayesiana (com Simulação de Monte Carlo via cadeia de Markov). A probabilidade de cada medicamento ser o “mais seguro” entre todos os medicamentos para cada medida de resultado, foi estimada classificando a segurança relativa de todos os tratamentos. A verificação de convergência e inconsistência foi avaliada pelo método *Gelman–Rubin* e monitoramento do erro de Monte Carlo (151).

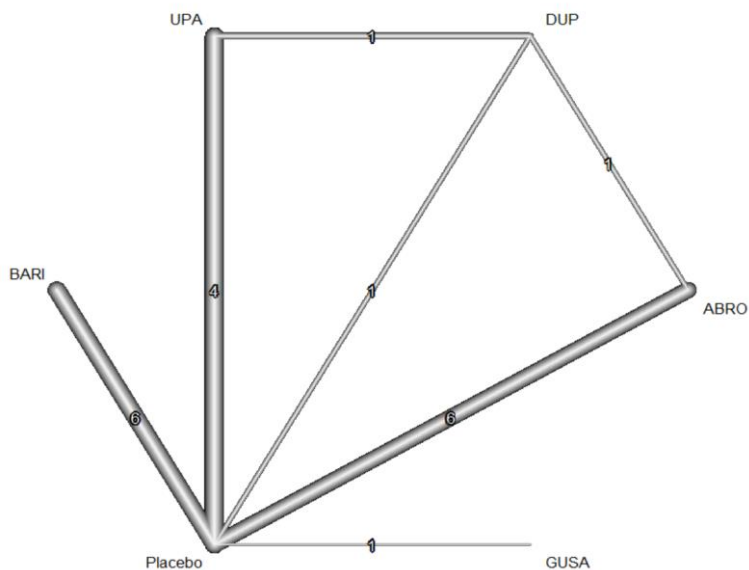
Dos 18 estudo incluídos na RS, apenas um incluiu pacientes em uso de terapia tópica. A maioria dos estudos utilizou placebo como comparador ($n = 17$), enquanto dois compararam os inibidores de JAK com dupilumabe. A rede bayesiana é representada pelos diagramas abaixo: qualquer EA (Figura 28), EA grave (Figura 29) e EA que levem à descontinuação do tratamento (Figura 30), com a espessura das linhas que conectam dois nós indicando a quantidade de dados disponíveis para a comparação (151).

Figura 28. Diagrama de rede bayesiana para qualquer evento adverso



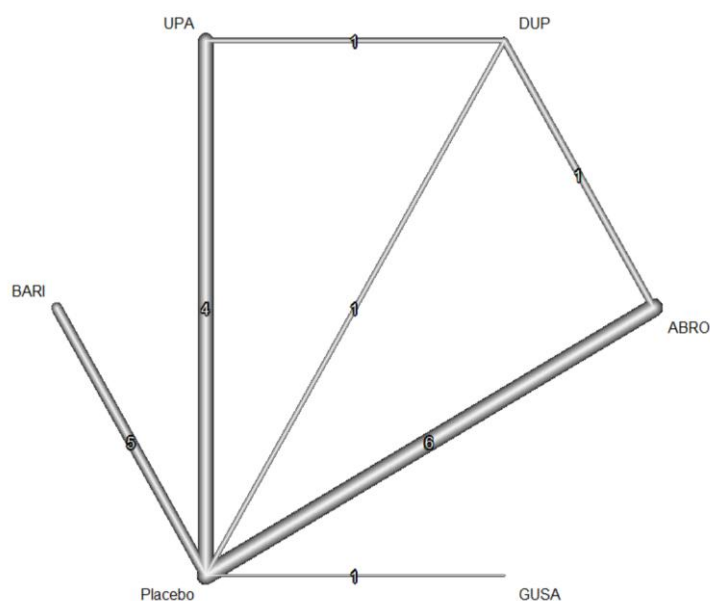
ABRO, abrocitinibe; BARI, baricitinibe; DUP, Dupilumabe; GUSA, gusacitinibe; UPA, upadacitinibe
 Fonte: Alves et al., (2022) (151)

Figura 29. Diagrama de rede bayesiana para evento adverso grave



ABRO, abrocitinibe; BARI, baricitinibe; DUP, Dupilumabe; GUSA, gusacitinibe; UPA, upadacitinibe
 Fonte: Alves et al., (2022) (151)

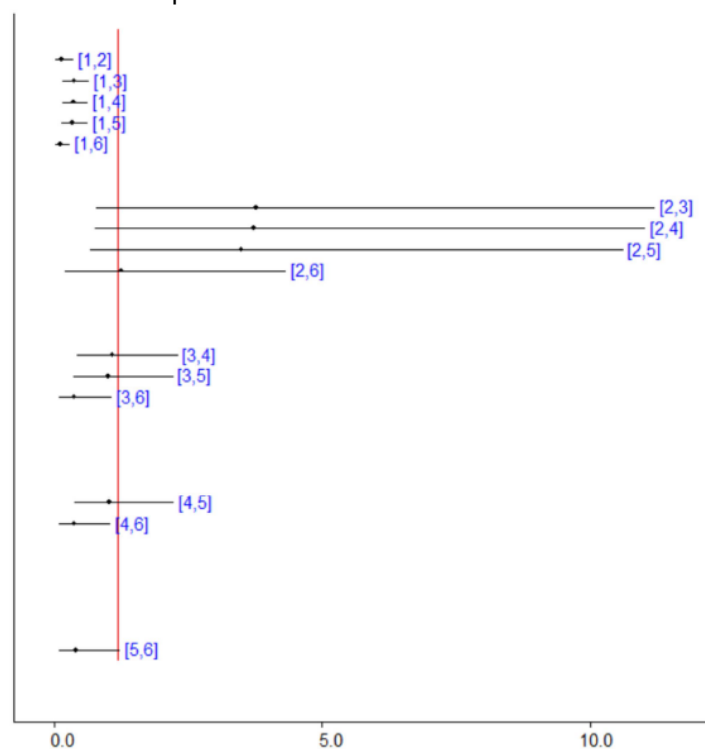
Figura 30. Diagrama de rede bayesiana para eventos adversos que levem à descontinuação do tratamento



ABRO, abrocitinibe; BARI, baricitinibe; DUP, Dupilumabe; GUSA, gusacitinibe; UPA, upadacitinibe
 Fonte: Alves et al., (2022) (151)

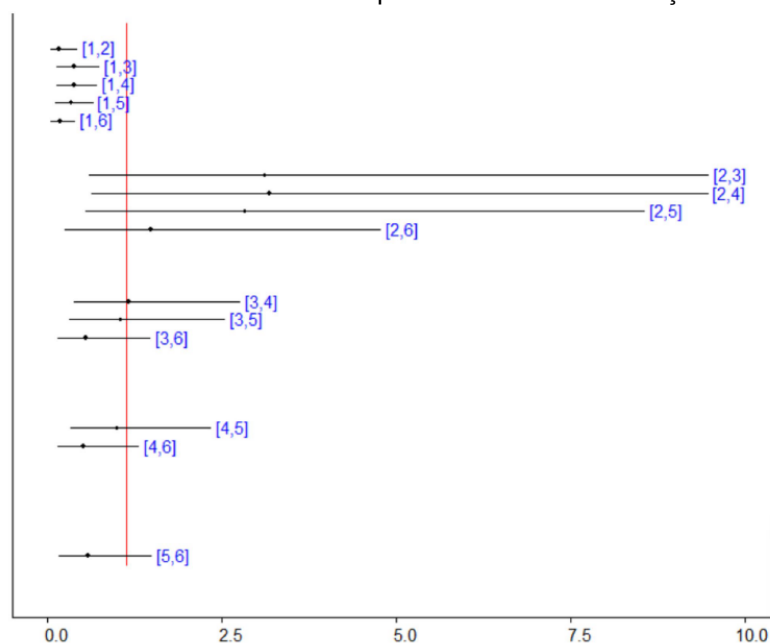
Na análise de segurança, comparado ao placebo, o baricitinibe (OR 1,25, ICr 95% 1,03 – 1,55), o upadacitinibe (OR 1,46, ICr 95% 1,19 – 1,81) e o abrocitinibe (OR 1,54, ICr 95% 1,25 – 1,90) aumentaram o risco de ocorrer qualquer EA. Para os EAs graves, todos os tratamentos apresentaram um risco reduzido em comparação ao placebo (Figura 31). Não foi identificado nenhuma outra diferença de risco entre os tratamentos. O upadacitinibe foi considerado o terceiro medicamento mais seguro. Com relação aos EAs que levaram à descontinuação do tratamento, todos os tratamentos apresentaram um risco reduzido em comparação ao placebo (Figura 32). Nenhuma outra diferença de risco foi identificada entre os tratamentos. Para esse desfecho, o upadacitinibe foi considerado o terceiro medicamento mais seguro (151).

Figura 31. Os tratamentos apresentaram um risco reduzido de eventos adversos graves



1, Placebo; 2, Gusacitinibe; 3, Baricitinibe; 4, Abrocitinibe; 5, Upadacitinibe; 6, Dupilumabe
 Fonte: Alves et al., (2022) (151)

Figura 32. Risco de eventos adversos que levam à descontinuação do tratamento



1, Placebo; 2, Gusacitinibe; 3, Baricitinibe; 4, Abrocitinibe; 5, Upadacitinibe; 6, Dupilumabe
 Fonte: Alves et al., (2022) (151)

Drucker et al., (2022) (105) realizaram uma atualização de RS e metanálise em rede para avaliar a associação das terapias imunomoduladoras sistêmicas para a DA moderada a

grave. A busca de registros foi realizada em 15 de junho de 2021 na *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Medline e EMBASE via Ovid, *Latin American and Caribbean Health Science Information database* (LILACS) e *Global Resource of Eczema Trials* (GREAT). Além disso, foram realizadas pesquisas em plataformas de registros de ECRs: *ClinicalTrials.gov*, *ISRCTN registry*, *Australian New Zealand Clinical TrialsRegistry*, *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* e no *EU Clinical Trials Register*. Os critérios de elegibilidade incluíam estudos com crianças e adultos com DA moderada a grave com tratamento de pelo menos 8 semanas e 2 doses de terapias imunomoduladoras sistêmicas com qualquer comparador. O uso ou não de terapia adjuvante com anti-inflamatórios tópicos (corticosteroides, inibidores de calcineurina e fosfodiesterase) não foi considerado um critério para a exclusão dos estudos. Foram avaliados os desfechos relacionados as mudanças nos sinais clínicos, sintomas relatados pelo paciente, gravidade da coceira, escalas de classificação numérica de pico de prurido e EAs.

Os dados foram obtidos por meio de metanálises de efeitos aleatórios, em que diferença de média (DM), diferença de média padronizada (DMP) ou RR com ICr 95% foram utilizadas como medidas de tamanho de efeito para as metanálises de rede bayesiana. A apresentação dos resultados das intervenções avaliadas foi feita por meio do cálculo da *surface under the cumulative ranking area* (SUCRA) (105).

Foram incluídos 21 novos ensaios clínicos, totalizando 60 ensaios clínicos com 16.579 pacientes. 3 novos ensaios controlados por placebo com pacientes ≥ 12 anos foram incluídos para upadacitinibe. Não havia dados suficientes para realização de metanálise em rede para resultados a longo prazo ou para os ensaios com crianças. A rede bayesiana representada pelo diagrama abaixo (Figura 33 e Figura 34) mostra que há poucas conexões entre os nós de diferentes medicamentos ativos (105).

Figura 33. Diagrama de rede bayesiana para EASI (A) e POEM (B) dos estudos incluídos na análise dos adultos tratados entre 8 e 16 semanas

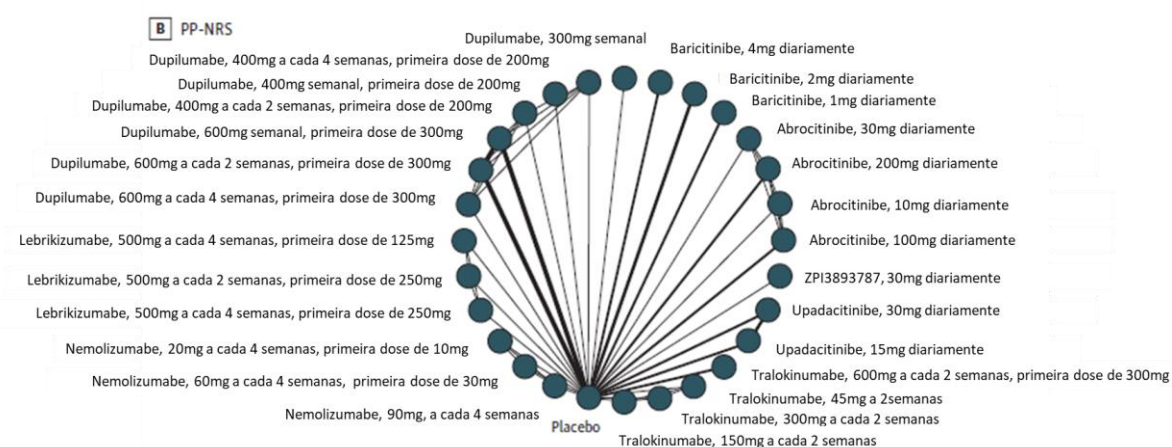


EASI: Eczema Area and Severity Index; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure.

A largura de cada linha conectando 2 tratamentos (nós) é proporcional ao número de tentativas frente a frente para essa comparação.

Fonte: adaptado de Drucker et al., (2022) (105)

Figura 34. Diagrama de rede bayesiana para PP-NRS dos estudos incluídos na análise dos adultos tratados entre 8 e 16 semanas



PP-NRS: Peak Pruritus Numeric Rating Scales.

A largura de cada linha conectando 2 tratamentos (nós) é proporcional ao número de tentativas frente a frente para essa comparação.

Fonte: adaptado de Drucker et al., (2022) (105)

Os resultados para a escala EASI consideraram uma diferença mínima clinicamente importante de 6,6 pontos. Em comparação ao placebo, o upadacitinibe de 30 mg (DM -13,5, ICr 95% -15,1 – -12), o abrocitinibe de 200 mg/dia (DM -13, ICr 95% -14,7 – -11,3) e o upadacitinibe de 15 mg (DM -11, ICr 95% -12,5 – -9,5) apresentaram as maiores reduções nas pontuações EASI (Figura 35). O upadacitinibe de 15 mg/dia e 30 mg/dia apresentaram os melhores resultados de SUCRA para a escala EASI, demonstrando terem a maior probabilidade de serem o melhor tratamento para DA moderada a grave, com SUCRA de 0,87 e 0,95, respectivamente (105).

Figura 35. Estimativas de efeito relativo para mudança no EASI até 16 semanas de tratamento em adultos

	Abrocitinibe 100 mg por dia	Abrocitinibe 200 mg por dia	Baricitinibe 2 mg por dia	Baricitinibe 4 mg por dia	Dupilumabe 600 mg e depois 300mg a cada duas semanas	Placebo	Tralokinumabe 600 mg e depois 300mg a cada 2 semanas	Upadacitinibe 15 mg por dia	Upadacitinibe 30 mg por dia
Abrocitinibe 100 mg por dia		-4,3 (-6; -2,7)	3,1 (0,5; 5,6)	1,1 (-1,6; 3,7)	-2,1 (-4,1; 0,3)	8,6 (6,9; 10,3)	1,4 (-1,1; 3,9)	-2,3 (-4,7; 0,1)	-4,9 (-7,2; -2,6)
Abrocitinibe 200 mg por dia	4,3 (2,7; 6)		7,4 (4,8; 9,9)	5,4 (2,7; 8)	2,2 (0,2; 4)	13 (11,3; 14,7)	5,7 (3,2; 8,2)	2 (-0,3; 4,3)	-0,6 (-2,9; 1,7)
Baricitinibe 2 mg por dia	-3,1 (-5,6; -0,5)	-7,4 (-9,9; 4,8)		-2 (-4; 0,1)	-5,2 (-7,2; 2,9)	5,6 (3,7; 7,5)	-1,7 (-4,3; 1)	-5,4 (-7,9; -2,9)	-7,9 (-10,4; -5,5)
Baricitinibe 4 mg por dia	-1,1 (-3,7; 1,6)	-5,4 (-8; -2,7)	2 (-0,1; 4,1)		-3,2 (-5,7; 0,8)	7,6 (5,5; 9,6)	0,3 (-2,4; 3)	-3,4 (-6; -0,8)	-5,9 (-8,5; 3,4)
Dupilumabe 600 mg e depois 300mg a cada duas semanas	2,1 (0,3; 4,1)	-2,2 (-4; -0,2)	5,2 (2,9; 7,5)	3,2 (0,8; 5,7)		10,8 (9,5; 12,2)	3,5 (1,3; 5,8)	-0,2 (-2,2; 1,9)	-2,7 (-4,7; 0,6)
Placebo	-8,6 (-11,3; 1,1)	-13 (-14,7; -11,3)	-5,6 (-7,5; 3,7)	-7,6 (-9,6; -5,5)	-10,8 (-12,2; -9,5)		-7,3 (-9,1; 5,4)	-11 (-12,5; -9,5)	-13,5 (-15,1; -12)
Tralokinumabe 600 mg e depois 300mg a cada 2 semanas	-1,4 (-3,9; 1,1)	-5,7 (-8,2; 3,2)	1,7 (-1; 4,3)	-0,3 (-3; 2,4)	-3,5 (-5,8; 1,3)	7,3 (5,4; 9,1)		-3,7 (-6,1; -1,4)	-6,3 (-8,6; 3,9)
Upadacitinibe 15 mg por dia	2,3 (0,1; 4,7)	-2 (-4,3; 0,3)	5,4 (2,9; 7,9)	3,4 (0,8; 6)	0,2 (-1,9; 2,2)	11 (9,5; 12,5)	3,7 (1,4; 6,1)		-2,5 (-4; 1)
Upadacitinibe 30 mg por dia	4,9 (2,6; 7,2)	0,6 (-1,7; 2,9)	7,9 (5,5; 10,4)	5,9 (3,4; 8,5)	2,7 (0,6; 4,7)	13,5 (12; 15,1)	6,3 (3,9; 8,6)	2,5 (1; 4)	
SUCRA	0,76	0,94	0,55	0,7	0,86	0,11	0,68	0,87	0,95

EASI: *Eczema Area and Severity Index*

Os resultados são apresentados como alteração no EASI (ICr 95%). Uma estimativa de efeito positivo em uma determinada célula favorece o tratamento de definição de linha. Uma estimativa de efeito negativo em uma determinada célula favorece o tratamento de definição de coluna. A linha inferior contém o valor de SUCRA para o tratamento de definição de coluna.

Fonte: adaptado de Drucker et al., (2022) (105)

Para a escala POEM, foi considerada uma diferença mínima clinicamente importante de 3,4 pontos. Em comparação ao placebo, o upadacitinibe de 30 mg (DM -10,6, ICr 95% -14,8 – -6,6) e o de 15 mg (DM -7, ICr 95% -11,1 – -2,9) apresentaram uma das maiores reduções nas pontuações POEM (Figura 36). O upadacitinibe de 30 mg/dia apresentou os melhores resultados de SUCRA (0,95) para a escala POEM.

Figura 36. Estimativas de efeito relativo para mudança no POEM até 16 semanas de tratamento em adultos

	Abrocitinibe 100 mg por dia	Abrocitinibe 200 mg por dia	Baricitinibe 2 mg por dia	Baricitinibe 4 mg por dia	Dupilumabe 600 mg e depois 300mg a cada duas semanas	Placebo	Tralokinumabe 600 mg e depois 300mg a cada 2 semanas	Upadacitinibe 15 mg por dia	Upadacitinibe 30 mg por dia
Abrocitinibe 100 mg por dia		-3,2 (-4,2; -2,2)	1,2 (-0,4; 2,7)	-0,5 (-2,1; 1,1)	-2,3 (-3,5; 1,2)	5 (3,9; 6)	0,4 (-1,1; 1,8)	-2 (-6,3; 2,2)	-5,6 (-10; -1,5)
Abrocitinibe 200 mg por dia	3,2 (2,2; 4,2)		4,4 (2,9; 5,9)	2,7 (1,2; 4,3)	0,9 (-0,2; 2)	8,2 (7,1; 9,2)	3,6 (2,1; 5)	1,2 (-3; 5,4)	-2,4 (-6,7; 1,7)
Baricitinibe 2 mg por dia	-1,2 (-2,7; -0,4)	-4,4 (-5,9; 2,9)		-1,6 (-2,8; 0,5)	-3,5 (-4,8; -2,2)	3,8 (2,6; 4,9)	-0,8 (-2,3; 0,7)	-3,2 (-7,5; 1,1)	-6,8 (-11,1; -2,6)
Baricitinibe 4 mg por dia	0,5 (-1,2; 2,1)	-2,7 (-4,3; -1,2)	1,6 (0,5; 2,8)		-1,9 (-3,2; 0,5)	5,4 (4,2; 6,6)	0,8 (-0,7; 2,4)	-1,5 (-5,8; 2,8)	-5,2 (-9,5; -1)
Dupilumabe 600 mg e depois 300mg a cada duas semanas	2,3 (1,2; 3,5)	-0,9 (-2; -0,2)	3,5 (2,2; 4,8)	1,9 (0,5; 3,2)		7,3 (6,6; 8)	2,7 (1,5; 3,9)	0,3 (-3,9; 4,5)	-3,3 (-7,6; 0,8)
Placebo	-5 (-6; -3,9)	-0,8 (-9,2; -7,1)	-3,8 (-4,9; -2,6)	-5,4 (-6,6; -4,2)	-7,3 (-8; 6,6)		-4,6 (-5,6; 3,6)	-7 (-11,1; -2,9)	-10,6 (-14,8; -6,6)
Tralokinumabe 600 mg e depois 300mg a cada 2 semanas	-0,4 (-1,8; 1,1)	-3,6 (-5,2; -2,1)	0,8 (-0,7; 2,3)	-0,8 (-2,4; 0,7)	-2,7 (-3,9; 1,5)	4,6 (3,6; 5,6)		-2,4 (-6,6; 1,8)	-6 (-10,3; -1,9)
Upadacitinibe 15 mg por dia	2 (-2,2; 6,3)	-1,2 (-5,4; 3)	3,2 (-1,1; 7,5)	1,5 (-2,8; 5,8)	-0,3 (-4,3; 3,9)	7 (2,9; 11,1)	2,4 (-1,8; 6,6)		-3,7 (-7,7; 0,4)
Upadacitinibe 30 mg por dia	5,6 (1,5; 10)	2,4 (-1,7; 6,7)	6,8 (2,6; 11,1)	5,2 (1,9; 9,5)	3,3 (-0,8; 7,6)	10,6 (6,6; 14,8)	6 (1,9; 10,3)	3,7 (-0,4; 7,7)	
SUCRA	0,49	0,85	0,36	0,54	0,72	0,13	0,44	0,69	0,95

POEM: *Patient-Oriented Eczema Measure*

Os resultados são apresentados como alteração no POEM (ICr 95%). Uma estimativa de efeito positivo em uma determinada célula favorece o tratamento de definição de linha. Uma estimativa de efeito negativo em uma determinada célula favorece o tratamento de definição de coluna. A linha inferior contém o valor de SUCRA para o tratamento de definição de coluna.

Fonte: adaptado de Drucker et al., (2022) (105)

Com relação à escala PP-NRS, foi considerada uma diferença mínima clinicamente importante de 2,6 pontos. Em comparação ao placebo, o upadacitinibe de 30 mg (DM -3,4, ICr 95% -3,8 – -3) e o de 15 mg (DM -2,4, ICr 95% -2,8 – -2) apresentaram uma das maiores reduções nas pontuações PP-NRS (Figura 37). O upadacitinibe de 15 mg/dia e 30 mg/dia apresentaram os melhores resultados de SUCRA para a escala PP-NRS, com SUCRA de 0,74 e 0,92, respectivamente (105).

