



Brasília, DF | Setembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 931

Abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o
tratamento de adolescentes com dermatite atópica
moderada a grave e dupilumabe para o tratamento de
crianças com dermatite atópica grave

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp-Diademá (NUD):

Elene Paltrinieri Nardi

Ísis Nalin Fernandes Nonato

Tainá Freitas Saldanha

Daniele Yukari Kawakami

Renato Rocha Martins

Daniela Oliveira de Melo

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Karine Medeiros Amaral CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luíza Nogueira Losco

Andrea Brígida de Souza

Aérica de Figueiredo Pereira Menezes

Melina Sampaio de Ramos Barros

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Adriana Prates

Andrea Brígida de Souza

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Revisão

Nayara Castelano Brito – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A CONITEC é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da CONITEC é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da

consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da CONITEC; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à CONITEC; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela CONITEC, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

QUADROS

Quadro 1 Ficha com a descrição técnica da tecnologia – Abrocitinibe.....	24
Quadro 2 Ficha com a descrição técnica da tecnologia – Dupilumabe.....	27
Quadro 3 Ficha com a descrição técnica da tecnologia – Upadacitinibe	29
Quadro 4 Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e study [desenho dos estudos] – abrocitinibe para adolescentes com dermatite atópica (enviada pelo demandante)	33
Quadro 5 Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e study [desenho dos estudos] – Upadacitinibe para adolescentes e adultos com dermatite atópica (enviada pelo demandante).....	36
Quadro 6 Pergunta PICOS (população, intervenção, comparadores, "outcomes" [desfecho] e delineamento dos estudos – Adolescentes	39
Quadro 7 Pergunta PICOS (população, intervenção, comparadores, "outcomes" [desfecho] e delineamento dos estudos – Crianças.....	40
Quadro 8 Características dos estudos clínicos incluídos em adolescentes na revisão sistemática Drucker e colaboradores	43
Quadro 9 Características dos estudos clínicos incluídos em crianças na revisão sistemática Drucker e colaboradores....	45
Quadro 10 Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.....	46
Quadro 11 Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados, de acordo com a ferramenta RoB, considerando 16 semanas de acompanhamento – Abrocitinibe.....	47
Quadro 12 Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados, de acordo com a ferramenta RoB, considerando 16 semanas de acompanhamento – Dupilumabe.....	47
Quadro 13 Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados, de acordo com a ferramenta RoB, considerando 16 semanas de acompanhamento - Upadacitinibe.....	47
Quadro 14 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Abrocitinibe 100mg versus placebo - Adolescentes	76
Quadro 15 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Abrocitinibe 200mg versus placebo - Adolescentes	77
Quadro 16 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Dupilumabe 300mg/4 semanas versus placebo - Adolescentes	78
Quadro 17 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Dupilumabe 200 ou 300mg/2semanas versus placebo - Adolescentes.....	79
Quadro 18 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Upadacitinibe 15mg versus placebo - Adolescentes	80
Quadro 19 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Dupilumabe 200mg a cada 2 semanas versus placebo – Crianças entre 6 e 11 anos.....	81
Quadro 20 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Dupilumabe 300mg a cada 4 semanas versus placebo – Crianças entre 6 e 11 anos.....	82
Quadro 21 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Dupilumabe 200mg ou 300mg a cada 4 semanas versus placebo – Crianças de 6 meses a menos de 6 anos.....	83
Quadro 22 Características das avaliações de custo-utilidade elaboradas pelo demandante do abrocitinibe	91
Quadro 23 Características das avaliações de custo-utilidade elaboradas pelo demandante do upadacitinibe	94

Quadro 24 Características do modelo de análise de custo-utilidade para avaliação do abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe na população de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave.....	95
Quadro 25 Características do modelo de análise de custo-utilidade para avaliação do dupilumabe na população de crianças com dermatite atópica moderada a grave	96
Quadro 26 Medicamentos avaliados em relação à faixa etária indicada em bula registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)	99
Quadro 27 Características da análise de impacto orçamentário para avaliação dos medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe na população de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave.....	116
Quadro 28 Características da análise de impacto orçamentário para avaliação do dupilumabe na população de crianças com dermatite atópica moderada a grave	117
Quadro 29 Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos, crianças e adolescentes, com dermatite atópica moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica.....	130
Quadro 30. Opiniões relativas à incorporação de abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave e dupilumabe para o tratamento de crianças com dermatite atópica moderada a grave, presentes nas contribuições recebidas na CP nº 37/2024.	141
Quadro 31. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 37/2024 sobre resultados positivos/facilidades relacionados às tecnologias em avaliação.	143
Quadro 32. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 37/2024 sobre resultados negativos /dificuldades relacionados às tecnologias em avaliação.	144
Quadro 33. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 37/2024 sobre Resultados positivos e negativos relacionados ao uso de outros medicamentos para tratamento da DA.....	146
Quadro 34. Publicações enviadas, por anexo, na Consulta Pública.....	148
Quadro 35. Referências citadas no formulário da Consulta Pública.....	158
Quadro 36. Contribuições da empresa AbbVie.....	167
Quadro 37. Contribuições da empresa Sanofi.....	169
Quadro 38. Contribuições da empresa Pfizer	176

TABELAS

Tabela 1 Apresentação de preços disponíveis para as tecnologias	32
Tabela 2 Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas.....	49
Tabela 3 Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Silverberg, 2020 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas	49
Tabela 4 Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Eichenfield, 2021 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas	50
Tabela 5 Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes tratados com dupilumabe em até 16 semanas.....	52
Tabela 6 Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI dos ensaios clínicos randomizados MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2 em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas	53
Tabela 7 Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado AD UP em adolescentes tratados com upadacitinibe em 16 semanas	54
Tabela 8 Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Paller, 2020 em crianças de 6 a 11 anos tratadas com dupilumabe em até 16 semanas.....	55
Tabela 9 Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Paller, 2022 em crianças 6 meses a menos de 6 anos tratadas com dupilumabe em até 16 semanas	56

Tabela 10 Resultados de eficácia nos sinais de prurido avaliados pela escala PP-NRS do ensaio clínico randomizado Eichenfield, 2021 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas	57
Tabela 11 Resultados de eficácia nos sinais de prurido avaliados pela escala PP-NRS do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes tratados com dupilumabe em até 16 semanas	58
Tabela 12 Resultados de eficácia nos sinais de prurido avaliados pela escala PP-NRS do ensaio clínico randomizado Paller, 2020 em crianças entre 6 e 11 anos tratadas com dupilumabe - 16 semanas	59
Tabela 13 Resultados de eficácia nos sinais de prurido avaliados pela escala WSI-NRS do ensaio clínico randomizado Paller, 2022 em crianças entre 6 meses e menos de 6 anos tratadas com dupilumabe em até 16 semanas	60
Tabela 14 Resultados de eficácia na qualidade de vida avaliada pela escala CDLQI do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes tratados com dupilumabe em até 16 semanas	62
Tabela 15 Resultados de eficácia na qualidade de vida pela escala CDLQI do ensaio clínico randomizado Paller, 2020 em crianças tratadas com dupilumabe em até 16 semanas.....	63
Tabela 16 Resultados de eficácia na qualidade de vida pela escala CDLQI do ensaio clínico randomizado Paller, 2022 em crianças tratadas com dupilumabe em até 16 semanas.....	63
Tabela 17 Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes e adultos tratados com abrocitinibe em até 12 semanas.....	64
Tabela 18 Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Silverberg, 2020 em adolescentes e adultos tratados com abrocitinibe em até 12 semanas.....	65
Tabela 19 Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Eichenfield, 2021 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas.....	66
Tabela 20 Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes tratados com dupilumabe em até 16 semanas.....	67
Tabela 21 Resultados de segurança avaliados dos ensaios clínicos randomizados de Guttman, 2021 em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas ^a	69
Tabela 22 Resultados de segurança avaliados dos ensaios clínicos randomizados de Thyssen (2022) em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas ^a	69
Tabela 23 Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Reich, 2021 em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas ^a	70
Tabela 24 Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Katoh, 2022 em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas.....	71
Tabela 25 Resultados de desfechos de segurança do estudo clínico randomizado Paller, 2020 em crianças tratadas com dupilumabe em até 16 semanas	72
Tabela 26 Resultados de segurança do estudo clínico randomizado Paller, 2022 em crianças tratadas com dupilumabe em até 16 semanas	73
Tabela 27 Análise a longo prazo (48 e 52 semanas) das tecnologias avaliadas nesse relatório para a população de adolescentes e crianças	74
Tabela 28 Probabilidades de serem respondedores (EASI-75) baseadas nos ensaios clínicos randomizados - adolescentes	99
Tabela 29 Probabilidades de serem respondedores (EASI-75) baseadas nos ensaios clínicos randomizados – crianças.	100
Tabela 30 Taxas de descontinuação do abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe - adolescentes	100
Tabela 31 Custo de tratamento utilizado no caso base na análise de custo efetividade – crianças e adolescentes.....	101
Tabela 32 Proporção da utilização de diferentes doses do dupilumabe – crianças	103
Tabela 33 Custos dos tratamentos para pacientes que não responderam à terapia - adolescentes	103
Tabela 34 Custos dos tratamentos para pacientes que não responderam à terapia - crianças.....	105
Tabela 35 Custos dos tratamentos para pacientes que responderam à terapia – crianças, adolescentes.....	108

Tabela 36 Resultados da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) da comparação entre abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe com Melhor Prática Clínica (MPC) – adolescentes (horizonte temporal até 18 anos)	110
Tabela 37 Resultados da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) da comparação entre abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe com Melhor Prática Clínica (MPC) – cenário alternativo em adolescentes (horizonte temporal de vida toda)	110
Tabela 38 Resultados da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) da comparação do dupilumabe com Melhor Prática Clínica (MPC) – crianças (horizonte temporal até 12 anos)	113
Tabela 39 Dados de prevalência da dermatite atópica no Brasil e projeção da população brasileira entre 2025 e 2029	117
Tabela 40 Estimativa da população brasileira com dermatite atópica (2025 a 2029)	118
Tabela 41 Estimativa da população brasileira com dermatite atópica moderada a grave, entre 2025 e 2029	118
Tabela 42 Estimativa do número de pacientes com DA moderada a grave elegíveis para o tratamento com abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe entre 2025 e 2029.	119
Tabela 43 Custos dos tratamentos disponíveis no SUS para pacientes adolescentes (12 a <18 anos) com DA moderada a grave	121
Tabela 44 Custos dos tratamentos disponíveis no SUS para pacientes crianças (6 meses a <12 anos) com DA moderada a grave	121
Tabela 45 Impacto orçamentário da incorporação de abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para dermatite atópica em pacientes adolescentes – Cenário 1	126
Tabela 46 Impacto orçamentário da incorporação de dupilumabe para dermatite atópica em crianças – Cenário 1 ...	126
Tabela 47 Impacto orçamentário da incorporação de upadacitinibe para dermatite atópica em pacientes adolescentes – Cenário 2	127
Tabela 48 Impacto orçamentário da incorporação de abrocitinibe e upadacitinibe para dermatite atópica em pacientes adolescentes – Cenário 3	127
Tabela 49. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 37/2024.....	139
Tabela 50. Resultados da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) da comparação do dupilumabe com Melhor Prática Clínica (MPC) após consulta pública – crianças (horizonte temporal até 12 anos)	182
Tabela 51. Resultados da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) da comparação entre abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe com Melhor Prática Clínica (MPC) após consulta pública – adolescentes (horizonte temporal até 18 anos)	183
Tabela 52. Impacto orçamentário da incorporação de dupilumabe para dermatite atópica em crianças após consulta pública	186
Tabela 53. Impacto orçamentário da incorporação de abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para dermatite atópica em pacientes adolescentes após consulta pública.....	186
Tabela 54. Impacto orçamentário da incorporação de dupilumabe e upadacitinibe para dermatite atópica em pacientes adolescentes após consulta pública	186
Tabela 55. Impacto orçamentário da incorporação do upadacitinibe para dermatite atópica em pacientes adolescentes após consulta pública	187
Tabela 56 Probabilidades de serem respondedores (EASI-50 e EASI-75; EASI-75 e EASI-90; acima de EASI-90) com base no estudo publicado por Drucker (2023) - adultos	346

FIGURAS

Figura 1 Terapêutica básica e sistêmica da Dermatite Atópica: panorama das recomendações com base em consenso dos especialistas da SBD para adultos e crianças	22
---	----

Figura 2 Fluxograma de seleção dos estudos para a revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança do abrocitinibe no tratamento, em segunda linha, da dermatite atópica moderada a grave em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina (enviado pelo demandante)	35
Figura 3 Fluxograma de seleção dos estudos para a revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança do upadacitinibe no tratamento da dermatite atópica moderada a grave em pacientes adolescentes e adultos – enviado pelo demandante	37
Figura 4 Forest plot da diferença do risco de apresentar EASI-75 (75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite) – Abrocitinibe 100mg vs placebo (12 semanas)	51
Figura 5 Forest plot da diferença do risco de apresentar EASI-75 (75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite) – Abrocitinibe 200 mg vs placebo (12 semanas)	51
Figura 6 Forest plot da diferença do risco dos pacientes apresentarem EASI-75 (75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite) – Upadacitinibe 15 mg versus placebo	55
Figura 7 Forest plot da Meta-análise dos estudos que avaliaram a proporção de pacientes adultos e adolescentes com redução de pelo menos 4 pontos na escala WP-NRS – Upadacitinibe 15 mg vs placebo (16 semanas).....	59
Figura 8 Forest plot da Meta-análise da média da diferença do CDLQI em relação ao baseline em adolescentes – Abrocitinibe 100mg versus placebo (12 semanas).....	61
Figura 9 Forest plot da Meta-análise da média da diferença do CDLQI em relação ao baseline em adolescentes – Abrocitinibe 200mg versus placebo (12 semanas).....	61
Figura 10 Representação da árvore de decisão (16 semanas) e modelo de Markov (vida toda) – avaliação de custo-efetividade em crianças e adolescentes	98
Figura 11 Resultados das análises de sensibilidade univariadas - Razão de custo-efetividade incremental (versus Melhor Prática Clínica): a) Dupilumabe; b) Abrocitinibe; c) Upadacitinibe – adolescentes (horizonte temporal até 18 anos)	112
Figura 12 Resultados das análises de sensibilidade probabilísticas – adolescentes (horizonte temporal até 18 anos)...	112
Figura 13 Resultado da análise de sensibilidade univariada - Razão de custo-efetividade incremental (versus Melhor Prática Clínica): a) Dupilumabe – crianças (horizonte temporal até 12 anos)	114
Figura 14 Resultados das análises de sensibilidade probabilísticas – população total de crianças, de 6 meses a menos de 6 anos e de 6 anos a 11 anos (horizonte temporal até 12 anos).	114
Figura 15 Resultado da análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário da incorporação do abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento de adolescentes com DA moderada a grave (Cenário 1)	128
Figura 16 Resultado da análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário da incorporação de dupilumabe para o tratamento de crianças com DA moderada a grave (Cenário 1)	129
Figura 17. Medicamentos mais citados na CP nº 37.	145
Figura 18. Síntese temática das contribuições recebidas na CP nº 37/2024.	147
Figura 19. Nova proposta de preço: upadacitinibe.	167
Figura 20. Nova proposta de preço: abrocitinibe.....	176
Figura 21. Resultados das análises de sensibilidade probabilísticas após consulta pública - crianças	183
Figura 22. Resultados das análises de sensibilidade probabilísticas após consulta pública – adolescentes (horizonte temporal até 18 anos)	183

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	13
2. CONFLITOS DE INTERESSE	13
3. RESUMO EXECUTIVO	15
4. INTRODUÇÃO.....	19
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	19
4.2 Tratamento recomendado	20
5. FICHAS TÉCNICAS DAS TECNOLOGIAS	23
5.1 Preço proposto para incorporação	32
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	33
6.1 Evidências enviadas pelo demandante	33
Pfizer Brasil.....	33
Abbvie Farmacêutica.....	35
6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS	38
6.2.1. Métodos e resultados da busca realizados pelo NATS.....	39
6.2.2 Resultados da revisão sistemática selecionada pelo NATS.....	42
6.3 Risco de viés dos estudos incluídos e qualidade metodológica da revisão sistemática selecionada pelo NATS.....	45
6.4 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	48
6.4.1 Avaliação do desfecho de eficácia – Sinais clínicos na dermatite atópica	48
6.4.1.2 Adolescentes.....	48
6.4.1.3 Crianças	55
6.4.2 Avaliação do desfecho de eficácia – Prurido na dermatite atópica	57
6.4.2.2 Adolescentes	57
6.4.2.3 Crianças	59

6.4.3	Avaliação da qualidade de vida.....	60
6.4.3.2	Adolescentes.....	60
6.4.3.3	Crianças.....	62
6.5	Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	63
6.5.1	Adolescentes.....	64
6.5.2	Crianças.....	71
6.6	Avaliação a longo prazo (48 e 52 semanas).....	73
6.7	Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o NATS.....	74
6.8	Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	85
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	90
7.1	Análise crítica da avaliação de custo-efetividade apresentada pelos demandantes.....	90
7.2	Avaliação de custo-efetividade realizada pelo NATS.....	95
7.3	População.....	96
7.4	Perspectiva.....	97
7.5	Estrutura do modelo econômico.....	97
	98
	98
7.6	Horizonte temporal e ciclos.....	98
7.7	Intervenção e comparador.....	98
7.8	Desfechos utilizados.....	99
7.9	Estimativa de recursos e custos associados.....	101
7.10	Taxas de desconto e correções do modelo.....	108
7.11	Pressupostos.....	108
7.12	Análise de sensibilidade e outros cenários.....	109
7.13	Resultados.....	109
7.14	Impacto orçamentário.....	114
7.15	Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante.....	115
7.16	Análise de impacto orçamentário realizada pelo NATS.....	116
7.17	Resultados da análise de impacto orçamentário realizada pelo NATS.....	123
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	129
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	134
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	136
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	138

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	138
13. CONSULTA PÚBLICA.....	139
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	188
15. DECISÃO.....	189
16. REFERÊNCIAS	190
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	197
4. CONTEXTO	202
8.2 Avaliação a longo prazo (48 e 52 semanas)	292
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	338
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	381
APÊNDICE – BUSCA PATENTÁRIA	416

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação das evidências de eficácia e segurança dos medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento de pacientes adolescentes e dupilumabe para o tratamento de crianças com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e que tenham indicação à terapia sistêmica. São apresentados, também, avaliações econômicas e de impacto orçamentário da incorporação dos medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS) e a análise crítica das evidências científicas apresentadas pela empresa Pfizer Brasil Ltda sobre o medicamento abrocitinibe e pela Abbvie Farmacêutica Ltda sobre o medicamento upadacitinibe. Esse documento foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo - Diadema (NUD), em parceria com a Secretaria-Executiva da CONITEC.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe

Indicação: Crianças, adolescentes e com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica

Demandantes: Pfizer Brasil Ltda (abrocitinibe para adolescentes); Abbvie Farmacêutica Ltda (upadacitinibe para adolescentes e adultos); 5ª Vara Federal de Porto Alegre (dupilumabe para crianças) e; SECTICS (atualização do PCDT de dermatite atópica)

Introdução: A dermatite atópica é uma condição crônica e inflamatória da pele. O sintoma mais comum é o prurido associado a lesões eritematosas e escamosas. Estima-se, no Brasil, uma taxa de prevalência de 2.664,44 por 100.000 pessoas. No SUS, o PCDT de dermatite atópica inclui dois tratamentos tópicos (dexametasona e acetato de hidrocortisona) e a ciclosporina oral. Quando um paciente não estiver bem controlado com as terapias tópicas e sistêmica, é indicada a introdução de terapias imunobiológicas e inibidores da Janus-quinase. Esses medicamentos não são disponibilizados, no SUS, para dermatite atópica.

Perguntas: Qual é a eficácia, a segurança e a custo-efetividade dos medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe (adolescentes); e dupilumabe (crianças) para o tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica?

Evidências clínicas: foi realizada uma busca sistematizada da literatura no dia 04 de janeiro de 2024. Foram identificadas 24 revisões sistemáticas de estudos clínicos randomizados (ECRs) que atenderam às perguntas de pesquisa. Aquela com a busca mais recente foi selecionada para a descrição detalhada dos resultados. Para adolescentes e crianças, os ensaios clínicos foram descritos de forma individual para cada tecnologia. Entre **adolescentes** com dermatite moderada a grave, quando comparadas a placebo, todas as tecnologias avaliadas (abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe) apresentaram maior redução dos sinais clínicos e da intensidade do prurido e melhora na qualidade de vida nas semanas 12 ou 16. A avaliação da certeza da evidência variou entre moderada a alta nos desfechos de sinais clínicos e qualidade de vida para todas as tecnologias. Não há dados na literatura que permitam a avaliação da qualidade de vida específica da população de adolescentes para o medicamento upadacitinibe. Não foram relatadas diferenças em eventos adversos graves nos grupos de tratamentos em comparação ao placebo. Em **crianças** com dermatite moderada a grave, o dupilumabe foi mais eficaz na redução dos sinais clínicos e da intensidade do prurido e na melhora da qualidade de vida quando comparado ao placebo na semana 16 (evidência de certeza moderada). A incidência geral de eventos adversos emergentes de tratamento (EAET) durante o período de tratamento de 16 semanas foi semelhante entre os grupos de tratamento.