Figura 37. Estimativas de efeito relativo para mudança no PP-NRS até 16 semanas de tratamento em adultos

	Abrocitinibe 100 mg por dia	Abrocitinibe 200 mg por dia	Baricitinibe 2 mg por dia	Baricitinibe 4 mg por dia	Dupilumabe 600 mg e depois 300mg a cada duas semanas	Placebo	Tralokinumabe 600 mg e depois 300mg a cada 2 semanas	Upadacitinibe 15 mg por dia	Upadacitinibe 30 mg por dia
Abrocitinibe 100 mg por dia		-0,8 (-1,3; -0,4)	0,3 (-0,4; 0,9)	-0,1 (-0,9; 0,6)	-0,4 (-1; 0,2)	1,6 (1; 2,1)	0,5 (-0,2; 1,1)	-0,8 (-1,5; -0,2)	-1,8 (-2,5; -1,1)
Abrocitinibe 200 mg por dia	0,8 (0,4; 1,3)		1,1 (0,4; 1,8)	0,7 (0; 1,4)	0,4 (-0,2; 1)	2,4 (1,9; 3)	1,3 (0,6; 1,9)	0 (-0,7; 0,7)	-7 (-1,7; -0,3)
Baricitinibe 2 mg por dia	-0,3 (-0,9; 0,4)	-1,1 (-1,8; 0,4)		-0,4 (-0,8; 0,1)	-0,7 (-1,2; -0,2)	1,3 (0,9; 1,7)	0,2 (-0,3; 0,7)	-1,1 (-1,7; -0,5)	-2,1 (-2,7; -1,5)
Baricitinibe 4 mg por dia	0,1 (-0,6; 0,9)	-0,7 (-1,4; 0)	0,4 (-0,1; 0,8)		-0,3 (-0,8; 0,2)	1,7 (1,3; 2,2)	0,6 (0,1; 1,1)	-0,7 (-1,3; -0,1)	-1,7 (-2,3; -1,1)
Dupilumabe 600 mg e depois 300mg a cada duas semanas	0,4 (-0,2; 1)	-0,4 (-1; 0,2)	0,7 (0,2; 1,2)	0,3 (-0,2; 0,8)		2 (1,8; 2,3)	0,9 (0,5; 1,3)	-0,4 (-0,9; 0,1)	-1,4 (-1,9; -0,9)
Placebo	-1,6 (-2,1; -1)	-2,4 (-3; -1,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	-1,7 (-2,2; -1,3)	-2 (-2,3; 1,8)		-1,1 (-1,4; -0,8)	-2,4 (-2,8; -2)	-3,4 (-3,8; -3)
Tralokinumabe 600 mg e depois 300mg a cada 2 semanas	-0,5 (-1,1; 0,2)	-1,3 (-1,9; -0,6)	-0,2 (-0,7; 0,3)	-0,6 (-1,1; -0,1)	-0,9 (-1,3; -0,5)	1,1 (0,8; 1,4)		-1,3 (-1,8; -0,8)	-2,3 (-2,8; -1,8)
Upadacitinibe 15 mg por dia	0,8 (0,2; 1,5)	0 (-0,7; 0,7)	1,1 (0,5; 1,7)	0,7 (0,1; 1,3)	0,4 (-0,1; 0,9)	2,4 (2; 2,8)	1,3 (0,8; 1,8)		-1 (-1,4; -0,6)
Upadacitinibe 30 mg por dia	1,8 (1,1; 2,5)	1 (0,3; 1,7)	2,1 (1,5; 2,7)	1,7 (1,1; 2,3)	1,4 (0,9; 1,9)	3,4 (3; 3,8)	2,3 (1,8; 2,8)	1 (0,6; 1,4)	
SUCRA	0,47	0,74	0,39	0,50	0,60	0,09	0,33	0,74	0,92

PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scales*.

Os resultados são apresentados como alteração nas escalas de classificação numérica (ICr 95%). Uma estimativa de efeito positivo em uma determinada célula favorece o tratamento de definição de linha. Uma estimativa de efeito negativo em uma determinada célula favorece o tratamento de definição de coluna. A linha inferior contém o valor de SUCRA para o tratamento de definição de coluna.

Fonte: adaptado de Drucker et al., (2022) (105)

Os resultados para as análises de DMP foram apresentados comparando os agentes sistêmicos convencionais com o upadacitinibe 15mg/dia e 30 mg/dia. O upadacitinibe de 15 mg/dia (DMP -1,1, IC_{95%} -1,3 – -1,0) e de 30 mg/dia (DMP -1,4, IC_{95%} -1,5 – -1,3) foram associados a melhora nos sinais clínicos em comparação com o placebo (Figura 38). O upadacitinibe de 15 mg/dia e 30 mg/dia apresentaram os melhores resultados de SUCRA para a melhora nos sinais clínicos, com SUCRA de 0,90 e 0,96, respectivamente (105).

Figura 38. Estimativas de efeito relativo para mudança nos sinais clínicos até 16 semanas de tratamento em adultos

	Abrocitinibe e 100 mg por dia	Abrocitinibe e 200 mg por dia	Azatioprina	Baricitinibe e 2 mg por dia	Baricitinibe e 200 mg por dia	Ciclosporina (dose alta)	Ciclosporina (dose baixa)	Dupilumabe *	Metotrexato	Placebo	Tralokinumabe *	Upadacitinibe e 15 mg por dia	Upadacitinibe e 30 mg por dia
Abrocitinibe 100 mg por dia		-0,4 (-0,6; - 0,3)	0,1 (-0,3; 0,6)	0,4 (0,2; 0,6)	0,3 (0; 0,5)	-0,3 (-0,9; 0,4)	0 (-0,6; 0,7)	-0,1 (-0,3; 0)	0,1 (-0,5; 0,7)	0,8 (0,6; 0,9)	0,2 (0; 0,4)	-0,4 (-0,6; - 0,2)	-0,6 (-0,8; - 0,4)
Abrocitinibe 200 mg por dia	0,4 (0,3; 0,6)		0,6 (0,1; 1)	0,8 (0,6; 1)	0,7 (0,5; 0,9)	0,1 (-0,5; 0,8)	0,4 (-0,2; 1,1)	0,3 (0,1; 0,4)	0,5 (-0,1; 1,2)	1,2 (1; 1,3)	0,6 (0,4; 0,8)	0 (-0,2; 0,2)	-0,2 (-0,4; 0)
Azatioprina	-0,1 (-0,6; 0,3)	-0,6 (-1; 0,1)		0,2 (-0,2; 0,7)	0,1 (-0,3; 0,5)	-0,4 (-1; 0,2)	-0,1 (-0,7; 0,5)	-0,3 (-0,7; 0,1)	0 (-0,6; 0,5)	0,6 (0,2; 1)	0 (-0,4; 0,5)	-0,5 (-0,9; - 0,1)	-0,8 (-1,2; - 0,3)
Baricitinibe 2 mg por dia	-0,3 (-0,5; 0)	-0,8 (-1; 0,6)	-0,2 (-0,7; 0,2)		-0,1 (-0,3; 0)	-0,7 (-1,1; 0,1)	-0,4 (-1; 0,3)	-0,5 (-0,7; - 0,2)	-0,3 (-0,9; 0,4)	0,4 (0,2; 0,5)	0,2 (-0,4; 0)	-0,8 (-1; 0,6)	-1 (-1,2; - 0,8)
Baricitinibe 4 mg por dia	0,3 (-0,4; 0,9)	-0,7 (-0,9; - 0,5)	-0,1 (-0,5; 0,3)	0,1 (0; 0,3)		-0,5 (-1,1; 0,1)	-0,2 (-0,9; 0,4)	-0,4 (-0,6; 0,2)	-0,1 (-0,8; 0,5)	0,5 (0,4; 0,7)	-0,1 (-0,3; 0,1)	-0,6 (-0,8; - 0,4)	-0,9 (-1,1; - 0,7)
Ciclosporina (dose alta)	0,3 (-0,4; 0,9)	-0,1 (-0,8; 0,5)	0,4 (-0,2; 1)	0,7 (0; 1,3)	0,5 (-0,1; 1,1)		0,3 (-0,1; 0,7)	0,2 (-0,5; 0,8)	0,4 (-0,2; 0,9)	1 (0,4; 1,6)	0,5 (-0,2; 1,1)	-0,1 (-0,7; 0,5)	-0,7 (-1; 0,3)
Ciclosporina (dose baixa)	0 (-0,7; 0,6)	-0,4 (-1,1; 0,2)	0,1 (-0,5; 0,7)	0,4 (-0,3; 1)	0,2 (-0,4; 0,9)	-0,3 (-0,7; 0,1)		-0,2 (-0,8; 0,5)	0,1 (-0,4; 0,6)	0,7 (0,1; 1,4)	0,2 (-0,5; 0,8)	-0,4 (-1; 0,2)	-0,7 (-1,3; 0)
Dupilumabe*	0,1 (0; 0,3)	-0,3 (-0,4; - 0,1)	0,3 (-0,1; 0,7)	0,5 (0,3; 0,7)	0,4 (0,2; 0,6)	-0,2 (-0,8; 0,5)	-0,2 (-0,5; 0,8)		0,2 (-0,4; 0,9)	0,9 (0,8; 1)	0,3 (0,1; 0,5)	-0,2 (-0,4; 0,1)	-0,5 (-0,7; - 0,3)
Metotrexato	-0,1 (-0,7; 0,5)	-0,5 (-1,2; 0,1)	0 (-0,5; 0,6)	0,3 (-0,4; 0,9)	0,1 (-0,5; 0,8)	-0,4 (-0,9; 0,2)	-0,1 (-0,6; 0,4)	-0,2 (-0,9; 0,4)		0,6 (0; 1,3)	0,1 (-0,6; 0,7)	-0,5 (-1,1; - 0,1)	-0,8 (-1,4; - 0,1)
Placebo	-0,8 (-0,9; - 0,6)	-1,2 (-1,3; - 1)	-0,6 (-1; - 0,2)	-0,4 (-0,5; -0,2)	-0,5 (-0,7; -0,4)	-1 (-1,6; - 0,4)	-0,7 (-1,4; - 0,1)	-0,9 (-1; - 0,8)	-0,6 (-1,3; 0)		-0,6 (-0,7; -0,4)	-1,1 (-1,3; - 1)	-1,4 (-1,5; - 1,3)
Tralokinumabe *	-0,2 (-0,4; 0)	-0,6 (-0,8; - 0,4)	0 (-0,5; 0,4)	0,2 (0; 0,4)	0,1 (-0,1; 0,3)	-0,5 (-1,1; 0,2)	-0,2 (-0,8; 0,5)	-0,3 (-0,5; - 0,1)	-0,1 (-0,7; - 0,6)	0,6 (0,4; 0,7)		-0,6 (-0,7; - 0,4)	-0,8 (-1; - 0,6)
Upadacitinibe 15 mg por dia	0,4 (0,2; 0,6)	0 (-0,2; 0,2)	0,5 (0,1; 0,9)	0,8 (0,6; 1)	0,6 (0,4; 0,8)	0,1 (-0,5; 0,7)	0,4 (-0,2; 0,5)	0,2 (0,1; 0,4)	-0,5 (-0,1; - 1,1)	1,1 (1; 1,3)	0,6 (0,4; 0,7)		-0,3 (-0,4; - 0,1)
Upadacitinibe 30 mg por dia	0,6 (0,4; 0,8)	0,2 (0; 0,4)	0,8 (0,3; 1,2)	1 (0,8; 1,2)	0,9 (0,7; 1,1)	0,4 (-0,3; 0,7)	0,7 (0; 1,3)	0,5 (0,3; 0,7)	0,8 (0,1; 1,4)	1,4 (1,3; 1,5)	0,8 (0,6; 1)	0,3 (0,6; 0,4)	
SUCRA	0,72	0,91	0,59	0,38	0,51	0,83	0,66	0,80	0,60	0,09	0,58	0,90	0,96

Os resultados são apresentados como mudança na DMP das escalas de sinais (IC_{95%}). Uma estimativa de efeito positivo em uma determinada célula favorece o tratamento de definição de linha. Uma estimativa de efeito negativo em uma determinada célula favorece o tratamento de definição de coluna. A linha inferior contém o valor de SUCRA para o tratamento de definição de coluna.

Fonte: adaptado de Drucker et al., (2022) (105)

Da mesma forma, o upadacitinibe de 15 mg/dia (DMP -0,7, IC_{95%} -0,9 – -0,6) e de 30 mg/dia (DMP -1, IC_{95%} -1,2 – -0,9) foram associados a mudanças da coceira em comparação com o placebo. O upadacitinibe de 15 mg/dia e 30 mg/dia apresentaram um dos melhores resultados com SUCRA de 0,62 e 0,83, respectivamente para a mudança na coceira (105) (Figura 39).

Figura 39. Estimativas de efeito relativo para mudança na coceira até 16 semanas de tratamento em adultos

	Abrocitinib e 100 mg por dia	Abrocitinib e 200 mg por dia	Azatioprin a	Baricitinib e 2 mg por dia	Baricitinib e 4 mg por dia	Ciclosporin a (dose alta)	Ciclosporin a (dose baixa)	Dupilumabe *	Metotrexat o	Placeb o	Tralokinumabe *	Upadacitinib e 15 mg por dia	Upadacitinib e 30 mg por dia
Abrocitinib 100 mg por dia		-0,3 (-0,5; - 0,2)	0 (-0,7; 0,6)	0 (-0,2; 0,3)	-0,1 (-0,3; 0,2)	-0,1 (-0,3; 0,2)	-0,1 (-1; 0,8)	-0,4 (-1,1; 0,1)	0 (-0,9; 0,9)	0,5 (0,4; 0,7)	0,1 (-0,1; 0,3)	-0,2 (-0,4; 0)	-0,5 (-0,7; - 0,3)
Abrocitinib 200 mg por dia	0,3 (0,2; 0,5)		0,3 (-0,4; 0,9)	0,4 (0,1; 0,6)	0,2 (0; 0,5)	0,2 (-0,7; 1)	0,2 (-0,8; 1,1)	-0,2 (-0,8; 0,4)	0,3 (-0,5; 1,2)	0,9 (0,7; 1)	0,4 (0,2; 0,6)	0,1 (-0,1; 0,4)	-0,2 (-0,4; 0,1)
Azatioprina	0 (-0,6; 0,7)	-0,3 (-0,9; 0,4)		0,1 (-0,5; 0,7)	0 (-0,7; 0,6)	-0,1 (-1,1; 1)	-0,1 (-1,2; 1,1)	-0,2 (-0,4; 0)	0 (-0,6; 0,7)	0,6 (0; 1,2)	0,1 (-0,5; 0,8)	-0,2 (-0,8; 0,5)	-0,4 (-1,1; 0,2)
Baricitinib 2 mg por dia	0 (-0,3; 0,2)	-0,4 (0,6; - 0,1)	-0,1 (-0,7; 0,5)		-0,1 (-0,3; 0,1)	-0,2 (-1,1; 0,7)	-0,2 (-1,1; 0,8)	-0,3 (-0,5; - 0,1)	0 (-0,9; 0,8)	0,5 (0,3; 0,7)	0,1 (-0,2; 0,3)	-0,2 (-0,5; 0)	-0,5 (-0,8; - 0,3)
Baricitinib 4 mg por dia	0,1 (-0,2; 0,3)	-0,2 (-0,5; 0)	0 (-0,6; 0,7)	0,1 (-0,1; 0,3)		-0,1 (-0,9; 0,8)	-0,1 (-1; 0,9)	-0,2 (-0,4; 0)	0,1 (-0,8; 1)	0,6 (0,4; 0,8)	0,2 (-0,1; 0,4)	-0,1 (-0,4; 0,1)	-0,4 (-0,7; - 0,2)
Ciclosporina (dose alta)	0,2 (-0,7; 1)	-0,2 (-1; 0,7)	0,1 (-1; 1,1)	0,2 (-0,7; 1,1)	0,1 (-0,8; 0,9)		0 (-0,4; 0,4)	-0,1 (-1; 0,7)	0,2 (-1,1; 1,4)	0,7 (- 0,2; 1,5)	0,3 (-0,6; 1,1)	0 (-0,9; 0,8)	-0,3 (-1,2; 0,5)
Ciclosporina (dose baixa)	0,1 (-0,8; 1,1)	0,1 (-1,1; 1,2)	0,1 (-1,1; 1,2)	0,2 (-0,8; 1,1)	0,1 (-0,9; 1)	0 (-0,4; 0,4)		-0,1 (-1,1; 0,8)	0,2 (-1,2; 1,4)	0,7 (- 0,3; 1,6)	0,2 (-0,7; 1,2)	-0,1 (-1; 0,9)	-0,3 (-1,3; 0,6)
Dupilumabe*	0,3 (0,1; 0,5)	0 (-0,2; 0,1)	0,2 (-0,4; 0,8)	0,3 (0,1; 0,5)	0,2 (0; 0,4)	0,1 (-0,7; 1)	0,1 (-0,4; 0,4)		0,3 (-0,6; 1,2)	0,8 (0,7; 0,9)	0,4 (0,2; 0,6)	0,1 (-0,1; 0,3)	-0,2 (-0,4; 0)
Metotrexato	0 (-0,9; 0,9)	-0,3 (-1,2; 0,5)	0 (-0,7; 0,6)	0 (-0,8; 0,9)	-0,1 (-1; 0,8)	-0,2 (-1,4; 1,1)	-0,2 (-1,4; 1,2)	-0,3 (-1,2; 0,6)		0,5 (- 0,3; 1,4)	0,1 (-0,8; 1)	-0,2 (-1,1; 0,3)	-0,5 (-1,4; 0,4)
Placebo	-0,5 (-0,7; - 0,4)	-0,9 (-1; - 0,7)	-0,6 (-1,2; 0)	-0,5 (-0,7; -0,3)	-0,6 (-0,8; -0,4)	-0,7 (-1,5; 0,2)	-0,7 (-1,6; 0,3)	-0,8 (-0,9; 0,7)	-0,5 (-1,4; 0,3)		-0,4 (-0,5; -0,3)	-0,7 (-0,9; - 0,6)	-1 (-1,2; - 0,9)
Tralokinumabe *	-0,1 (-0,3; 0,1)	-0,4 (-0,6; - 0,2)	-0,1 (-0,8; 0,5)	-0,1 (-0,3; 0,2)	-0,2 (-0,4; 0,1)	-0,3 (-1,1; 0,6)	-0,2 (-1,2; 0,7)	-0,4 (-0,6; - 0,2)	-0,1 (-1; 0,8)	0,4 (0,2; 0,6)		-0,3 (-0,5; - 0,1)	-0,6 (-0,8; - 0,4)
Upadacitinib 15 mg por dia	0,2 (0; 0,4)	-0,1 (-0,4; 0,1)	0,2 (-0,5; 0,8)	0,2 (0; 0,8)	0,1 (-0,1; 0,4)	0 (-0,8; 0,9)	0 (-0,9; 1)	0,1 (-0,3; 0,1)	0,2 (-0,7; 1,1)	0,7 (0,6; 0,9)	0,3 (0,1; 0,5)		-0,3 (-0,4; - 0,1)
Upadacitinib 30 mg por dia	0,5 (0,3; 0,7)	0,2 (-0,1; 0,4)	0,4 (-0,2; 1,1)	0,4 (0,3; 0,8)	0,4 (0,1; 0,7)	0,3 (-0,5; 1,2)	0,3 (-0,6; 1,3)	0,2 (0; 0,4)	0,5 (-0,4; 1,4)	1 (0,9; 1,2)	0,6 (0,4; 0,8)	0,3 (0,1; 0,4)	
SUCRA	0,46	0,73	0,50	0,43	0,53	0,58	0,56	0,69	0,47	0,12	0,38	0,62	0,83

Os resultados são apresentados como alteração na DMP das escalas de coceira (95% CrI). Uma estimativa de efeito positivo em uma determinada célula favorece o tratamento de definição de linha. Uma estimativa de efeito negativo em uma determinada célula favorece o tratamento de definição de coluna. A linha inferior contém o valor de SUCRA para o tratamento de definição de coluna.

Fonte: adaptado de Drucker et al., (2022) (105)

Com relação ao perfil de segurança, o upadacitinibe de 15 mg/dia (OR 0,6, ICr 95% 0,3 – 1,4) e de 30 mg/dia (OR 0,7, ICr 95% 0,4 – 1,3) não foram associados a ocorrência de EAs em comparação ao placebo, conforme a Figura 40. O upadacitinibe de 15 mg/dia e de 30 mg/dia apresentaram um dos melhores resultados de SUCRA para não ocorrência de EAs, com SUCRA de 0,77 e 0,70, respectivamente. Da mesma forma, o upadacitinibe de 15 mg/dia (OR 0,7, ICr 95% 0,4 – 1,3) e de 30 mg/dia (OR 0,7, ICr 95% 0,3 – 1,2) não foram associados a maior ocorrência de EAs graves em comparação ao placebo (Figura 41). O valor de SUCRA para o upadacitinibe de 15 mg/dia e de 30 mg/dia foi de 0,55 e 0,56, respectivamente (105).

Figura 40. Estimativas de efeito relativo para eventos adversos até 16 semanas de tratamento em adultos

	Abrocitinibe 100 mg por dia	Abrocitinibe 200 mg por dia	Baricitinibe 2 mg por dia	Baricitinibe 4 mg por dia	Dupilumabe 600 mg e depois 300mg a cada duas semanas	Placebo	Tralokinumabe 600 mg e depois 300mg a cada 2 semanas	Upadacitinibe 15 mg por dia	Upadacitinibe 30 mg por dia
Abrocitinibe 100 mg por dia		1 (0,5; 1,7)	1,1 (0,4; 0,3)	2,1 (0,8; 5,5)	1,3 (0,6; 2,8)	1,3 (0,8; 2,4)	1,2 (0,5; 2,9)	0,8 (0,3; 1,8)	1 (0,4; 2,2)
Abrocitinibe 200 mg por dia	1,1 (0,6; 1,8)		1,2 (0,4; 3,1)	2,2 (0,8; 5,9)	1,3 (0,6; 2,9)	1,4 (0,8; 2,5)	1,3 (0,5; 3,1)	0,8 (0,3; 1,9)	1 (0,5; 2,3)
Baricitinibe 2 mg por dia	0,9 (0,3; 2,5)	0,9 (0,3; 2,4)		1,9 (0,8; 4,8)	1,2 (0,4; 3,4)	1,2 (0,5; 2,9)	1,1 (0,4; 3,2)	0,7 (0,3; 2)	0,9 (0,3; 2,5)
Baricitinibe 4 mg por dia	0,5 (0,2; 1,3)	0,5 (0,2; 1,3)	0,5 (0,2; 1,3)		0,6 (0,2; 1,7)	0,7 (0,3; 1,5)	0,6 (0,2; 1,6)	0,4 (0,1; 1)	0,5 (0,2; 1,3)
Dupilumabe 600 mg e depois 300mg a cada duas semanas	0,8 (0,4; 1,7)	0,7 (0,3; 1,6)	0,9 (0,3; 2,4)	1,6 (0,6; 4,5)		1 (0,6; 2)	0,9 (0,4; 2,4)	0,6 (0,3; 1,4)	0,8 (0,3; 1,8)
Placebo	0,7 (0,4; 1,3)	0,7 (0,4; 1,3)	0,8 (0,3; 1,9)	1,5 (0,7; 3,4)	1 (0,5; 1,8)		0,9 (0,5; 1,8)	0,6 (0,3; 1)	0,7 (0,4; 1,3)
Tralokinumabe 600 mg e depois 300mg a cada 2 semanas	0,8 (0,3; 2)	0,8 (0,3; 1,9)	0,9 (0,3; 2,6)	1,7 (0,6; 4,7)	1,1 (0,4; 2,6)	1,1 (0,6; 2,1)		0,6 (0,3; 1,5)	0,8 (0,3; 1,9)
Upadacitinibe 15 mg por dia	1,3 (0,6; 3)	1,2 (0,5; 2,9)	1,4 (0,5; 3,9)	2,7 (1; 7,4)	1,7 (0,7; 3,2)	1,7 (1; 3,2)	1,6 (0,7; 3,9)		1,3 (0,7; 2,4)
Upadacitinibe 30 mg por dia	1 (0,5; 2,3)	1 (0,4; 2,2)	1,1 (0,4; 3,1)	2,1 (0,8; 5,7)	1,3 (0,6; 3,1)	1,4 (0,8; 2,5)	1,2 (0,5; 3)	0,8 (0,4; 1,5)	
SUCRA	0,69	0,71	0,66	0,45	0,60	0,58	0,62	0,77	0,70

Os resultados são apresentados como *odds ratios* (ICr 95%). As razões de chances são dadas como as chances com o tratamento de definição de coluna sobre as chances com o tratamento de definição de linha. Razões de chances acima de 1 indicam mais retiradas devido a eventos adversos com a intervenção vs. comparador.