Avaliação econômica: As avaliações econômicas foram construídas por faixa etária e considerando as tecnologias indicadas para cada uma delas. Para adolescentes, um horizonte temporal até 18 anos e, para crianças um horizonte temporal até 12 anos. Em todas as análises, o comparador foi a Melhor Prática Clínica (MPC). Para os **adolescentes**, a menor RCEI foi do upadacitinibe (R\$ 61.635,43/QALY), seguida do abrocitinibe (R\$ 216.624,02/QALY) e do dupilumabe (R\$ 411.074,58/QALY). Todas as tecnologias mostraram-se mais efetivas que a MPC em todas as simulações, assim como mais custosas. Para as três tecnologias, nenhuma das simulações se mostraram custo-efetivas (\leq R\$40.000/QALY). Para **crianças**, o dupilumabe se mostrou mais efetivo que a MPC com um custo de tratamento superior em todas as simulações. No caso base a RCEI foi de R\$ 193.616,77/QALY para o total da população de crianças avaliadas. Nenhum dos valores das simulações de RCEI se mostrou custo-efetivo (\leq R\$40.000/QALY). Para adolescentes, foi construído um cenário alternativo considerando o horizonte temporal de vida toda. Para crianças, foram construídos dois cenários alternativos, um que considerava o horizonte temporal até 18 anos e outro que considerava o horizonte temporal de vida toda. Embora tenha sido observada a redução das RCEI nos cenários alternativos, nenhum resultado se mostrou custo-efetivo para nenhuma das tecnologias ou faixas etárias considerando o limiar de R\$40.000/QALY.

Análise de impacto orçamentário: Para as análises de impacto orçamentário, foram construídos cenários considerando a incorporação de todas as tecnologias disponíveis para adolescentes e crianças com uma difusão no mercado variando entre 20% no primeiro ano a 60% no quinto ano da análise. Em 2025, estima-se que 69.769 adolescentes e 222.399 crianças sejam elegíveis para o tratamento com as tecnologias avaliadas nesse relatório. Em

cinco anos, foi estimado o impacto de R\$ 5,9 bilhões para adolescentes e R\$ 22,6 bilhões para crianças. Foram construídos diferentes cenários para incorporação. Para adolescentes, considerando apenas a incorporação do upadacitinibe, estimou-se o impacto de R\$ 1,8 bilhões e, considerando a incorporação do abrocitinibe e upadacitinibe, o impacto foi de R\$ 3,4 bilhões.

Recomendações internacionais: Na Canadian Drug Agency Transition Office- CDA-AMC (antiga CADTH), o dupilumabe foi recomendado para pacientes com dermatite atópica moderada a grave a partir de 6 meses de idade. O abrocitinibe para o tratamento de pacientes com 12 anos ou mais com dermatite atópica moderada a grave. O upadacitinibe para adultos, adolescentes e idosos com dermatite atópica refratária moderada a grave que não são adequadamente controlados com um tratamento sistêmico ou quando o uso dessas terapias é desaconselhável. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou o dupilumabe para crianças, adolescentes e adultos com dermatite moderada a grave. O uso do abrocitinibe e do upadacitinibe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em pacientes com 12 anos ou mais foi recomendado em 03 de agosto de 2022. No *Scottish Medicines Consortium* (SMC), o dupilumabe teve recomendação positiva para adolescentes e adultos para dermatite atópica moderada a grave; o abrocitinibe e o upadacitinibe para adultos e adolescentes com 12 anos ou mais.

Monitoramento de Horizonte Tecnológico: Foram detectados 13 medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos, crianças e adolescentes, com dermatite atópica moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica. São eles: amlitelimabe e rocatinlimabe, inibidores do ligante OX40; baricitinibe, ivarmacitinibe, jaktinibe e LNK01001, inibidores de tirosina quinase JAK; lebriquizumabe e tralocinumabe, antagonistas do receptor de IL-13; MG-K10 e stapokibarte, antagonistas do receptor de IL-4; nemolizumabe, modulador do receptor de IL-31; metotrexato, inibidor da síntese de DNA; GR1802. O baricitinibe já possui aprovação para adultos na Anvisa e EMA, porém há estudo de fase 3 em andamento com população de 2 a 17 anos. O lebriquizumabe está aprovado na EMA para pacientes com idade igual ou superior a 12 anos e possui estudos de fase 3 em andamento com população de 6 meses a 17 anos de idade. O tralocinumabe está aprovado no FDA e EMA para pacientes com idade igual ou superior a 12 anos. O baricitinibe e o tralocinumabe estão recomendados pelo NICE como uma opção para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave, adequada para tratamento sistêmico em adultos apenas se a doença não respondeu a pelo menos 1 imunossupressor sistêmico, ou estes são contraindicados.

Perspectiva do Paciente: As Chamadas Públicas nº 20 e 23/2024 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente estiveram abertas entre 15 e 24 de março e 05 e 14 de abril de 2024, respectivamente. No relato, a participante descreve a condição de saúde do seu filho com dermatite atópica com grande acometimento do corpo do paciente. Relatou melhora significativa das lesões, da qualidade de vida, do sono e da socialização do seu filho com a utilização do dupilumabe, disponibilizado via judicial. Não observou nenhum evento adverso com a utilização do medicamento

Considerações finais: Entre adolescentes com dermatite moderada a grave, quando comparadas a placebo, todas as tecnologias avaliadas apresentaram maior redução dos sinais clínicos e da intensidade do prurido nas semanas 12 ou 16. Os grupos tratados com abrocitinibe e dupilumabe apresentaram maior redução na escala DLQI em relação ao placebo. Não há dados na literatura que permitam a avaliação específica da qualidade de vida em adolescentes para o medicamento upadacitinibe. Não foram relatadas diferenças em eventos adversos graves nos grupos de tratamentos em comparação ao placebo. Para crianças, o dupilumabe foi mais eficaz que o placebo na redução dos sinais clínicos e redução do prurido na semana 16. Foi observada melhora da qualidade no grupo intervenção e a incidência de eventos adversos durante o período de tratamento de 16 semanas foi semelhante entre o dupilumabe e o placebo. Para crianças e adolescentes, nenhum estudo com braço comparador foi encontrado na avaliação de longo prazo. Nas avaliações econômicas, todas as tecnologias mostraram-se mais efetivas em todas as simulações, assim como mais custosas. Nenhuma das simulações se mostrou dentro do limiar de custo-efetividade usualmente adotado (\leq R\$40.000/QALY). Nas análises de impacto orçamentário, em uma difusão no mercado variando entre 20% e 60%, em cinco anos, foi estimado o impacto de R\$ 5,9 bilhões quando incorporado os três medicamentos para adolescentes, 1,8 bilhão quando incorporado apenas o upadacitinibe e R\$ 3,4 bilhões quando incorporado o abrocitinibe e o upadacitinibe. Para crianças, estimou-se um impacto de R\$ 22,6 bilhões em cinco anos com a incorporação do dupilumabe

Recomendação preliminar da Conitec: O Comitê de Medicamentos, na 129ª Reunião Ordinária da Conitec do dia 09 de maio de 2024, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com

recomendação preliminar desfavorável à incorporação do abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para adolescentes e desfavorável à incorporação do dupilumabe para crianças com dermatite moderada a grave. Para essa recomendação, o Comitê considerou que apesar de os medicamentos serem eficazes e seguros em relação ao placebo, nenhum deles se mostrou custo-efetivo de acordo com o limiar de custo-efetividade atualmente adotado.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 37 foi realizada entre os dias 28/06/2024 e 17/07/2024, recebendo o total de 2.152 contribuições válidas. A maioria dos respondentes (98%) discordou da recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação. No âmbito das opiniões sobre a incorporação, foi mencionada a importância de garantir o acesso aos medicamentos, por conta do custo, bem como a necessidade de incluir mais opções terapêuticas para o tratamento da dermatite atópica no SUS, especialmente para o tratamento de casos moderados a graves e de crianças e adolescentes. Em termos de resultados positivos e facilidades referentes às tecnologias em avaliação, foram citadas a segurança e a eficácia, a qual, no caso da Dermatite Atópica (DA), representa incremento na qualidade de vida, e a possibilidade de uso por parte de crianças e adolescentes. Quanto aos resultados negativos e dificuldades, destacaram-se a falta de acesso pelo SUS e os eventos adversos. Muitos participantes se referiram a ausência de resultados negativos. Em relação a outras tecnologias, houve menção a uma gama de produtos e medicamentos, em diferentes apresentações. Como efeitos positivos, foram mencionados o fácil acesso, o benefício para casos leves a moderados e a promoção de melhoras parciais. Como efeitos negativos, foram citados os eventos adversos, a eficácia limitada a casos leves a moderados, a promoção de melhora parcial e o efeito rebote dos corticoides. Em relação às contribuições feitas nos campos de “Evidências Científicas” e “Estudos econômicos”, diversas destacaram a existência de demandas e necessidade não atendidas na dermatite atópica, a importância de disponibilizar opções terapêuticas para o tratamento da condição e particularidades das tecnologias no que diz respeito ao mecanismo de ação, perfil de eficácia e segurança. Diversas publicações que foram recebidas, em geral, já tinham sido consideradas no relatório preliminar ou não atendiam aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Algumas contribuições sobre a parte econômica foram acatadas e ajustes foram feitos, assim como foram considerados as propostas de preço enviadas pelas empresas das tecnologias durante a consulta pública.

Novas propostas de preço: AbbVie apresentou uma nova proposta de preço com as apresentações de upadacitinibe de 15mg e 30mg com o mesmo preço de R\$ 38,01. A Sanofi também enviou uma nova proposta para a incorporação do dupilumabe R\$4.923,93 por caixa. Um contribuinte da Pfizer pontuou que caso a aquisição do abrocitinibe ocorra por meio de importação direta da Pfizer internacional e compra centralizada pelo CEARF, o preço do comprimido do abrocitinibe de 100mg e 200mg é de R\$ 55,01. Todavia, se alguma aquisição ocorrer por meio da Pfizer Brasil, devem ser aplicados os respectivos impostos (ICMS e Pis/Cofins) sobre o preço sem impostos, o que corresponderá ao preço unitário onerado de R\$ 77,21. Após os ajustes de preços, para a população total de crianças, o valor encontrado da comparação do dupilumabe versus a melhor prática clínica foi de R\$131.044,56/QALY. Em relação à melhor prática clínica na população de adolescentes, as RCEIs encontradas foram R\$46.685,04/QALY (upadacitinibe), R\$ 128.964,58 (abrocitinibe) e R\$281.325,69 (dupilumabe). Considerando o preço do abrocitinibe sem impostos (R\$55,01), a RCUI encontrada foi de R\$ 88.216,53/QALY. Impacto orçamentário para a população de crianças em comparação à análise do relatório preliminar, atingindo um impacto em cinco anos de R\$ 1 bilhão. Para a população de adolescentes, foram construídos três cenários: incorporação de abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe: R\$ 909.067.862,60 em cinco anos; dupilumabe e upadacitinibe: R\$ 925.935.939,85 em cinco anos; incorporação apenas do upadacitinibe: R\$ 326.351.551,76 em cinco anos.

Recomendação final da Conitec: O Comitê de Medicamentos, na 20ª Reunião Extraordinária da Conitec do 23 de agosto de 2024, deliberou por maioria simples recomendar a incorporação do dupilumabe para o tratamento de crianças com dermatite atópica grave, recomendar a incorporação do upadacitinibe para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e a não incorporação do abrocitinibe e dupilumabe para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 928/2024.

Decisão: Incorporar o dupilumabe para o tratamento de crianças com dermatite atópica grave e o upadacitinibe para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Não incorporar o abrocitinibe e dupilumabe para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, publicada no Diário Oficial da União, número 193, Seção 1, página 238, em 04 de outubro de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO					
Preço CMED (PMVG 18%)	Abrocitinibe 50 mg	R\$ 2.249,80			
	Abrocitinibe 100 mg	R\$ 4.499,62			
	Abrocitinibe 200 mg	R\$ 6.499,74			
	Dupilumabe 150 mg/mL de solução injetável 2 seringas 2 mL	R\$ 7.397,81			
	Dupilumabe 175 mg/mL de solução injetável 2 seringas 1,14 mL	R\$ 7.397,81			
	Dupilumabe 150 mg/mL de solução injetável 2 seringas 0,67 mL	R\$ 7.397,81			
	Upadacitinibe 15 mg	R\$ 4.499,62			
Preço final proposto para incorporação	Upadacitinibe:		Dupilumabe		Abrocitinibe
			200 mg	300 mg	
	Preços propostos na Consulta Pública	R\$38,01/comprimido	R\$4.923,93 por caixa (R\$2.461,97 por seringa)	R\$4.923,93 por caixa (R\$2.461,97 por seringa)	R\$77,21 (com impostos) R\$55,01 (sem impostos)
Desconto sobre preço CMED	Abrocitinibe 34,10% Upadacitinibe 76% Dupilumabe 50,2%* PF 18%				
RCEI final	Dupilumabe (população total) R\$131.044,56 Dupilumabe vs Melhor Prática Clínica (MPC) R\$281.325,69 Upadacitinibe vs Melhor Prática Clínica (MPC) R\$ 46.685,04				
População estimada	Adolescentes 16.814 a 16.962 Crianças 18.818 a 18.384				
Impacto orçamentário	Incorporação de abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe: R\$ 909.067.862,60 em cinco anos Incorporação de dupilumabe e upadacitinibe: R\$ 925.935.939,85 em cinco anos Incorporação apenas do upadacitinibe: R\$ 326.351.551,76 em cinco anos				

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A dermatite atópica, também conhecida como eczema ou eczema atópico, é uma condição crônica e inflamatória da pele que se desenvolve, na maioria dos casos, durante a infância (1). Pode ser caracterizada como dermatite atópica intrínseca, quando não associada à imunoglobulina E (IgE), e extrínseca, quando associada à IgE (2). Apresenta-se tipicamente como uma doença episódica e de remissão, com crises que podem ocorrer de 2 a 3 meses (1). A fisiopatologia da dermatite atópica é multifatorial e pode envolver predisposição genética, disfunção da barreira epidérmica, desregulação imunobiológica e anormalidade dos microbiomas da pele e do sistema neuroimune (3).

Em relação à sintomatologia, o fenótipo clínico da dermatite atópica costuma variar de acordo com a idade do paciente e a gravidade da doença. O sintoma mais comum é o prurido, normalmente associado a lesões eritematosas e escamosas que podem se manifestar de forma aguda, como vesículas exsudativas ou pápulas eritematosas, subagudas ou crônicas, como placas liquenificadas, escoriadas e levemente pigmentadas (2, 4).

De forma geral, o diagnóstico da dermatite atópica é realizado por meio do quadro clínico apresentado e avaliação de características históricas, morfológicas e da distribuição de lesões de pele (2, 5). A coexistência de outras doenças de pele com sintomas semelhantes aos da dermatite atópica, como psoríase, dermatite seborreica e a dermatite de contato, pode dificultar o correto diagnóstico da doença (6). A avaliação diagnóstica deve considerar o tempo de início e gravidade da doença, resposta a tratamentos anteriores, possíveis fatores desencadeantes, histórico familiar e histórico alimentar (3). Podem ainda ser utilizados testes cutâneos para identificar fatores desencadeantes e potencialmente alergênicos (2, 5).

A DA segue um curso crônico e recidivante ao longo de meses a anos. A doença pode ser classificada como leve, moderada e grave de acordo com aspectos clínicos e psicossociais do paciente. Diversas escalas foram desenvolvidas para avaliação da gravidade da DA, incluindo o *Eczema Area and Severity Index* (EASI), o *Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD), a *Investigator Global Assessment* (IGA), a *Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* (VIGA-AD), o *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) e o *Patient-Oriented SCORAD* (PO-SCORAD), sendo as duas últimas respondidas pelo paciente (1, 7, 8).

Diferenças na definição da dermatite atópica tornam heterogêneos os resultados de estudos de incidência e prevalência da doença. Uma revisão sistemática que inclui estudos epidemiológicos sobre dermatite atópica na Europa, Ásia, América do Norte, América do Sul, África e na Austrália, estimou que a prevalência pontual de sintomas de dermatite atópica em crianças e adultos variou entre 1,7% a 32,8% e 1,2% a 9,7%, respectivamente (9). No Brasil, em um estudo sobre a carga da dermatite, foi relatada taxa de prevalência foi de 2.664,44 por 100.000 pessoas (Intervalo de Incerteza 95%: 2.563,06 – 2.778,40) (10). Na população pediátrica, o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) estimou prevalência global de dermatite atópica em 12 meses que variou entre 9,8% e 20,1%, em países da América do Norte, América Latina, Europa, Oriente Médio e Eurásia, Turquia, Emirados Árabes Unidos e Ásia Oriental, com a maior prevalência observada no Brasil (20,1%). Embora a prevalência da doença tenha sido geralmente semelhante entre as faixas etárias de cada país, diferenças incrementais na prevalência das faixas etárias mais baixas (6 meses a <6 anos) para as mais altas (6 anos a <12 anos e 12 a <18 anos) foram observadas para o Brasil (11).

Em relação à gravidade, entre crianças e adolescentes, foram observadas proporções de DA severa no Brasil de 6,1%, 7,4% e 8,2% para pacientes entre 6 meses a <6 anos, 6 anos a <12 anos e 12 anos a 18 anos, respectivamente (11). Entre pacientes adultos, os dados na literatura são escassos. Estudos brasileiros relatam proporção que variou entre 31% e 48% dos pacientes adultos classificados como tendo DA grave (12, 13). Esses dados, no entanto, provêm de estudos pequenos ou baseados em população hospitalar.

4.2 Tratamento recomendado

Os objetivos do tratamento são redução e alívio de sintomas, prevenção de exacerbações e otimização da prevenção à riscos terapêuticos, uma vez que não há cura para a dermatite atópica (2-4). As estratégias terapêuticas para a prevenção e o tratamento dos sintomas da dermatite atópica podem incluir o uso de produtos hidratantes (com misturas de lipídios fisiológicos e contendo ceramida) para combater a alteração da composição lipídica da derme e problemas associados a barreira e, dessa forma, diminuir a entrada de microrganismos (2-4, 14).

Entre as medidas não farmacológicas para o controle da dermatite atópica estão o apoio psicossocial aos pacientes, assim como prática de banho e limpeza, com o intuito da remoção

de escamas, crostas, alérgenos e irritantes, e de diminuir a desidratação epidérmica associada ao banho (1, 2). Em pacientes com prurido difuso e não controlado com terapia tópica, quando outras opções de tratamento falharam ou são inadequadas, a fototerapia pode ser uma opção terapêutica para pacientes que não estejam em uso de ciclosporina (contraindicado o uso concomitante) (15).

As alternativas farmacológicas variam entre tratamentos tópicos e sistêmicos. Os medicamentos de uso tópico englobam corticoides, considerados a base do tratamento da dermatite atópica, e inibidores da calcineurina, como tacrolimus e pimecrolimus, estes geralmente utilizados como agentes de segunda linha para pacientes com resposta inadequada aos corticoides tópicos. As opções terapêuticas sistêmicas consistem em anti-histamínicos e imunossuppressores (16).

Quando um paciente com DA não estiver bem controlado com terapias tópicas e sistêmicas convencionais, é indicada a introdução de terapias com anticorpos monoclonais (como dupilumabe) e inibidores da Janus-quinase (como abrocitinibe, baricitinibe e upadacitinibe) (17). As mudanças na terapia sistêmica devem ser feitas com base em tomadas de decisão e com cumprimento de metas para o tratamento. Pelo consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), os objetivos iniciais aceitáveis do tratamento de pacientes com DA devem atingir, pelo menos (17):

- **Após 3 meses:** EASI-50 (redução 50% comparado com o valor basal); SCORAD-50; redução de pelo menos três pontos para o pico de prurido NRS (0-10); redução de pelo menos quatro pontos DLQI e; redução de pelo menos quatro pontos no POEM.
- **Após 6 meses:** EASI-75 (redução de 75% comparado com o valor basal) ou $EASI \leq 7$; SCORAD-75 ou $SCORAD \leq 24$; pico de prurido NRS (0 a 10) com escore absoluto de ≤ 4 ; DLQI com escore absoluto de ≤ 5 e; pontuação absoluta no POEM de ≤ 7 .

Tanto no consenso da SBD, quanto na diretriz europeia para o tratamento de DA, não são feitas distinções de recomendações entre esses medicamentos ou sugestão de linhas de tratamentos (17, 18). As recomendações do consenso brasileiro da SBD em relação às terapias tópicas e sistêmicas para adultos e crianças com DA estão descritas na **Figura 1**.