Fonte: adaptado de Drucker et al., (2022) (105)

Figura 41. Estimativas de efeito relativo para eventos adversos graves até 16 semanas de tratamento em adultos

	Abrocitinibe 100 mg por dia	Abrocitinibe 200 mg por dia	Baricitinibe 2 mg por dia	Baricitinibe 4 mg por dia	Dupilumabe 600 mg e depois 300mg a cada duas semanas	Placebo	Tralokinumabe 600 mg e depois 300mg a cada 2 semanas	Upadacitinibe 15 mg por dia	Upadacitinibe 30 mg por dia
Abrocitinibe 100 mg por dia		0,5 (0,2; 1,1)	0,4 (0,1; 1,1)	0,6 (-0,9; 0,6)	0,4 (0,2; 0,9)	0,8 (0,4; 1,7)	0,6 (0,2; 1,5)	0,6 (0,2; 1,5)	0,6 (0,2; 1,5)
Abrocitinibe 200 mg por dia	1,9 (0,9; 4,2)		0,7 (0,2; 2,2)	1,1 (0,3; 3,4)	0,7 (0,2; 1,9)	1,5 (0,3; 1,9)	1,1 (0,4; 3,1)	1,1 (0,4; 3)	1 (0,4; 3)
Baricitinibe 2 mg por dia	2,7 (0,9; 8,3)	1,4 (0,5; 4,6)		1,6 (0,6; 4)	1 (0,4; 2,8)	2,2 (1; 5)	1,5 (0,6; 4,3)	1,5 (0,6; 4,2)	1,5 (0,5; 4,1)
Baricitinibe 4 mg por dia	1,7 (0,6; 5,1)	0,9 (0,3; 2,9)	0,6 (0,3; 1,6)		0,7 (0,3; 1,7)	1,4 (0,7; 3,1)	1 (0,4; 2,6)	1 (0,4; 2,6)	0,9 (0,4; 2,5)
Dupilumabe 600 mg e depois 300mg a cada duas semanas	2,6 (1,1; 6,4)	1,4 (0,5; 3,6)	1 (0,4; 2,5)	1,5 (0,6; 3,9)		2,1 (1,2; 3,9)	1,5 (0,6; 3,5)	1,4 (0,6; 3,4)	1,4 (0,6; 3,4)
Placebo	1,2 (0,6; 2,6)	0,6 (0,3; 1,5)	0,5 (0,2; 1)	0,7 (0,3; 1,4)	0,5 (0,3; 0,8)		0,7 (0,4; 1,3)	0,7 (0,4; 1,3)	0,7 (0,3; 1,2)
Tralokinumabe 600 mg e depois 300mg a cada 2 semanas	1,7 (0,7; 4,7)	0,9 (0,3; 2,7)	0,7 (0,2; 1,7)	1 (0,4; 2,6)	0,7 (0,3; 1,6)	1,4 (0,8; 2,7)		1 (0,4; 2,3)	1 (0,4; 2,3)
Upadacitinibe 15 mg por dia	1,8 (0,7; 4,8)	0,9 (0,3; 2,7)	0,7 (0,2; 1,8)	1 (0,4; 2,7)	0,7 (0,3; 1,6)	1,5 (0,8; 2,8)	1 (0,4; 2,5)		1 (0,5; 2)
Upadacitinibe 30 mg por dia	1,8 (0,7; 5)	1 (0,3; 2,8)	0,7 (0,2; 1,8)	1,1 (0,4; 2,8)	0,7 (0,3; 1,7)	1,5 (0,8; 2,9)	1 (0,4; 2,6)	1 (0,5; 2)	
SUCRA	0,37	0,56	0,67	0,54	0,66	0,42	0,54	0,55	0,56

Os resultados são apresentados como *odds ratios* (ICr 95%). As razões de chances são dadas como as chances com o tratamento de definição de coluna sobre as chances com o tratamento de definição de linha. Razões de chance acima de 1 indicam eventos adversos graves com a intervenção vs. o comparador.

Fonte: adaptado de Drucker et al., (2022) (105)

Sedeh et al., (2022) (152) conduziram uma RS e metanálise com o objetivo de comparar a eficácia dos tratamentos sistêmicos com dupilumabe e inibidores da JAK para DA moderada a grave. Os registros foram pesquisados nas bases eletrônicas como o Medline (Pubmed), EMBASE e *Cochrane Library*. Os critérios de elegibilidade foram ensaios clínicos (fase I e II) em inglês que investigaram pelo menos 10 pacientes adultos com DA em cada grupo de tratamento. Foram excluídos os ensaios que não apresentavam grupo placebo ou que não forneceram informações detalhadas sobre a proporção de participantes que atingiram 50%, 75% e 90% de melhora na pontuação EASI. Ademais, estudos que investigaram o tratamento tópico com inibidores monoclonais e JAK também foram excluídos. Os desfechos primários

avaliados foram a proporção de participantes que atingiram 50%, 75% e 90% de melhora na pontuação EASI.

As buscas nas bases de dados eletrônicas resultaram em um total de 1.614 estudos. Após a seleção dos estudos, foram incluídos 19 estudos. O uso de corticosteroides tópicos foi permitido em 10 estudos, e nos demais 9 estudos não foi permitido. Todos os participantes incluídos apresentavam DA moderada a grave (152).

Com relação ao EASI-50 (7 estudos, $n = 4.803$), os resultados dos participantes que não fizeram uso de corticosteroides tópicos, o upadacitinibe 30 mg/dia e o dupilumabe 200 mg/semanalmente tiveram resultados comparáveis em relação ao grupo placebo após 16 semanas de tratamento (upadacitinibe: diferença de risco [DR] 59%, IC 95% 42 – 76) (dupilumabe: DR 56%, IC 95% 33 – 78). As taxas de resposta de upadacitinibe, dupilumabe e abrocitinibe diferiram a depender das diferentes dosagens. Para o EASI-75, (8 estudos, $n = 5.495$), o upadacitinibe 30 mg/dia e o dupilumabe 200 mg/semanalmente também apresentaram resultados comparáveis em relação ao grupo placebo após 16 semanas de tratamento (upadacitinibe: DR 59%, IC 95% 43 – 76) (dupilumabe: DR 52%, IC 95% 30 – 74). Para o EASI-90 (7 estudos, $n = 5.322$), após 16 semanas de tratamento, o upadacitinibe 30 mg/dia foi superior em comparação ao grupo placebo (DR 45%, IC 95% 29 – 61) (152).

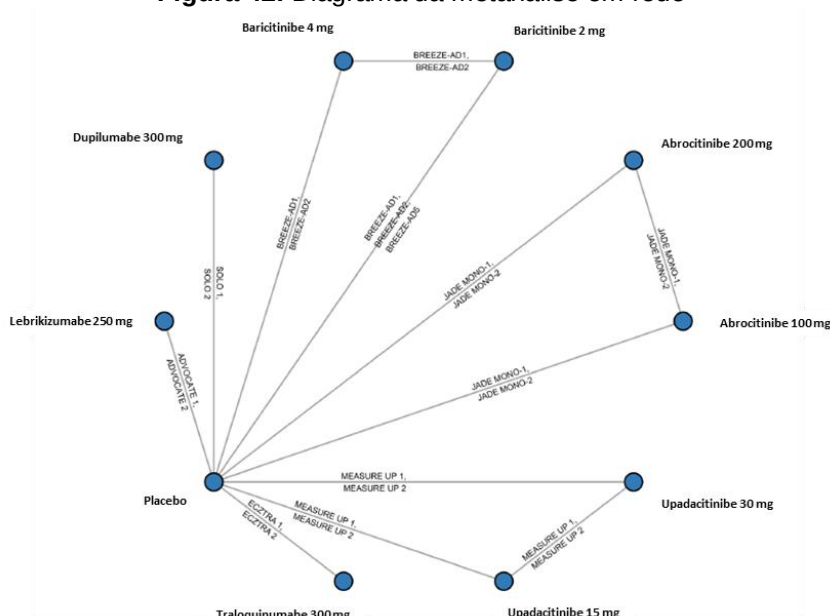
Silverberg et al., (2022) (153) realizaram uma RS e metanálise em rede para avaliar a eficácia comparativa de terapias sistêmicas direcionadas sem a adição de TCS e/ou TCI em adultos com DA moderada a grave. A busca de registros foi realizada em diversas bases de dados eletrônicas e complementada por bases de dados de registros de ensaios clínicos, *websites*, conferências e busca manual em sociedades dermatológicas. Os critérios de elegibilidade incluíam estudos com adolescentes e adultos (≥ 12 anos) com DA moderada a grave e que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento com TCS ou TCI, o delineamento dos estudos eram ECRs de fase III e fase IV. Os desfechos de eficácia avaliados foram a proporção de pacientes que atingiram melhora no EASI-75 e EASI-90 e uma pontuação de 0 ou 1 (limpo ou quase limpo) e uma melhora de pelo menos 4 pontos desde a linha de base na *Pruritus Numerical Rating Scale* ($\Delta\text{NRS} \geq 4$).

As metanálises em rede foram conduzidas em uma estrutura de modelo linear generalizado, utilizando estatística bayesiana (com simulações de Monte Carlo via cadeia de Markov). A convergência foi avaliada pelo método de *Brooks-Gelman-Rubin*. Os efeitos fixos, aleatórios e os modelos ajustados ao risco na linha de base foram ajustados. Foram estimadas as taxas de resposta não ajustadas ao placebo, números necessários para tratar

(NNT), OR e a SUCRA. A significância estatística foi determinada examinando os intervalos de ICr 95% do OR (153). A RS de Silverberg et al., (2022) foi atualizada, e por essa razão neste relatório, foram descritos os resultados da RS atualizada de Silverberg et al., (2023) (155).

Na análise de rede para o resultado do desfecho primário foram incluídos 13 estudos (n = 7.105 pacientes; 32 braços). Todos os ensaios foram controlados por placebo e geralmente comparáveis, com base nos critérios de inclusão e exclusão (Figura 42).

Figura 42. Diagrama da metanálise em rede



Fonte: adaptado de Silverberg et al., (2023) (155)

As taxas de respostas para EASI-75 e foram mais altas para upadacitinibe 30 mg, seguida do abrocitinibe 200 mg, upadacitinibe 15 mg e lebrikizumabe 250 mg. Para EASI-90 as taxas de resposta mais altas foram para upadacitinibe 30 mg, abrocitinibe 200 mg, seguida do upadacitinibe 15 mg, e dupilumabe 300 mg. As classificações da taxa de resposta foram as mesmas que as classificações de pontuação NNT e SUCRA. O OR de todas as terapias foi estatisticamente mais eficaz do que o placebo na avaliação final. Para resultados selecionados, upadacitinibe 30 mg foi estatisticamente mais eficaz do que os demais comparadores (Tabela 24) (155).

Tabela 24. Odds ratio versus placebo, NNT e taxa de resposta e pontuações SUCRA para o EASI-75 e EASI-90

Desfecho	Tratamento	Nº	OR vs Placebo	NNT	Taxa de resposta	SUCRA (%)
Ponto de tempo do endpoint primário						
EASI-75	Upadacitinibe 30 mg	567	19,07 (14,14–26,02)	1,7 (1,5–2,0)	72,3% (56,2–84,1%)	98,5%
	Abrocitinibe 200 mg	309	13,27 (7,81–23,93)	1,9 (1,5–2,8)	64,5% (44,1–81,1%)	87,3%
	Upadacitinibe 15 mg	557	10,88 (8,16–14,68)	2,1 (1,8–2,8)	59,8% (42,4–75,0%)	80,2%
	Lebriquizumabe 250 mg	457	6,08 (4,32–8,72)	3,0 (2,2–4,7)	45,4% (28,7–63,3%)	55,1%
	Dupilumabe 300 mg	314	6,04 (4,37–8,48)	3,0 (2,3–4,7)	45,2% (28,7–62,9%)	54,8%
	Abrocitinibe 100 mg	564	5,93 (3,50–10,70)	3,1 (2,1–5,6)	44,8% (26,1–65,8%)	53,1%
	Baricitinibe 4 mg	248	4,07 (2,64–6,31)	4,3 (2,7–8,0)	35,8% (20,4–54,6%)	33,2%
	Baricitinibe 2 mg	392	3,32 (2,28–4,88)	5,3 (3,3–10,1)	31,2% (17,8–48,8%)	20,8%
	Traloquinumabe 300 mg	1196	3,03 (2,20–4,23)	5,9 (3,7–10,8)	29,2% (16,8–45,9%)	16,9%
	Placebo	2501	Reference	Reference	12,0% (6,7–20,5%)	0,0%
EASI-90	Upadacitinibe 30 mg	567	23,10 (16,13–33,86)	1,9 (1,5–2,8)	58,3% (38,7–75,7%)	98,5%
	Abrocitinibe 200 mg	309	13,51 (6,49–33,02)	2,5 (1,6–5,3)	45,2% (22,7–71,7%)	84,3%
	Upadacitinibe 15 mg	557	12,80 (8,94–18,79)	2,6 (1,9–4,4)	43,7% (25,9–63,4%)	82,0%
	Dupilumabe 300 mg	457	6,19 (4,18–9,43)	4,7 (2,8–9,1)	27,3% (14,3–46,0%)	52,8%
	Abrocitinibe 100 mg	314	5,99 (2,83–14,83)	4,8 (2,2–13,3)	26,8% (11,4–53,2%)	48,3%
	Baricitinibe 4 mg	248	5,49 (3,11–9,89)	5,2 (2,8–12,2)	25,0% (11,8–45,4%)	45,4%
	Lebriquizumabe 250 mg	564	5,13 (3,37–8,10)	5,6 (3,1–11,6)	23,7% (12,0–41,8%)	40,4%
	Traloquinumabe 300 mg	1196	3,98 (2,50–6,66)	7,3 (3,7–17,0)	19,5% (9,4–36,6%)	24,7%
	Baricitinibe 2 mg	392	3,98 (2,40–6,69)	7,4 (3,7–17,8)	19,4% (9,2–36,7%)	23,6%
	Placebo	2501	Reference	Reference	5,7% (2,9–10,9%)	0,0%

NNT: número necessário para tratar; OR: *odds ratio*; SUCRA: *Surface under the cumulative ranking área*
 Fonte: adaptado de Silverberg et al., (2022) (155)

A taxa de resposta IGA 0/1 foi mais alta para upadacitinibe 30 mg, seguida do upadacitinibe 15 mg, abrocitinibe 200 mg e dupilumabe 300 mg. As classificações da taxa de resposta foram as mesmas que as classificações de pontuação NNT e SUCRA. O OR de todas as terapias foi estatisticamente mais eficaz do que o placebo na avaliação final. Para resultados selecionados, upadacitinibe 30 mg foi estatisticamente mais eficaz do que os demais comparadores (Tabela 25) (155).

Tabela 25. Odds ratio versus placebo, NNT e taxa de resposta e pontuações SUCRA para o IGA 0/1 no *endpoint* final

Tratamento	Nº	OR vs Placebo	NNT	Taxa de resposta	SUCRA (%)
Upadacitinibe 30 mg	567	19,42 (13,53–28,55)	1,9 (1,5–2,6)	61,8% (42,3–78,3%)	99,9%
Upadacitinibe 15 mg	557	11,09 (7,72–16,36)	2,5 (1,8–4,0)	48,1% (29,5–67,3%)	86,9%
Abrocitinibe 200 mg	309	7,72 (4,31–14,95)	3,2 (2,0–6,4)	39,3% (20,5–62,6%)	75,5%
Dupilumabe 300 mg	457	5,74 (3,99–8,42)	4,1 (2,6–7,5)	32,4% (17,8–51,5%)	62,1%
Lebriquiizumabe 250 mg	564	4,66 (3,16–7,06)	5,0 (3,0–9,7)	28,0% (14,8–46,7%)	49,1%
Baricitinibe 4 mg	248	4,37 (2,58–7,44)	5,3 (2,9–12,2)	26,7% (13,1–46,8%)	45,8%
Abrocitinibe 100 mg	314	3,89 (2,15–7,59)	6,0 (2,9–15,9)	24,5% (11,4–46,0%)	38,0%
Baricitinibe 2 mg	392	3,38 (2,15–5,37)	7,1 (3,7–16,5)	22,0% (10,8–39,5%)	28,8%
Traloquinumabe 300 mg	1196	2,39 (1,66–3,51)	11,4 (5,6–27,6)	16,6% (8,3–30,7%)	14,0%
Placebo	2501	Reference	Reference	7,7% (4,0–14,4%)	0,0%

NNT: número necessário para tratar; OR: *odds ratio*; SUCRA: *Surface under the cumulative ranking area*
 Fonte: adaptado de Silverberg et al., (2022) (155)

Para *Pruritus Numerical Rating Scale from baseline* (Δ NRS ≥ 4), o upadacitinibe 30 mg também apresentou a maior taxa de resposta, seguido por abrocitinibe 200 mg, upadacitinibe 15 mg, lebriquiizumabe 250 mg e dupilumabe 300 mg. O OR de todas as terapias foi estatisticamente mais eficaz do que o placebo na avaliação final. Para resultados selecionados, upadacitinibe 30 mg foi estatisticamente mais eficaz do que os demais comparadores (Tabela 26) (155).

Tabela 26. Odds ratio versus placebo, NNT e taxa de resposta e pontuações SUCRA para o Δ NRS ≥ 4 no *endpoint* final

Tratamento	Nº	OR vs Placebo	NNT	Taxa de resposta	SUCRA (%)
Upadacitinibe 30 mg	567	12,86 (9,39–17,85)	2,1 (1,7–3,0)	56,1% (39,0–72,0%)	99,0%
Abrocitinibe 200 mg	309	8,34 (5,04–14,43)	2,8 (1,9–4,8)	45,4% (27,1–65,4%)	83,5%
Upadacitinibe 15 mg	557	7,55 (5,52–10,50)	3,0 (2,2–4,6)	42,9% (27,3–60,1%)	79,1%
Lebriquizumabe 250 mg	457	5,25 (3,54–8,02)	4,0 (2,6–7,1)	34,3% (20,0–52,4%)	55,2%
Dupilumabe 300 mg	564	5,16 (3,62–7,48)	4,0 (2,7–7,0)	33,9% (20,0–51,3%)	53,9%
Abrocitinibe 100 mg	314	4,61 (2,78–7,99)	4,5 (2,6–9,2)	31,5% (17,1–51,1%)	45,9%
Baricitinibe 4 mg	248	4,50 (2,72–7,48)	4,6 (2,7–9,5)	30,9% (16,7–49,9%)	45,4%
Baricitinibe 2 mg	392	3,18 (2,03–5,02)	6,8 (3,7–15,0)	24,0% (12,8–40,5%)	22,9%
Traloquinumabe 300 mg	1196	2,64 (1,86–3,82)	8,6 (4,8–18,1)	20,8% (11,4–35,0%)	15,1%
Placebo	2501	Reference	Reference	9,0% (5,1–15,6%)	0,0%

NNT: número necessário para tratar; OR: *odds ratio*; SUCRA: *Surface under the cumulative ranking área*
 Fonte: adaptado de Silverberg et al., (2022) (155)

3.7. Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos foram realizados utilizando a ferramenta RoB 2.0 de avaliação de risco de viés da Colaboração Cochrane (145). Os desfechos de eficácia e segurança foram avaliados individualmente quanto a falhas metodológicas que pudessem indicar alto risco de viés de seleção, mensuração e relato dos desfechos. Com as informações disponíveis no manuscrito, incluindo o material suplementar, julgou-se que todos os desfechos avaliados foram considerados como baixo risco de viés para os desfechos primários (EASI e vIGA-AD; Figura 43) e desfechos secundários (DLQI, EAs, WP-NRS, ADerm-IS e POEM; Figura 44).

Figura 43. Julgamento do risco de viés para os desfechos primários (EASI e vIGA-AD) segundo a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane (versão 2.0)

Estudo, ano	Desfechos	D1a	D1b	D2	D3	D4	D5	Geral	
Katoh et al., (2023)	EASI	+	+	+	+	+	+	+	+
Simpson et al., (2022)	EASI	+	+	+	+	+	+	+	!
Guttman-Yassky et al., (2021)	EASI	+	+	+	+	+	+	+	-
Katoh et al., (2023)	vIGA-AD	+	+	+	+	+	+	+	+
Simpson et al., (2022)	vIGA-AD	+	+	+	+	+	+	+	+
Guttman-Yassky et al., (2021)	vIGA-AD	+	+	+	+	+	+	+	+
									D1a
									D1b
									D2
									D3
									D4
									D5

Figura 44. Julgamento do risco de viés para os desfechos secundários (DLQI, EAs, WP-NRS, ADerm-IS e POEM) segundo a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane (versão 2.0)

Estudo, ano	Desfechos	D1a	D1b	D2	D3	D4	D5	Geral	
Katoh et al., (2023)	DLQI	+	+	+	+	+	+	+	+
Guttman-Yassky et al., (2021)	DLQI	+	+	+	+	+	+	+	!
Katoh et al., (2023)	WP-NRS	+	+	+	+	+	+	+	-
Simpson et al., (2022)	WP-NRS	+	+	+	+	+	+	+	+
Guttman-Yassky et al., (2021)	WP-NRS	+	+	+	+	+	+	+	+
Katoh et al., (2023)	EAs	+	+	+	+	+	+	+	+
Simpson et al., (2022)	EAs	+	+	+	+	+	+	+	+
Guttman-Yassky et al., (2021)	EAs	+	+	+	+	+	+	+	+
Simpson et al., (2022)	Aderm-IS	+	+	+	+	+	+	+	+
Guttman-Yassky et al., (2021)	Aderm-IS	+	+	+	+	+	+	+	+
Guttman-Yassky et al., (2021)	POEM	+	+	+	+	+	+	+	+
									D1a
									D1b
									D2
									D3
									D4
									D5

O risco de viés das revisões sistemáticas, foi realizado utilizando a ferramenta AMSTAR-2 (

Quadro 4). Seis revisões sistemáticas foram incluídas, apresentaram alta (Alves et al., 2022), moderada (Drucker et al., 2022), baixa (Le et al., 2021; Silverberg et al., 2022; Silverberg et al., 2023) e criticamente baixa (Sedeh et al., 2022) qualidade metodológica. Os principais domínios que abaixaram a qualidade dessas revisões sistemáticas foram: ausência de registro de um protocolo prévio, lista dos estudos excluídos e ausência da investigação do viés de publicação. Apenas a RS de Alves et al., 2022 apresentou robustez metodológica satisfatória em todas as perguntas da ferramenta AMSTAR-2, sendo classificada com alta qualidade metodológica geral.

Quadro 4. Avaliação do risco de viés por meio da ferramenta AMSTAR-2

Domínios	Alves et al., (2022)	Drucker et al., (2022)	Sedeh et al., (2022)	Silverberg et al., (2022)	Silverberg et al., (2023)	Le et al., (2021)
1 - As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICOS?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2 - O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
3 - Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
4 - Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	P/S	Sim	P/S	Sim	Sim	P/S
5 - Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6 - Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
7 - Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	P/S	Não	Não	Não	Não	Não
8 - Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	Sim	P/S	Sim	Sim	Sim
9 - Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
10 - Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
11 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA
12 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	NA
13 - Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
14 - Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
15 - Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	NA	NA	Não	NA	NA	NA

Domínios	Alves et al., (2022)	Drucker et al., (2022)	Sedeh et al., (2022)	Silverberg et al., (2022)	Silverberg et al., (2023)	Le et al., (2021)
16 - Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Qualidade metodológica geral (Criticamente baixa, Baixa, Moderada ou Alta)	Alta	Moderada	Criticamente baixa	Baixa	Baixa	Baixa

Legenda: AMSTAR-2: A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews; NA, não se aplica; P/S, parcialmente sim

3.8. Avaliação da certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada utilizando o sistema GRADE (147). Os domínios de risco de viés, inconsistência, evidência indireta e imprecisão foram considerados como não graves para os desfechos avaliados. Entende-se que os ensaios clínicos randomizados apresentaram baixo risco de viés com amostra representativa, mostrando benefício do uso de upadacitinibe para o tratamento de DA moderada a grave. Portanto, o nível de certeza nos resultados é alto (Quadro 5).

Quadro 5. Avaliação da certeza da evidência dos ECR por meio da ferramenta GRADE

Avaliação da Certeza da evidência							Certeza da evidência	Importância
Ne de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
EASI								
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
vIGA-AD								
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
DLQI								
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
WP-NRS								
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Segurança (Eventos adversos)								
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
ADerm-IS								
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
POEM								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

ECR: Ensaio clínico randomizado

3.9. Evidências adicionais

HEADS UP: EFICÁCIA E SEGURANÇA DE UPADACITINIBE VERSUS DUPILUMABE

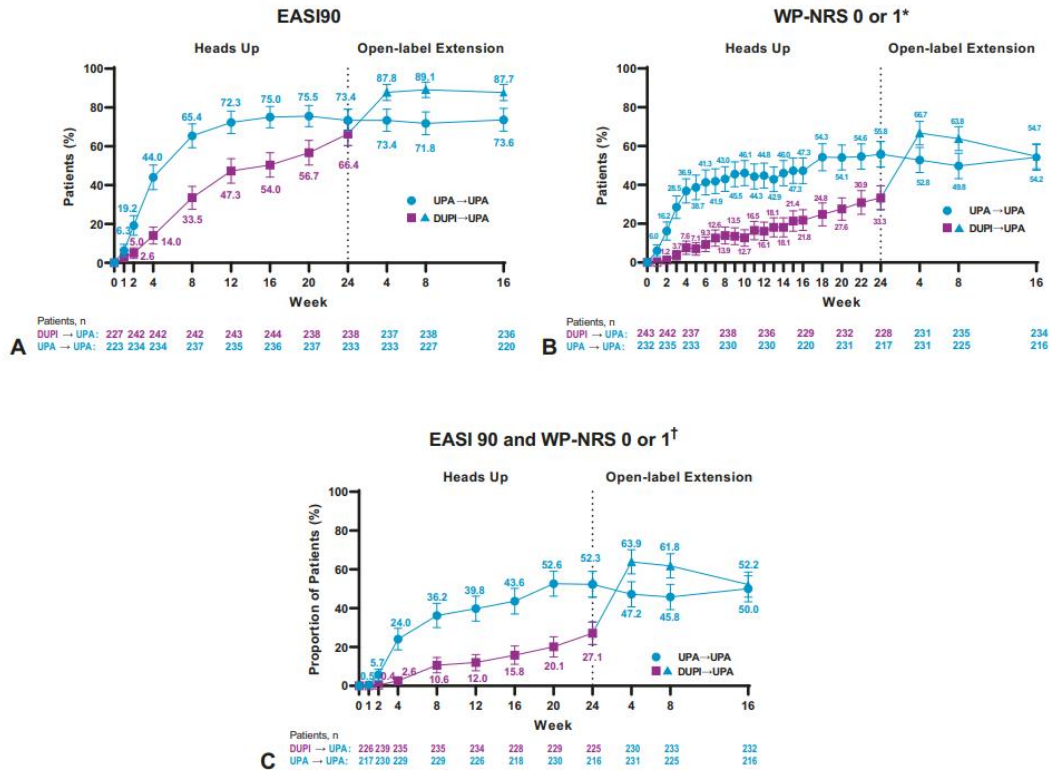
Adicionalmente às evidências de eficácia previamente apresentadas, que demonstraram a superioridade de upadacitinibe com relação ao placebo, apresenta-se a seguir um ensaio clínico randomizado que demonstrou a superioridade de upadacitinibe com relação ao dupilumabe. O estudo de fase 3 chamado *Heads Up* comparou a eficácia e segurança do upadacitinibe com o dupilumabe em adultos (18 a 75 anos) com DA moderada a grave, candidatos à terapia sistêmica. O período de acompanhamento do estudo foi de 16 semanas, e a análise de eficácia foi avaliada como a superioridade do upadacitinibe em relação ao dupilumabe, com o desfecho primário sendo uma melhora de pelo menos 75% no EASI-75 na 16ª semana. Os desfechos secundários incluíram variação percentual no WP-NRS desde a linha de base, alcance do EASI-90 e EASI-100 na 16ª semana. A análise de segurança considerou os eventos adversos relacionados ao tratamento em todos os pacientes que receberam uma ou mais doses dos medicamentos durante o acompanhamento (115).

Upadacitinibe atingiu todos os objetivos primários e secundários versus dupilumabe. Na semana 16, 247 dos 348 pacientes que receberam upadacitinibe (71,0%) e 210 dos 344 pacientes que receberam dupilumabe (61,1%) alcançaram EASI-75, sendo upadacitinibe superior a dupilumabe ($p = 0,006$). Além disso, todos os desfechos secundários também apresentaram a superioridade do upadacitinibe em relação ao dupilumabe, incluindo melhora na WP-NRS na semana 1 (média [EP], 31,4%[1,7%] vs 8,8% [1,8%]; $p < 0,001$), alcance do EASI-75 na semana 2 (152 [43,7%] vs 60 [17,4%]; $p < 0,001$) e alcance do EASI-100 na semana 16 (97 [27,9%] vs 26 [7,6%]; $p < 0,001$). O perfil de segurança do upadacitinibe foi consistente com os ensaios clínicos *Measure up 1*, *Measure up 2* e *AP Up*. As taxas de infecção grave, eczema herpético, herpes zoster e eventos adversos laboratoriais foram maiores nos pacientes que receberam upadacitinibe, enquanto as taxas de conjuntivite e reações no local da injeção foram maiores nos pacientes que receberam dupilumabe (115).

Recentemente, Blauvelt e colaboradores publicaram os resultados obtidos com maior tempo de seguimento, na fase de extensão open-label (OLE) do estudo *Heads Up*, a fim de caracterizar o uso de upadacitinibe e a troca de dupilumabe para upadacitinibe após de 24 semanas de tratamento. Adultos que completaram o ensaio clínico de fase 3b de upadacitinibe oral 30 mg versus dupilumabe 300 mg injetável e entraram em uma extensão aberta de 52 semanas (OLE) (NCT04195698) foram

incluídos. Todos os pacientes receberam 30 mg de upadacitinibe durante o período aberto. Os pacientes (n = 239) que continuaram com upadacitinibe mantiveram níveis elevados de resposta cutânea e de melhora do prurido. Os pacientes (n = 245) que mudaram de dupilumabe experimentaram melhorias incrementais adicionais na clínica respostas dentro de 4 semanas após o início do upadacitinibe. A Figura X, abaixo, ilustra os resultados de eficácia encontrados na fase OLE. O perfil de segurança do upadacitinibe até 40 semanas (semana 16 do OLE) foi consistente com estudos anteriores de fase 3 da DA, sem novos riscos de segurança observados (157).

Figura X: Resultados de eficácia em 40 semanas de seguimento do estudo Heads Up.



EVIDÊNCIAS DE MUNDO REAL (RWE): UPADACITINIBE

O bom perfil de segurança de upadacitinibe e sua superioridade sustentada frente a placebo nos ensaios clínicos randomizados são corroboradas por evidências do mundo real (*Real-World Evidence* - RWE). Um estudo observacional retrospectivo italiano que envolveu 71 pacientes foi conduzido para avaliar a eficácia do upadacitinibe no tratamento da DA grave (158). Todos os indivíduos incluídos no estudo receberam upadacitinibe, sendo que 39% deles já haviam experimentado falhas terapêuticas com

o uso prévio de dupilumabe. Na semana 52, os resultados mostraram que 90,9% dos pacientes alcançaram IGA 0/1, 87,9% atingiram uma melhora de pelo menos 75% no EASI-75, 75,8% alcançaram uma melhora de pelo menos 90% no EASI-90 e 57,6% alcançaram uma melhora completa no EASI-100. Para o mesmo período, também foram relatadas melhorias em sintomas subjetivos, com uma redução de pelo menos 4 pontos no p-NRS (81,8%) e s-NRS (87,9%). Os autores concluíram que o upadacitinibe apresentou respostas clínicas sustentadas entre vários subgrupos, incluindo diferentes subtipos clínicos (158).

Outro estudo observacional avaliou a efetividade e a segurança do upadacitinibe em 85 pacientes com DA na Coreia. Em 16 semanas, foram observadas uma melhora significativa nos sintomas e nas lesões cutâneas em todos os pacientes com DA moderada a grave. A eficácia foi avaliada por meio da redução da pontuação EASI. O EASI-75 foi alcançado por 71% dos pacientes e o EASI-90 por 31% dos pacientes. Além disso, todos os desfechos avaliados por meio de ferramentas de autorrelato pelos pacientes também apresentaram uma rápida melhora após 2 semanas de tratamento, que se sustentaram ao longo de 16 semanas: o p-NRS diminuiu de 7 para 2, POEM diminuiu de 21 para 4 e DLQI diminuiu de 16,5. Com relação ao perfil de segurança, os pacientes desenvolveram acne, com gravidade de leve a moderada, mas em um terço dos pacientes as lesões resolveram espontaneamente sem tratamento. Além do aparecimento de infecções por herpes em pacientes suscetíveis, os autores consideraram que upadacitinibe melhorou rapidamente os sintomas e as lesões cutâneas com um bom perfil de segurança (159).

Além das evidências já fornecidas, um estudo observacional retrospectivo conduzido no contexto canadense investigou a eficácia e a segurança do upadacitinibe em adultos com DA que interromperam o tratamento com dupilumabe devido à falta de efetividade ou intolerância. Na semana 16, dos 39 pacientes que não responderam ao dupilumabe, o sucesso do tratamento (EASI-75 ou IGA 0/1 na semana 16) foi alcançado por 75% (21/28) e 81,8% (9/11) dos pacientes que receberam upadacitinibe 15 mg e 30 mg, respectivamente. O EASI-100 ou IGA 0 foi alcançado por 53,6% (15/28) dos pacientes e 63,6% (7/11) dos pacientes que receberam upadacitinibe 15 mg e 30 mg, respectivamente. Os EAs foram incomuns com 12 pacientes (30,7%) apresentando EA relacionados ao tratamento com upadacitinibe. Em termos gerais, esses resultados sugerem que uma maior proporção de pacientes que não responderam ao dupilumabe e que trocaram para upadacitinibe experimentaram uma melhor resposta clínica (160).

3.10. Discussão das evidências científicas

A DA é uma doença cutânea inflamatória sistêmica, crônica, recidivante que requer tratamento de longo prazo para todos os pacientes, independentemente da faixa etária (1). No entanto, a maioria das terapias para DA concentra-se no gerenciamento de crises ou de curto prazo. Muitas dessas terapias, como corticosteróides orais e ciclosporina A, não são recomendadas para uso a longo prazo devido a questões de segurança.

Adicionalmente, um consenso de especialistas internacional, incluindo dermatologistas e alergistas do Brasil, enfatizou a necessidade de buscar os alvos terapêuticos ideais, não se satisfazendo com melhorias parciais para o tratamento da DA (53). A definição de alvos terapêuticos bem estabelecidos e a busca pelo controle da doença são fundamentais para que os pacientes recebam o tratamento mais adequado para minimizar o impacto na qualidade de vida e carga no sistema de saúde.

Apesar das diretrizes de tratamento preconizarem o uso de corticosteroides tópicos como terapia inicial, o controle da DA permanece desafiador, devido a eficácia limitada desses agentes para DA moderada a grave (71,124,139,161). (162). Notavelmente, metade dos pacientes, ainda que em uso de tratamento sistêmico convencional, apresentam sinais e sintomas graves de dermatite atópica, conforme evidenciado pelo escore EASI ($EASI \geq 16$). Conforme apresentado anteriormente, estudos investigaram e indicaram a presença de um ônus clínico, psicossocial e econômico entre pacientes com DA moderada a grave, em várias regiões geográficas (130). Portanto, os pacientes continuam enfrentando uma carga substancial devido a um controle não adequado da doença (162–165).

A eficácia e segurança de upadacitinibe, demonstradas nas evidências clínicas aqui apresentadas, refletem que o upadacitinibe pode proporcionar aos pacientes um tratamento mais eficaz, contribuindo, assim, para otimizar os resultados clínicos e mitigar o impacto da DA no sistema de saúde.

Cabe ressaltar que a presente submissão apresenta proposta de incorporação de upadacitinibe 15 mg/dia para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes ≥ 12 anos com DA moderada a grave após tratamento ou inelegíveis a ciclosporina A. A evidência incluída e descrita demonstra que os resultados de eficácia a longo prazo nos grupos tratados com upadacitinibe 15 mg/dia são suficientes para manter a doença controlada na maioria dos pacientes de forma sustentada.

Nos dois principais estudos *Measure Up 1* e no *Measure Up 2* (148), upadacitinibe 15 mg manteve a resposta de eficácia alcançadas na semana 16, estatisticamente superiores ao grupo placebo tratado com *best supportive care*, até a semana 140 para várias medidas de atividade de DA (incluindo vIGA-AD 0/1, vIGA-AD 0, e EASI-75/90/100), coceira relatada pelo paciente (melhora WP-NRS ≥ 4 , WP-NRS 0/1) e qualidade de vida relatada pelo paciente. A proporção de pacientes que apresentaram uma melhora estatisticamente significativa na pontuação EASI-75 foi maior no grupo tratado com upadacitinibe 15 mg/dia, chegando a 82% de respondedores na semana 52, em comparação ao grupo placebo. O mesmo padrão foi observado para vIGA-AD, com até 59% dos pacientes atingindo essa resposta. Coletivamente, esses resultados indicam que o tratamento da DA com upadacitinibe levou a um controle robusto e abrangente da doença a longo prazo. Nenhum novo risco de segurança foi observado além daqueles do período de tratamento de 16 semanas. É importante ressaltar que o perfil de segurança de upadacitinibe foi semelhante entre adolescentes e a população em geral. Não houve relatos de neoplasia maligna, EAs cardiovasculares graves, eventos tromboembólicos ou mortes em pacientes adolescentes.

As metanálises em rede descritas mostraram que o upadacitinibe apresentou a maior probabilidade de ser o mais eficaz entre os tratamentos avaliados de acordo com as análises SUCRA, ao proporcionar que os pacientes atingissem uma redução dos sinais clínicos e da área afetada nos desfechos de 16 semanas de tratamento. No mais, também é possível observar, pelos resultados das metanálises, tendência semelhante com relação aos desfechos dos *Measure Up 1*, *Measure Up 2* e *Rising Up*. Sendo assim, fica evidente o benefício do upadacitinibe em comparação com o tratamento padrão.

Os resultados da RS e metanálise conduzida por Alves et al., (2022) (151) sugerem que, com base nos dados clínicos atuais, os inibidores JAK sistêmicos apresentam um perfil de segurança comparável. Não foram identificadas diferenças de risco estatisticamente significativas entre os inibidores sistêmicos de JAK, tanto nos resultados globais de segurança quanto nos riscos específicos, como infecções e eventos cardíacos ou vasculares. Com relação aos EAs que levaram à descontinuação do tratamento e para os EAs graves, todos os tratamentos apresentaram um risco reduzido em comparação ao placebo. Além disso, as demais RS incluídas sugerem que os pacientes com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento tópico podem se beneficiar do uso desses inibidores, principalmente a monoterapia com o upadacitinibe, que apresentou a melhor eficácia para as pontuações EASI-75/90 (105,152,154,155). A raridade dos eventos avaliados e a duração relativamente curta

do acompanhamento dos ECRs incluídos nesta metanálise de rede são suas principais limitações. Além de quaisquer EAs e infecções, a incidência dos eventos considerados para os resultados restantes foi baixa, com alguns estudos relatando zero eventos. Nesta amostra de ECRs, nenhum caso de tuberculose, MACE ou trombose foi identificado entre os pacientes tratados com inibidores de JAK. Poucos casos de herpes zoster também foram identificados. Uma vez que os dados foram escassos nos ECRs de dermatite atópica, um resultado composto de distúrbios cardíacos ou vasculares foi considerado para a metanálise de rede. Mesmo assim, não foi possível estabelecer uma rede de estudos para comparar o risco de eventos cardiovasculares entre os tratamentos.

Os estudos incluídos nessa RS apresentam alta qualidade metodológica, com baixo risco de viés de seleção, detecção, desempenho e atrição. Pela avaliação do GRADE, é possível considerar que ele provê um alto nível de certeza sobre o benefício de upadacitinibe no tratamento de DA moderada a grave.

Em resumo, é incontestável a superioridade de upadacitinibe quando comparado ao placebo, onde os pacientes receberam o melhor cuidado de suporte, com superioridade estatisticamente significativa desde as primeiras semanas de tratamento que se mantém nos seguimentos de longo prazo, com dados publicados de mais de 2 anos de seguimento para eficácia e segurança, e acompanhamento de 4 anos de segurança. Os resultados robustos e a alta qualidade metodológica dos estudos reforçam os benefícios clínicos e o perfil de segurança do upadacitinibe como uma opção terapêutica promissora para pacientes com DA moderada a grave, preenchendo uma lacuna no tratamento a longo prazo e oferecendo uma alternativa eficaz aos pacientes que falharam, alcançaram tempo limite de tratamento ou são intolerantes/contraindicados a ciclosporina A, atualmente, único tratamento sistêmico disponível no SUS para DA.

4. AVALIAÇÕES POR AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS)

4.1 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Em agosto de 2022, o NICE recomendou o upadacitinibe como opção terapêutica para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos e adolescentes (≥ 12 anos). A recomendação foi para os casos em que a doença não respondeu a pelo menos um imunossupressor sistêmico (como a ciclosporina A), ou em casos que esses não são adequados. O NICE entendeu que havia uma necessidade não atendida com relação aos tratamentos bem tolerados para pessoas com dermatite atópica moderada e grave. A decisão se baseou nos resultados dos principais estudos de evidência clínica. As pessoas que receberam o tratamento mostraram maior chance de alcançar uma redução de 50% no escore EASI e uma melhora de pelo menos 4 pontos no escore DLQI na semana 12 ou 16 em comparação as pessoas que receberam placebo. Assim, conclui-se que o upadacitinibe é clinicamente mais eficaz em comparação com o placebo (166).

4.2 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

O CADTH recomendou o uso de upadacitinibe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos, adolescentes (≥ 12 anos) e idosos que não apresentam resposta adequada com tratamento sistêmico (esteróide ou biológico) ou quando o uso dessas terapias não é recomendado. O upadacitinibe pode ser utilizado concomitantemente ou não com corticosteróides tópicos. A recomendação do CADTH se baseou nos resultados dos ensaios clínicos que mostrou a redução da gravidade e dos sintomas da dermatite atópica em comparação com o placebo. Neste sentido, o upadacitinibe atende necessidades importantes para as pessoas com dermatite atópica, como a redução da gravidade e dos sintomas, melhorando a qualidade de vida (167).

4.3 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

Em setembro de 2021, o PBAC recomendou o uso de upadacitinibe em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e peso igual ou superior a 40 kg, para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave não controlada com farmacoterapia tópica ativa e para a qual está indicada a terapia sistêmica. A dose inicial recomendada de upadacitinibe para adultos e adolescentes com peso mínimo de 40 kg é de 15 mg/dia. Para adultos com idade inferior a 65 anos, a dose pode ser aumentada

para 30 mg/dia a partir de 4 semanas após o início do tratamento. A menor dose eficaz para a manutenção dever ser considerada (168).

5. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

5.1. Racional da avaliação econômica

No PCDT de dermatite atópica recentemente aprovado, não existe alternativa terapêutica para os pacientes que falham, chegam ao tempo limite de tratamento ou são intolerantes e contra-indicados à ciclosporina A, ficando estes sob os melhores cuidados de suporte (do inglês, *Best supportive care* - BSC) (106). De acordo com os dados de acompanhamento de dois ensaios clínicos randomizados de fase 3 (Measure Up 1 e Measure Up 2) (112) os resultados ao longo de 52 semanas, suportados pela recente publicação com seguimento de 140 semanas (113) demonstraram a manutenção da eficácia e perfil de segurança favorável da monoterapia com upadacitinibe no tratamento de DA moderada a grave em adultos e adolescentes a partir de 12 anos, em comparação ao BSC (112,113). Tais resultados foram solidificados por todas NMAs incluídas, atendendo à pergunta de pesquisa desta análise, que demonstraram superioridade estatística de upadacitinibe frente ao tratamento com BSC (placebo), além de posicionar upadacitinibe como um dos tratamentos com a maior probabilidade de ser a melhor alternativa para DA moderada a grave, e acordo com as análises SUCRA (105,151–153,155). Assim, elaborou-se uma análise econômica utilizando um modelo híbrido (árvore de decisão e Markov) para embasar as decisões de incorporação do upadacitinibe para o tratamento da DA moderada a grave em adultos e adolescentes a partir de 12 anos, refratários ou intolerantes ao tratamento com ciclosporina, que são candidatos à terapia sistêmica.

Essa análise tem por objetivo analisar a razão de custo-utilidade incremental do uso do upadacitinibe comparado aos melhores cuidados de suporte na perspectiva do SUS.

A condução da análise seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (169). Foi elaborado um modelo econômico em Excel. Com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos são sumarizados no **Quadro 6**.

Quadro 6 - Resumo das características da análise de custo-efetividade

Parâmetro	Descrição
Tipo de análise econômica	Custo-efetividade
Intervenção	Upadacitinibe 15 mg
Comparador	Melhores cuidados de suporte (BSC)
População-alvo	Indivíduos com dermatite atópica moderada a grave após falha ou intolerância à ciclosporina
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Modelo de decisão	Árvore de decisão (ano 1) e modelo de Markov (segundo ano em diante – tratamento de manutenção)
Desfechos	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Fontes para estimativas de eficácia e utilidade	Metanálise em rede de Silverberg e colaboradores, 2022 e 2023 (153,155), que incluiu os ECR primários Measure Up 1 (NCT03569293) e Measure Up 2 (NCT03607422) (112)
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i>
Taxas de desconto	5%
Tipos de custos avaliados	Custos diretos médicos
Tipo de análise de sensibilidade	Probabilística e determinística

5.2. Intervenção e comparadores

A intervenção analisada é uma dose diária de upadacitinibe 15 mg. Na prática clínica, os melhores cuidados de suporte (BSC) não são estabelecidos. No PCDT de dermatite atópica, não há recomendação de tratamento para pacientes que falharam ao tratamento ou são intolerantes à ciclosporina. Portanto, no modelo econômico o grupo comparador é baseado no braço placebo dos ensaios clínicos. Considerou-se no BSC o tratamento com fototerapia, suporte psicológico e consultas médicas regulares ou emergenciais, uma vez que emolientes e hidratantes não são financiados pelo SUS. Para corroborar a abordagem utilizada, trazemos como referência a análise econômica para dermatite atópica previamente realizada pelo NICE (TA534) (170).