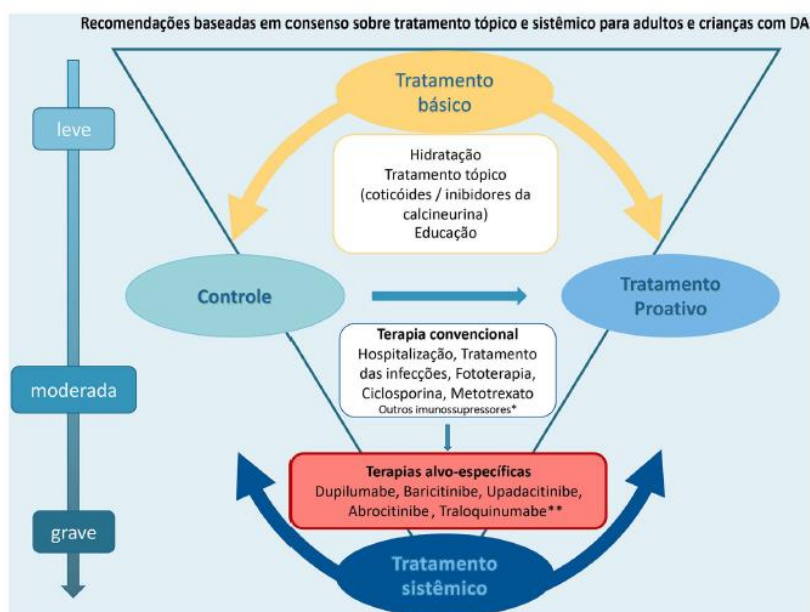


Figura 1 Terapêutica básica e sistêmica da Dermatite Atópica: panorama das recomendações com base em consenso dos especialistas da SBD para adultos e crianças

Fonte: Extraído de Orfali et al, 2023 (17).

Notas: *Outros imunossupressores: azatioprina e micofenolato de mofetila. ** Não disponível no Brasil.

No SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) direcionado para o tratamento da dermatite atópica foi publicado na Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 34, de 20 de dezembro de 2023 (19). Nesse documento, o tratamento farmacológico indicado para dermatite atópica inclui as seguintes opções terapêuticas: ciclosporina oral (cápsulas de 25 mg, 50 mg e 100 mg; solução oral de 100 mg/ml); dexametasona creme (1mg/g); acetato de hidrocortisona creme (10mg/g – 1%).

Os corticoides tópicos (hidrocortisona e dexametasona) são utilizados como primeira linha de tratamento da dermatite atópica e considerados como medicamento de resgate em casos graves (20). A ciclosporina é uma opção terapêutica sistêmica para o tratamento da dermatite atópica refratária ao tratamento tópico convencional ou como primeira linha de tratamento para pacientes com dermatite moderada a grave (2, 18, 21).

Quando um paciente com DA não estiver bem controlado com terapias tópicas e sistêmicas convencionais (no SUS, dexametasona, hidrocortisona e ciclosporina), é indicada a introdução de terapias imunobiológicas e inibidores da Janus-quinase (17). Com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), estão disponíveis o anticorpo monoclonal

dupilumabe e os inibidores da Janus-quinase (abrocitinibe, baricitinibe e upadacitinibe), todos com indicação para DA moderada a grave. Nenhum dos agentes para imunoterapia ou terapia-alvo são disponibilizados no SUS, não tendo, portanto, opções terapêuticas para aqueles pacientes com DA moderada a grave que apresentam falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina. Específico para a população de adolescentes, há disponíveis os medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe; específico para crianças, há disponível o dupilumabe.

Por esse motivo, foram avaliadas a efetividade e a segurança dos medicamentos no tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave. As avaliações consideraram a comparação com:

- **Placebo:** por não haver outras tecnologias sistêmicas, disponíveis no SUS, para o tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina;

- **Ciclosporina:** para avaliar a eficácia e segurança das tecnologias em relação à única terapia sistêmica disponível no SUS, considerando a ciclosporina é um medicamento utilizado em crises e que os pacientes não estariam desassistidos;

- **Entre as tecnologias em avaliação:** para avaliar a eficácia e a segurança entre os medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe.

5. FICHAS TÉCNICAS DAS TECNOLOGIAS

A seguir, estão descritas as principais características das tecnologias e seus aspectos regulatórios.

- **Abrocitinibe:** O abrocitinibe é um inibidor da Janus Quinase (JAK)1. Os JAKs fosforilam e ativam Transdutores de Sinais e Ativadores de Transcrição (STATs), os quais modulam a atividade intracelular, inclusive a expressão gênica. A inibição de JAK1 modula as vias de sinalização impedindo a fosforilação e ativação de STATs. (22). O abrocitinibe também possui aprovação para uso pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) (23, 24). O medicamento CIBINQO® oral foi aprovado pela agência brasileira Anvisa em 2023 (22). Atualmente, a bula prevê que seu uso é indicado para pacientes com dermatite atópica moderada a grave, candidatos à terapia sistêmica

a partir de 12 anos (22). Outras informações sobre o abrocitinibe estão listadas no **Quadro 1**.

- **Dupilumabe:** é um anticorpo monoclonal (25). Seu mecanismo de ação ocorre por inibição da sinalização da interleucina-4 e interleucina-13 ligando-se à subunidade IL-4Rα compartilhada pelos complexos de receptores IL-4 e IL-13. O Dupilumabe possui aprovação para uso pelo FDA e pelo EMA (26, 27). O medicamento Dupixent® oral foi aprovado pela agência brasileira Anvisa em 2017 (25). Atualmente, a bula prevê que seu uso é indicado para pacientes com dermatite atópica, asma, rinosinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN), Prurigo Nodular (PN) e Esofagite Eosinofílica (EEo). Especificamente para dermatite atópica, o dupilumabe tem aprovação para o tratamento de crianças de 6 meses a 11 anos de idade, adultos e adolescentes. Outras informações sobre o dupilumabe estão listadas no **Quadro 2**.
- **Upadacitinibe:** é um inibidor seletivo e reversível da Janus Quinase tipo 1 (JAK1) (28). O upadacitinibe possui aprovação para uso pelo FDA e pelo EMA (29, 30). O medicamento Rinvoq® oral foi aprovado Anvisa em 2020 (31). Além da dermatite atópica, a bula prevê que seu uso é indicado para pacientes com artrite reumatoide e psoríase, espondilite anquilosante e axial não radiográfica. Outras informações sobre o Upadacitinibe estão listadas no **Quadro 3**.

Quadro 1 Ficha com a descrição técnica da tecnologia – Abrocitinibe

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Abrocitinibe
Nomes comerciais	CIBINQO®
Apresentação	Comprimidos revestidos de 50 mg, 100 mg ou 200 mg em embalagem contendo 30 comprimidos.
Fabricantes	Pfizer Brasil LTDA.
Indicação aprovada na Anvisa	Uso adulto e pediátrico – Tratamento de dermatite atópica moderada a grave, em adultos e adolescentes acima de 12 anos, candidatos à terapia sistêmica, podendo ser utilizado com ou sem a associação de terapias tópicas para tratamento da dermatite atópica.
Indicação proposta	Adolescentes (a partir de 12 anos) com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.
Posologia e Forma de Administração	Adultos e adolescentes - A dose inicial recomendada de abrocitinibe é de 100 mg ou 200 mg uma vez ao dia com base nas características individuais do paciente: Uma dose inicial de 100 mg uma vez ao dia é recomendada para pacientes com maior risco de tromboembolismo venoso (TEV), evento cardiovascular adverso maior (MACE) e malignidade. Se o paciente não responder

	<p>adequadamente a 100 mg uma vez ao dia, a dose pode ser aumentada para 200 mg uma vez ao dia. Uma dose de 200 mg uma vez ao dia pode ser apropriada para pacientes que não apresentam maior risco de TEV, MACE e malignidade ou para pacientes com uma resposta inadequada a 100 mg uma vez ao dia. Após o controle da doença, a dose deve ser reduzida para 100 mg uma vez ao dia. Se o controle da doença não for mantido após a redução da dose, o novo tratamento com 200 mg uma vez ao dia pode ser considerado. A dose efetiva mais baixa para manutenção deve ser considerada. A descontinuação do tratamento deve ser considerada em pacientes que não apresentam evidência de benefício terapêutico após 24 semanas. O abrocitinibe pode ser usado com ou sem terapias tópicas medicamentosas para dermatite atópica.</p> <p>Interações medicamentosas: Quando a dose recomendada for de 100 mg ou 200 mg de abrocitinibe uma vez ao dia, a dose deverá ser reduzida em 50% em pacientes que estejam tomando fortes inibidores do citocromo P450 (CYP) 2C19. O uso de abrocitinibe não é recomendado concomitantemente com indutores moderados ou fortes das enzimas CYP2C19/CYP2C9.</p> <p>Pacientes com insuficiência renal - Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve, ou seja, taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) de 60 a < 90 mL/min. Já em pacientes com insuficiência renal moderada (eGFR 30 a < 60 mL/min), a dose recomendada de abrocitinibe deve ser reduzida pela metade para 100 mg ou 50 mg uma vez ao dia. Pacientes com insuficiência renal grave (eGFR < 30 mL/min), 50 mg uma vez ao dia é a dose inicial recomendada, e a dose diária máxima é de 100 mg.</p> <p>Pacientes com insuficiência hepática - Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh A) ou moderada (Child Pugh B).</p> <p>Pacientes idosos - A dose inicial recomendada para pacientes com idade ≥ 65 anos é de 100 mg uma vez por dia.</p> <p>Pacientes pediátricos - A segurança e a eficácia de abrocitinibe em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas.</p>
Contraindicações	O medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao abrocitinibe ou a qualquer componente da fórmula.
Cuidados e precauções	<p>O tratamento com abrocitinibe não deve ser iniciado em pacientes com contagem de plaquetas < 150 × 10³/mm³, contagem absoluta de linfócitos (ALC) < 0,5 × 10³/mm³, contagem absoluta de neutrófilos (ANC) < 1 × 10³/mm³ ou valor de hemoglobina < 8 g/dL.</p> <p>Pacientes com infecções - Deve-se considerar os riscos e benefícios do tratamento com abrocitinibe em pacientes com infecção crônica ou recorrente (expostos à tuberculose ou com histórico de infecção grave ou oportunista). Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados em relação ao desenvolvimento de sinais e sintomas de infecção durante e após o tratamento. Um paciente que desenvolve uma nova infecção durante o tratamento deve ser submetido a um teste diagnóstico imediato e completo e a terapia adequada deve ser iniciada. O paciente deverá ser monitorado de perto e a terapia deverá ser interrompida se o paciente não responder à terapia padrão.</p> <p>Pacientes com tuberculose (TB) - O abrocitinibe não deve ser administrado a pacientes com TB ativa. Para pacientes com novo diagnóstico de TB latente ou TB latente prévia não tratada, deve ser iniciada terapia preventiva para TB latente antes do início do abrocitinibe.</p> <p>Reativação viral - Caso o paciente desenvolva herpes-zóster, a interrupção temporária do tratamento pode ser considerada até que o episódio se resolva. A triagem de hepatite viral deve</p>

ser realizada de acordo com as diretrizes clínicas antes de se iniciar a terapia e durante a terapia com abrocitinibe.

Vacinação - Não há dados disponíveis sobre a resposta à vacinação. O uso de vacinas vivas atenuadas deve ser evitado durante ou imediatamente antes do tratamento. Antes de iniciar, recomenda-se que os pacientes sejam atualizados sobre todas as imunizações, incluindo vacinações profiláticas contra herpes-zóster, de acordo com as diretrizes atuais de imunização.

Tromboembolismo venoso (TEV) - O abrocitinibe deve ser usado com cautela em pacientes com risco de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). Os pacientes devem ser reavaliados periodicamente durante o tratamento com abrocitinibe para avaliar alterações no risco de TEV.

Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) - O abrocitinibe deve ser usado com cautela em pacientes com 65 anos de idade ou mais, pacientes que são fumantes atuais de longo tempo ou ex-fumantes por longo tempo e pacientes com histórico de doença cardiovascular aterosclerótica ou outros fatores de risco cardiovascular.

Malignidade (excluindo câncer de pele não melanoma) - Em pacientes com 65 anos de idade ou mais, pacientes que são fumantes atuais de longo tempo ou ex-fumantes por longo tempo, ou com outros fatores de risco de malignidade (por exemplo, malignidade atual ou histórico de malignidade), o abrocitinibe deve ser usado com cautela.

Câncer de pele não melanoma - O exame periódico da pele é recomendado para todos os pacientes, particularmente aqueles com risco aumentado de câncer de pele.

Anomalias hematológicas - O tratamento com abrocitinibe não deve ser iniciado em pacientes com contagem de plaquetas $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, contagem absoluta de neutrófilos (ANC) $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ ou valor de hemoglobina $< 8 \text{ g/dL}$. Hemograma completo deve ser monitorado 4 semanas após o início da terapia e, posteriormente, de acordo com o tratamento de rotina do paciente.

Condições lipídicas - Os parâmetros lipídicos devem ser avaliados aproximadamente 4 semanas após o início da terapia com abrocitinibe e, posteriormente, de acordo com o risco de doença cardiovascular. Pacientes com parâmetros lipídicos anormais devem ser monitorados e tratados de acordo com as diretrizes clínicas, devido aos riscos cardiovasculares conhecidos associados à hiperlipidemia. Se o abrocitinibe for escolhido, as intervenções para controlar as concentrações lipídicas devem ser implementadas de acordo com as diretrizes clínicas.

Condições imunossupressoras ou uso de medicamentos imunossupressores - Não há informações suficientes disponíveis. No entanto, o uso concomitante de outros medicamentos com abrocitinibe não é recomendado, pois não pode ser excluído o risco de imunossupressão aditiva.

Portadores de diabetes - O abrocitinibe contém açúcar, por isso deve ser usado com cautela.

Uso em pacientes com 65 anos de idade ou mais - Deve ser usado com cautela devido ao risco aumentado de MACE, malignidades, infecções graves e mortalidade por todas as causas em pacientes com 65 anos de idade ou mais.

Fertilidade - Mulheres com potencial reprodutivo devem ser alertadas a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por um mês após a dose final de abrocitinibe.

Gestação - Dados disponíveis não são suficientes para avaliar o risco de defeitos congênitos importantes ou aborto espontâneo associado ao medicamento. Não se recomenda o uso do abrocitinibe durante a gestação. O abrocitinibe pertence à categoria C de risco na gravidez (não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica).

	Lactação - Não existem dados se o abrocitinibe é excretado no leite humano, nos efeitos sobre o bebê amamentado ou no efeito sobre a produção de leite. No entanto, não se pode excluir riscos a recém-nascidos/bebês e abrocitinibe não deve ser usado durante a lactação.
Eventos adversos	As reações adversas muito comuns são: náusea. As reações adversas comuns identificadas são: herpes simples (herpes oral, herpes simples oftálmica, herpes genital e dermatite por herpes), herpes-zóster, trombocitopenia, cefaleia, tontura, vômitos, dor abdominal superior, acne e creatinofosfoquinase sérica elevada. Já as incomuns são reações da pneumonia, linfopenia, hiperlipidemia (dislipidemia e hipercolesterolemia) e tromboembolismo venoso (embolia pulmonar e trombose venosa profunda).
Patente	BR112012008823 (produto; vigência prevista até 11/02/2034).*

Fonte: Bula do medicamento (22); **Notas:** * Para mais informações, consultar o apêndice

Quadro 2 Ficha com a descrição técnica da tecnologia – Dupilumabe

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Dupilumabe
Nomes comerciais	Dupixent®
Apresentação	Solução injetável 300 mg de dupilumabe (150 mg/mL) - Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 2 mL contendo 300 mg de dupilumabe Solução injetável 200 mg de dupilumabe (175 mg/mL) - Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 1,14 mL contendo 200 mg de dupilumabe
Fabricantes	Sanofi Medley Farmacêutica LTDA.
Indicação aprovada na Anvisa	Uso adulto e pediátrico – Tratamento de doenças inflamatórias do tipo 2: dermatite atópica moderada a grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados; asma caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada; Rinossinusite Crônica com pólipos nasal (RSCcPN) em adultos que falharam aos tratamentos prévios ou que são intolerantes ou com contraindicação à corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia; Prurigo Nodular (PN); e Esofagite Eosinofílica (EEo).
Indicação proposta	- Adolescentes (a partir de 12 anos) com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica. - Crianças (de 6 meses a 11 anos) com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.

Posologia e Forma de Administração	<p>Adultos: dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administrada uma vez a cada duas semanas (a cada 14 dias).</p> <p>Pacientes pediátricos e adolescentes (6 a 17 anos de idade) - 15 até menos de 30 kg: dose inicial de 600 mg (2 injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administrada uma vez a cada quatro semanas.</p> <p>Pacientes pediátricos e adolescentes (6 a 17 anos de idade) - 30 até menos de 60 Kg: dose inicial de 400 mg (2 injeções de 200 mg), seguida de 200 mg administrada uma vez a cada duas semanas.</p> <p>Pacientes pediátricos e adolescentes (6 a 17 anos de idade) - 60 Kg ou mais: dose inicial de 600 mg (2 injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administrada uma vez a cada duas semanas.</p> <p>Pacientes pediátricos (6 meses a 5 anos de idade) - 5 até menos de 15 Kg: dose inicial de 200 mg (1 injeção de 200 mg), seguida de 200 mg administrada uma vez a cada quatro semanas.</p> <p>Pacientes pediátricos (6 meses a 5 anos de idade) - 15 até menos de 30 Kg: dose inicial de 300 mg (1 injeção de 300 mg), seguida de 300 mg administrada uma vez a cada quatro semanas.</p> <p>O dupilumabe deve ser administrado através de injeção subcutânea pelo paciente, por um profissional de saúde ou administrado por um cuidador. Antes da administração, produtos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente para verificar a presença de partículas ou alterações de coloração. Se a solução está descolorida ou contém partículas visíveis, a solução não deve ser utilizada. Recomenda-se que o local da injeção seja rotativo para cada injeção. O medicamento não deve ser injetado em áreas sensíveis, machucadas ou que tenham hematomas ou cicatrizes.</p>
Contraindicações	<p>O medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao dupilumabe ou a qualquer excipiente.</p>
Cuidados e precauções	<p>Recomenda-se não usar o dupilumabe para tratar sintomas agudos de asma ou exacerbações, broncoespasmo agudo ou estado de mal asmático. Os corticosteroides sistêmicos, tópicos ou inalatórios devem ser descontinuados gradualmente e realizados sob a supervisão de um médico.</p> <p>Hipersensibilidade: Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade sistêmica, a administração deve ser descontinuada imediatamente e a terapia apropriada iniciada.</p> <p>Pacientes relataram distúrbios visuais - Alguns pacientes relataram distúrbios visuais (por exemplo, visão embaçada) associados à conjuntivite ou ceratite. Os pacientes devem reportar novos sintomas oculares ou agravamento destes ao seu médico. Já os pacientes tratados com dupilumabe que desenvolvem conjuntivite e esta não melhora com o tratamento padrão deve ser submetidos a exame oftalmológico.</p> <p>Dermatite atópica ou rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) em pacientes com asma como comorbidade- Os pacientes tratados com dupilumabe para dermatite atópica moderada a que também têm asma como comorbidade não devem ajustar ou parar os tratamentos para a asma sem recomendação médica. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados após a descontinuação de dupilumabe.</p> <p>Condições eosinofílicas: Casos de pneumonia eosinofílica e casos de vasculite consistentes com granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) foram notificados com o uso de dupilumabe em pacientes adultos que participaram no programa de desenvolvimento da asma. Foram notificados casos de vasculite consistentes com GEPA com dupilumabe e placebo em pacientes adultos com asma como comorbidade no programa de desenvolvimento de RSCcPN.</p>

	<p>Pacientes com infecções helmínticas - Deve-se tratar pacientes com infecções helmínticas pré-existent antes de iniciar a terapia com dupilumabe. Se os pacientes contraírem a infecção durante o tratamento com dupilumabe e não responderem ao tratamento anti-helmíntico, o tratamento deve ser descontinuado até a resolução da infecção.</p> <p>Gestação - Dados disponíveis não identificaram um risco de defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou resultados adversos maternos ou fetais associado ao medicamento. Sabe-se que anticorpos IgG humanos atravessam a barreira placentária; portanto, o dupilumabe pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. O dupilumabe pertence à categoria B de risco na gravidez (não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica).</p> <p>Lactação - Não existem dados se o dupilumabe é excretado no leite materno, e seus efeitos na criança amamentada ou seus efeitos na produção de leite. No entanto, a terapia possui potencial de causar reações adversas graves em recém-nascidos/crianças lactentes. Recomenda-se considerar os benefícios da amamentação para o desenvolvimento da criança bem como a necessidade clínica da mãe em usar dupilumabe.</p>
Eventos adversos	As reações adversas comuns são: conjuntivite, conjuntivite alérgica, herpes oral, eosinofilia, artralgia e reações no local da injeção (incluindo eritema, edema, prurido, dor e inchaço). As reações adversas incomuns identificadas são: angioedema, prurido no olho, blefarite, ceratite, olho seco e erupção facial (rash). Já as raras são reações da doença do soro, reações semelhantes à doença do soro, reações anafiláticas e ceratite ulcerativa.
Patente	BR112013008366 (formulação; vigência prevista até 05/10/2031); BR122019023269 (formulação; vigência prevista até 20/08/2033); PI0719953 (produto- macromolécula; vigência prevista até 02/10/2027).*