Vale ressaltar que esta solicitação de incorporação tem como objetivo a incorporação de upadacitinibe na dose de 15 mg/dia para o tratamento da DA moderada a grave, cuja evidência científica disponível, incluída e descrita neste dossiê, demonstra sua alta taxa de eficácia e segurança em todos os desfechos avaliados em estudos de longo prazo (140 semanas e 2 anos) (113,114), e com comparação indireta de eficácia avaliada por metanálise demonstrando eficácia superior aos demais tratamentos sistêmicos alvo aprovados atualmente pela Anvisa (153,155).

5.3. Características da população

As características da coorte de pacientes foram baseadas em dados dos estudos Measure Up 1 e Measure Up 2 (112). A idade média dos pacientes foi de 33,7 anos (variando de 12 – 74 anos), sendo 56% dos pacientes do sexo masculino. Os estudos incluíram pessoas cuja doença não havia respondido anteriormente a corticoides ou inibidores de calcineurina tópicos e em pessoas que receberam tratamento sistêmico para DA nos 6 meses anteriores ao estudo.

5.4. Modelo de decisão

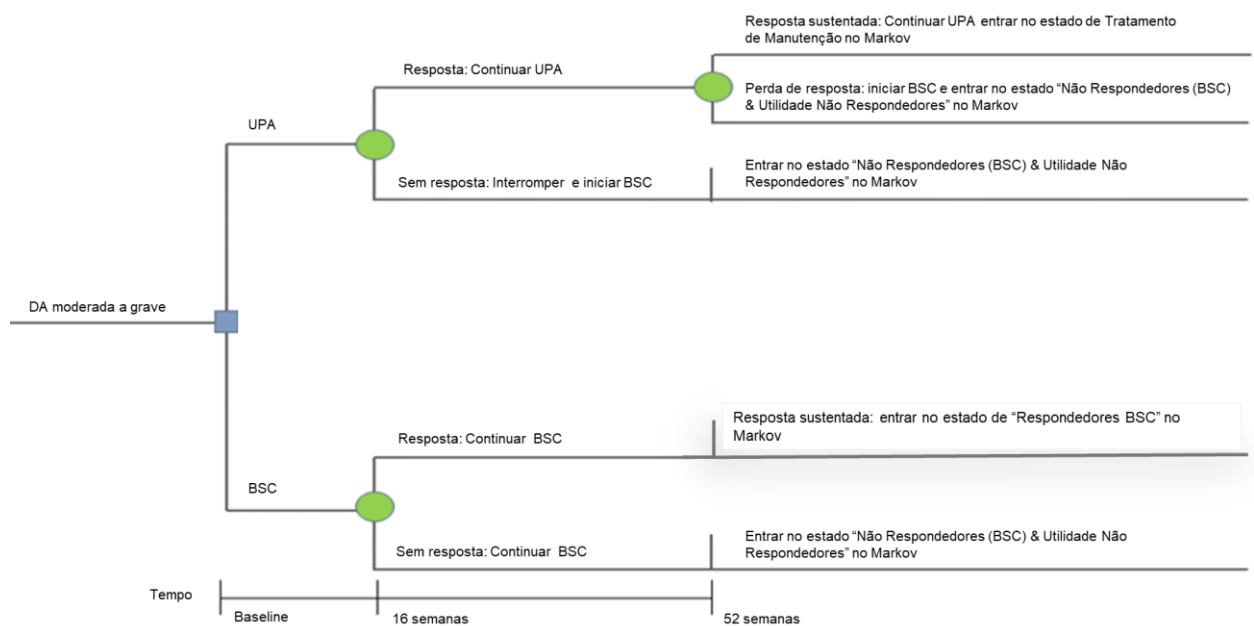
A estrutura do modelo foi selecionada após uma revisão sistemática da literatura de modelos econômicos em dermatite atópica. Uma árvore de decisão combinada a um modelo de Markov foram determinados como a abordagem de modelagem mais apropriada. É o método que vem sendo usado em publicações recentes e submissões de avaliação de tecnologias de saúde em dermatite atópica, como por exemplo a análise TA814 previamente realizada pelo NICE (166,170).

Uma árvore de decisão (**Figura 45**) que captura a resposta inicial no primeiro ano de tratamento é usada em combinação com um modelo de Markov (**Figura 46**) que reflete o curso de longo prazo da dermatite atópica com estados de saúde, que representam a resposta ao tratamento a partir do segundo ano. Os ciclos de Markov têm duração de um ano, em um horizonte temporal que acompanha os pacientes por toda sua expectativa de vida, até os 77 anos, de acordo com o IBGE (171).

Os pacientes entram no modelo onde podem ser tratados com upadacitinibe ou BSC. Na semana 16, é realizada uma avaliação clínica para dicotomizar os pacientes por status de resposta. O critério de resposta no modelo baseia-se em uma redução de pelo menos 50% na pontuação EASI em relação à linha de base, conforme estipulado no PCDT de dermatite atópica. Os pacientes que responderam são categorizados em grupos mutuamente exclusivos de acordo com a porcentagem de redução do EASI em relação à linha de base: redução de pelo menos 50% (EASI-50), redução de 75% (EASI-75) ou redução de 90% (EASI-90).

Os que responderam à UPA continuam o mesmo tratamento pelo restante do ano e permanecem no mesmo estado de saúde (EASI-50, -75, -90). Os que não respondem interrompem o tratamento com UPA e iniciam o tratamento com BSC. Por outro lado, os pacientes que iniciaram BSC permanecem com este tratamento independentemente do status de resposta.

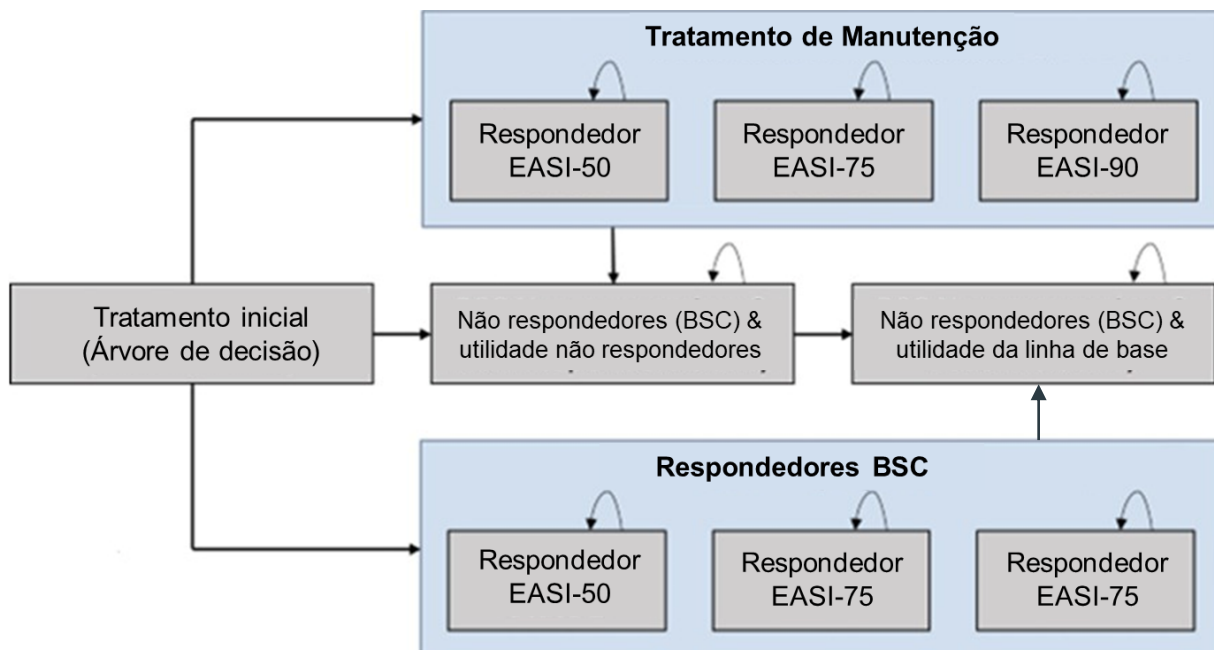
Figura 45 - Árvore de decisão



Na Semana 52, um segundo nó de decisão é incluído para reavaliar o status da resposta. Se a resposta for mantida, os pacientes entram no Markov no estado "Tratamento de manutenção" ou "Respondedores a BSC". Presume-se que eles permaneçam no grupo de resposta que lhes foi atribuído na Semana 16 (EASI-50, -75, -90). Se a resposta for perdida, os pacientes entram no modelo de Markov no estado "Não Respondedores & Utilidade dos Não Respondedores".

No modelo de Markov, ao final de cada ciclo de um ano, os pacientes podem permanecer respondedores, interromper o tratamento (se estiverem inicialmente em UPA) ou morrer. Presume-se que os pacientes não possam fazer a transição entre as categorias de resposta EASI-50, -75 e -90. A transição de BSC (respondedores ou não respondedores) para "Tratamento de manutenção" também não é possível. A transição para "Morte", o único estado de absorção no modelo, pode ocorrer a partir de qualquer estado de saúde.

Figura 46 - Modelo de Markov



Baseado em análise previamente realizada (170), supõe-se que a resposta ao BSC não seja mantida, pois é provável que a adesão aos regimes tópicos varie após o final do período de acompanhamento nos ensaios clínicos. Assim, para os pacientes que iniciaram em BSC, independentemente da resposta, assume-se um rápido retorno à utilidade basal e um perfil de custo de não respondedor. Isso é representado na **Figura 46** pelas duas setas de transição de “Respondedores BSC” e “Não Respondedores (BSC) & Utilidade Não Respondedores” para “Não Respondedores (BSC) & utilidade da linha de base”.

Para pacientes que iniciaram upadacitinibe e que responderam inicialmente (ou seja, aqueles em “Tratamento de Manutenção”), a descontinuação pode ocorrer por vários motivos: falta de eficácia a longo prazo, EAs, preferência do paciente, ou preferência do médico. A descontinuação adicional é aplicada após a perda de resposta devido à diminuição do ganho de utilidade ao longo do tempo, alinhado com o que foi previamente adotado em avaliação econômica do tratamento medicamentoso de DA (170). Após a descontinuação, os pacientes passam para o BSC e são categorizados como não respondedores, acumulando a utilidade de um não respondedor. Isso é representado na figura acima pela seta de “Tratamento de manutenção” para “Não Respondedores (BSC) & Utilidade Não Respondedores”. Nos anos subsequentes, o efeito decrescente descrito acima para o BSC determina um retorno ao nível basal de utilidade. Isso é representado na **Figura 46** pela seta de “Não Respondedores (BSC) & Utilidade Não Respondedores” para “Não Respondedores (BSC) & Utilidade da linha de base”.

5.5. Taxa de desconto

Os benefícios clínicos e os custos foram descontados a uma taxa anual de 5% (172).

5.6. Eficácia

Os critérios de resposta de eficácia definem quais pacientes continuam ou descontinuem o tratamento. Após a resposta, os pacientes são categorizados com base no nível de resposta alcançado: EASI-50, EASI-75 e EASI-90. Para estar alinhando com a estrutura do modelo, os resultados de resposta EASI-50, -75, -90 dos ensaios clínicos foram tabulados para criar categorias mutuamente exclusivas:

- EASI-90: Corresponde à proporção de pacientes que atingem o EASI-90
- EASI-75: Corresponde à proporção de pacientes que atingem EASI-75 menos a proporção de pacientes que atingem EASI-90
- EASI-50: Corresponde à proporção de pacientes que atingem EASI-50 menos a proporção de pacientes que atingem EASI-75 e EASI-90.

5.6.1 Eficácia do tratamento na semana 16

A proporção de pacientes que atingem a resposta na semana 16 é obtida a partir da evidência fonte dos dados de eficácia e utilidade (153) que avaliou a eficácia de diversos imunomoduladores no tratamento de DA, incluindo UPA. As taxas de resposta para BSC são baseadas nos valores médios ponderados estimados de braços de placebo em todos os ensaios clínicos incluídos na metanálise. A

Tabela 27 apresenta a proporção de pacientes que atingiram EASI-50, -75 e -90 na semana 16, conforme obtido na metanálise.

Tabela 27 - Resposta EASI na semana 16

Tratamento	Porcentagem de pacientes que alcançaram resposta EASI (mediana, IC 95%)		
	EASI-50	EASI-75	EASI-90
UPA	73,6 (65,2 – 80,9)	58,6 (49,0 – 67,8)	41,2 (32,1 – 50,9)
BSC	23,6 (18,0 – 30,0)	12,9 (9,1 – 17,5)	5,8 (3,8 – 8,5)

EASI: Eczema Area Severity Index, BSC: melhores cuidados de suporte, UPA: upadacitinibe

5.6.2 Eficácia do tratamento na semana 52

Conforme descrito anteriormente, presume-se que todos os tratamentos tenham um período inicial de 16 semanas para determinar se os pacientes respondem ao

tratamento. Aqueles pacientes que apresentam uma mudança no EASI de ≥ 50 no final deste período são definidos como respondedores e, portanto, assume-se que permanecerão em tratamento pelo restante do primeiro ano, momento em que a resposta é reavaliada antes de passar para a fase de Markov do modelo econômico.

A **Tabela 28** resume a resposta sustentada em 52 semanas modelada na avaliação de resposta na semana 16. Os dados são baseados em modelos econômicos previamente realizados para DA (170). Como a maioria dos estudos está atualmente limitada a um período de tratamento de 16 semanas, foi adotada a abordagem conservadora de aplicar a probabilidade de resposta condicionada a resposta na semana 16.

Tabela 28 - Probabilidade de resposta em 52 semanas condicionada à resposta em 16 semanas

Tratamento	Probabilidade condicional	Referência
UPA	94,4%	
BSC	81.3%	(170)

5.6.3 Descontinuação

A partir do segundo ano, o modelo inclui uma taxa anual na qual os pacientes respondedores descontinuem o tratamento com UPA.

Os dados de descontinuação estão disponíveis até 16 semanas nos ensaios clínicos. Assim, foi aplicada a mesma taxa anual de descontinuação de 6.3% (170). Essa limitação não é específica de um modelo econômico de DA, uma solução semelhante foi aplicada nas avaliações de tecnologia em psoríase em placas (referenciar esse documento) realizada por agências de ATS. O impacto desse pressuposto é explorado por meio da análise de sensibilidade.

5.7. Eventos adversos

As frequências dos EAs considerados no modelo foram extraídos dos ensaios clínicos Measure Up 1 e Measure Up 2 (112). Foram custeados os EAs graves de manejo hospitalar, uma vez que os demais EAs ambulatoriais reportados como conjuntivite, podem ser manejados com diferentes medicamentos dependendo da Relação Municipal de Medicamentos, além de representar impacto mínimo nos custos totais. Desse modo, foram considerados eventos adversos cardíacos maiores, eventos tromboembólicos venosos e malignidades excluindo câncer de pele não melanoma.

As taxas de EAs são, portanto, baseadas na proporção de pacientes com um evento e são aplicadas anualmente. Análises de sensibilidade variando as taxas de EAs são incluídas para avaliar seu impacto nos resultados do modelo.

Tabela 29 - Taxa de eventos adversos

Evento adverso	Upadacitinibe	BSC
MACE	0,00%	0,00%
TEV	0,00%	0,02%
NMSC	0,00%	0,05%

MACE: eventos cardíacos adversos graves, BSC: melhores cuidados de suporte, NMSC: malignidades excluindo câncer de pele não melanoma, TEV: eventos tromboembólicos venosos

5.8. Mortalidade

A mortalidade por todas as causas foi aplicada no modelo baseado na tabela de mortalidade de 2021 para o Brasil (173). Nenhum ajuste para mortalidade específica por DA foi incluído.

5.9. Utilidade

Os dados de utilidade foram coletados nos ensaios clínicos *Measure Up-1*, *Measure Up-2* (112). Foi utilizado o instrumento EQ-5D-5L, posteriormente mapeado para valores EQ-5D-3L usando a metodologia de van Hout *et al.*, 2012 (174). Esses dados são derivados diretamente de pacientes com DA moderada a grave.

Tabela 30 – Utilidades dermatite atópica moderada a grave

Estado	Utilidade
Linha de base	0,5766
EASI-50	0,7672
EASI-75	0,8234
EASI-90	0,8894
Não respondedores	0,6756

EASI: Eczema Area Severity Index

5.9.1. Mudança na utilidade ao longo do tempo (efeito decrescente)

À medida que é adotado um horizonte *lifetime*, é fundamental modelar a durabilidade da resposta para além do tempo de acompanhamento do ensaio clínico (112). As diretrizes atuais para a realização de avaliações econômicas afirmam que não é aceitável presumir que o mesmo nível de resposta será mantido durante todo o

tratamento. Assim, assume-se que ocorre uma perda de benefício de utilidade a partir do Ano 2 para ambos os braços de tratamento.

Para o BSC, uma proporção significativa de pacientes no ensaio clínico alcançou resposta clínica (112). Este efeito está provavelmente impulsionado pelo protocolo do estudo que promoveu a melhoria da adesão aos tratamentos tópicos, que não seria observada fora do ambiente de um ensaio clínico controlado. Por isso, assume-se que estes benefícios diminuam rapidamente ao longo do tempo, com base na evidência de mundo real de *van der Schaft et al.* (2015) (175). Os dados utilizados no caso base são apresentados na Tabela 31. Estes dados estão alinhados com as duas análises de sensibilidade que o comitê de revisão do NICE concluiu serem as análises mais plausíveis para a tomada de decisões na análise do TA534 (170) (análise de sensibilidade 1: 82%, 90%, 94% e 96% nos anos 2 a 5, respectivamente; análise de sensibilidade 2: 57%, 82%, 92% e 97% nos anos 2 a 5, respectivamente). Conforme descrito, os pacientes que perdem resposta ao tratamento com BSC entram no estado Nãorespondedores (BSC) & utilidade da linha de base.

Para os pacientes que respondem às 52 semanas no braço UPA, e entram no estado de Tratamento de Manutenção do modelo de Markov, a resposta diminui ao longo do tempo, mas é mais estável. Assume-se que aqueles que perdem a resposta interrompem o tratamento e transitam para o estado Nãorespondedores (BSC) & utilidade não respondedores. Os dados utilizados no caso base estão alinhados com o TA534 (170), uma vez que atualmente não há evidências que apoiem que qualquer tratamento para DA teriam melhor ou pior manutenção da qualidade de vida.

A **Tabela 31** detalha a proporção cumulativa de pacientes que perderam resposta com BSC e UPA até o Ano 10, após o qual não é aplicada mais perda de resposta. O ponto de corte do Ano 10 reflete a dificuldade de prever como as probabilidades de perda de resposta mudam ao longo do tempo. Análises de sensibilidade foram realizadas para minimizar o nível de incerteza em torno deste parâmetro.

Tabela 31 - Proporção cumulativa de pacientes que perdem benefício em qualidade de vida

Ano	BSC	Upadacitinibe
Ano 2	83.6%	2.0%
Ano 3	88.8%	5.0%
Ano 4	92.5%	7.0%
Ano 5	93.8%	8.0%
Ano 6	96.5%	9.0%
Ano 7	96.5%	10.0%
Ano 8	96.5%	10.9%
Ano 9	96.5%	11.9%
Ano 10	96.5%	12.8%

5.10. Identificação, mensuração e valoração de custos

Foram considerados os custos médicos diretos: medicamentos, consulta médica em atenção especializada, consulta com dermatologista, consulta com psicólogo, emergência, hospitalização, hemograma e tratamento de EAs (**Tabela 33**).

No âmbito brasileiro não há evidências publicadas sobre utilização de recursos de pacientes com DA em tratamento sistêmico após falha ou intolerância à ciclosporina (61,176,177). Os estudos de uso de recursos focam na utilização de tratamentos tópicos e não estratificam os pacientes por categoria de resposta ao tratamento. Por esse motivo, a utilização de recursos se baseou em modelo prévio realizado pelo NICE (170) para DA moderada a grave, por se tratar de dados referenciados e embasados e portanto a melhor evidência disponível. Somente foi encontrada evidência para estimativa de hospitalização em pacientes brasileiros (0,01), valor adotado para a frequência de hospitalização anual em respondedores (177), conforme tabela abaixo.

Tabela 32 - Uso de recursos

Recurso	Estimativa anual
Consulta médica em atenção especializada	
Não respondedores	12,81
Respondedores - ano 1	2
Respondedores – ano 2+	2
Dermatologista	
Não respondedores	7
Respondedores - ano 1	4
Respondedores – ano 2+	2
Emergência	
Não respondedores	0,06
Respondedores - ano 1	0,25
Respondedores – ano 2+	0,25
Hospitalização	
Não respondedores	0,23
Respondedores - ano 1	0,01
Respondedores – ano 2+	0,01
Hemograma	
Não respondedores	4
Respondedores - ano 1	4
Respondedores – ano 2+	4
Fototerapia	
Não respondedores	0,06
Respondedores - ano 1	0
Respondedores – ano 2+	0
Consulta com psicólogo	
Não respondedores	0,07
Respondedores - ano 1	0
Respondedores – ano 2+	0

O custos de aquisição de UPA foi obtido no Banco de Preços em Saúde (178), considerando o menor preço de compra. Os custos unitários das consultas e exames foram retirados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP) (179), ajustados por um fator de correção de 2,8 (180), visto que os valores disponíveis no SIGTAP consideram apenas os custos federais.

A análise de custos também considerou os recursos necessários para o manejo dos eventos adversos graves, ou seja, aqueles que requerem hospitalização e outras hospitalizações por dermatite atópica. Esses custos foram extraídos do Sistema de Informação Hospitalar e representam o custo médio de internações registradas com os CIDs de cada evento no período de janeiro de 2022 a janeiro de 2023. O custo de tratamento de câncer, também considerado como EA, foi extraído de Lana, 2020 (181), que estimou o custo de tratamento de câncer no SUS de 2001 a 2015. O estudo reportou um custo médio de USD 9.572,30 por paciente. Esse valor foi convertido para reais e ajustado pela inflação acumulada entre 2015 e 2023, totalizando R\$ 47.012,43 (**Tabela 33**).

Tabela 33 - Custos aplicados ao modelo

Descrição do parâmetro	Pontual	Limite Inferior	Limite Superior
Upadacitinibe 15 mg	R\$ 40,00	R\$ 32,00	R\$ 48,00
Consulta médica especializada (Cód. SIGTAP: 03.01.01.007-2)	R\$ 28,00	R\$ 22,40	R\$ 33,60
Consulta dermatologista (Cód. SIGTAP: 03.01.01.007-2)	R\$ 28,00	R\$ 22,40	R\$ 33,60
Atendimento de urgência em atenção especializada (Cód. SIGTAP: 03.01.06.006-1)	R\$ 30,80	R\$ 24,64	R\$ 36,96
Hospitalizações por dermatite atópica (CID L20)	R\$ 301,00	R\$ 240,80	R\$ 361,20
Hemograma completo (Cód. SIGTAP: 02.02.02.038-0)	R\$ 11,51	R\$ 9,21	R\$ 13,81
Fototerapia (Cód. SIGTAP: 03.03.08.010-8)	R\$ 11,20	R\$ 8,96	R\$ 13,44
Consulta com psicólogo (Cód. SIGTAP: 03.01.01.004-8)	R\$ 17,64	R\$ 14,11	R\$ 21,17
MACE (CIDs I21 e I64)	R\$ 1.809,69	R\$ 1.447,75	R\$ 2.171,63
Eventos tromboembólicos venosos (CID I82)	R\$ 576,32	R\$ 461,06	R\$ 691,58
Malignidades excluindo câncer de pele não melanoma	R\$ 47.012,43	R\$ 37.609,94	R\$ 56.414,92

5.11 Análises de sensibilidade e incerteza

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e análises de sensibilidade determinísticas (DSA, *deterministic sensitivity analysis*).

Para a PSA multidirecional foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades de transição relacionadas à eficácia e utilidade, e a distribuição gama foi usada para custos

dos recursos utilizados. Para representação destes resultados, foi utilizado o gráfico de dispersão representando os planos de custo-efetividade.

As mesmas variáveis incluídas em PSA foram também consideradas em DSA multidirecional com variação de $\pm 10\%$. Para a escolha do percentual de 10% foi considerado o intervalo de dados em que se esperam valores realistas para os parâmetros incluídos na análise. Para representação destes resultados, o gráfico de tornado foi apresentado.

5. 12 Limiar de Custo-efetividade (LCE)

Conforme documento do Ministério da Saúde que recomenda o uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde pela CONITEC (182), foi estabelecido como aceitável um limiar alternativo de até 3 vezes o valor de referência que de R\$ 40.000,00 por QALY, para situações específicas, como por exemplo, doenças graves.

A natureza crônica da DA moderada a grave, a recorrência dos sintomas e as frequentes exacerbações da doença, afetam gravemente a qualidade de vida dos pacientes, que enfrentam sérios problemas de distúrbios do sono e problemas relacionados à saúde mental (depressão e ansiedade), conforme já descrito neste documento (seção 1.3). Além disso a estimativa da Carga Global de Doenças (GBD) coloca a DA em primeiro lugar em relação aos anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) entre todas as doenças de pele (33), possuindo um impacto maior que a psoríase, por exemplo, que já possui ampla gama de tratamentos no SUS. Assim, é incontestável o impacto negativo causado pela DA moderada a grave na vida dos pacientes, sendo por isso amplamente reconhecida como uma doença incapacitante (33) o que justifica a utilização de um limiar de custo-efetividade de pelo menos R\$ 80.000,00 por QALY (2x o valor de referência) para essa análise, ainda abaixo do limite de 3 vezes estipulado por este Ministério.

5.13 Resultados

Os resultados no caso base mostraram que o upadacitinibe teve um custo total de R\$ 87.352 em comparação com R\$ 11.318 no grupo BCS (

Tabela 34). Ao longo da vida (77 anos), os QALYs acumulados no grupo upadacitinibe foram 11,31 QALYs em comparação com 9,92 QALYs no grupo BCS. Isso equivale a um custo incremental de R\$ 76.034, com um benefício incremental de 1,39

QALY associado ao upadacitinibe. A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) foi de R\$ 54.726 por QALY ganho para tratar pacientes com DA moderada a grave, bem abaixo do limiar estabelecido, e, portanto, uma opção custo-efetiva para o SUS. (

Tabela 34).

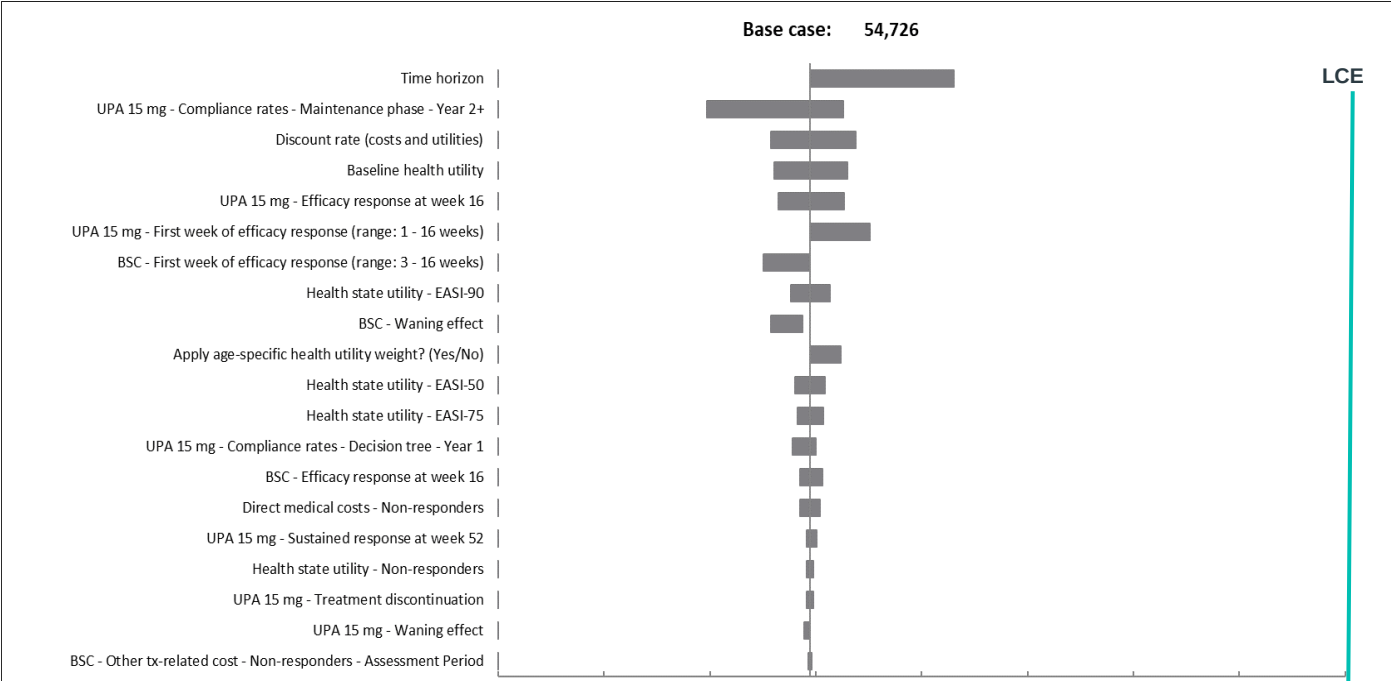
Tabela 34 - Custos, desfechos e RCEI por paciente

	Custos	Incremental	QALY	Incremental	RCEI/QALY ganho
UPA	R\$ 87.352	R\$ 76.034	11,31	1,39	R\$ 54.726
BSC	R\$ 11.318	-	9,92	-	-

Os resultados da análise de sensibilidade determinística são apresentados no gráfico de tornado (**Figura 47**). Apenas os parâmetros mais influentes foram apresentados. As análises mostraram que a variação do horizonte temporal, a adesão ao tratamento com upadacitinibe na fase de manutenção e a utilidade dos pacientes ao diagnóstico tiveram maior impacto na RCEI, porém com baixa variação, chegando ao máximo de R\$ 61.524, o que mantém upadacitinibe como uma opção custo-efetiva, abaixo do limiar estabelecido. A eficácia de upadacitinibe no ensaio clínico pivotal foi extrapolada além do tempo de *follow-up* mediano, e este é o parâmetro com menor influência na RCEI, o que valida eficácia contínua de upadacitinibe durante a expectativa de vida do paciente.

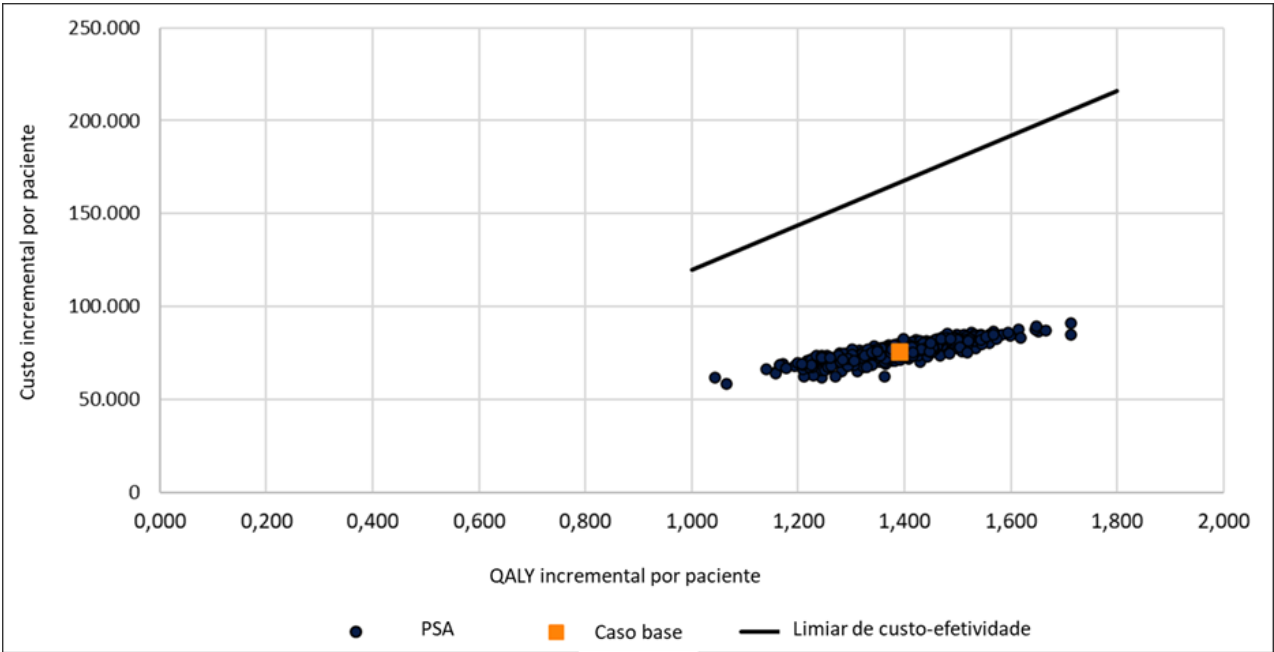
O gráfico de dispersão mostra que em todas as simulações probabilística o incremento em custo e em QALY por paciente se manteve consistente (Figura 48) com todos os pontos no mesmo quadrante do plano de custo-efetividade.

Figura 47 - Gráfico de tornado (essa figura será melhorada)



LCE – Limiar de custo-efetividade (R\$ 80.000,00 por QALY)

Figura 48 - Gráfico de dispersão



6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

6.1. Racional da análise

A análise de impacto orçamentário visa complementar a análise de custo-efetividade, no sentido de projetar os gastos que a incorporação de upadacitinibe irá acarretar ao SUS em termos populacionais, em comparação a BSC para o tratamento de DA moderada a grave em pacientes que falharam ou são intolerantes à ciclosporina.

6.2. Definição da população elegível

A população elegível foi definida pelo método epidemiológico partindo-se da estimativa da população nacional fornecida pelo IBGE para indivíduos a partir de 12 anos, de acordo com a indicação em bula de UPA, que representam 76,9% da população total (183).

A prevalência de DA no Brasil é 2,3% segundo um estudo brasileiro de base populacional (34). Não existem dados nacionais robustos para determinar quantos destes pacientes são diagnosticados, assim assumiu-se a premissa da taxa de diagnóstico relatada na análise previamente realizada pelo NICE, para DA moderada a grave, de 69% (170). Dentre os brasileiros com DA, cerca de 46% apresentam quadros moderados ou graves (34), e são portanto candidatos a tratamento sistêmicos. Aproximadamente 1% dos pacientes em tratamento sistêmico usam ciclosporina (34), e 46% destes não respondem ao tratamento (61) e, portanto, seriam candidatos ao tratamento com BSC ou UPA.

Baseado nas estimativas apresentadas que foram extraídas de dados epidemiológicos oficiais mais atualizados e precisos disponíveis, no primeiro ano de análise são calculados 5.514 pacientes elegíveis a UPA ou BSC. Aplicando a taxa anual de crescimento populacional de 0.79% definida pelo IBGE, no quinto ano de análise são esperados 5.735 pacientes (**Tabela 35**).

Tabela 35 - População elegível

População	2024	2025	2026	2027	2028	2029
População total	216.284.269	217.992.915	219.715.059	221.450.808	223.200.269	224.963.551
População ≥ 12 anos	166.365.860	167.680.150	169.004.823	170.339.961	171.685.647	173.041.964
Pacientes com DA	3.776.505	3.806.339	3.836.409	3.866.717	3.897.264	3.928.053
% diagnosticados	2.605.788	2.626.374	2.647.123	2.668.035	2.689.112	2.710.356
% em tratamento sistêmico	1.198.663	1.208.132	1.217.676	1.227.296	1.236.992	1.246.764
% em tratamento com ciclosporina	11.987	12.081	12.177	12.273	12.370	12.468
% falha à ciclosporina	5.514	5.557	5.601	5.646	5.690	5.735
Pacientes elegíveis	5.514	5.557	5.601	5.646	5.690	5.735

6.3. Uso de recursos e custos

Nesta análise foi considerado o custo unitário de aquisição de UPA (R\$ 40,00 por comprimido) extraído do Banco de Preços em Saúde (178). Os custos utilizados para o BSC são os custos dos recursos apontados e descritos na análise de Custo-efetividade, previamente descrita e justificada (170).

6.4. Market share

No cenário de referência, que representa a realidade atual do SUS, 100% dos pacientes são assistidos com BSC (**Tabela 36**). No cenário projetado, inicia-se com 50% dos pacientes em tratamento com UPA e um incremento de 10% a cada ano, totalizando 100% no quinto ano (**Tabela 37**). Uma difusão rápida foi adotada de forma conservadora, considerando que esta seria a única alternativa de tratamento ativo disponível após a falha à ciclosporina.

Tabela 36 - Cenário referência

Alternativa	2025	2026	2027	2028	2029	Total
BSC (%)	100%	100%	100%	100%	100%	100%
BSC (n)	5.514	5.557	5.601	5.646	5.690	5.735
UPA	0	0	0	0	0	0

Tabela 37 - Cenário projetado

Alternativa	2025	2026	2027	2028	2029	Total
BSC (%)	50%	40%	30%	20%	10%	0%
BSC (n)	2.757	2.223	1.680	1.129	569	0
UPA (%)	50%	60%	70%	80%	90%	100%
UPA (n)	2.757	3.334	3.921	4.516	5.121	5.735

6.5. Resultados

A inclusão de upadacitinibe no SUS em comparação a BSC resulta em um incremento de R\$ 38.100.909 em investimentos no primeiro ano e R\$ 258.558.823 acumulados em 5 anos. Detalhando mais o investimento, espera-se que um custo adicional mensal de R\$ 571,00 no primeiro ano e um custo anual de R\$ 9.141 por paciente em 5 anos (**Tabela 38**). Importante ressaltar que nesta análise foi considerado somente o custo de aquisição de medicamentos, sendo que os custos médicos atuais com o melhor cuidado de tratamento que incidiriam no cenário referência não foram contemplados, para se estabelecer de forma conservadora o potencial custo da incorporação.

Tabela 38 - Impacto orçamentário incremental

	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário referência	0	0	0	0	0	0
Cenário projetado	R\$38.100.909	R\$44.802.224	R\$51.607.042	R\$58.516.580	R\$65.532.068	R\$258.558.823
Impacto orçamentário incremental	R\$38.100.909	R\$44.802.224	R\$51.607.042	R\$58.516.580	R\$65.532.068	R\$258.558.823
Por paciente por mês	R\$571	R\$667	R\$762	R\$857	R\$952	R\$762
Por paciente por ano	R\$6.856	R\$7.999	R\$9.141	R\$10.284	R\$11.426	R\$9.141

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dermatite atópica é uma doença inflamatória de pele cujos sinais e sintomas são lesões vermelhas (eritrodermia), sem definição e com exsudação, bolhas e crostas presentes no estágio inicial, descamação, fissuras, liquenificação, coceira intensa, sangramentos e desconforto. A natureza crônica e sintomas recorrentes, em conjunto com as exacerbações frequentes da doença, podem afetar o sono, levar a depressão e ansiedade e resultar em dificuldade de desempenho na escola ou no trabalho, o que gera um alto impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. A aparência da pele também pode levar a problemas sociais, constrangimento e isolamento, com efeito profundo em todos os aspectos da vida dos pacientes e de seus familiares e cuidadores (5,39–42).

Com base nas estimativas no GBD, a dermatite atópica ocupa o primeiro lugar entre todas as doenças de pele em relação aos anos de vida ajustados por incapacidade (*disability-adjusted life years* - DALYs), e o 15º lugar entre todas as doenças não fatais (por causa direta). Os pacientes com DA moderada a grave estão associados com probabilidade, em média, 81% maior de depressão, 97% maior para ideação suicida e 2 vezes mais prevalência de suicídios quando comparado a população que não possui a doença (48). Esse conjunto de fatores contribuem para a diminuição da qualidade de vida dos pacientes com DA, independentemente de qual instrumento é utilizado para mensurá-la. Um estudo constatou que os pacientes com DA moderada a grave apresentaram pontuações de utilidade (SF-6D) iguais ou inferiores à todas as doenças consideradas, incluindo ansiedade e depressão, diabetes e doenças cardíacas (50). Esse conjunto de fatores contribuem para a diminuição da qualidade de vida dos pacientes com DA, independentemente de qual instrumento é utilizado para mensurá-la, e estabelecem a doença como a mais debilitante dentre as doenças de pele, a frente de patologias como a psoríase, que possui sua carga reconhecida e dispões de amplo arsenal terapêutico no SUS.

As terapias tópicas para DA (TCS e os inibidores de calcineurina) oferecem eficácia limitada para pacientes com DA moderada a grave e/ou não são adequadas para uso em longo prazo. Apesar de sua eficácia em curto prazo, as terapias sistêmicas convencionais, como a ciclosporina, também podem não conseguir melhorias sustentadas e profundas na resolução da coceira e das lesões cutâneas, assim como na redução de exacerbações. Além disso, a ciclosporina não é considerada adequada para uso em longo prazo, conforme estabelecido pelos consensos e pelo PCDT da doença, que limita sua utilização a 8–12 meses, não sendo recomendado por período superior a dois anos contínuos. Um estudo transversal realizado no Brasil, Argentina e México revelou que o tratamento sistêmico

convencional, principalmente com corticosteróides sistêmicos, ciclosporina, metotrexato e azatioprina, alcança resultados subótimos (162–165). Somado a isso, estão associadas a terapias sistêmicas convencionais, como ciclosporina, uma ampla gama de efeitos colaterais, incluindo nefrotoxicidade, hipertensão, toxicidade gastrointestinal e hepática e mielossupressão. (124,139). Por fim, a interrupção do tratamento, seja por falha ou por toxicidade, provoca rápida recaída, o que revela a necessidade de tratamentos para uso a longo prazo (138).

A necessidade não atendida de tratamentos mais eficazes para alcançar a atividade mínima da doença, incluindo opções que podem ser usadas como monoterapia e por tempo prolongado, é evidente no SUS. Atualmente, pacientes não respondedores, intolerantes ou tratados com tempo limite com a ciclosporina A não têm nenhuma opção terapêutica e permanecem desassistidos com a doença descontrolada causando um impacto negativo na qualidade de vida e grande utilização de recursos do sistema de saúde.

Diante do cenário apresentado, há uma necessidade médica legítima ainda não atendida, e assim considera-se a introdução do upadacitinibe 15 mg/dia, um inibidor seletivo e reversível da via JAK, como uma nova opção de tratamento na falha, intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação da ciclosporina A, que é a única alternativa terapêutica sistêmica disponível atualmente no SUS aos pacientes com dermatite atópica elegíveis a tratamento sistêmico. Os resultados dos estudos pivotais demonstraram a superioridade de upadacitinibe 15 mg versus o melhor cuidado de suporte em adolescentes e adultos com DA moderada a grave para várias medidas de atividade de DA (incluindo vIGA-AD 0/1, vIGA-AD 0, e EASI-75/90/100), coceira relatada pelo paciente (melhora WP-NRS ≥ 4 , WP-NRS 0/1) e qualidade de vida relatada pelo paciente, com uma magnitude de resposta indicando eficácia abrangente quando usado como monoterapia. Upadacitinibe foi bem tolerado, com taxas baixas de EAs graves ou que levaram a descontinuação do medicamento (112). Evidências de longo prazo também já revelam que upadacitinibe tem um perfil de benefício-risco favorável em um período de 140 semanas (114). Somado a isto, upadacitinibe é uma molécula vastamente utilizada para o tratamento da artrite reumatoide pelo SUS com mais de 6 mil pacientes beneficiados. Ademais, consensos nacionais e internacionais concordam que upadacitinibe é um dos tratamentos mais recomendados para DA moderada a grave.

A avaliação econômica evidenciou um ganho de 1,39 QALY no horizonte temporal lifetime com upadacitinibe em comparação a BSC, resultando em RCEI de R\$ 54.726, abaixo do limiar de custo-efetividade estabelecido para essa análise, de R\$ 80.000,00 por QALY, abaixo do estipulado pela diretriz do ministério sobre o uso de Limiares de Custo-efetividade nas decisões em saúde (182) que estabeleceu um limite de até 3 vezes o valor de referência

(40.000) para doenças graves e impactantes, como o caso da DA moderada a grave. A RCEI de upadacitinibe vs BSC, tratamento disponível atualmente para pacientes com dermatite atópica moderada a grave refratários ou inelegíveis à ciclosporina, não alcança o limiar estabelecido, pelo contrário, se mantém muito mais próximo do limite inferior do valor de referência, sendo, portanto, uma opção custo-efetiva para o SUS endereçar a necessidade não atendida atualmente presente em DA.

A análise de sensibilidade apresentou uma variação máxima na RCEI chegando a R\$ 61.255,00, o que demonstra que mesmo no pior cenário upadacitinibe se mantém uma opção custo-efetiva em comparação à BSC. O modelo de análise foi baseado em dados de eficácia comprovados por metanálise de comparação indireta, que englobou os estudos pivotais de upadacitinibe, demonstrando sua superioridade em relação aos demais tratamentos sistêmicos alvo aprovados atualmente pela Anvisa e estabelecendo upadacitinibe como o medicamento com a maior probabilidade de ser o mais eficaz entre os tratamentos avaliados de acordo com as análises SUCRA das NMAs. A evidência foi avaliada com baixo risco de viés e pela avaliação do GRADE, é possível considerar que a evidência clínica disponível é de alta qualidade que e provê um alto nível de certeza sobre o benefício clínico de upadacitinibe. Além disso, os dados de utilidade em saúde também são de pacientes com dermatite atópica incluídos nestes ensaios clínicos.

O impacto orçamentário incremental varia de cerca de R\$ 38 milhões no primeiro ano até R\$ 65,5 milhões no quinto ano para tratar mais de 5,7 mil pacientes com DA moderada a grave, que atualmente encontram-se desassistidos no SUS, sem opções terapêuticas ativas.

Apesar do custo associado ao medicamento é preciso considerar a alta carga econômica e clínica associada a DA moderada a grave, já reconhecida como uma doença de pele onerosa, medida por anos de vida ajustados por incapacidade, se traduz em importante perda de produtividade econômica para os países e considerável impacto econômico com a utilização de recursos do sistema de saúde, maior que outras doenças de pele imunomediadas como a psoríase, que já possui amplo acesso a terapias avançadas no SUS (185).

Upadacitinibe demonstrou melhorar rapidamente a coceira e as lesões cutâneas em pacientes com DA moderada a grave, com efeitos adversos pouco frequentes e bem manejados, constituindo um perfil de benefício-risco altamente favorável, mesmo com investimento incremental necessário a incorporação, o que pode representar uma quebra de paradigma para o tratamento desafiador da DA, alterar positivamente a qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores e contribuir para a otimização do uso de recursos do SUS.