Fonte: Bula do medicamento (28); **Notas:** * Para mais informações, consultar o apêndice

Quadro 3 Ficha com a descrição técnica da tecnologia – Upadacitinibe

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Upadacitinibe
Nomes comerciais	Rinvoq®
Apresentação	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 15 mg em embalagem contendo 30 comprimidos.
Fabricantes	Abbvie Farmacêutica LTDA.
Indicação aprovada na Anvisa	<p>Uso adulto e pediátrico (acima de 12 anos) - Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com idade maior ou igual a 12 anos (adolescentes) com dermatite atópica moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica.</p> <p>Uso adulto - Tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave ou artrite psoriásica ativa que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes às drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARD). Também é indicado para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa, que não responderam adequadamente à terapia convencional; e pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica ativa com sinais objetivos de inflamação.</p>

Indicação proposta	Adolescentes (a partir de 12 anos) com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.
Posologia e Forma de Administração	<p>Dermatite Atópica (Adultos): A dose recomendada é de 15 mg ou 30 mg, uma vez ao dia. Uma dose de 30 mg (equivalente a 2 comprimidos revestidos de liberação prolongada) pode ser apropriada para pacientes com alta carga de doença, ou pode ser apropriada para pacientes com resposta inadequada à dose de 15 mg, uma vez ao dia. A menor dose eficaz para manter a resposta deve ser utilizada. Para pacientes ≥ 65 anos, a dose recomendada é de 15 mg, uma vez ao dia.</p> <p>Dermatite Atópica Pediátrica a partir de 12 anos com peso corporal de, no mínimo, 40 kg (adolescentes): A dose recomendada é de 15 mg uma vez ao dia. O upadacitinibe não foi estudado em pacientes pediátricos com idade igual ou maior a 12 anos e com peso corporal menor que 40 kg.</p> <p>O medicamento deve ser ingerido por via oral, com ou sem alimento, inteiro, com água, aproximadamente no mesmo horário todos os dias. O ideal é que não seja partido, aberto ou mastigado. Recomenda-se que Upadacitinibe não seja iniciado em pacientes com contagem absoluta de linfócitos (CAL) menor que 500 células/mm³, contagem absoluta de neutrófilos (CAN) menor que 1000 células/mm³ ou que possuam níveis de hemoglobina menores que 8 g/dL. Pode ser usado com ou sem o uso associado de corticosteroides tópicos. Inibidores da calcineurina tópicos podem ser usados em áreas sensíveis como rosto, pescoço, áreas intertriginosas e genitais. Deve-se considerar a interrupção do tratamento caso o paciente não demonstre evidência de benefício terapêutico após 12 semanas de tratamento.</p>
Contraindicações	O medicamento é contraindicado para 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 ou infecções graves ativas. É contraindicado para uso por mulheres grávidas sem orientação médica.
Cuidados e precauções	<p>Infecções graves: foram relatadas infecções graves e algumas vezes fatais em pacientes recebendo upadacitinibe. As mais comuns incluíram pneumonia e celulite. Entre as infecções oportunistas, tuberculose, herpes zoster em múltiplos dermatômos, candidíase oral/esofágica e criptococos. Pacientes com uma infecção grave ativa, incluindo infecções localizadas, devem evitar o medicamento. Os riscos e benefícios do tratamento devem ser considerados antes de iniciar o uso de upadacitinibe em pacientes com infecção crônica ou recorrente; que foram expostos à tuberculose; com histórico de infecção grave ou oportunista; que residiram em áreas de tuberculose endêmica ou micoses endêmicas ou viajaram para tais áreas; ou com condições subjacentes que podem predispor-los à infecção.</p> <p>Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de infecção durante e após tratamento com Upadacitinibe. Deve-se interromper o seu uso se houver desenvolvimento de uma infecção grave ou oportunista. O paciente deve ser submetido a um teste diagnóstico imediato e completo e a terapia antimicrobiana apropriada deve ser iniciada. Para pacientes com infecção crônica ou recorrente; expostos à tuberculose; com histórico de infecção grave ou oportunista; que residiram em áreas de tuberculose endêmica ou micoses endêmicas ou viajaram para tais áreas; ou com condições subjacentes que podem predispor-los à infecção, antes do início do tratamento deve-se considerar os riscos e benefícios. Não há dados disponíveis sobre a resposta à vacinação com vacinas vivas ou inativadas em pacientes que estão recebendo Upadacitinibe, porém o uso de vacinas vivas atenuadas durante ou imediatamente antes da terapia com Upadacitinibe não é recomendado. Recomenda-se a vacinação atualizada e em dia. O risco de malignidades, incluindo linfoma, é aumentado em pacientes com artrite reumatoide. Medicamentos imunomoduladores poderão aumentar o risco</p>

	<p>de malignidades, incluindo linfoma. Os dados clínicos são atualmente limitados e estudos de longo prazo estão em andamento. Exame periódico da pele é recomendado para pacientes que apresentam maior risco para o câncer de pele.</p> <p>Uso pediátrico: Para artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica não é recomendado o uso de Upadacitinibe em crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade. Já para dermatite atópica, o uso não é recomendado em crianças menores de 12 anos de idade ou com peso corporal menor que 40 kg.</p> <p>Uso em idosos: Pacientes com 65 anos de idade ou mais podem ter maior risco de infecções, problemas cardíacos, incluindo ataque cardíaco e alguns tipos de câncer. Deve-se discutir se upadacitinibe é apropriado.</p> <p>Gravidez: Os dados limitados em humanos com Upadacitinibe não são suficientes para informar o risco associado à droga sobre má formação ao nascimento e aborto espontâneo em gestantes. O upadacitinibe é classificado como categoria C, sendo contraindicado durante a gravidez devido ao potencial de afetar um feto em desenvolvimento.</p> <p>Lactação: Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais demonstraram excreção de upadacitinibe no leite. Por isso, um risco aos neonatos/bebês não é descartado e não se deve utilizar Upadacitinibe durante a amamentação.</p> <p>Mulheres em idade fértil: Aconselha-se a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 4 semanas após a dose final de upadacitinibe. Pacientes pediátricas do sexo feminino e/ou seus pais/cuidadores devem ser informadas sobre a necessidade de contatar o médico pediatra assim que a paciente apresentar menarca enquanto estiver tomando upadacitinibe.</p>
Eventos adversos	<p>Reações adversas muito comuns: infecções do trato respiratório superior (laringite, laringite viral, nasofaringite, dor orofaríngea, abscesso faríngeo, faringite, faringite estreptocócica, faringotonsilite, infecção do trato respiratório, infecção viral do trato respiratório, rinite, rinolaringite, sinusite, amigdalite, amigdalite bacteriana, infecção do trato respiratório superior, faringite viral, infecção do trato respiratório superior) e acne</p> <p>Reações comuns: herpes simples (herpes genital, herpes simples genital, dermatite herpetiforme, herpes oftálmico, herpes simples, herpes nasal, herpes simples oftálmico, infecção por vírus de herpes, herpes oral), herpes zoster, foliculite, influenza, neutropenia, anemia, tosse, náusea, dor abdominal e dor abdominal superior, pirexia, fadiga, aumento de creatina fosfoquinase sérica (CPK), aumento de peso e dor de cabeça.</p> <p>Reações incomuns: pneumonia, candidíase oral, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento de ALT, aumento de AST e urticária.</p>
Patente	<p>BR112012013349 (produto; vigência prevista até 01/12/2030); BR112015032330 (formulação; vigência prevista até 11/09/2033); PI0915374 (produto; vigência prevista até 09/06/2029); BR 12 2022 024891 (formulação, vigência prevista até 17/10/2016); BR122022024919 (formulação, vigência prevista até 17/10/2016); BR122022024925 (formulação, vigência prevista até 17/10/2016) e BR122022024934 (formulação, vigência prevista até 17/10/2016).*</p>

Fonte: Bula do medicamento (31); **Notas:** * Para mais informações, consultar o apêndice

Os medicamentos possuem a mesma indicação quanto à gravidade da DA (moderada a grave), mas diferem quanto à faixa etária dos pacientes e às posologias. Nos quadros 1 a 3, são detalhadas as indicações e posologias. De forma resumida:

- **Adolescentes (a partir de 12 anos):** abrocitinibe 100mg/dia, abrocitinibe 200 mg/dia, dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas; dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas, dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas e upadacitinibe 15 mg/dia;

- **Crianças (6 anos a 11 anos):** dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas, dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas e dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas;

- **Crianças (6 meses a 5 anos):** dupilumabe 200mg + 200 mg/4 semanas e dupilumabe 300mg + 300 mg/4 semanas.

5.1 Preço proposto para incorporação

Foram consultados os preços praticados em compras públicas dos medicamentos avaliados, disponíveis no Banco de Preços em Saúde (BPS) (32), e aqueles disponibilizados na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (33). Para dois dos três medicamentos (abrocitinibe, e upadacitinibe), as empresas detentoras do registro propuseram preços para a incorporação (**Tabela 1**).

Tabela 1 Apresentação de preços disponíveis para as tecnologias

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18% ¹	Preço praticado em compras públicas	Preço proposto pela empresa
Abrocitinibe 50 mg em frasco contendo 30 comprimidos revestidos	R\$ 2.249,80	Nenhum registro encontrado	-
Abrocitinibe 100 mg em frasco contendo 30 comprimidos revestidos	R\$ 4.499,62	Nenhum registro encontrado	Preço por comprimido: R\$98,33 Preço da apresentação: R\$ 2.949,90
Abrocitinibe 200 mg em frasco contendo 30 comprimidos revestidos	R\$ 6.499,74	Nenhum registro encontrado	Preço por comprimido: R\$110,00 Preço da apresentação: R\$ R\$ 3.300,00
Dupilumabe 150 mg/mL de solução injetável em embalagens contendo 2 seringas preenchidas com sistema de segurança de uso único com 2 mL	R\$ 7.397,81	R\$ 7.005,50	-
Dupilumabe 175 mg/mL de solução injetável em embalagens contendo 2 seringas preenchidas com sistema de segurança de uso único com 1,14 mL	R\$ 7.397,81	R\$ 6.908,33	-

Dupilumabe 150 mg/mL de solução injetável em embalagens contendo 2 seringas preenchidas com sistema de segurança de uso único com 0,67 mL ¹	R\$ 7.397,81	Nenhum registro encontrado	-
Upadacitinibe 15 mg em embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada	R\$ 4.499,62	R\$ 4.260,90	Preço para 1 comprimido: R\$40,00 Preço da apresentação: R\$1.200,00

Fontes: 1) Apresentação ativa, mas não comercializada em 2022.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desse relatório foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, a segurança e a custo-efetividade dos medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento de DA moderada a grave, visando avaliar a possibilidade de sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Durante o relatório, também, serão apresentadas as análises críticas das evidências enviadas, pelo demandante Pfizer Brasil Ltda, sobre o medicamento abrocitinibe e, pelo demandante Abbvie Farmacêutica, para o upadacitinibe, ambas direcionadas para pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos) com DA moderada a grave.

6.1 Evidências enviadas pelo demandante

Pfizer Brasil

- Abrocitinibe

A empresa Pfizer Brasil Ltda encaminhou duas submissões para pacientes com dermatite atópica moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico com ciclosporina, uma para adultos e outra para adolescentes. As seguintes perguntas de pesquisa foram consideradas:

"O abrocitinibe é mais eficaz e seguro do que o placebo ou o melhor cuidado de suporte no tratamento, em segunda linha, de pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) com DA moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina?". As estruturas no formato PICOS (população, intervenção, comparadores, *outcomes* e *study*) está detalhada no **Quadro 4**.

Quadro 4 Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho dos estudos] – abrocitinibe para adolescentes com dermatite atópica (enviada pelo demandante)

P – População	Pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) com dermatite moderada a grave que não responderam ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina
I – Intervenção	Abrocitinibe em monoterapia
C – Comparação	Placebo ou o melhor cuidado de suporte
O – Desfechos (outcomes)	Primários <ul style="list-style-type: none"> Investigator’s Global Assessment Scale Eczema Area and Severity Index Peak Pruritus Numerical Rating Scale score Secundários <ul style="list-style-type: none"> Dermatology Life Quality Index Patient-Oriented Eczema Measure Eventos adversos gerais ou emergentes do tratamento Eventos adversos graves Descontinuação devido a eventos adversos
Desenho de estudo (Study)	Ensaios clínicos randomizados

Fonte: Dossiês do demandante

Na **Figura 2**, estão os fluxogramas com os resultados do processo de busca e elegibilidade apresentados pelo demandante para adolescentes. O demandante localizou 287 citações utilizando a estratégia de busca. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, um ensaio clínico randomizado (ECR) foi incluído para adolescentes (34) e três ECRs para a população adulta (35-37). É importante destacar que dois dos três ECRs avaliados para a população de adultos incluíram pacientes com ≥ 12 anos.

O demandante apresentou meta-análises, com elaboração própria, da comparação do abrocitinibe com o placebo. Em geral, os tratamentos com abrocitinibe 100 mg e 200 mg foram mais eficazes, em relação ao placebo, nos desfechos IGA, EASI-50, EASI-75, EASI-90, PP-NRS e CDLQI (adolescentes).

Após a avaliação crítica da revisão sistemática conduzida pelo demandante, pode-se apontar como principais limitações da metodologia apresentada: **(i)** não avaliaram a comparação do abrocitinibe com a ciclosporina, hoje a única terapia sistêmica disponível no SUS para o tratamento de dermatite atópica; **(ii)** as etapas de seleção dos estudos, extração dos dados, análise do risco de viés e do grau de certeza das evidências foram realizadas por apenas um revisor independente e caso necessário, o segundo revisor era consultado.

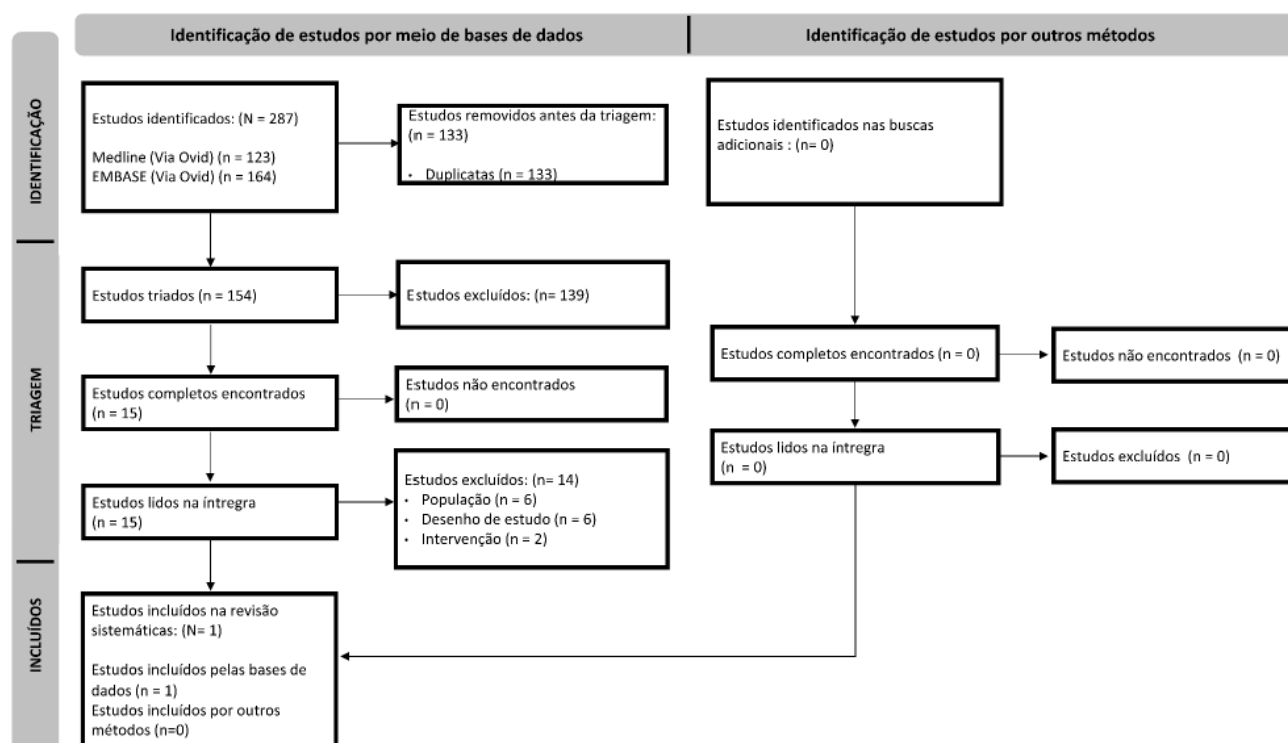


Figura 2 Fluxograma de seleção dos estudos para a revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança do abrocitinibe no tratamento, em segunda linha, da dermatite atópica moderada a grave em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina (enviado pelo demandante)

Fonte: Dossiê do demandante – Anexo 5

Abbvie Farmacêutica

- Upadacitinibe

A empresa Abbvie Farmacêutica Ltda demandou a avaliação da eficácia, efetividade e segurança do upadacitinibe para pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos) com dermatite atópica moderada a grave, refratários, intolerantes, em falha ou tempo limitado de tratamento sistêmico com ciclosporina, visando avaliar a incorporação do medicamento no SUS. O demandante propôs a realização de uma revisão sistemática, que endereçasse a seguinte pergunta de pesquisa: “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?”. As estruturas no formato PICOS (população, intervenção, comparadores, *outcomes* e *study*) estão detalhadas no **Quadro 5**.

Quadro 5 Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho dos estudos] – Upadacitinibe para adolescentes e adultos com dermatite atópica (enviada pelo demandante)

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 – Comparação	Cuidados de suporte e/ou placebo
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<p>Desfechos primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). <p>Desfechos secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Eventos adversos e eventos adversos graves
Desenho de estudo (<i>Study</i>)	Revisões sistemáticas da literatura (com ou sem meta-análise), 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*.

Fonte: Dossiê do demandante – página 55

A busca foi realizada em setembro/2023 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, EMBASE, Cochrane Library e LILACS. 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. Na **Figura 3**, está o fluxograma com os resultados do processo de busca e elegibilidade apresentados pelo demandante para adultos e adolescentes. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 38 citações foram selecionadas para leitura na íntegra. Destas, 10 foram selecionadas e incluídas (quatro estudos de fase 3, randomizados, duplo-cegos, multicêntrico e seis revisões sistemáticas com ou sem meta-análise).

Nos ECRs, o demandante descreveu que o upadacitinibe 15 mg/dia foi mais eficaz que o placebo nos desfechos vIGA-AD 0/1, vIGA-AD 0 e EASI-75/90/100, melhora do prurido e melhora da qualidade de vida. Nas revisões sistemáticas incluídas, descreveu que o upadacitinibe 15 mg/dia 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 para os desfechos EASI, POEM e PP-NRS. A comparação envolveu, entre outros, o abrocitinibe, o baricitinibe e o dupilumabe.

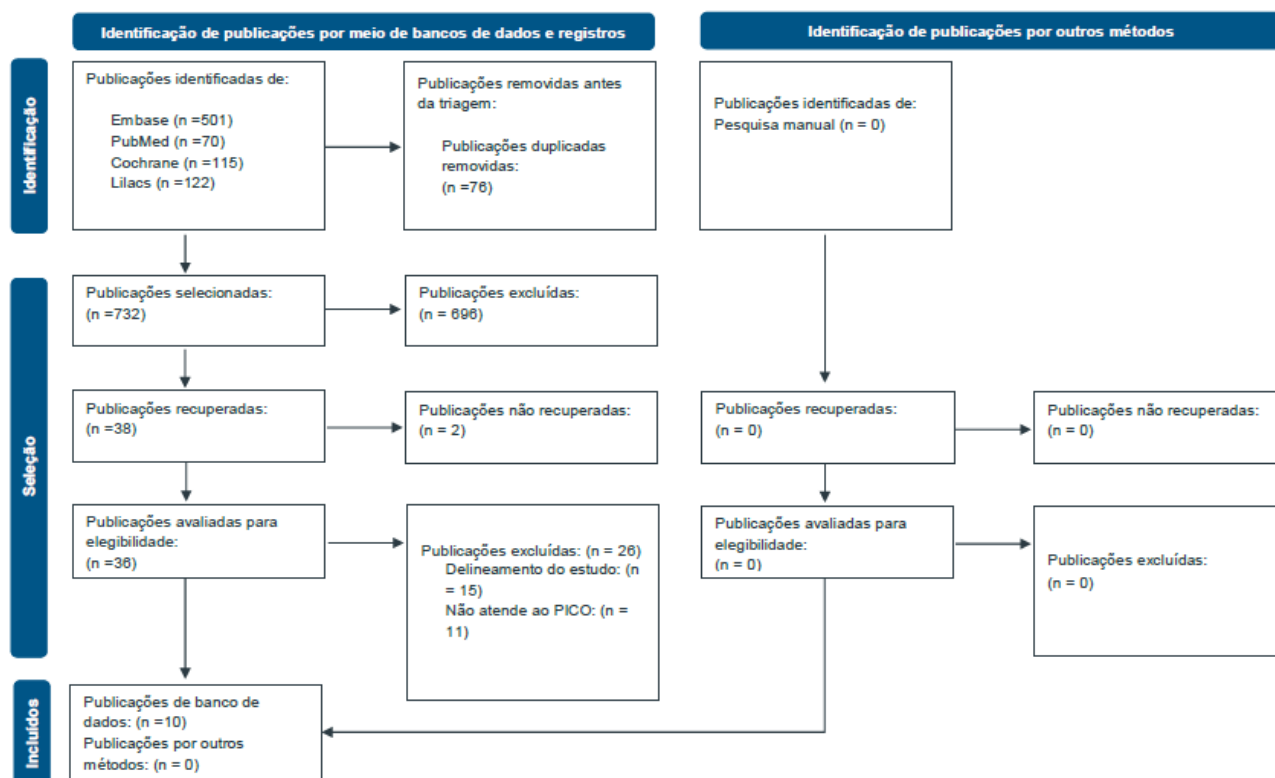


Figura 3 Fluxograma de seleção dos estudos para a revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança do upadacitinibe no tratamento da dermatite atópica moderada a grave em pacientes adolescentes e adultos – enviado pelo demandante

Fonte: Dossiê do demandante – página 59

Após a avaliação crítica da revisão sistemática conduzida pelo demandante, pode-se apontar como principais limitações da metodologia apresentada: **(i)** embora o demandante tenha apresentado os resultados para a tecnologia upadacitinibe 30 mg/dia no corpo do texto, ela não é considerada na pergunta de pesquisa. Não foi identificada uma justificativa para que a maior dosagem no medicamento não ter sido considerada; **(ii)** não avaliaram a comparação do upadacitinibe com a ciclosporina, hoje a única terapia sistêmica disponível no SUS para o tratamento de dermatite atópica e; **(iii)** são apresentadas revisões sistemáticas que compara os demais medicamentos de interesse, mas eles não foram considerados na pergunta de pesquisa e, portanto, não há avaliação de todo o conjunto de evidências disponível.

Sendo assim, foi conduzida uma nova revisão sistemática, pela equipe no NATS-Unifesp Diadema (NUD), para a avaliação de todos os medicamentos com registro na Anvisa até a presente data para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave refratários, intolerantes, em falha ou tempo limitado de tratamento sistêmico com ciclosporina.

Como os medicamentos com demanda externa não são indicados para pacientes pediátricos, essa população não foi considerada na análise. Por esse motivo, faz-se necessário um novo levantamento da literatura que considere os medicamentos disponíveis para essa população.

6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

Foram analisadas as evidências científicas sobre o abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para dermatite atópica moderada a grave para pacientes com indicação de terapia sistêmica.

No SUS, não há, ainda, opção terapêutica para aqueles pacientes que não possuem indicação para ciclosporina ou são refratários ao tratamento. Além disso, o uso prolongado desse medicamento não é, em geral, indicado. Como não há opções terapêuticas para esses pacientes, o placebo foi considerado como comparador. Para avaliar a eficácia das tecnologias frente àquela disponível no SUS, além do placebo, a comparação com ciclosporina foi considerada. Os medicamentos em avaliação foram, também, comparados entre si a depender da faixa etária a que estão indicados em bula. Em resumo, as avaliações consideraram a comparação com:

- **Placebo:** por não haver outras tecnologias sistêmicas, disponíveis no SUS, para o tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina;

- **Ciclosporina:** para avaliar a eficácia e segurança das tecnologias em relação à única terapia sistêmica disponível no SUS, considerando a ciclosporina é um medicamento utilizado em crises e que os pacientes não estariam desassistidos;

- **Entre as tecnologias em avaliação:** para avaliar a eficácia e a segurança entre os medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe na população de adolescentes.

Para os desfechos, foi realizada consulta à iniciativa *Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials* (COMET), em 01 de junho de 2023 e identificados três estudos publicados que avaliaram desfechos para dermatite atópica (17, 38, 39). Os desfechos e principais

instrumentos principais indicados para serem utilizados em estudos clínico, são: Sinais relatados pelo médico (EASI); Sintomas relatados pelo paciente (POEM e NRS-11 nas últimas 24h) e; Qualidade de Vida - DLQI (adultos), CDLQI (crianças), IDQoL (lactentes). Com base em uma discussão cuidadosa com especialistas clínicos e metodologistas, elaboramos e pré-especificamos uma hierarquia dos instrumentos/escalas/ferramentas. A hierarquização das escalas foi validada por especialistas e considerou o EASI - *Eczema Area and Severity Index* como o principal instrumento e o SCORAD - *Scoring Atopic Dermatitis Index* como segundo para avaliação de sinais clínicos. No caso de não haver meta-análise utilizando especificamente essas escalas, foram considerados os desfechos avaliados por qualquer escala.

Para inclusão dos estudos, foi seguida a hierarquia dos níveis de evidência. Uma vez existindo uma ou mais revisões sistemáticas recentes e que contemplassem as PICOS, seriam descritos os resultados da revisão sistemática que fizesse todas as comparações de interesse, que incluíssem maior número de estudos primários, que considerassem a dose recomendada em bula para avaliação dos resultados e que apresentassem a busca mais recente na literatura. Caso a busca ultrapasse seis meses, a revisão sistemática seria atualizada. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICO e os critérios de elegibilidade, seriam considerados ensaios clínicos randomizados.

6.2.1. Métodos e resultados da busca realizados pelo NATS

Foram avaliadas as evidências científicas sobre as tecnologias (abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe) quanto a eficácia e a segurança em pacientes adolescentes e pediátricos com dermatite atópica de moderada a grave. Dessa forma, foi elaborada uma pergunta a partir do acrônimo PICO, descrito no **Quadro 6** (adolescentes) e no **Quadro 7** (crianças).

Para adolescentes, a pergunta de pesquisa utilizada foi: “Qual é a eficácia e a segurança dos medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento de pacientes adolescentes com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica?”

Quadro 6 Pergunta PICOS (população, intervenção, comparadores, "outcomes" [desfecho] e delineamento dos estudos – Adolescentes

População	Adolescentes (a partir de 12 anos) com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.
Intervenção	Abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe
Comparadores	- Tecnologias sistêmicas disponíveis no SUS: ciclosporina oral de baixa dosagem (2,5-3 mg/kg/dia) e de alta dosagem (3-5 mg/kg/dia) - Placebo - Abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe
Desfechos (outcomes)	Desfechos primários: (i) Melhora clínica avaliada por escala validada ¹ <ul style="list-style-type: none"> EASI - Índice de Área e Gravidade do Eczema SCORAD - Índice de Pontuação de Dermatite Atópica IGA - Avaliação Global dos Investigadores Outras escalas de avaliação da melhora clínica Desfechos Secundários: (V) Prurido ¹ <ul style="list-style-type: none"> Escala de Avaliação Numérica de Pico de Prurido (PP-NRS) Prurido na Escala Visual Analógica (VAS) Outras escalas numéricas de avaliação de prurido (VI) Qualidade de vida ¹ <ul style="list-style-type: none"> Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil - CDQLI (crianças) Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI (adultos) Outros instrumentos de avaliação de qualidade de vida (VII) Resultados de segurança <ul style="list-style-type: none"> Descontinuação por qualquer causa Quaisquer eventos adversos Quaisquer eventos adversos graves
Delineamento de estudo	Revisão sistemática de estudos clínicos randomizados ou estudos clínicos randomizados

Fonte: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD). **Legenda:** CDQLI: *Dermatology Life Quality Index* ou escore; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*

Notas: 1) Quando um estudo relata duas ou mais medidas de eficácia (2 ou mais escalas), selecionamos o instrumento/escala/ferramenta mais alto na hierarquia

Para crianças, foi utilizada a pergunta estruturada no **Quadro 7** Resumidamente, pode ser apresentada assim: “Qual é a eficácia e a segurança do medicamento dupilumabe para o tratamento de crianças com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica?”

Quadro 7 Pergunta PICOS (população, intervenção, comparadores, "outcomes" [desfecho] e delineamento dos estudos – Crianças

População	Crianças (de 6 meses a 11 anos) com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.
Intervenção	Dupilumabe
Comparadores	- Tecnologias sistêmicas disponíveis no SUS: ciclosporina oral de baixa dosagem (2,5-3 mg/kg/dia) e de alta dosagem (3-5 mg/kg/dia) - Placebo
Desfechos (outcomes)	<p>Desfechos primários:</p> <p>(i) Melhora clínica avaliada por escala validada¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • EASI - Índice de Área e Gravidade do Eczema • SCORAD - Índice de Pontuação de Dermatite Atópica • IGA - Avaliação Global dos Investigadores • Outras escalas de avaliação da melhora clínica <p>Desfechos Secundários:</p> <p>(V) Prurido¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escala de Avaliação Numérica de Pico de Prurido (PP-NRS) • Prurido na Escala Visual Analógica (VAS) • Outras escalas numéricas de avaliação de prurido <p>(VI) Qualidade de vida¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil - IDQoL (≤4 anos) ou Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil - CDQLI (crianças) • Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI (adultos) • Outros instrumentos de avaliação de qualidade de vida <p>(VII) Resultados de segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descontinuação por qualquer causa • Quaisquer eventos adversos • Quaisquer eventos adversos graves
Delineamento de estudo	Revisão sistemática de estudos clínicos randomizados ou estudos clínicos randomizados

Fonte: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD). **Legenda:** CDQLI: *Dermatology Life Quality Index* ou escore; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; IDQoL: *Infants' Dermatitis Quality of Life Index*

Foram considerados como critérios de inclusão: revisões sistemáticas de ECRs com meta-análise; estudos sobre a eficácia e segurança do uso de abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave; pacientes crianças e adolescentes; estudos com comparação direta ou indireta entre os medicamentos mencionados e/ou entre ciclosporina e; estudos que descrevem nos resultados pelo menos um dos desfechos de interesse. Os critérios de exclusão estabelecidos foram: revisões que incluam, também, estudos observacionais; revisões sistemáticas que tenham elegido apenas ECRs com comparação a placebo; revisões sistemáticas que incluam doses dos medicamentos não aprovadas pela Anvisa; resumos de congressos e cartas para editores; e estudos redigidos em idiomas diferentes do português, espanhol e inglês.

A partir da pergunta PICO, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed); Embase (via Elsevier); Cochrane Reviews; e LILACS. A busca foi feita em

4 de janeiro de 2024, sendo identificado um total de 513 estudos (**Anexo 1; Quadro 11**). Por meio das estratégias de buscas definidas, foram identificadas 513 referências. Após exclusão das duplicatas (n = 22) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 57 referências foram selecionadas para avaliação por texto completo. Destas, (n = 1) o texto completo não foi identificado. Após a leitura dos textos completos, foram excluídas 32 publicações (**Anexo 1, Quadro 12**) e identificadas 24 revisões sistemáticas elegíveis. O processo de elegibilidade está apresentado no **Anexo1, Figura 3**.

6.2.2 Resultados da revisão sistemática selecionada pelo NATS

No **Anexo 1 (Apêndice 1)**, estão descritas as 24 revisões sistemáticas elegíveis. Entre as tecnologias analisadas estão o abrocitinibe (n = 23) (40-61), o dupilumabe (n = 15) (40, 42-46, 49, 53-58, 62) e o upadacitinibe (n = 22) (40-44, 46-56). Além das tecnologias de interesse, outros medicamentos sistêmicos foram considerados em algumas das revisões. Todos os estudos incluídos avaliaram um ou mais desfechos primários das perguntas PICOS, sendo o EASI o mais frequente (n = 21) (40, 42-48, 50-59, 61, 62).

A revisão sistemática, publicada por Drucker et al. (45-47), possuía a busca mais recente e o maior número de estudos, sendo eleita para a descrição mais detalhada dos resultados. Esse estudo é uma revisão sistemática viva (LSR - *living systematic review*) que avalia a associação de terapias imunomoduladoras sistêmicas para dermatite atópica moderada a grave com desfechos sobre mudança nos sinais clínicos, sintomas relatados pelo paciente, qualidade de vida relacionada à saúde e gravidade do prurido. As buscas são atualizadas a cada quatro meses e os resultados são disponibilizados no sítio eletrônico: <https://eczematherapies.com/research/>.

De acordo com os autores, não é possível realizar meta-análise para as populações de adolescentes e crianças, por não haver evidência suficiente disponível na literatura. Por esse motivo, os ECRs foram extraídos e escritos individualmente.

Para adolescentes, oito ECRs foram incluídos: três para abrocitinibe (Simpson et. al (2020) (38) , Silverberg et. al (2020) (39) e Eichenfield et.al (2021) (37)); um para o dupilumabe (Simpson et. al (2020) (63)) e quatro para upadacitinibe (Guttman-Yassky et. al (2021) - Measure Up 1 e Measure Up 2 (64); Reich et. al (2021) (65) e Katoh et. al (2022) (66)). É importante ressaltar que os ECRs do upadacitinibe e do abrocitinibe incluíram tanto pacientes adolescentes

quanto adultos – quando disponível, os resultados dos estudos foram descritos especificamente para a população de adolescentes. No **Quadro 8**, estão descritas as principais características dos estudos para a população de adolescentes.

Para crianças, Drucker et al (2022) (47) descreveram dois ECRs que avaliaram o dupilumabe, único medicamento dentre os avaliados que possui indicação em bula para essa população no Brasil. Um dos estudos incluiu crianças de 6 a 11 anos (Paller et. al (2020) - LIBERTY AD PEDS (67)) e o outro crianças entre 6 meses e menos de 6 anos de idade (Paller et. al (2022) - Liberty AD PRESCHOOL (68)). No **Quadro 9**, estão descritas as principais características dos estudos.

Quadro 8 Características dos estudos clínicos incluídos em adolescentes na revisão sistemática Drucker e colaboradores

Autor, ano	Delineamento do estudo	Participantes	Tratamento	Comparador	Desfechos	Patrocinadores
Estudos Clínicos incluídos na revisão sistemática Drucker e colaboradores						
Simpson, 2020 (63)	Ensaio clínico randomizado	Adolescentes (≥ 12 a < 18 anos de idade) com Dermatite atópica moderada a grave inadequadamente controlada com medicamentos tópicos ou que terapia tópica era contraindicada	Grupo 1 Dupilumabe < 60 kg: Dose inicial de 400 mg seguida de 200 mg, a cada 2 semanas ≥ 60 kg: Dose inicial de 600 mg seguida de 300mg, a cada 2 semanas Grupo 2 Dupilumabe Dose inicial de 600 mg seguida de 300mg, a cada 4 semanas	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, SCORAD, IGA, BSA; Melhora no prurido: NRS; Controle de sintomas: POEM; Qualidade de vida: CDLQI; Segurança: Eventos adversos. Desfechos avaliados na semana 16	Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals
Guttman-Yassk, 2021 (64)	Dois ensaios clínicos randomizados - Measure Up 1 e Measure Up 2	População mista: adolescentes (com idade entre 12 e 17 anos) e adultos (com idade entre 18 e 75 anos) com Dermatite atópica moderada a grave	Grupo 1 Upadacitinibe 15mg via oral uma vez ao dia Grupo 2 Upadacitinibe 30mg via oral uma vez ao dia	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, SCORAD, IGA, BSA; Melhora no prurido: NRS; Controle de sintomas: POEM, HADS-D, HADS-A, ADerm-SS, ADerm-IS, PGIS, PGIC, PGIT; Qualidade de vida: CDLQI; Segurança: Eventos adversos. Desfechos avaliados na semana 16	AbbVie

Reich, 2021 (65)	Ensaio clínico randomizado	População mista: adultos (≥18 a 75 anos) e adolescentes (≥12 a 17 anos) com Dermatite atópica moderada a grave	<p>Grupo 1 Upadacitinibe 15 mg + corticosteroides tópicos uma vez ao dia</p> <p>Grupo 2 Upadacitinibe 30 mg + corticosteroides tópicos uma vez ao dia</p>	Placebo+ corticosteroides tópicos	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, SCORAD, IGA, BSA; Melhora no prurido: NRS; Controle de sintomas: POEM, HADS-D, HADS-A, ADerm-SS, ADerm-IS, PGIS, PGIC, PGIT; Qualidade de vida: CDLQI; Segurança: Eventos adversos. <p>Desfechos avaliados na semana 16</p>	AbbVie
Katoh, 2022 (66)	Ensaio clínico randomizado	População mista: adolescentes (com idade entre 12 e 17 anos; peso ≥40 kg) ou adultos (com idade entre 18 e 75 anos) que apresentavam Dermatite atópica moderada a grave há 3 anos ou mais, com resposta inadequada a tratamentos tópicos ou sistêmicos dentro de 6 meses	<p>Grupo 1 Upadacitinibe 15 mg + corticosteroides tópicos uma vez ao dia</p> <p>Grupo 2 Upadacitinibe 30 mg + corticosteroides tópicos uma vez ao dia</p>	Placebo+ corticosteroides tópicos	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, IGA; Melhora no prurido: NRS; Segurança: Eventos adversos. <p>Desfechos avaliados na semana 16</p>	AbbVie
Simpson, 2020 (35)	Ensaio clínico randomizado	Adolescentes (idade ≥12 anos) diagnosticados com Dermatite atópica moderada a grave, com peso corporal de 40 kg ou mais	<p>Grupo 1 Abrocitinibe 100 mg uma vez ao dia, durante 12 semanas</p> <p>Grupo 2 Abrocitinibe 200 mg uma vez ao dia, durante 12 semanas</p>	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, SCORAD, IGA, BSA; Melhora no prurido: NRS, PSAAD; Controle de sintomas: POEM, HADS, PtGA; Qualidade de vida: CDLQI; Segurança: Eventos adversos. <p>Desfechos avaliados na semana 12</p>	Pfizer
Silverberg, 2020 (36)	Ensaio clínico randomizado	Adolescentes 12 anos ou mais (<18 ou ≥18 anos) diagnosticados com Dermatite atópica moderada a grave, com peso corporal de 40 kg ou mais	<p>Grupo 1 Abrocitinibe 100 mg uma vez ao dia, durante 12 semanas</p> <p>Grupo 2 Abrocitinibe 200 mg uma vez ao dia, durante 12 semanas</p>	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, SCORAD, IGA, BSA; Melhora no prurido: NRS, PSAAD; Segurança: Eventos adversos. <p>Desfechos avaliados na semana 12</p>	Pfizer
Eichenfield, 2021 (34)	Ensaio clínico randomizado	Adolescentes (entre ≥12 e 17 anos) com Dermatite atópica moderada a grave	Grupo 1 Abrocitinibe 100 mg uma vez ao dia, durante 12 semanas	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, SCORAD, IGA, BSA; Melhora no prurido: NRS, PSAAD; 	Pfizer

			Grupo 2 Abrocitinibe 200 mg uma vez ao dia, durante 12 semanas		<ul style="list-style-type: none"> Controle de sintomas: POEM, HADS, PtGA, DFI; Qualidade de vida: CDLQI; Segurança: Eventos adversos. Desfechos avaliados na semana 12	
--	--	--	---	--	---	--

Fonte: Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Quadro 9 Características dos estudos clínicos incluídos em crianças na revisão sistemática Drucker e colaboradores

Autor, ano	Delineamento do estudo	Participantes	Tratamento	Comparador	Desfechos	Colaboradores e Investigadores
Estudos Clínicos incluídos na revisão sistemática Drucker e colaboradores						
Paller, 2020 (67)	Ensaio clínico randomizado	Crianças de 6 a 11 anos com Dermatite atópica grave, inadequadamente controlada com terapias tópicas	Grupo 1 Dupilumabe + corticosteroides tópicos 15 a <30 kg: Dose inicial de 200mg seguida de 100mg, a cada 2 semanas ≥30kg: Dose inicial de 400mg seguida de 200mg, a cada 2 semanas Grupo 2 Dupilumabe + corticosteroides tópicos Dose inicial de 600mg seguida de 300mg, a cada 4 semanas	Placebo + corticosteroides tópicos	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, SCORAD, IGA, BSA; Melhora no prurido: NRS; Controle de sintomas: POEM, DFI, PROMIS; Qualidade de vida: CDLQI; Segurança: Eventos adversos. Desfechos avaliados na semana 16	Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals
Paller, 2022 (68)	Ensaio clínico randomizado	Crianças entre 6 meses e menos de 6 anos de idade com Dermatite atópica moderada a grave e que tem uma resposta inadequada ao tratamento com corticosteroides tópicos	Dupilumabe ≥5 kg a <15 kg: 200 mg, a cada 4 semanas ≥15 kg a <30 kg: 300 mg, a cada 4 semanas	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, SCORAD, IGA, BSA; Melhora no prurido: NRS; Qualidade de vida: QOL; Segurança: Eventos adversos. Desfechos avaliados na semana 16	Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals

Fonte: Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

6.3 Risco de viés dos estudos incluídos e qualidade metodológica da revisão sistemática selecionada pelo NATS

A qualidade metodológica ou o risco de viés foram avaliados para todos os estudos incluídos. A revisão sistemática viva de Drucker et al (2022 e 2024) (46, 47) foi analisada com o instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR-2) (69), enquanto os ensaios clínicos randomizados pela versão original da ferramenta *Risk of Bias* (RoB) da Cochrane (70).