8. REFERÊNCIAS

1. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018 Jun;4(1):1.
2. Svalstedt; SBLKM, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12).
3. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016 May;30(5):729–47.
4. Wollenberg A, Kinberger M, Arents BWM, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. Atopic dermatitis. Ropper AH, editor. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Mar;13(3):651–60.
5. Bickers DR, Lim HW, Margolis D, Weinstock MA, Goodman C, Faulkner E, et al. The burden of skin diseases: 2004. A joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Sep;55(3):490–500.
6. Ito T, Wang Y-H, Duramad O, Hori T, Delespesse GJ, Watanabe N, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med.* 2005 Nov;202(9):1213–23.
7. Mashiko S, Mehta H, Bissonnette R, Sarfati M. Increased frequencies of basophils, type 2 innate lymphoid cells and Th2 cells in skin of patients with atopic dermatitis but not psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2017 Nov;88(2):167–74.
8. Brügggen M-C, Bauer WM, Reininger B, Clim E, Captarencu C, Steiner GE, et al. In Situ Mapping of Innate Lymphoid Cells in Human Skin: Evidence for Remarkable Differences between Normal and Inflamed Skin. *J Invest Dermatol.* 2016 Dec;136(12):2396–405.
9. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, et al. A role for IL-25 and IL-33–driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med.* 2013 Dec;210(13):2939–50.
10. Liu B, Tai Y, Achanta S, Kaelberer MM, Caceres AI, Shao X, et al. IL-33/ST2 signaling excites sensory neurons and mediates itch response in a mouse model of poison ivy contact allergy. *Proc Natl Acad Sci.* 2016 Nov;113(47).
11. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Hjelmberg J v. B, Skadhauge LR, Steffensen I, et al. Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: A twin study. *Allergy Asthma Proc.* 2007 Sep;28(5):535–9.
12. Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases. *N Engl J Med.* 2011 Oct;365(14):1315–27.
13. Cole C, Kroboth K, Schurch NJ, Sandilands A, Sherstnev A, O'Regan GM, et al. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Jul;134(1):82–91.

14. Seltnmann J, Roesner LM, von Hesler F-W, Wittmann M, Werfel T. IL-33 impacts on the skin barrier by downregulating the expression of filaggrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;135(6):1659-1661.e4.
15. 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 Feb;65(7):911–8.
16. Flohr C, England K, Radulovic S, McLean WHI, Campbell LE, Barker J, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol*. 2010 Dec;163(6):1333–6.
17. Danby SG, Brown K, Wigley AM, Chittock J, Pyae PK, Flohr C, et al. The Effect of Water Hardness on Surfactant Deposition after Washing and Subsequent Skin Irritation in Atopic Dermatitis Patients and Healthy Control Subjects. *J Invest Dermatol*. 2018 Jan;138(1):68–77.
18. Halling-Overgaard A-S, Kezic S, Jakasa I, Engebretsen KA, Maibach H, Thyssen JP. Skin absorption through atopic dermatitis skin: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2017 Jul;177(1):84–106.
19. Gao P-S, Rafaels NM, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, Hata T, et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep;124(3):507-513.e7.
20. Miajlovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;126(6):1184-1190.e3.
21. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012 May;22(5):850–9.
22. Paternoster L, Standl M, Chen C-M, Ramasamy A, Bønnelykke K, Duijts L, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2012 Feb;44(2):187–92.
23. Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M. Management of Itch in Atopic Dermatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 2011 Jun;30(2):71–86.
24. Krol A, Krafchik B. The differential diagnosis of atopic dermatitis in childhood. *Dermatol Ther*. 2006 Mar;19(2):73–82.
25. National Eczema.
26. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009 Aug;129(8):1892–908.
27. Travers JB, Kozman A, Mousdicas N, Saha C, Landis M, Al-Hassani M, et al. Infected atopic dermatitis lesions contain pharmacologic amounts of lipoteichoic acid. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jan;125(1):146-152.e2.
28. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, Sokołowska-Wojdyło M, Ługowska-Umer H,

- Barańska-Rybak W, et al. Special paper Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Adv Dermatology Allergol*. 2015;4:239–49.
29. Kolb L F-BS. Atopic Dermatitis. In: StatPearls [Internet]. 2023.
 30. Pawankar RS S-BM Kaliner MA BS. Chapter 2. The burden of allergic diseases. Section 2.1. Allergic Rhinitis, Allergic Conjunctivitis, and Rhinosinusitis. 2013.
 31. Abuabara K, Yu AM, Okhovat J-P, Allen IE, Langan SM. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy*. 2018 Mar;73(3):696–704.
 32. Urban K, Chu S, Giesey RL, Mehrmal S. The global , regional , and national burden of atopic dermatitis in 195 countries and territories : An ecological study from the Global Burden of Disease Study 2017. *JAAD Int*. 2020;2:12–8.
 33. GADA. Global Report on Atopic Dermatitis. Gada. 2022;
 34. Miot HA, Aoki V, Orfali RL, Solé D, Mallozi MC, Rodrigues TC, et al. The (one-year) prevalence of atopic dermatitis in Brazil: A population-based telephone survey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. England; 2023.
 35. Silverwood RJ, Mansfield KE, Mulick A, Wong AYS. Atopic eczema in adulthood and mortality : UK population – based cohort study , 1998-2016. 2016;1753–63.
 36. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The Global Burden of Skin Disease in 2010: An Analysis of the Prevalence and Impact of Skin Conditions. *J Invest Dermatol*. 2014 Jun;134(6):1527–34.
 37. Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 2004 Mar;113(5):651–7.
 38. Yarbrough KB, Neuhaus KJ, Simpson EL. The effects of treatment on itch in atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2013 Mar;26(2):110–9.
 39. 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.
 40. 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. <http://dx.doi.org/101080/0300799520161195733>. 2016 Oct;32(10):1645–51.
 41. 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.
 42. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Mar;74(3):491–8.
 43. Dawn A, Papoiu ADP, Chan YH, Rapp SR, Rassette N, Yosipovitch G. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol*. 2009 Mar;160(3):642–4.

44. NE A. National Eczema Association | Symptoms, Support, Treatment & Research [Internet]. Available from: <https://nationaleczema.org/>
45. Eyerich K, Sugerman P, Wu M, Fritz B, Irvine AD. The real-world burden of atopic dermatitis—Initial results from a multicountry study. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Sep;85(3):AB125–AB125.
46. Khurshid KA. Comorbid Insomnia and Psychiatric Disorders: An Update. *Innov Clin Neurosci*. 2018 Apr;15(3–4):28.
47. Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: An analysis using the National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):274-279.e3.
48. Patel KR, Immaneni S, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):402–10.
49. Simpson EL, Guttman-Yassky E, Margolis DJ, Feldman SR, Qureshi A, Hata T, et al. Association of inadequately controlled disease and disease severity with patient-reported disease burden in adults with atopic dermatitis. *JAMA Dermatology*. 2018;154(8):903–12.
50. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Health Utility Scores of Atopic Dermatitis in US Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1246-1252.e1.
51. Wollenberg A, Gooderham M, Katoh N, Aoki V, Pink AE, Binamer Y, et al. Understanding the impact of atopic dermatitis on patients: A large international, ethnically diverse survey based qualitative study. *Br J Dermatol*. 2023;188(Supplement 2, February):ii17–8.
52. Silverberg JI, Gooderham M, Katoh N, Aoki V, Pink AE, Wollenberg YB. 327 Optimizing the management of atopic dermatitis with a new minimal disease activity concept and criteria and consensus-based recommendations for systemic therapy. *Br J Dermatol*. 2023;188(2).
53. Silverberg JI, Gooderham M, Katoh N, Aoki V, Pink AE, Binamer Y, et al. Optimizing the management of atopic dermatitis with a new minimal disease activity concept and criteria and consensus-based recommendations for systemic therapy. *Revolutionizing Atopic Dermat Virtual Conf*. 2022;
54. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taïeb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jul;118(1):226–32.
55. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, et al. American Academy of Dermatology Guidelines: Awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(6):1335–1336.
56. Adamson AS. The Economics Burden of Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:79–92.

57. Zink A, B A, A F-W, IA S, U M, N W, et al. Costs for Individuals with Atopic Eczema: A Cross-sectional Study in Nine European Countries. *Acta Derm Venereol*. 2019;1(99):263–7.
58. Kim C, KY P, S A, DH K, K L, DW K, et al. Economic Impact of Atopic Dermatitis in Korean Patients. *Ann Dermatol*. 2015;27(3):298–305.
59. Sicras-Mainar A, R N-A, JM CC. Economic Impact of Atopic Dermatitis in Adults: A Population-Based Study (IDEA Study). *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2017;109(1):35–46.
60. Shalom G, M B, K K, Y S, A H, J D, et al. Healthcare Service Utilization by 116,816 Patients with Atopic Dermatitis in Israel. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(4):370–4.
61. Mesquita K. Unveiling atopic dermatitis burden in Brazil: a report from clinical assistance perspective. *J Bras Econ da Saúde*. 2019;11(2):153–60.
62. LFM A, KJM van N, Shams M de BDT, J van der S, H van O-M, M DB-W. Economic Burden of Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis Indicated for Systemic Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2019;1(99):762–8.
63. 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;184(2):304–9.
64. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016 Mar;387(10023):1109–22.
65. Ständer S. Atopic Dermatitis. Ropper AH, editor. *N Engl J Med*. 2021 Mar;384(12):1136–43.
66. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Dec;49(6):1088–95.
67. Yang YB, Lynde CW FP. Common Atopic Dermatitis Rating Scales: A Practical Approach and Brief Review. *J Cutan Med Surg*. 2020;24(4):399–404.
68. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A et al. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):645–8.
69. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*. 2001;10(1):11–8.
70. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM et al. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1353–7.
71. Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma, Alerg e Imunol*. 2017;1(2):131–56.
72. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS et al. A systematic review of Investigator

- Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):288–94.
73. Finlay AY KG. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–6.
74. Nasimi M, Ahangari N, Lajevardi V et al. Quality of life and mental health status in patients with lichen planopilaris based on Dermatology Life Quality Index and General Health Questionnaire-28 questionnaires. *Int J Womens Dermatol*. 2020;6(5):399–403.
75. Charman CR, Venn AJ WH. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*. 2004;140(12):1513–9.
76. Charman CR, Venn AJ RJ. Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1326–32.
77. Silverberg JI, Simpson EL, Calimlim BM et al. Determining Severity Strata for Three Atopic Dermatitis Patient- Reported Outcome Questionnaires: Defining Severity Score Ranges for the Worst Pruritus Numerical Rating Scale and the Atopic Dermatitis Symptom and Impact Scales (ADerm-SS and ADerm-IS). *Dermatol Ther*. 2022;12:2817–27.
78. Schmitt J, Langan S, Deckert S et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(6):1337–47.
79. Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, Leshem YA, Jacobson M, Simpson EL. The Eczema Area and Severity Index-A Practical Guide. *Dermat contact, atopic, Occup drug*. 2022;33(3):187–92.
80. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. *Dermatology*. 1993;186(1):23–31.
81. Harmonising Outcome Measures for Eczema. EASI for clinical signs.
82. Wollenberg A, Marcoux D, Silverberg JI et al. Dupilumab Provides Rapid and Sustained Improvement in SCORing Atopic Dermatitis Outcomes in Paediatric Patients with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2022;102.
83. DermNet. SCORAD [Internet]. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/scorad>. Acesso em 06/01/2023%0A
84. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1316–21.
85. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF et al. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(3):839–46.
86. Pantazi E, Valenza G, Hess M, Hamad B. The atopic dermatitis market. *Nat Rev Drug*

- Discov. 2018 Apr;17(4):237–8.
87. Pustišek N, Šitum M, Vurnek Živković M, Ljubojević Hadžavdić S, Vurnek M, Niseteo T. The significance of structured parental educational intervention on childhood atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016 May;30(5):806–12.
 88. Heratizadeh A, Werfel T, Wollenberg A, Abraham S, Plank-Habibi S, Schnopp C, et al. Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: Multicenter randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Sep;140(3):845-853.e3.
 89. Danby SG, Chittock J, Brown K, Albenali LH, Cork MJ. The effect of tacrolimus compared with betamethasone valerate on the skin barrier in volunteers with quiescent atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014 Apr;170(4):914–21.
 90. Brunner PM, Khattri S, Garcet S, Finney R, Oliva M, Dutt R, et al. A mild topical steroid leads to progressive anti-inflammatory effects in the skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul;138(1):169–78.
 91. Weidinger S, Baurecht H, Schmitt J. A 5-year randomized trial on the safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a critical appraisal. *Br J Dermatol*. 2017 Oct;177(4):999–1003.
 92. Castela E, Archier E, Devaux S, Gallini A, Aractingi S, Cribier B, et al. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of risk of adrenal axis suppression and skin atrophy. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2012 May;26:47–51.
 93. Jensen JM, Scherer A, Wanke C, Bräutigam M, Bongiovanni S, Letzkus M, et al. Gene expression is differently affected by pimecrolimus and betamethasone in lesional skin of atopic dermatitis. *Allergy*. 2012 Mar;67(3):413–23.
 94. Jensen J, Weppner M, Dähnhardt-Pfeiffer S, Neumann C, Bräutigam M, Schwarz T, et al. Effects of Pimecrolimus Compared with Triamcinolone Acetonide Cream on Skin Barrier Structure in Atopic Dermatitis: a Randomized, Double-blind, Right–Left Arm Trial. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(5):515–9.
 95. Nakahara T, Morimoto H, Murakami N, Furue M. Mechanistic insights into topical tacrolimus for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 May;29(3):233–8.
 96. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005 Mar;330(7490):516.
 97. Ahmed A, Solman L, Williams HC. Magnitude of benefit for topical crisaborole in the treatment of atopic dermatitis in children and adults does not look promising: a critical appraisal. *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):659–62.
 98. Eichenfield LF, Call RS, Forsha DW, Fowler J, Hebert AA, Spellman M, et al. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct;77(4):641-649.e5.
 99. Zebda R, Paller AS. Phosphodiesterase 4 inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2018

Mar;78(3):S43–52.

100. Garritsen FM, Brouwer MWD, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol*. 2014 Mar;170(3):501–13.
101. Rodenbeck DL, Silverberg JI, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2016 Sep;34(5):607–13.
102. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema ? a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2007 Feb;070206173308005-???
103. Zachariae H, Kragballe K, Hansen HE, Marcussen N, Olsen S. Renal biopsy findings in long-term cyclosporin treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1997 Apr;136(4):531–5.
104. Hijnen DJ, Ten Berge O, Timmer-de Mik L, Bruijnzeel-koomen CAFM, De Bruin-weller MS. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2007;21(1):85–9.
105. 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 Dermatology*. 2022;158(5):523–32.
106. Brasil. M da S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dermatite Atópica. 2023;
107. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 Dec;375(24):2335–48.
108. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2014 Jul;371(2):130–9.
109. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jun;389(10086):2287–303.
110. Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAK-STAT*. 2013 Jul;2(3):e24137.
111. Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol*. 2018 Dec;2(1):23.
112. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397(10290):2151–68.

113. Silverberg J, Guttman-Yassky E, Simpson E et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Through 140 Weeks in Adolescents and Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Phase 3 Randomized Clinical Trial Results. In: European Association of Dermatology and Venereology Congress. 2023.
114. Katoh N, Ohya Y, Murota H, Ikeda M, Hu X, Ikeda K, et al. Safety and Efficacy of Upadacitinib for Atopic Dermatitis in Japan: 2-Year Interim Results from the Phase 3 Rising Up Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(1):221–34.
115. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*. 2021;157(9):1047–55.
116. Silverberg JI. Long-term 4-year safety of upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: results of an integrated analysis of phase 3 studies. In: *Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD)*. 2023.
117. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, Bieber T, Thyssen JP, Yosipovitch G, Flohr C, Magnolo N, Maari C, Feeney C, Biswas P, Tatulych S, Valdez H, Rojo R. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, Bieber RR. 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. *Lancet*. 2020;Jul 25; 39(10246):255–66.
118. 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;384(12):1101–12.
119. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP, Hong HC, Katoh N, Valenzuela F, DiBonaventura M, Bratt TA, Zhang F, Clibborn C, Rojo R, Valdez H KU. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet*. 2022;Jul 23;400(10348):273–82.
120. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, King BA, Thyssen JP, Silverberg JI, Bieber T, Kabashima K, Tsunemi Y, Costanzo A, Guttman-Yassky E, Beck LA, Janes JM, DeLozier AM, Gamalo M, Brinker DR, Cardillo T, Nunes FP, RK. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):242–55.
121. Nezamololama N, Fieldhouse K, Metzger K, Gooderham M. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. *Drugs Context*. 2020 Nov;9:1–7.
122. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarn R, Chunharas A, Chantaphakul H, Aunhachoke K, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2021;39(3):145–55.
123. Langan SM IA and WS. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396:345–60.
124. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordero KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management

- and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327–49.
125. Frazier W, Bhardwaj N, Medical T. Atopic Dermatitis : Diagnosis and Treatment. 2020;
 126. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):338–51.
 127. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, Zaniboni MC, de Oliveira ZNP, Rivitti-Machado MC, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019 Jun;94(2):67–75.
 128. Atopic eczema in under 12s : diagnosis and management. 2023;(December 2007).
 129. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. 2019;(August):1053–101.
 130. 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 Asma, Alerg e Imunol*. 2022;6(4):432–67.
 131. Orfali RL, D L, A B, AA T, Cerqueira AMM HA. 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;98.
 132. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Valle GA, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema : part I – systemic therapy. 2022;1409–31.
 133. American Academy of Dermatology Association (AAD). DRAFT Guidelines of care for the management of AD in adults with phototherapy and systemic agents. 2023. p. 1–2.
 134. Homas T, Uzicka R, Rwin E, Chöpf S, Ndris A, Ubins R, et al. A Short-Term Trial of Tacrolimus Ointment for Atopic Dermatitis. <https://doi.org/101056/NEJM199709183371203>. 1997 Sep;337(12):816–21.
 135. Van Leent EJM, Gräber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the Ascomycin Macrolactam SDZ ASM 981 in the Topical Treatment of Atopic Dermatitis. *Arch Dermatol*. 1998 Jul;134(7):805–9.
 136. Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, et al. Safety and Efficacy of 1 Year of Tacrolimus Ointment Monotherapy in Adults With Atopic Dermatitis. *Arch Dermatol*. 2000 Aug;136(8):999–1006.
 137. Wei W, Anderson P, Gadkari A, Blackburn S, Moon R, Piercy J, et al. Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2018 Feb;45(2):150–7.
 138. 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 Dermatology*

- Venereol. 2012 Sep;26(9):1176–93.
139. 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 Dermatology Venereol*. 2018 May;32(5):657–82.
 140. Hoare C, Li A, Po W, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2001 Jan;4(37):1–191.
 141. LTDA AF. Bula do upadacitinibe. 2022;20.
 142. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
 143. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2*. Cochrane. 2021.
 144. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210.
 145. 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;366:1–8.
 146. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:1–9.
 147. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
 148. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HCH, Katoh N, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatology*. 2022;158(4):404–13.
 149. Silverberg, J.I. et al. Efficacy and Safety of upadacitinibe through 140 weeks in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: Phase 3 randomized clinical trial results. In 2023.
 150. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10290):2169–81.
 151. 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;78(12):1923–33.
 152. Sedeh FB, Henning MAS, Jemec GBE, Ibler KS. Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies and Janus Kinase Inhibitors in Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2022;102(II):1–6.

153. 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 (Heidelb)*. 2022;12(5):1181–96.
154. Le M, Berman-Rosa M, Ghazawi FM, Bourcier M, Fiorillo L, Gooderham M, et al. Systematic Review on the Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Front Med*. 2021;8(September).
155. Silverberg JI, Brian HCH. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids : An Updated Network. *Dermatol Ther*. 2023;13:2247–2264.
156. Ikeda M et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib for Atopic Dermatitis in the Rising Up Study. In: *JDA* 2023.
157. Blauvelt A, Ladizinski B, Prajapati VH, Laquer V. Efficacy and safety of switching from dupilumab to upadacitinib versus continuous upadacitinib in moderate-to- severe atopic dermatitis : Results from an open-label extension of the phase 3 , randomized , controlled trial (Heads Up). *J Am Dermatology*. 2023;89(3):478–85.
158. Gargiulo L, Ibba L, Piscazzi F, Alfano A, Cascio Ingurgio R, Valenti M, et al. Effectiveness and safety of upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis in a real-world setting: A 52-week retrospective study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2023;
159. Jiyoung Ahn. Real-World Experience on Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Atopic Dermatitis in Korea. 2023. p. 1–39.
160. Gargiulo L, Ibba L, Cortese A, Avagliano J, Valenti M, Costanzo A, et al. Real-world effectiveness and safety of upadacitinib for the treatment of atopic dermatitis in adult patients switched from dupilumab: A multicenter retrospective study. *Dermatol Ther*. 2023;13(2):651–60.
161. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–32.
162. Eyerich, K., Gooderham, M. J., Silvestre, J. F., Shumack, S. P., Mendes-Bastos, P., Aoki, V., Ortoncelli, M., Silverberg, J. I., Teixeira, H. D., Chen, S. H., Calimlim, B. M., Takemoto, S., Sancho, C., Fritz, B., & Irvine AD. Real-world clinical, psychosocial and economic burden of atopic dermatitis: Results from a multicountry study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;
163. Pérez CR, Quintero DGV, Santillán ALT, Hidalgo LG, Criado RF, Antila M, et al. No Real-World Psychosocial and Economic Burden of Atopic Dermatitis Related to Disease Severity and Use of Systemic Therapy: MEASURE-AD Study Results From Mexico, Argentina, and Brazil. *Asociación Argentina Alerg Inmunol Clin XLVI Congr Anu*. 2023.
164. Maspero J, Angles MV, Magariños G, Castro C, Pérez CR, Aoki V, et al. Real-World Clinical and Economic Burden of Patients With Atopic Dermatitis Receiving Systemic Treatment: MEASURE-AD Study Results From Argentina, Brazil, and Mexico. *Asoc Argentina Alerg Inmunol Clin XLVI Congr Anu*. 2023;

165. Roberta F. Criado, Rodrigues T, Campos L de, Tari TC, Maspero J, Luna PC, et al. The Real-World Burden of Atopic Dermatitis: MEASURE-AD Multicountry Study Results From Brazil, Mexico, and Argentina. 2022;
166. (NICE) NI for health and care excellence. Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis [Internet]. 2022. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta814>
167. (CADTH) CA for D and T in H. Reimbursement Recommendation Upadacitinib (RINVOQ) 2 [Internet]. 2022. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0685REC-Rinvoq AD-KH_BF-KH-meta.pdf
168. (PBS) PBS. PBS Medicine Search [Internet]. 2021. Available from: <https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=upadacitinib>
169. Ministério da Saúde, editor. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Brasília; 2014. 134 p.
170. NICE. Single Technology Appraisal - Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [ID1048] - Response to consultee, commentator and public comments on the Appraisal Consultation Document (ACD). Final appraisal determinatio. 2018;
171. (IBGE) IB de G e E. Estatísticas sociais. 2020;
172. Brasil Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia M da S. Diretrizes metodológicas : elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médicos-assistenciais - 1. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 96 p.
173. Estatística IB de G e. Tábuas Completas de Mortalidade. 2019.
174. van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2012;15(5):708–15.
175. 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.
176. Santos A, 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 da Saúde. 2021;13(3):279–87.
177. Arruda LK, Yang AC, Aoki V, Criado RF, Pires MC, Lupi O, et al. Clinical Features and Disease Management in Adult Patients With Atopic Dermatitis Receiving Care at Reference Hospitals in Brazil: the ADAPT Study. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021 Jun;31(3):236–45.
178. Ministério da Saúde. BPS - Banco de Preços em Saúde. 2023.
179. Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

180. Ministério da Saúde (Brasil). Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Ministério da Saúde Fiocruz. 2018;118.
181. Lana AP, Perelman J, Gurgel Andrade EI, Acúrcio F, Guerra AA, Cherchiglia ML. Cost Analysis of Cancer in Brazil: A Population-Based Study of Patients Treated by Public Health System From 2001-2015. *Value Heal Reg issues*. 2020 Dec;23:137–47.
182. Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade. 2022;
183. (IBGE) IB de G e E. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação.
184. Cork MJ, Danby SG, Ogg GS. Atopic dermatitis epidemiology and unmet need in the United Kingdom. *J Dermatolog Treat*. 2020 Dec;31(8):801–9.
185. 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. *Lancet*. 2012 Dec;380(9859):2163–96.