A avaliação da revisão sistemática de Drucker et al. (2022 e 2024) (46, 47) não atendeu aos domínios relacionados à lista de estudos excluídos (item 7) e à avaliação de viés de publicação dos estudos primários (item 15). No entanto, esses domínios não foram considerados críticos (**Quadro 10**).

As avaliações de risco de viés para todos os ECRs estão apresentadas nos **Quadros 11 e 13**. Foram descritas as avaliações, publicados por Drucker et al. (2022 e 2024), referentes aos medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe (46, 47). Os resultados estão relatados por medicamentos e por população.

De forma geral, os estudos não apresentaram riscos de vieses importantes. Para o upadacitinibe, os resultados de DLQI não foram reportados por Guttman-Yassky 2019 (71). Os demais estudos apresentaram risco incerto no domínio de dados incompletos dos desfechos e/ou relato seletivo de desfechos.

Quadro 10 Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2

Domínio	Drucker et al., 2022 e 2024 (46, 47)
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim
2- A 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
3- Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Parcialmente sim
4- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? *	Sim
5- Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	Não
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão? *	Sim

10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim
11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados? *	Sim
12- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Parcialmente sim
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim
14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Parcialmente 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?	Não
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim
Avaliação Geral	Alta qualidade

Fonte: Elaboração própria. *Domínios críticos (27) – os demais domínios não foram considerados críticos

Quadro 11 Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados, de acordo com a ferramenta RoB, considerando 16 semanas de acompanhamento – Abrocitinibe

Estudo	Geração da sequência de randomização	Sigilo de alocação	Mascaramento dos participantes e equipe	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Dados incompletos dos desfechos	Relato seletivo dos desfechos	Outros vieses
Abrocitinibe em adolescentes e adultos							
Simpson 2020 (35)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Silverberg 2020 JADE MONO-2 (36)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto ^a	Baixo risco	Baixo risco
Abrocitinibe em adolescentes							
Eichenfield 2021 JADE TEEN (34)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Notas: a) Desistência baixa, mas 1/3 desistiu no grupo placebo; técnicas de imputação apropriadas

Quadro 12 Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados, de acordo com a ferramenta RoB, considerando 16 semanas de acompanhamento – Dupilumabe

Estudo	Geração da sequência de randomização	Sigilo de alocação	Mascaramento dos participantes e equipe	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Dados incompletos dos desfechos	Relato seletivo dos desfechos	Outros vieses
Dupilumabe em adolescentes							
Simpson 2020 (63)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Dupilumabe em crianças							
Paller 2020 (67)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Paller 2022 (68)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Quadro 13 Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados, de acordo com a ferramenta RoB, considerando 16 semanas de acompanhamento - Upadacitinibe

Estudo	Geração da sequência de randomização	Sigilo de alocação	Mascaramento dos participantes e equipe	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Dados incompletos dos desfechos	Relato seletivo dos desfechos	Outros vieses
Upadacitinibe em adultos e adolescentes							
Guttman 2021 MEASURE UP 1 (64)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto ^a	Baixo risco	Baixo risco
Guttman 2021 MEASURE UP 2 (64)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto ^a	Baixo risco	Baixo risco
Reich Germany 2021 AD Up (65)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto ^a	Incerto ^b	Baixo risco
Katoh 2022 (66)	Incerto ^c	Incerto ^c	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto ^d	Baixo risco

Notas: **a)** Para alguns resultados, n é consideravelmente menor do que no diagrama CONSORT; **b)** Principais resultados secundários, todos relatados, mas DLQI e POEM não relatados no conjunto de resultados principais; **c)** Detalhes não foram suficientemente fornecidos; **d)** CT.gov especifica apenas resultados de segurança; não está claro se a qualidade de vida e o POEM foram medidos e não relatados

6.4 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os resultados foram relatados de forma separada de acordo com a faixa etária da população e as tecnologias avaliadas.

6.4.1 Avaliação do desfecho de eficácia – Sinais clínicos na dermatite atópica

6.4.1.2 Adolescentes

Para a população adolescente, os dados apresentados a seguir foram relatados de acordo com os medicamentos avaliados (abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe) e seus respectivos estudos, extraídos da publicação de Drucker e colaboradores (2022) (47). Os resultados sobre a eficácia nos sinais clínicos da dermatite atópica moderada a grave, referente ao abrocitinibe, foram baseados nos ECR NCT03349060, de Simpson (2020) (38), NCT03575871 de Silverberg (2020) (39) e NCT03796676 de Eichenfield (2021) (37), sendo que os ECR de Silverberg (2020) (39) e Simpson (2020) (38) apresentaram os resultados de forma conjunta para participantes adolescentes e adultos. Para o dupilumabe, foram baseados no ECR NCT03054428, de Simpson (2020) (63). Em relação ao upadacitinibe, foram descritos os resultados de eficácia clínica dos ECRs NCT03569293/03607422 de Guttman (2021) (64) e NCT03568318 de Reich (2021) (65). O ECR NCT03661138 de Katoh (2022) (66) é um estudo de fase 3 que faz a avaliação apenas da segurança do upadacitinibe em adolescentes.

- **Abrocitinibe versus placebo:**

○ **Simpson, 2020 (NCT03349060) (38)**

Nesse estudo, foram incluídos pacientes adultos e adolescentes. Foram randomizados 34 adolescentes (22% do total de 156 participantes) no grupo abrocitinibe 100 mg, 33 adolescentes (21% do total de 154 participantes) no grupo abrocitinibe 200 mg e 17 adolescentes (22% do total de 77 participantes) no grupo do placebo. Especificamente para adolescentes, os autores apresentaram apenas os resultados para EASI-75 em uma análise de sensibilidade no material suplementar - esses resultados estão relatados na **Tabela 2**. Os resultados demonstraram que o uso de abrocitinibe em até 12 semanas de tratamento apresentou uma maior redução percentual na escala EASI quando comparado ao placebo.

Tabela 2 Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI	
Desfecho avaliado	Resultados
EASI-75 ^a	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%)
	Grupo 1: 15/34 (44,1%)
	- Diferença da porcentagem vs placebo: 31,6% (8,36% a 54,9%) ^b
	Grupo 2: 18/33 (54,5%)
	- Diferença da porcentagem vs placebo: 42,1% (18,6% a 65,5%) ^b
	Placebo: 2/16 (12,5%)

Notas: **Grupo 1:** abrocitinibe 100 mg/dia; **Grupo 2:** abrocitinibe 200 mg/dia; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IC95%: intervalo de confiança de 95%

^a Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)

^b Calculado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal de São Paulo - Diadema

○ **Silverberg, 2020 (NCT03575871 - JADE MONO-2) (39)**

Nesse estudo, foram incluídos pacientes adultos e adolescentes. Foram randomizados 17 adolescentes (10,8 % do total de 158 participantes) no grupo abrocitinibe 100 mg, 15 adolescentes (9,7% do total de 155 participantes) no grupo abrocitinibe 200 mg e 8 adolescentes (10,3% do total de 78 participantes) no grupo do placebo. Especificamente para adolescentes, os autores apresentaram apenas os resultados para EASI-75 em uma análise de sensibilidade no material suplementar (**Tabela 3**).

Tabela 3 Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Silverberg, 2020 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI
--

Desfecho avaliado	Resultados
EASI-75^a	Grupo 1 - Diferença da porcentagem vs placebo: 43,8% (13,5%-74,0%) Grupo 2 - Diferença da porcentagem vs placebo: 60,0% (29,4%-90,6%)

Notas: **Grupo 1:** abrocitinibe 100 mg/dia; **Grupo 2:** abrocitinibe 200 mg/dia; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IC95%: intervalo de confiança de 95%

^a Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)

○ **Eichenfield, 2021 (NCT03796676 - JADE TEEN) (37)**

Esse estudo foi direcionado para a população de adolescentes. Em relação aos três grupos avaliados, a média de mínimos quadrados da mudança nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI foi semelhante entre os grupos que utilizaram abrocitinibe e maior em relação ao placebo, com melhoras estatisticamente significativas durante o período de tratamento de 12 semanas (**Tabela 4**).

Tabela 4 Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Eichenfield, 2021 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI	
Desfecho avaliado	Resultados
EASI-50^a	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Grupo 1: 78/89 (87,6) - Diferença da porcentagem vs placebo: 18,2 (IC95%: 6,9 a 29,4) Grupo2: 81/93 (87,1) - Diferença da porcentagem vs placebo: 16,8 (IC95%: 5,6 a 28,0) Placebo: 65/94 (69,1)
EASI-75^b	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Grupo 1: 61/89 (68,5) - Diferença da porcentagem vs placebo: 26,5 (IC95%: 13,1 a 39,8) [p<0,0002] Grupo 2: 67/93 (72,0) - Diferença da porcentagem vs placebo: 29,4 (IC95%: 16,3 a 42,5) [p<0,0001] Placebo: 39/94 (41,5)
EASI-90^c	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Grupo 1: 37/89 (41,6) - Diferença da porcentagem vs placebo: 23,4 (IC95%: 10,5 a 36,2) Grupo 2: 46/93 (49,5) - Diferença da porcentagem vs placebo: 30,9 (IC95%: 18,0 a 43,8) Placebo: 17/94 (18,1)
Mudança no EASI	Média de mínimos quadrados: % Grupo 1: -23,0 (IC95%: -24,9 a -21,1) - Diferença da porcentagem vs placebo: -5,0 (IC95%: -7,6 a -2,3) Grupo 2: -23,6 (IC95%: -25,5 a -21,7) - Diferença da porcentagem vs placebo: -5,5 (IC95%: -8,2 a -2,9) Placebo: -18,0 (IC95%: -19,9 a -16,1)

Notas: **Grupo 1:** abrocitinibe 100 mg/dia; **Grupo 2:** abrocitinibe 200 mg/dia; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IC95%: intervalo de confiança de 95%

^a Proporção de pacientes que alcançaram 50% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-50)

- ^b Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)
^c Proporção de pacientes que alcançaram 90% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-90)

Foi realizada uma meta-análise considerando os resultados para EASI-75 na população de adolescentes dos três estudos que envolveram a utilização do abrocitinibe, totalizando 146 pacientes randomizados para a tecnologia e 121 para o placebo (**Figuras 4 e 5**). Na análise pelo modelo de efeitos aleatórios, existe evidência de que o abrocitinibe 100 mg e o abrocitinibe 200 mg, em média, são mais eficazes que o placebo, com diferença entre os riscos (DR) de atingir EASI-75 0,28 (IC95% 0,18 a 0,39) e DR 0,41 (IC95% 0,25 a 0,57), respectivamente. Não foram encontradas evidências de heterogeneidade estatística.

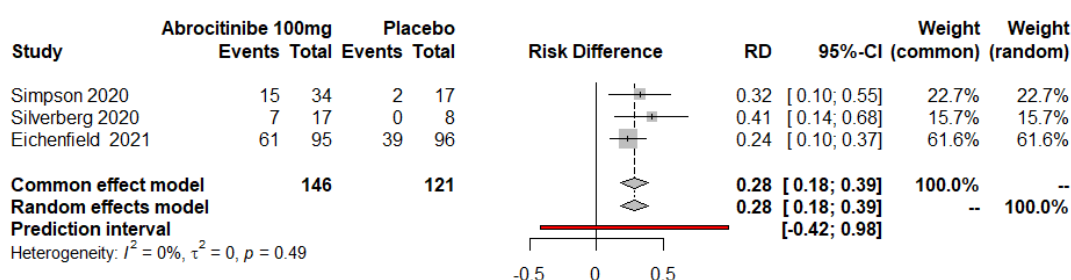


Figura 4 Forest plot da diferença do risco de apresentar EASI-75 (75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite) – Abrocitinibe 100mg vs placebo (12 semanas)

Fonte: Elaboração própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – Unifesp Diadema (NUD)

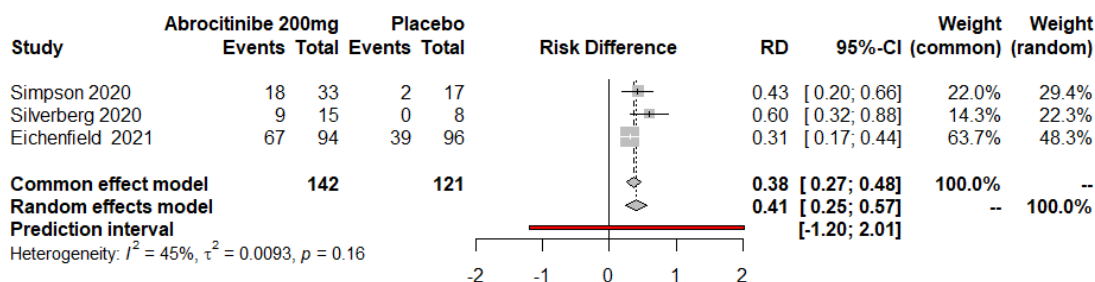


Figura 5 Forest plot da diferença do risco de apresentar EASI-75 (75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite) – Abrocitinibe 200 mg vs placebo (12 semanas)

Fonte: Elaboração própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – Unifesp Diadema (NUD)

- Dupilumabe versus placebo

○ **Simpson, 2020 (NCT03054428) (63)**

Em adolescentes com dermatite moderada a grave, o uso de dupilumabe em até 16 semanas de tratamento demonstrou melhorias estatisticamente significativas nos sinais clínicos em relação ao placebo. A proporção de pacientes que alcançaram melhores pontuações nas escalas EASI-50, EASI-75 e EASI-90 foi semelhante nos grupos que utilizaram dupilumabe, mas foi superior no grupo que utilizou 200 mg ou 300 mg de dupilumabe a cada 2 semanas (**Tabela 5**).

Tabela 5 Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes tratados com dupilumabe em até 16 semanas

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI	
Desfecho avaliado	Resultados
EASI-50 ^a	Proporção de pacientes com redução de escore: n (%)
	Grupo 1: 46 (54,8)
	- Diferença da porcentagem vs placebo: 41,8 (IC95%: 29,0 a 54,6)
	Grupo 2: 50 (61,0)
EASI-75 ^b	- Diferença da porcentagem vs placebo: 48,0 (IC95%: 35,3 a 60,8)
	Placebo: 11 (12,9)
	Proporção de pacientes com redução de escore: n (%)
	Grupo 1: 32 (38,1)
EASI-90 ^c	- Diferença da porcentagem vs placebo: 29,9 (IC95%: 17,9 a 41,8)
	Grupo 2: 34 (41,5)
	- Diferença da porcentagem vs placebo: 33,2 (IC95%: 21,1 a 45,4)
	Placebo: 7 (8,2)
Mudança no EASI	Proporção de pacientes com redução de escore: n (%)
	Grupo 1: 16 (19,0)
	- Diferença da porcentagem vs placebo: 16,7 (IC95%: 7,7 a 25,7)
	Grupo 2: 19 (23,2)
	- Diferença da porcentagem vs placebo: 20,8 (IC95%: 11,1 a 30,5)
	Placebo: 2 (2,4)
	Redução percentual do baseline até a semana 16 - Média de mínimos quadrados: % (EP)
	Grupo 1: -64,8 (4,5)
	- Diferença vs placebo: -41,2 (IC95%: -54,4 a -28,0)
	Grupo 2: -65,9 (4,0)
	- Diferença vs placebo: -42,3 (IC95%: -55,6 a -29,0)
	Placebo: -23,6 (5,5)

Notas: **Grupo 1:** dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas; **Grupo 2:** dupilumabe 200 mg ou 300 mg a cada 2 semanas; EASI: Eczema Area and Severity Index; EP: erro padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%

^a Proporção de pacientes que alcançaram 50% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-50)

^b Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)

^c Proporção de pacientes que alcançaram 90% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-90)

- Upadacitinibe versus placebo:

○ **Guttman, 2021 (MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2) (64)**

Nesses estudos, foram incluídos pacientes adultos e adolescentes. Foram randomizados 75 adolescentes (13,5% do total de 557 participantes) no grupo upadacitinibe 15 mg, 77 adolescentes (13,6 % do total de 567 participantes) no grupo upadacitinibe 30 mg e 76 adolescentes (13,6% do total de 559 participantes) no grupo do placebo. Os resultados abaixo foram relatados especificamente para a população de adolescentes, os quais foram publicados por Thyssen e colaboradores (2022) (72). Os resultados do uso de upadacitinibe em adolescentes tratados até 16 semanas demonstraram melhora estatisticamente significativas nos sinais clínicos em relação ao placebo. A proporção de pacientes que apresentaram melhor pontuação nas escalas EASI-75 e EASI-90 foi maior em pacientes tratados com upadacitinibe 30 mg/dia comparado ao uso de upadacitinibe 15 mg/dia (**Tabela 6**). Ressalta-se que, para adolescentes, apenas a dose de 15 mg do upadacitinibe está aprovada em bula da Anvisa (73).

Tabela 6 Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI dos ensaios clínicos randomizados MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2 em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI ^c	
Desfecho avaliado	Resultados integrados (MEASURE UP 1 MEASURE UP 2)
EASI-75 ^a	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%)
	Grupo 1: 52/75 (69,3)
	- Diferença da porcentagem vs placebo: 58,3 (IC95%: 45,8 a 70,7)
	Grupo 2: 61/77 (79,3)
EASI-90 ^b	- Diferença da porcentagem vs placebo: 68,3 (IC95%: 56,9 a 79,7)
	Placebo: 8/76 (11,0)
	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%)
	Grupo 1: 33/75 (44,0)
EASI-90 ^b	- Diferença da porcentagem vs placebo: 42,5 (IC95%: 31,0 a 54,0)
	Grupo 2: 54/77 (69,9)
	- Diferença da porcentagem vs placebo: 68,4 (IC95%: 57,9 a 78,8)
	Placebo: 1/76 (1,4)

Notas: **Grupo 1:** upadacitinibe 15 mg/dia; **Grupo 2:** upadacitinibe 30 mg/dia; EASI: Eczema Area and Severity Index; EP: erro padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%

^a Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)

^b Proporção de pacientes que alcançaram 90% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-90)

^c Consulta dos resultados publicados no <https://classic.clinicaltrials.gov/>. Acesso: 16/02/2024

○ **Reich, 2021 (NCT03568318 - AD UP) (65)**

Nesse estudo, foram incluídos pacientes adultos e adolescentes. Foram randomizados 39 adolescentes (13,0% do total de 330 participantes) no grupo upadacitinibe 15 mg, 37 adolescentes (12,5 % do total de 297 participantes) no grupo upadacitinibe 30 mg e 40

adolescentes (13,2% do total de 304 participantes) no grupo do placebo. Os resultados abaixo foram relatados especificamente para a população de adolescentes, os quais foram publicados por Thyssen e colaboradores (2022) (72). O uso de upadacitinibe em adolescentes tratados até 16 semanas demonstrou melhoras estatisticamente significativas nos sinais clínicos comparado ao placebo (**Tabela 7**).

Tabela 7 Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado AD UP em adolescentes tratados com upadacitinibe em 16 semanas

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI	
Desfecho avaliado	Resultados
EASI-75 ^a	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%)
	Grupo 1: 22/39 (56,4)
	- Diferença da porcentagem vs placebo: 26,2 (5,7 a 46,8)
	Grupo 2: 28/37 (75,7) - Diferença da porcentagem vs placebo: 45,4 (26,7 a 64,1)
EASI-90 ^b	Placebo: 12/40 (30,0)
	Proporção de pacientes com redução de escore: n (%)
	Grupo 1: 16/39 (41,0) - Diferença da porcentagem vs placebo: 23, 5 (4,1a 42,9)
	Grupo 2: 26/37 (70,3)
	- Diferença da porcentagem vs placebo: 52,6 934,5 a 70,70
	Placebo: 7/40 (17,5)

Notas: **Grupo 1:** upadacitinibe 15 mg/dia + CT; **Grupo 2:** upadacitinibe 30 mg/dia + CT; CT: corticosteroide tópico; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; NR: não relatado; IC95%: intervalo de confiança de 95%
^a Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)
^b Proporção de pacientes que alcançaram 90% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-90)

Foi realizada uma meta-análise considerando os resultados para EASI-75 na população de adolescentes dos três estudos que envolveram a utilização do upadacitinibe 15 mg (dose aprovada na Anvisa para essa população), totalizando 114 pacientes randomizados para a intervenção e 116 para o placebo. (**Figura 6**). Na análise pelo modelo de efeitos aleatórios, existe evidência de que o upadacitinibe 15 mg, em média, é mais eficaz que o placebo, com diferença entre os riscos (DR) de atingir o EASI-75 de 0,44 (IC95% 0,12 a 0,75). Foi encontrada evidência de heterogeneidade estatística. Por haver apenas dois ECRs, com parte da população randomizada sendo de adolescentes, não foi possível avaliar os motivos dessa heterogeneidade.

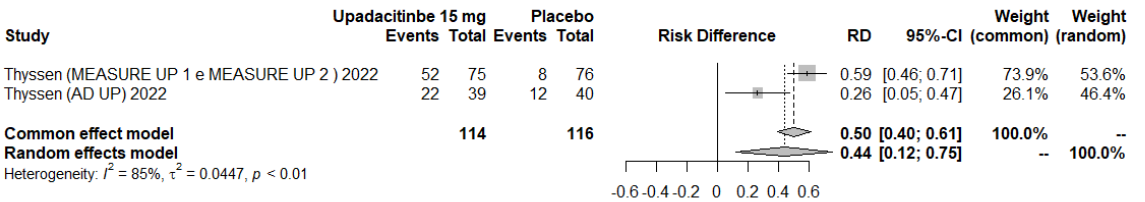


Figura 6 Forest *plot* da diferença do risco dos pacientes apresentarem EASI-75 (75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite) – Upadacitinibe 15 mg versus placebo

Fonte: Elaboração própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – Unifesp Diadema (NUD)

6.4.1.3 Crianças

Para avaliação em crianças com dermatite atópica moderada a grave, foram apresentados os resultados de eficácia nos sinais clínicos referentes ao dupilumabe em comparação com placebo, baseados nos estudos publicados por Paller (2020) (67), que avaliou crianças entre 6 e 11 anos de idade, e Paller (2022) (68), que avaliou crianças entre 6 meses e menos de 6 anos.

- Dupilumabe versus placebo:

○ Paller, 2020 (NCT03345914 - LIBERTY AD PEDS) (67)

Os resultados demonstram que os grupos que fizeram o uso do dupilumabe (dupilumabe 100 ou 200 mg + CT a cada 2 semanas; Grupo 2: dupilumabe 300 + CT a cada 4 semanas) apresentaram maior proporção de atingir o EASI-50, EASI-75 e EASI-90 em comparação ao placebo em 16 semanas de tratamento (**Tabela 8**).

Tabela 8 Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Paller, 2020 em crianças de 6 a 11 anos tratadas com dupilumabe em até 16 semanas

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI	
Desfecho avaliado	Resultados
EASI-50 ^a	Proporção de pacientes com redução de escore: n (%)
	Grupo 1: 101/122 (82,8) [p<0.0001]
	- Diferença da porcentagem vs placebo: 39,70% (IC95% 28,68% a 50,72%)
	Grupo 2: 111/122 (97,0) [p<0.0001]
EASI-75 ^b	- Diferença da porcentagem vs placebo: 47,89% (IC95% 37,77% a 58,01%)
	Placebo: 53/123 (43,1)
	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%)
	Grupo 1: 82/122 (67,2) [p<0.0001]
EASI-75 ^b	- Diferença da porcentagem vs placebo: 40,38% (IC95% 28,95% a 51,82%)
	Grupo 2: 85/122 (69,7) [p<0.0001]
	- Diferença da porcentagem vs placebo: 42,84% (IC95% 31,54% a 54,15%)
	Placebo: 33/123 (26,8)

EASI-90^c	Proporção de pacientes com redução de escore: n (%)
	Grupo 1: 37/122 (30,3) [p<0.0001]
	- Diferença da porcentagem vs placebo: 23,01% (IC 95% 13,65% a 32,38%)
	Grupo 2: 51/122 (41,8) [p<0.0001]
Mudança no EASI	- Diferença da porcentagem vs placebo: 34,49% (IC95% 24,60% a 44,37%)
	Placebo: 9/123 (7,3)
	Mudança percentual no EASI - Média de mínimos quadrados: % (EP)
	Grupo 1: -78,4 (2,4) [p<0.0001]
	Grupo 2: -82,1 (2,4) [p<0.0001]
	Placebo: -48,6 (2,5)

Notas: Grupo 1: dupilumabe 100 ou 200 mg + CT a cada 2 semanas; Grupo 2: dupilumabe 300 + CT a cada 4 semanas; CT: corticosteroide tópico; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; EP: erro padrão

^a Proporção de pacientes que alcançaram 50% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-50)

^b Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)

^c Proporção de pacientes que alcançaram 90% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-90)

○ Paller, 2022 (LIBERTY AD PRESCHOOL) (68)

Durante 16 semanas de tratamento, a proporção de pacientes que atingiram EASI-50, EASI-75 e EASI-90 foi maior no grupo de crianças que receberam dupilumabe em relação ao placebo. A mudança percentual em relação à linha de base da escala EASI foi substancialmente maior para os pacientes que receberam dupilumabe em relação ao placebo (**Tabela 9**).

Tabela 9 Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Paller, 2022 em crianças 6 meses a menos de 6 anos tratadas com dupilumabe em até 16 semanas

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI	
Desfecho avaliado	Resultados
EASI-50^a	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%)
	Dupilumabe + CT: 57/83 (69)
	Placebo + CT: 16/79 (20)
EASI-75^b	- Diferença vs placebo: 48,42% (IC95%: 35,08% a 61,77%)
	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%)
	Dupilumabe + CT: 44/83 (53)
EASI-90^c	Placebo + CT: 8/79 (11)
	- Diferença vs placebo: 42,89% (IC95%: 30,25% a 55,52%)
	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%)
Mudança no EASI	Dupilumabe + CT: 21/83 (25%)
	Placebo + CT: 2/79 (3%)
	- Diferença vs placebo: 22,77% (IC95%: 12,80% a 32,74%)
Mudança no EASI	Média de mínimos quadrados: % (EP)
	Dupilumabe + CT: -70,0 (4,9)
	Placebo + CT: -19,6 (5,1)
	- Diferença vs placebo: -50,4 (IC95%: -62,4 a -38,4) [p<0.0001]

Notas: Dupilumabe a cada 2 semanas - (200 mg para peso corporal basal ≥ 5 kg a <15 kg ou 300 mg para peso corporal basal ≥ 15 kg a <30 kg); EASI: *Eczema Area and Severity Index*; CT: corticosteroide tópico; EP: erro padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%

^a Proporção de pacientes que alcançaram 50% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-50)

^b Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)

^c Proporção de pacientes que alcançaram 90% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-90)

6.4.2 Avaliação do desfecho de eficácia – Prurido na dermatite atópica

6.4.2.2 Adolescentes

- Abrocitinibe versus placebo

○ Eichenfield, 2021 (NCT03796676 - JADE TEEN) (37)

Durante 12 semanas de tratamento, a proporção de pacientes com melhora do prurido maior ou igual a 4 pontos, avaliado pela escala PP-NRS, foi superior nos grupos que receberam o abrocitinibe em relação ao placebo; com resultados estatisticamente significativos (**Tabela 10**).

Tabela 10 Resultados de eficácia nos sinais de prurido avaliados pela escala PP-NRS do ensaio clínico randomizado Eichenfield, 2021 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas

Prurido avaliado pela escala PP-NRS	
Desfechos avaliados	Resultados
Proporção de pacientes com melhora ≥ 4 pontos (redução) desde o início até a semana 12 na PP-NRS: n/N (%)	Grupo 1: 40/76 (52,6)
	- Diferença vs placebo: 22,8 (IC95%: 8,0 a 37,7)
	Grupo 2: 41/74 (55,4)
Mudança na WP-NRS (%): média de mínimos quadrados	- Diferença vs placebo: 25,6 (IC95%: 10,6 a 40,6) [p<0,0001]
	Placebo: 25/84 (29,8)
	Grupo 1: -3,7 (IC95%: -4,2 a -3,2)
	- Diferença vs placebo: -1,1 (IC95%: -1,8 a -0,4)
	Grupo 2: -3,9 (IC95%: -4,4 a -3,4)
	- Diferença vs placebo: -1,3 (IC95%: -2,0 a -0,6)
	Placebo: -2,7 (IC95%: -3,2 a -2,2)

Notas: **Grupo 1:** abrocitinibe 100 mg/dia; **Grupo 2:** abrocitinibe 200 mg/dia; PP-NRS: *Peak Pruritus Numerical Rating Score*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

- Dupilumabe versus placebo:

○ Simpson, 2020 (NCT03054428) (63)

A proporção de pacientes adolescentes com melhora do prurido maior ou igual a 3 ou 4 pontos na escala PP-NRS até 16 semanas de tratamento foi superior nos grupos que utilizaram

dupilumabe em comparação ao placebo, com diferenças estatisticamente significativas. A média de mínimos quadrados da alteração na média semanal do pico diário de prurido, avaliada pela escala PP-NRS, demonstrou uma redução de prurido similar entre os dois grupos de dupilumabe (**Tabela 11**).

Tabela 11 Resultados de eficácia nos sinais de prurido avaliados pela escala PP-NRS do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes tratados com dupilumabe em até 16 semanas

Prurido avaliado pela escala PP-NRS	
Desfechos avaliados	Resultados
Proporção de pacientes com melhora \geq a 3 pontos (redução) desde o início até a semana 16 na média semanal do pico diário da PP-NRS: n/N (%)	<p>Grupo 1: 32/83 (38,6)</p> <p>- Diferença vs placebo: 29,1 (IC95%:17,0 a 41,3)</p> <p>Grupo 2: 40/82 (48,8)</p> <p>- Diferença vs placebo: 39,4 (IC95%: 26,9 a 51,8)</p> <p>Placebo: 8/85 (9,4)</p>
Proporção de pacientes com melhora \geq a 4 pontos (redução) desde o início até a semana 16 na média semanal do pico diário da PP-NRS: n/N (%)	<p>Grupo 1: 22/83 (26,5)</p> <p>- Diferença vs placebo: 21,7 (IC95%:11,2 a 32,3)</p> <p>Grupo 2: 30/82 (36,6)</p> <p>- Diferença vs placebo: 31,8 (IC95%: 20,5 a 43,2)</p> <p>Placebo: 4/84 (4,8)</p>
Alteração na média semanal do pico diário da PP-NRS (%): média de mínimos quadrados (EP)	<p>Grupo 1: -45,5 (3,5)</p> <p>- Diferença vs placebo: -26,5 (IC95%: -37,5 a -15,6)</p> <p>Grupo 2: -47,9 (3,4)</p> <p>- Diferença vs placebo: -42,3 (IC95%: -39,5 a -18,4)</p> <p>Placebo: -19,0 (4,1)</p>

Notas: **Grupo 1:** dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas; **Grupo 2:** dupilumabe 200 mg ou 300 mg a cada 2 semanas; PP-NRS: Peak Pruritus Numerical Rating Score; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

- Upadacitinibe versus placebo:

Os resultados das avaliações em até 16 semanas de tratamento demonstraram que a proporção de pacientes adolescentes com melhora do prurido maior ou igual a 4 pontos, avaliada pela escala WP-NRS, foi superior nos grupos que utilizaram upadacitinibe em comparação ao placebo, com diferenças estatisticamente significativas. Os resultados separados por faixas etárias dos participantes estão descritos na publicação de Thyssen (2022) (72). Foi feita a meta-análise dos três estudos que avaliaram o upadacitinibe 15mg na melhora redução de \geq a 4 pontos na escala WP-NRS na semana 16 na população de adolescentes, randomizando um total de 114 pacientes para a intervenção e 116 para o placebo (**Figura 7**). Na análise pelo modelo de

efeitos aleatórios, existe evidência de que o upadacitinibe 15mg/dia, em média, apresentou maior proporção de pacientes com redução do prurido que o placebo, com DR de 0,27 (IC95% 0,11 a 0,38). Não foram encontradas evidências de heterogeneidade estatística.

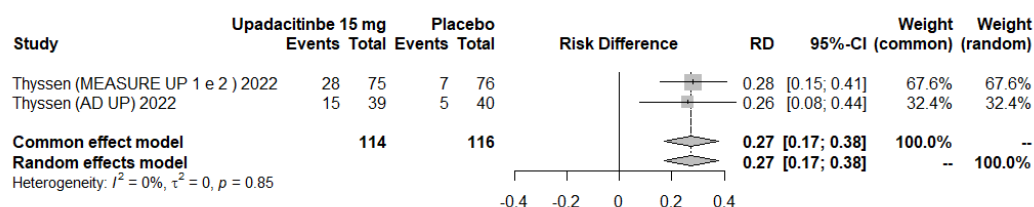


Figura 7 Forest plot da Meta-análise dos estudos que avaliaram a proporção de pacientes adultos e adolescentes com redução de pelo menos 4 pontos na escala WP-NRS – Upadacitinibe 15 mg vs placebo (16 semanas)

Fonte: elaboração própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

6.4.2.3 Crianças

Para avaliação em crianças com dermatite atópica moderada a grave, foram apresentados os resultados de eficácia nos sinais de prurido referentes ao dupilumabe em comparação com placebo, baseados nos estudos publicados por Paller (2020) (67), que avaliou crianças entre 6 e 11 anos de idade, e Paller (2022) (68), que avaliou crianças entre 6 meses e menos de 6 anos.

- Dupilumabe versus placebo

○ Paller, 2020 (LIBERTY AD PEDS) (67)

Os resultados da média de mínimos quadrados da alteração na média semanal do pico diário de prurido, avaliada pela escala PP-NRS, foram estatisticamente significativos e demonstraram uma redução de prurido similar entre os dois grupos de crianças que receberam dupilumabe, mas consideravelmente maiores em relação ao grupo placebo durante 16 semanas de tratamento (**Tabela 12**).

Tabela 12 Resultados de eficácia nos sinais de prurido avaliados pela escala PP-NRS do ensaio clínico randomizado Paller, 2020 em crianças entre 6 e 11 anos tratadas com dupilumabe - 16 semanas

Prurido avaliado pela escala PP-NRS	
Desfechos avaliados	Resultados
Mudança na PP-NRS (%): média de mínimos quadrados (EP)	<p>Grupo 1: -4,5 (0,2) [p<0.0001]</p> <p>Grupo 2: -4,2 (0,2) [p<0.0001]</p> <p>Placebo: -2,1 (0,2)</p>

Proporção de pacientes com melhora \geq a 4 pontos (redução) desde o início até a semana 16 na PP-NRS: n/N (%)	Grupo 1: 61 (50%)
	Diferença vs placebo: 38% (IC95% 27% a 48%)
	Grupo 2: 70 ()
	Diferença vs placebo: 46% (IC95% 36% a 57%)
	Placebo: 15 (12,2%)

Notas: Grupo 1: dupilumabe 100/200 mg + CT a cada 2 semanas; Grupo 2: dupilumabe 300 + CT a cada 4 semanas; CT: corticosteroide tópico; PP-NRS: *Peak Pruritus Numerical Rating Score*; EP: erro padrão.

○ Paller, 2022 (LIBERTY AD PRESCHOOL) (68)

Durante 16 semanas de tratamento, a proporção de pacientes com melhora do prurido maior ou igual a 4 pontos, avaliado pela escala WSI-NRS, foi maior no grupo que recebeu dupilumabe. Os resultados da média de mínimos quadrados da alteração na média semanal do pico diário de prurido, demonstraram uma eficácia na redução do prurido substancialmente maior no grupo que utilizou dupilumabe, com uma diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo (**Tabela 13**).

Tabela 13 Resultados de eficácia nos sinais de prurido avaliados pela escala WSI-NRS do ensaio clínico randomizado Paller, 2022 em crianças entre 6 meses e menos de 6 anos tratadas com dupilumabe em até 16 semanas

Prurido avaliado pela escala WSI-NRS	
Desfechos avaliados	Resultados
Proporção de pacientes com melhora \geq a 4 pontos (redução) desde o início até a semana 16 na WSI-NRS: n/N (%)	Dupilumabe + CT: 40/83 (48)
	Placebo: 7/78 (9)
	- Diferença vs placebo: 39 (IC95%: 26 a 52) [p<0,0001]
Mudança na WP-NRS (%): média de mínimos quadrados (EP)	Dupilumabe + CT: -49,4 (5,0)
	Placebo: -2,2 (5,2)
	- Diferença vs placebo: -47,1 (IC95%: -59,5 a -34,8) [p<0,0001]

Notas: WSI-NRS - *Worst Scratch and Itch Numerical Rating Scale*; EP: erro padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

6.4.3 Avaliação da qualidade de vida

6.4.3.2 Adolescentes

- Abrocitinibe versus placebo:

Nos estudos publicados por Simpson, 2020 (NCT03349060) (38) e por Silverberg, 2020 (NCT03575871 - JADE MONO-2) (39), o tratamento com abrocitinibe em até 12 semanas de acompanhamento, demonstrou que a mudança nos escores de qualidade de vida, avaliada pela escala CDQLI, foi melhor nos dois grupos que utilizaram abrocitinibe, porém, apenas o grupo que

utilizou abrocitinibe 200 mg/dia apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo. No estudo publicado por Eichenfield, 2021 (NCT03796676 - JADE TEEN) (37), a mudança nos escores de qualidade de vida, avaliada pela escala CDQLI, foi semelhante nos dois grupos que utilizaram abrocitinibe e superior em relação ao placebo, com resultados estatisticamente significativos durante 12 semanas de tratamento.

Foi realizada uma meta-análise considerando os resultados de CDQLI na população de adolescentes dos três estudos que envolveram a utilização do abrocitinibe 100 e 200mg (**Figuras 8 e 9**). Para as duas dosagens, os grupos que receberam o abrocitinibe apresentaram, em média maior redução na escala CDQLI quando comparados ao placebo, com diferença média de -2,33 (IC95% -3,56 a -1,09) na comparação do abrocitinibe 100 mg/dia com o placebo e de -3,67 (IC95% -5,86 a -1,47) na comparação do abrocitinibe 200 mg/dia com o placebo. Lembrando que, pela escala CDQLI, quanto maior o valor, melhor a qualidade de vida.

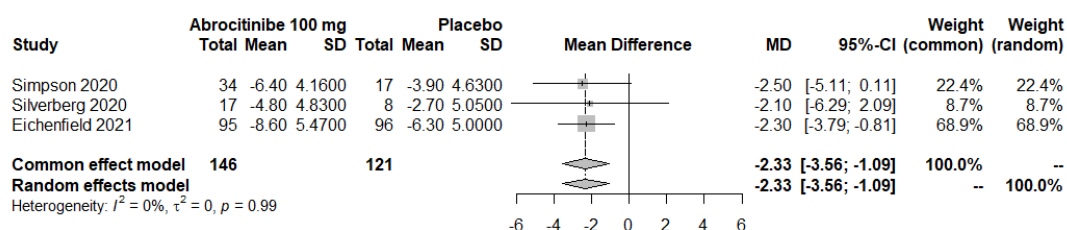


Figura 8 Forest plot da Meta-análise da média da diferença do CDQLI em relação ao baseline em adolescentes – Abrocitinibe 100mg versus placebo (12 semanas)

Fonte: Autoria própria – Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde da Unifesp Diadema (NUD)

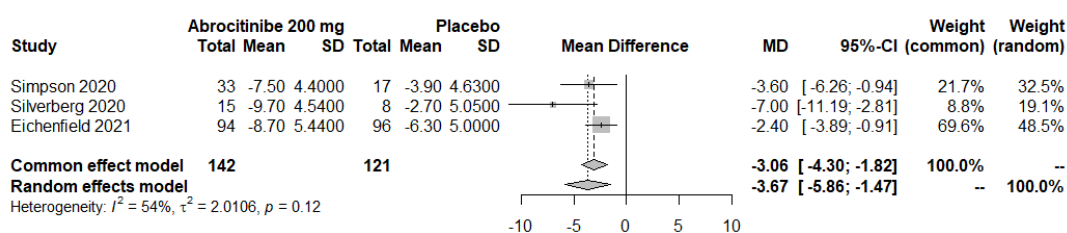


Figura 9 Forest plot da Meta-análise da média da diferença do CDQLI em relação ao baseline em adolescentes – Abrocitinibe 200mg versus placebo (12 semanas)

Fonte: Autoria própria – Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde da Unifesp Diadema (NUD)

- Dupilumabe versus placebo:

○ Simpson, 2020 (NCT03054428) (63)

O uso de dupilumabe na população adolescente em até 16 semanas de tratamento demonstrou melhorias estatisticamente significativas na qualidade de vida em relação ao

placebo. A média de mínimos quadrados da alteração dos escores de qualidade de vida, avaliada pela escala CDLQI, demonstrou uma melhora na qualidade de vida similar entre os dois grupos de dupilumabe (**Tabela 14**).