APÊNDICES

Apêndice I: Tabela 14 do Consenso de tratamento de Dermatite atópica da ASBAI (130)

Estudos de fase 3 com inibidores de Janus kinase (JAK) na dermatite atópica^a

Fármaco	Alvo	Estudo fase 3	Critérios de inclusão	População	Tempo de avaliação	EASI-75 (% pacientes)	IgA 0/1 (Melhora ≥ 2 pontos)	Efeitos adversos mais comuns
Upadacitinibe 127-132 (Up.) Via oral	JAK-1	MEASURE UP 1 (NCT03569293)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 NRS ≥ 4 BSA ≥ 10%	847 (12 - 75 anos)	16 semanas	Up. 15 mg: 69,6% Up. 30 mg: 79,7% Placebo: 16,3%	Up. 15 mg: 48,1% Up. 30 mg: 62,0% Placebo: 8,4%	Acne, IVAS, nasofaringite, cefaleia, aumento de CPK
		MEASURE UP 2 (NCT03607422)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 NRS ≥ 4 BSA ≥ 10%	836 (12 - 75 anos)	16 semanas	Up. 15 mg: 60,1% Up. 30 mg: 72,9% Placebo: 13,3%	Up. 15 mg: 38,8% Up. 30 mg: 52,0% Placebo: 4,7%	Acne, IVAS, nasofaringite, cefaleia, aumento de CPK
		AD UP (NCT03568318)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 NRS ≥ 4 BSA ≥ 10%	901 (12 - 75 anos)	16 semanas	Up. 15 mg: 64,6% Up. 30 mg: 77,1% Placebo: 26,4%	Up. 15 mg: 39,6% Up. 30 mg: 58,6% Placebo: 10,9%	Acne, nasofaringite, IVAS, herpes oral, aumento de CPK, cefaleia
		HEADS UP (NCT03738397)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 NRS ≥ 4	692 (18 - 75 anos)	16 semanas	Up. 30 mg: 71,0% Dup. 300 mg: 61,1%	não relatado	Acne, IVAS, aumento de CPK, nasofaringite
Abrocitinibe 133-140 (Ab.) Via oral	JAK-1	JADE MONO-1 (NCT03349060)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 NRS ≥ 4 BSA ≥ 10%	387 (12 - 75 anos)	12 semanas	Ab. 100 mg: 39,7% Ab. 200 mg: 62,7% Placebo: 11,8%	Ab. 100 mg: 23,7% Ab. 200 mg: 43,8% Placebo: 7,9%	Náusea, nasofaringite, cefaleia, IVAS
		JADE MONO-2 (NCT03575871)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 NRS ≥ 4 BSA ≥ 10%	391 (12 - 75 anos)	12 semanas	Ab. 100 mg: 44,5% Ab. 200 mg: 61,0% Placebo: 10,4%	Ab. 100 mg: 38,1% Ab. 200 mg: 28,4% Placebo: 9,1%	IVAS, nasofaringite, cefaleia, náuseas, vômito, acne
		JADE COMPARE (NCT03720470)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 NRS ≥ 4 BSA ≥ 10%	837 (≥ 18 anos)	12 semanas	Ab. 100 mg: 58,7% Ab. 200 mg: 70,3% Dup. 300 mg: 58,1% Placebo: 27,1%	Ab. 100 mg: 36,6% Ab. 200 mg: 48,4% Dup. 300 mg: 36,5%	Similares aos estudos anteriores
		JADE TEEN (NCT03796676)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 NRS ≥ 4 BSA ≥ 10%	285 (12 - 17 anos)	12 semanas	Ab. 100 mg: 68,5% Ab. 200 mg: 72,0% Dup. 300 mg: 41,5%	Placebo: 14,0% Ab. 100 mg: 41,6% Ab. 200 mg: 46,2%	IVAS, cefaleia, nasofaringite, tontura, acne, vômitos

^a Adaptada de Nogueira LB, et al.¹²⁶ IVAS = infecções de vias aéreas superiores, CPK = creatinofosquinase.

Apêndice I: Tabela 14 do Consenso de tratamento de Dermatite atópica da ASBAI (Continuação) (130)

Estudos de fase 3 com inibidores de Janus kinase (JAK) na dermatite atópica^a

Fármaco	Alvo	Estudo fase 3	Critérios de inclusão	População	Tempo de avaliação	EASI-75 (% pacientes)	IgA 0/1 (Melhora ≥ 2 pontos)	Efeitos adversos mais comuns
Baricitinibe ¹⁴¹⁻¹⁴⁶ (Bar.) Via oral	JAK-1 JAK-2	BREEZE 1 (NCT03334396)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3	624 (≥ 18 anos)	16 semanas	Bar. 1 mg: 17,3% Bar. 2 mg: 18,7% Bar. 4 mg: 24,8% Placebo: 8,8%	Bar. 1 mg: 11,8% Bar. 2 mg: 11,4% Bar. 4 mg: 16,8% Placebo: 4,8%	Nasofaringite, IVAS, diarreia, cefaleia
		BREEZE 2 (NCT03334422)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3	615 (≥ 18 anos)	16 semanas	Bar. 1 mg: 12,8% Bar. 2 mg: 17,9% Bar. 4 mg: 21,1% Placebo: 6,1%	Bar. 1 mg: 8,8% Bar. 2 mg: 10,6% Bar. 4 mg: 13,8% Placebo: 4,5%	Herpes simplex, nasofaringite, aumento de CPK, cefaleia
		BREEZE 4 (NCT03428100)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 BSA ≥ 10% Contraindicação à Ciclosporina	463 (≥ 18 anos)	16 semanas	Bar. 1 mg: 22,6% Bar. 2 mg: 27,6% Bar. 4 mg: 31,5% Placebo: 17,2%	Bar. 1 mg: 12,9% Bar. 2 mg: 15,1% Bar. 4 mg: 21,7% Placebo: 9,7%	Nasofaringite, herpes simplex, influenza, cefaleia, dor nas costas e abdominal, diarreia, conjuntivite
		BREEZE 5 (NCT03435081)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 BSA ≥ 10%	440 (≥ 18 anos)	16 semanas	Bar. 1 mg: 12,9% Bar. 2 mg: 29,5% Placebo: 8,2%	Bar. 1 mg: 12,9% Bar. 2 mg: 24,0% Placebo: 5,4%	Nasofaringite, IVAS
		BREEZE 7 (NCT03733301)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 BSA ≥ 10%	329 (≥ 18 anos)	16 semanas	Bar. 2 mg: 43,1% Bar. 4 mg: 47,7% Placebo: 22,9%	Bar. 2 mg: 23,9% Bar. 4 mg: 30,6% Placebo: 14,7%	Foliculite, IVAS, nasofaringite
Ruxolitinibe ¹⁴⁷ (Rux.) Tópico	JAK-1 JAK-2	TRuE-AD 1 (NCT03745638)	IGA 2/3 BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)	631 (≥ 12 anos)	8 semanas	Rux. 0,75%: 56,0% Rux. 1,5%: 62,1% Veículo: 24,6%	Rux. 0,75%: 50,0% Rux. 1,5%: 53,8% Veículo: 15,1%	Nasofaringite, IVAS, cefaleia
		TRuE-AD 2 (NCT03745651)	IGA 2/3 BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)	618 (≥ 12 anos)	8 semanas	Rux. 0,75%: 51,5% Rux. 1,5%: 61,8% Veículo: 14,4%	Rux. 0,75%: 39,0% Rux. 1,5%: 51,3% Veículo: 7,6%	IVAS, nasofaringite
Delgocitinibe ^{148,149} (Del.) Tópico	pan-JAK	QBA 4-1 (JapicCTI-173554)	EASI ≥ 10 BSA 10-30%	158 (≥ 16 anos)	4 semanas	Del. 0,5%: 26,4% Veículo: 5,8%	Del. 0,5%: 10,4% Veículo: 3,8% FACE: Del. 0,5%: 22,8% Veículo: 4,0%	Dermatite de contato
		(JapicCTI-184064)	EASI ≥ 5 IGA 2-4 BSA 5-30%	137 (2 - 15 anos)	4 semanas	Del. 0,25%: 37,7% Veículo: 4,4%	Não relatado	Nasofaringite, foliculite

^a Adaptada de Nogueira LB, et al.¹²⁶ IVAS = infecções de vias aéreas superiores, CPK = creatinofosfoquinase.

Apêndice II: Estratégia de busca de evidências utilizada em cada base de dados eletrônicas

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados em 29/09/2023
Embase	('atopic dermatitis'/exp OR 'eczema'/exp OR 'atopic constitutional neurodermatitis' 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') AND ('upadacitinib'/exp OR '3 ethyl 4 (1, 5, 7, 10 tetrazatricyclo [7.3.0.0 (2, 6)] dodeca 2 (6), 3, 7, 9, 11 pentaen 12 yl) n (2, 2, 2 trifluoroethyl) pyrrolidine 1 carboxamide' OR '3 ethyl 4 (3h imidazo [1, 2 a] pyrrolo [2, 3 e] pyrazin 8 yl) n (2, 2, 2 trifluoroethyl) 1 pyrrolidinecarboxamide' OR '3 ethyl 4 (3h imidazo [1, 2 a] pyrrolo [2, 3 e] pyrazin 8 yl) n (2, 2, 2 trifluoroethyl) 1 pyrrolidinecarboxamide 2, 3 dihydroxybutanedioate' OR '3 ethyl 4 (3h imidazo [1, 2 a] pyrrolo [2, 3 e] pyrazin 8 yl) n (2, 2, 2 trifluoroethyl) 1 pyrrolidinecarboxamide tartrate' OR '3 ethyl 4 (3h imidazo [1, 2 a] pyrrolo [2, 3 e] pyrazin 8 yl) n (2, 2, 2 trifluoroethyl) pyrrolidine 1 carboxamide' OR '3 ethyl 4 (3h imidazo [1, 2 a] pyrrolo [2, 3 e] pyrazin 8 yl) n (2, 2, 2 trifluoroethyl) pyrrolidine 1 carboxamide 2, 3 dihydroxybutanedioate' OR '3 ethyl 4 (3h imidazo [1, 2 a] pyrrolo [2, 3 e] pyrazin 8 yl) n (2, 2, 2 trifluoroethyl) pyrrolidine 1 carboxamide tartrate' OR 'abt 494' OR 'abt494' OR 'RINVOQ' OR 'upadacitinib 2, 3 dihydroxybutanedioate' OR 'upadacitinib hemihydrate' OR 'upadacitinib hydrate' OR 'upadacitinib tartrate') AND [embase]/lim	501
Lilacs	(mh:("Dermatite Atópica")) OR (mh:("Dermatitis, Atopic")) OR (mh:("Dermatitis Atópica")) OR (mh:("Eczema")) OR (mh:("Eccema")) OR ("Eczema Atópico") OR ("Eczema Infantil") OR ("Neurodermite Atópica") OR ("Neurodermite Disseminada") OR ("Dermatite Eczematosa") AND ("upadacitinib") OR ("upadacitinibe") OR ("ABT-494") OR ("RINVOQ"))	122
MedLine via PubMed	((((((((((("Dermatitis, Atopic"[MeSH Terms]) OR ("Eczema"[MeSH Terms])) OR ("Atopic Dermatiti*[Text Word]) OR ("Dermatitides, Atopic"[Text Word]) OR ("Neurodermatitis, Atopic"[Text Word]) OR ("Atopic Neurodermatiti*[Text Word]) OR ("Neurodermatitides, Atopic"[Text Word]) OR ("Neurodermatitis, Disseminated"[Text Word]) OR ("Disseminated Neurodermatiti*[Text Word]) OR ("Neurodermatitides, Disseminated"[Text Word]) OR ("Eczema, Atopic"[Text Word]) OR ("Atopic Eczema"[Text Word]) OR ("Eczema, Infantile"[Text Word]) OR ("Infantile Eczema"[Text Word]) OR ("Eczemas"[Text Word]) OR ("Dermatit*, Eczemat*[Text Word]) OR ("Eczemat* Dermatiti*[Text Word]) AND (((("upadacitinib"[Supplementary Concept]) OR ("ABT-494"[Text Word]) OR ("RINVOQ"[Text Word]))	70
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor:[Dermatitis, Atopic] explode all trees 2301 #2 "Neurodermatitis, Atopic" 2 #3 "Atopic Neurodermatitis" 3 #4 "Atopic Eczema" 1327 #5 "Atopic Dermatitis" 5404 #6 "Eczema, Atopic" 63 #7 "Eczema, Infantile" 2 #8 "Infantile Eczema" 49 #9 "upadacitinib" 602 #10 "ABT-494" 106 #11 "RINVOQ" 6 #12 {OR #1-#8} AND {OR #9-#11} 93	115

Apêndice III: Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

Título	Ano	Jornal	Autores	Webpage	Motivo da exclusão
The efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis	2022	<i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>	Chen, J.; Cheng, J.; Yang, H.; Tu, W.; Zhang, Y.; Luo, X.; Wang, H.	http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2022.03.039	Carta ao editor
Association of Risk of Incident Venous Thromboembolism with Atopic Dermatitis and Treatment with Janus Kinase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis	2022	<i>JAMA Dermatology</i>	Chen, T. L.; Lee, L. L.; Huang, H. K.; Chen, L. Y.; Loh, C. H.; Chi, C. C.	http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.3516	Não atende ao PICO
Real-Life Effectiveness and Safety of Upadacitinib in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Single-Center 16-Week Study	2023	<i>Dermatology and Therapy</i>	Gargiulo, L.; Ibba, L.; Cortese, A.; Avagliano, J.; Valenti, M.; Costanzo, A.; Narcisi, A.	DOI: 10.1007/s13555-022-00882-z	Não atende ao PICO
Primary results from a Phase IIb, randomized, placebo-controlled trial of upadacitinib for patients with atopic dermatitis	2019	<i>Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology</i>	Guttman-Yassky, E.; Pangan, A. L.; Silverberg, J. I.; Thaci, D.; Hong, C. H.; Mohamed, M. E. F.; Othman, A. A.; Gu, Y.; Anderson, J. K.; Teixeira, H. D.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629676599&from=export	Delineamento de estudo
Efficacy and safety of upadacitinib treatment over 32 weeks for patients with atopic dermatitis from a Phase IIb, randomized, placebo-controlled trial	2019	<i>Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology</i>	Guttman-Yassky, E.; Silverberg, J. I.; Papp, K. A.; Hu, X.; Gu, Y.; Pangan, A.; Teixeira, H. D.; Reich, K.	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629676584&from=export	Delineamento de estudo
Experiences from daily practice of upadacitinib treatment on atopic dermatitis with a focus on hand eczema: Results from the BioDay registry	2023	<i>Contact Dermatitis</i>	Kamphuis, E.; Loman, L.; Han, H. L.; Romeijn, G. L. E.; Politiek, K.; Schuttelaar, M. L. A.	http://dx.doi.org/10.1111/cod.14276	Não atende ao PICO
Efficacy and Treatment Satisfaction of Different Systemic Therapies in Children and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Real-World Study	2023	<i>Journal of Clinical Medicine</i>	Kiefer, S.; König, A.; Gerger, V.; Rummenigge, C.; Müller, A. C.; Jung, T.; Frank, A.; Tassopoulos, G.; Laurent, E.; Kaufmann, R.; Pinter, A.	http://dx.doi.org/10.3390/jcm12031175	Não atende ao PICO
Real-world effectiveness and safety of upadacitinib in Japanese patients with atopic dermatitis: a two-centre retrospective study	2022	<i>Eur J Dermatol</i>	Kosaka, K.; Uchiyama, A.; Ishikawa, M.; Watanabe, G.; Motegi, S. I.	DOI: 10.1684/ejd.2022.4365	Não encontrado
Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis	2022	<i>Dermatology</i>	Li, C.; Sun, X.; Zhao, K.; Meng, F.; Li, L.; Mu, Z.; Han, X.	http://dx.doi.org/10.1159/000518541	Não atende ao PICO

Título	Ano	Jornal	Autores	Webpage	Motivo da exclusão
The Effect of Upadacitinib on Lipid Profile and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	2022	<i>Journal of Clinical Medicine</i>	Makris, A.; Barkas, F.; Sfrikakis, P. P.; Liberopoulos, E.; Agouridis, A. P.	http://dx.doi.org/10.3390/jcm11236894	Não atende ao PICO
The efficacy and safety of JAK inhibitors for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis	2022	<i>Journal of Dermatologica I Treatment</i>	Miao, M.; Ma, L.	http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2021.1942422	Não atende ao PICO
Exposure-Response Analyses for Upadacitinib Efficacy in Subjects With Atopic Dermatitis- Analyses of Phase 2b Study to Support Selection of Phase 3 Doses	2021	<i>J Clin Pharmacol</i>	Mohamed, M. F.; Gopalakrishnan, S.; Teixeira, H. D.; Othman, A. A.	DOI: 10.1002/jcph.1782	Delineamento de estudo
Comparing quality of life outcomes of JAK inhibitors and biological treatments for atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis	2021	<i>Expert Review of Clinical Pharmacology</i>	Mostafa, N.; Phan, K.; Lai, B.; Smith, S. D.	http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2021.1970529	Delineamento de estudo
Efficacy of biologics and oral small molecules for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis	2022	<i>Journal of Dermatologica I Treatment</i>	Nusbaum, K. B.; Fleischer, S.; Fleischer, A. B.	http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2021.1986204	Não atende ao PICO
Emerging systemic therapies for atopic dermatitis: oral small molecules and targeted topical agents	2022	<i>Journal of Dermatologica I Treatment</i>	Nusbaum, K. B.; Nguyen, C. M.; Fleischer, A. B.	http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2020.1837721	Delineamento de estudo
Early response to upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a phase 2B randomized, placebo-controlled trial	2018	<i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i>	Reich, K.; Guttman-Yassky, E.; Beck, L. A.; Hu, X.; Pangan, A. L.; Teixeira, H. D.	http://dx.doi.org/10.1111/all.13535	Delineamento de estudo
Efficacy of topical and systemic treatments for atopic dermatitis on pruritus: A systematic literature review and meta-analysis	2022	<i>Frontiers in Medicine</i>	Rodriguez-Le Roy, Y.; Ficheux, A. S.; Misery, L.; Brenaut, E.	http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.1079323	Não atende ao PICO
Effectiveness and Safety of Upadacitinib in the Treatment of Moderate-Severe Atopic Dermatitis: A Multicentric, Prospective, Real-World, Cohort Study	2022	<i>Drugs R D</i>	Chiricozzi, A.; Gori, N.; Narcisi, A.; Balato, A.; Gambardella, A.; Ortoncelli, M.; Marzano, A. V.; Balestri, R.; Palazzo, G.; Pellegrino, M.; Romanelli, M.; Tripepi, G.; Peris, K.; Costanzo, A.	DOI: 10.1007/s40268-022-00396-1	Não atende ao PICO

Título	Ano	Jornal	Autores	Webpage	Motivo da exclusão
The efficacy and safety of upadacitinib treatment for moderate to severe atopic dermatitis in real-world practice in Japan	2022	<i>J Dermatol</i>	Hagino, T.; Saeki, H.; K; a, N.	DOI: 10.1111/1346-8138.16549	Não atende ao PICO
Safety of upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: An integrated analysis of phase 3 studies	2023	<i>J Allergy Clin Immunol</i>	Guttman-Yassky, E.; Thyssen, J. P.; Silverberg, J. I.; Papp, K. A.; Paller, A. S.; Weidinger, S.; Chih-Ho Hong, H.; Hendrickson, B.; Dilley, D.; Tenorio, A. R.; Ladizinski, B.; Chu, A. D.; Liu, J.; Irvine, A. D.	DOI: 10.1016/j.jaci.2022.09.023	Delineamento de estudo
Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis	2023	<i>RMD Open</i>	Burmester, G. R.; Cohen, S. B.; Winthrop, K. L.; Nash, P.; Irvine, A. D.; Deodhar, A.; Mysler, E.; Tanaka, Y.; Liu, J.; Lacerda, A. P.; Palac, H.; Shaw, T.; Mease, P. J.; Guttman Yassky, E.	http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002735	Delineamento de estudo
Upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis, in adults and adolescents 12 years and older: review of international and Japanese populations	2023	<i>Expert Rev Clin Immunol</i>	Kishimoto, M.; Deshp; e, G. A.; Fukui, S.; Komagata, Y.; Ohyama, M.; Kaname, S.	DOI: 10.1080/1744666x.2023.2149494	Não encontrado
Upadacitinib for the Treatment of Atopic Dermatitis in a Spanish Cohort - Real Life: Fifty-Two-Week Follow-up Results	2022	<i>Dermatitis</i>	Pereyra-Rodriguez, J. J.; Herranz, P.; Figuras-Nart, I.; Perez, B.; Elosua, M.; Munera-Campos, M.; Melgosa-Ramos, J.; Zaragoza Ninet, V.; Silvestre, J. F.; Campos-Domínguez, M.; Guilabert, A.; Miquel, J.; Alcantara-Luna, S.; De La Cueva, P.; Serra-Baldrich, E.; Armario-Hita, J. C.	https://www.liebertpub.com/doi/10.1097/DER.0000000000000958?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed	Carta ao editor
Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis	2021	<i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i>	Siegels, D.; Heratizadeh, A.; Abraham, S.; Binnmyr, J.; Brockow, K.; Irvine, A. D.; Halken, S.; Mortz, C. G.; Flohr, C.; Schmid-Grendelmeier, P.; Van der Poel, L. A.; Muraro, A.; Weidinger, S.; Werfel, T.; Schmitt, J.	http://dx.doi.org/10.1111/all.14631	Não atende ao PICO

Título	Ano	Jornal	Autores	Webpage	Motivo da exclusão
Effects of systemic therapies on pruritus in adults with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis	2022	<i>Clinical and Experimental Dermatology</i>	Tan, X. L.; Thomas, B. R.; Tan, Y. J.; O'Toole, E. A.	DOI: 10.1111/ced.14976	Não atende ao PICO
The efficacy of Janus kinase inhibitors in patients with atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis	2021	<i>Dermatologic Therapy</i>	Zhang, L.; Wang, L.; Jiang, X.	http://dx.doi.org/10.1111/dth.15098	Não atende ao PICO
Biological Therapies for Atopic Dermatitis: A Systematic Review	2021	<i>Dermatology</i>	Zhou, S.; Qi, F.; Gong, Y.; Zhang, J.; Zhu, B.	DOI: 10.1159/000514535	Não atende ao PICO
Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial	2020	<i>J Allergy Clin Immunol</i>	Guttman-Yassky, E.; Thaçi, D.; Pangan, A. L.; Hong, H. C.; Papp, K. A.; Reich, K.; Beck, L. A.; Mohamed, M. F.; Othman, A. A.; Anderson, J. K.; Gu, Y.; Teixeira, H. D.; Silverberg, J. I.	DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.025	Delineamento de estudo