Tabela 14 Resultados de eficácia na qualidade de vida avaliada pela escala CDLQI do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes tratados com dupilumabe em até 16 semanas

Qualidade de vida avaliada pela escala CDLQI	
Desfecho avaliado	Resultados
Mudança na CDLQI (%): média de mínimos quadrados (EP)	Grupo 1: -8,8 (0,5)
	- Diferença vs placebo: -3,7 (IC95%: -5,2 a -2,2)
	Grupo 2: -8,5 (0,5)
	- Diferença vs placebo: -3,4 (IC95%: -5,0 a -1,8)
	Placebo: -5,1 (0,6)

Notas: **Grupo 1:** dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas; **Grupo 2:** dupilumabe 200 mg ou 300 mg a cada 2 semanas; CDLQI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; EP: erro padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%

- Upadacitinibe versus placebo:

○ Guttman, 2021 (MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2) (64)

Os resultados das avaliações em até 16 semanas de tratamento demonstraram que a proporção de pacientes com melhora na qualidade de vida maior ou igual a 4 pontos, avaliada pela escala DLQI, foi superior nos grupos que utilizaram upadacitinibe em comparação ao placebo. Os resultados, no entanto, são relatados de forma conjunta para a população de adultos e adolescentes. Como uma menor proporção de adolescentes foram incluídas nos ensaios MEASURE UP 1 e 2 (em torno de 13%), considerou-se não haver dados suficientes para a avaliação da qualidade de vida para essa população.

6.4.3.3 Crianças

Para avaliação em crianças com dermatite atópica moderada a grave, foram apresentados os resultados de eficácia na qualidade de vida referentes ao dupilumabe em comparação com placebo, baseados nos estudos publicados por Paller (2020) (67), que avaliou crianças entre 6 e 11 anos de idade, e Paller (2022) (68), que avaliou crianças entre 6 meses e menos de 6 anos.

○ Paller, 2020 (LIBERTY AD PEDS) (67)

Os resultados das avaliações em até 16 semanas de tratamento demonstraram uma eficácia na melhora da qualidade de vida, avaliada pela escala CDLQI, semelhante entre os grupos que receberam dupilumabe e maior em relação ao grupo placebo, com resultados estatisticamente significativos (**Tabela 15**).

Tabela 15 Resultados de eficácia na qualidade de vida pela escala CDLQI do ensaio clínico randomizado Paller, 2020 em crianças tratadas com dupilumabe em até 16 semanas

Qualidade de vida avaliada pela escala CDLQI	
Desfecho avaliado	Resultados
Mudança na CDLQI (%): média de mínimos quadrados (EP)	Grupo 1: -10,7 (0,5) [p<0,0001]
	Diferença média vs placebo: -4,3 (IC95% - 5,6859; -2,9141) ^a
	Grupo 2: -10,6 (0,5) [p<0,0001]
	Placebo: -6,4 (0,5) Diferença média vs placebo: -4,2 (IC95% - 5,5859; -2,8141) ^a

Notas: Grupo 1: dupilumabe 100/200 mg + CT a cada 2 semanas; Grupo 2: dupilumabe 300 + CT a cada 4 semanas; CT: corticosteroide tópico; CDLQI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; EP: erro padrão

^a Calculado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

○ Paller, 2022 (LIBERTY AD PRESCHOOL) (68)

Os resultados da média de mínimos quadrados da alteração nos escores de qualidade de vida, avaliada pela escala CDLQI, demonstraram uma melhora substancialmente maior no grupo que utilizou dupilumabe, com uma diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo (**Tabela 16**).

Tabela 16 Resultados de eficácia na qualidade de vida pela escala CDLQI do ensaio clínico randomizado Paller, 2022 em crianças tratadas com dupilumabe em até 16 semanas

Qualidade de vida avaliada pela escala CDLQI	
Desfecho avaliado	Resultados
Mudança na CDLQI (%): média de mínimos quadrados (EP)	Dupilumabe: -10,0 (1,6) Placebo: -2,5 (1,7) -Diferença vs placebo: -7,5 (IC95%: -10,3 a -4,8) [p<0,0001]

Notas: CDLQI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; EP: erro padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%

6.5 Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.5.1 Adolescentes

- Abrocitinibe versus placebo:

○ Simpson, 2020 (NCT03349060) (38)

Nesse estudo, os resultados apresentados para os desfechos de segurança envolvem pacientes adultos e adolescentes. Não foram encontrados os resultados relatados por faixa etária. É importante lembrar que a minoria dos pacientes randomizados eram adolescentes.

Os resultados de segurança apresentados em até 12 semanas de tratamento, demonstraram que o número total de EA foi similar em ambos os grupos que utilizaram abrocitinibe e superior em comparação ao placebo. O número de EA graves foi semelhante e baixo em todos os grupos avaliados. Destes, apenas um caso de pancreatite aguda, no grupo que utilizou abrocitinibe 100 mg/dia, foi associado ao tratamento. Não foi relatado nenhum óbito em qualquer um dos braços avaliados (**Tabela 17**).

Tabela 17 Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes e adultos tratados com abrocitinibe em até 12 semanas

Desfecho avaliado	Eventos adversos		
	Proporção de pacientes com eventos adversos: n (%)		
	Placebo (n=77)	Abrocitinibe 100 mg (n=156)	Abrocitinibe 200 mg (n=154)
Óbitos	0	0	0
	4 (5)	5 (3)	5 (3)
EA graves	Apendicite: 1 (1) Degeneração meniscal: 1 (1) Dermatite atópica: 1 (1) Distúrbios gerais: 1 (1)	Apendicite: 1 (1) Tontura: 1 (1) Epilepsia: 1 (1) Descolamento de retina: 1 (1) *Pancreatite aguda: 1 (1)	Doença inflamatória intestinal: 1 (1) Periamigdalite: 1 (1) Desidratação: 1 (1) Asma: 2 (1)
EAET ≥ 5% dos pacientes	30 (39) Náusea: 2 (3) Nasofaringite: 8 (10) Enxaqueca: 2 (3) Infecção no trato respiratório superior: 5 (7) Dermatite atópica: 13 (17)	82 (52) Náusea: 14 (9) Nasofaringite: 23 (15) Enxaqueca: 12 (8) Infecção no trato respiratório superior: 11 (7) Dermatite atópica: 22 (14)	83 (53) Náusea: 31 (20) Nasofaringite: 18 (12) Enxaqueca: 15 (10) Infecção no trato respiratório superior: 11 (7) Dermatite atópica: 8 (5)
Infecção viral por herpes emergente	1 (1)	12 (8)	10 (6)

durante o tratamento

Notas: EAET: eventos adversos emergentes de tratamento; EA: eventos adversos

*Evento adverso sério relacionado ao tratamento

○ **Silverberg, 2020 (NCT03575871 - JADE MONO-2) (39)**

Nesse estudo, os resultados apresentados para os desfechos de segurança envolvem pacientes adultos e adolescentes. Não foram encontrados os resultados relatados por faixa etária. É importante lembrar que a minoria dos pacientes randomizados eram adolescentes.

O número de EAET em pelo menos 3% dos pacientes foi semelhante nos grupos que utilizaram abrocitinibe, mas foram maiores em relação ao placebo. Foram relatados EA graves em todos os grupos avaliados, mas apenas dois pacientes do grupo que utilizou abrocitinibe 100 mg apresentaram EA graves relacionados ao tratamento como herpangina, pneumonia, infecção estafilocócica e eczema herpético, que ocorreu em ambos os pacientes. No geral, 5 pacientes no grupo de 200 mg (3,2%), 6 no grupo de 100 mg (3,8%) e 10 no grupo placebo (12,8%) interromperam o tratamento devido a EA. Os EA mais frequentemente relatados que levaram à interrupção do tratamento foram dor de cabeça (n=2; 1,3%) no grupo de 200 mg, dermatite atópica (n=2; 1,3%) no grupo de 100 mg e dermatite atópica (n=6; 7,7%) no grupo placebo. Foi relatado 1 caso de óbito no grupo que utilizou abrocitinibe 100 mg/dia (**Tabela 18**).

Tabela 18 Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Silverberg, 2020 em adolescentes e adultos tratados com abrocitinibe em até 12 semanas

Desfecho avaliado	Eventos adversos		
	Proporção de pacientes com eventos adversos: n (%)		
	Placebo (n=78)	Abrocitinibe 100 mg (n=158)	Abrocitinibe 200 mg (n=155)
Óbitos	0	1 (0,6)	0
EA graves por qualquer causa	1 (1,3) Apendicite: 1 (1) Degeneração meniscal: 1 (1) Dermatite atópica: 1 (1) Distúrbios gerais: 1 (1)	5 (3,2) Apendicite: 1 (1) Tontura: 1 (1) Epilepsia: 1 (1) Descolamento de retina: 1 (1) *Pancreatite aguda: 1 (1)	2 (1,3) Doença inflamatória intestinal: 1 (1) Periamigdalite: 1 (1) Desidratação: 1 (1) Asma: 2 (1)
EAET ≥ 3% dos pacientes por qualquer causa	30 (39) Náusea: 2 (2,6) Nasofaringite: 5 (6,4) Enxaqueca: 2 (2,6) Infecção no trato respiratório superior: 3 (3,8)	82 (52) Náusea: 12 (7,6) Nasofaringite: 20 (12,7) Enxaqueca: 9 (5,7) Infecção no trato respiratório superior: 14 (8,9) Dermatite	83 (53) Náusea: 22 (14,2) Nasofaringite: 12 (7,7) Enxaqueca: 12 (7,7) Infecção no trato respiratório superior: 5 (3,2) Dermatite

	Dermatite atópica: 12 (15,4) Vômito: 1 (1,3) Aumento de CPK: 2 (2,6) Foliculite: 2 (2,6)	atópica: 9 (5,7) Acne: 2 (1,3) Vômito: 2 (1,3) Dor no abdômen superior: 2 (1,3) Aumento de CPK: 3 (1,9)	atópica: 6 (3,9) Acne: 9 (5,8) Vômito: 8 (5,2) Dor no abdômen superior: 5 (3,2) Foliculite: 5 (3,2) Trombocitopenia: 5 (3,2)
--	---	---	---

Notas: EAET: eventos adversos emergentes de tratamento; EA: eventos adversos; CPK: creatinofosfoquinase

○ **Eichenfield, 2021 (NCT03796676 - JADE TEEN) (37)**

Esse foi o único estudo do abrocitinibe que foi possível avaliar a segurança especificamente na população de adolescentes. O número de EAET foi semelhante em todos os grupos avaliados. Foram relatados EA graves no grupo que utilizou abrocitinibe de 200 mg e no grupo placebo, mas nenhum deles foi relacionado ao tratamento. No total, cinco pacientes descontinuaram o tratamento devido a EA. Dois pacientes no grupo abrocitinibe 200 mg apresentaram EA relacionados ao tratamento, como dor de cabeça, refluxo gastroesofágico, náuseas e vômitos. Não foram relatados casos de óbitos em nenhum dos braços do estudo (**Tabela 19**).

Tabela 19 Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Eichenfield, 2021 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas

Desfecho avaliado	Eventos adversos		
	Proporção de pacientes com eventos adversos: n (%)		
	Placebo (n=96)	Abrocitinibe 100 mg (n=95)	Abrocitinibe 200 mg (n=94)
EAET por qualquer causa	50 (52,1)	54 (56,8)	59 (62,8)
EA graves por qualquer causa	2 (2,1)	0	1 (1,1)
EA severos por qualquer causa	2 (2,1)	0	2 (2,1)
EAET por qualquer causa com descontinuação	2 (2,1)	1 (1,1)	2 (2,1)
Óbitos	0	0	0
EAET ≥ 3% dos pacientes por qualquer causa	Náusea: 1 (1,0) Infecção no trato respiratório superior: 10 (10,4) Enxaqueca: 7 (7,3) Nasofaringite: 9 (9,4)	Náusea: 7 (7,4) Infecção no trato respiratório superior: 9 (9,5) Enxaqueca: 5 (5,3) Nasofaringite: 8 (8,4) Acne: 3 (3,2) Vômito: 4 (4,2)	Náusea: 17 (18,1) Infecção no trato respiratório superior: 10 (10,6) Enxaqueca: 8 (8,5) Nasofaringite: 8 (8,5) Tontura: 6 (6,4)

	Tontura: 1 (1,0) Acne: 1 (1,0) Dor abdominal: 1 (1,0) Faringite: 3 (3,1) Foliculite: 1 (1,0) Influenza: 1 (1,0) Dermatite atópica: 3 (3,1) Tosse: 2 (2,1) Pirexia: 4 (4,2) Rinorreia: : 3 (3,1)	Aumento de CPK: 4 (4,2) Dor abdominal: 1 (1,1) Faringite: 5 (5,3) Foliculite: 7 (7,4) Influenza: 4 (4,2) Dermatite atópica: 2 (2,1) Tosse: 4 (4,2) Pirexia: 3 (3,2)	Acne: 5 (5,3) Vômito: 5 (5,3) Dor no abdômen superior: 4 (4,3) Aumento de CPK: 4 (4,3) Dor abdominal: 3 (3,2) Faringite: 3 (3,2) Sinusite: 3 (3,2) Foliculite: 2 (2,1) Influenza: 2 (2,1) Dermatite atópica: 1 (1,1) Tosse: 1 (1,1) Pirexia: 1 (1,1)
--	--	--	---

Notas: EAET: eventos adversos emergentes de tratamento; EA: eventos adversos; CPK: creatinofosfoquinase

- Dupilumabe:

○ Simpson, 2020 (NCT03054428) (63)

O estudo demonstrou que a proporção de pacientes adolescentes que apresentou eventos adversos emergentes de tratamento (EAET) foi semelhante entre os três grupos avaliados, mas foi menor no grupo que recebeu dupilumabe a cada 4 semanas. Os grupos que utilizaram dupilumabe não apresentaram qualquer EAET considerado grave. Não foi relatado nenhum óbito em qualquer um dos braços avaliados (**Tabela 20**).

A incidência de infecções foi semelhante entre os grupos de tratamento e as taxas de infecção cutânea não herpética foram numericamente mais baixas nos grupos dupilumabe versus placebo. A incidência de conjuntivite foi maior nos grupos dupilumabe versus placebo (a cada 2 semanas, 8 pacientes [9,8%]; a cada 4 semanas, 9 [10,8%]; placebo, 4 [4,7%]), bem como reações no local da injeção (a cada 2 semanas, 7 pacientes [8,5%]; a cada 4 semanas, 5 [6,0%]; placebo, 3 [3,5%]).

Tabela 20 Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes tratados com dupilumabe em até 16 semanas

Desfecho avaliado	Eventos adversos		
	Proporção de pacientes com eventos adversos: n (%)		
	Placebo (n=85)	Dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas (n=83)	Dupilumabe 200/300 mg a cada 2 semanas (n=82)
EAET ≥1	59 (69,4)	53 (63,9)	59 (72,0)
EAET grave ≥1	1 (1,2)	0	0
≥1 EAET com descontinuação	1(1,2)	0	0

Óbitos	0	0	0
EAET mais comuns	0	0	0
Dermatite atópica	21 (24,7)	15 (18,1)	15 (18,3)
Infecções da pele	17 (20,0)	11 (13,3)	9 (11,0)
Infecções cutâneas, excluindo infecções herpéticas da pele	16 (18,8)	8 (9,6)	8 (9,8)
Infecção do trato respiratório superior	15 (17,6)	6 (7,2)	10 (12,2)
Dor de cabeça	9 (10,6)	4 (4,8)	9 (11,0)
Conjuntivite	4 (4,7)	9 (10,8)	8 (9,8)
Nasofaringite	4 (4,7)	9 (10,8)	3 (3,7)
Infecções e infestações	37 (43,5)	38 (45,8)	34 (41,5)
Reações no local da injeção	3 (3,5)	5 (6,0)	7 (8,5)
Infecções virais por herpes	3 (3,5)	4 (4,8)	1 (1,2)

Notas: EAET: eventos adversos emergentes de tratamento; EA: eventos adversos

- Upadacitinibe:

○ Guttman, 2021 (MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2) (64)

Entre os pacientes adolescentes tratados até 16 semanas em ambos os ECR, o upadacitinibe demonstrou ser bem tolerado, não apresentando aumento nos eventos adversos sérios (EA) em comparação com o placebo. No estudo MEASURE UP 1, foram relatados apenas um EA grave nos grupos placebo e upadacitinibe 15 mg, associados a distúrbios cutâneos e infecções, respectivamente. No estudo MEASURE UP 2 foram relatados 3 (5%) EA graves no grupo placebo, associados a infecções, distúrbios neurológicos e distúrbios cutâneos e 3 (5,17%) no grupo upadacitinibe 15 mg, relacionados a distúrbios psiquiátricos, respiratórios e cutâneos. Os estudos também demonstraram que o número total de EA foi maior nos grupos que receberam uma dosagem mais elevada (**Tabela 21**). Não foi relatado nenhum óbito em qualquer um dos estudos e braços avaliados. Como a publicação de Guttman (2021) não relatou os eventos adversos por faixa etária da população, os dados foram extraídos no clinicaltrials.gov. Os

68

resultados para acne e herpes zoster, eventos adversos mais frequentes observados nos estudos do upadacitinibe, foram extraídos de Thyssen e colaboradores (2022) (72). Na **Tabela 22**, em adolescentes, a incidência de herpes zoster foi maior nos pacientes que receberam upadacitinibe, em especial, aqueles com 30 mg/dia. Não foram relatados eventos graves de herpes zoster. A incidência de acne, também, foi maior nos grupos que receberam o upadacitinibe.

Tabela 21 Resultados de segurança avaliados dos ensaios clínicos randomizados de Guttman, 2021 em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas^a

Eventos adversos				
Proporção de pacientes com eventos adversos: n/N (%)				
ECR	Desfecho avaliado	Placebo	Upadacitinibe 15 mg	Upadacitinibe 30 mg
MEASURE UP 1	EA graves	1/61 (1,64) Distúrbios cutâneos (n=1)	1/64 (1,56) Infecções (n=1)	0/64 (0)
	Outros EA (graves não incluídos)	13 (21,31) Infecções (n=6) Aumento de CPK (n=2) Enxaqueca (n=2) Distúrbios cutâneos (n=3)	27/64 (42,18) Infecções (n=8) Aumento de CPK (n=5) Enxaqueca (n=5) Distúrbios cutâneos (n=9)	33/64 (51,56) Infecções (n=13) Aumento de CPK (n=5) Enxaqueca (n=4) Distúrbios cutâneos (n=11)
	Óbitos	0/61 (0)	0/64(0)	0/64 (0)
MEASURE UP 2	EA graves	3/60 (5) Infecções (n=1) Distúrbios neurológicos (n=1) Distúrbios cutâneos (n=1)	3/58 (5,17) Distúrbios psiquiátricos (n=1) Distúrbios respiratórios (n=1) Distúrbios cutâneos (n=1)	0/62 (0)
	Outros EA (graves não incluídos)	16/60 (26,66) Infecções (n=3) Aumento de CPK (n=1) Enxaqueca (n=2) Distúrbios cutâneos (n=10)	31/58 (24,12) Fadiga (n=3) Infecções (n=8) Aumento de CPK (n=3) Enxaqueca (n=3) Distúrbios respiratórios (n=7) Distúrbios cutâneos (n=7)	28/62 (45,16) Infecções (n=3) Aumento de CPK (n=6) Enxaqueca (n=5) Distúrbios respiratórios (n=4) Distúrbios cutâneos (n=10)
	Óbitos	0/60	0/58	0/62

Notas: ECR: ensaio clínico randomizado; EA: eventos adversos; CPK: creatinofosfoquinase

^a Consulta dos resultados publicados no <https://classic.clinicaltrials.gov/>. Acesso: 16/02/2024

Tabela 22 Resultados de segurança avaliados dos ensaios clínicos randomizados de Thyssen (2022) em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas^a

Eventos adversos	
ECR	Proporção de pacientes com eventos adversos: n/N (%)

	Desfecho avaliado	Placebo	Upadacitinibe 15 mg	Upadacitinibe 30 mg
MEASURE UP 1 e 2	Herpes zoster	0/115	1/114 (0,9)	3/114 (2,6)
MEASURE UP 1 e 2 ^a	Acne	1/115 (0,9)	15/114 (13,2)	17/114 (14,9)

^a Dados extraídos de Thyssen e colaboradores (2022) (72)

○ Reich, 2021 (NCT03568318 - AD UP) (65)

Os resultados de segurança, em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas, demonstraram que o número de EA foi maior nos grupos que utilizaram upadacitinibe em comparação ao placebo; especialmente no grupo com maior dosagem do medicamento. Foi relatado apenas um EA grave referente a injúria de ligamento no grupo upadacitinibe 15 mg + CT e não houve nenhum óbito em qualquer um dos braços avaliados (**Tabela 23**).

Tabela 23 Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Reich, 2021 em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas^a

Desfecho avaliado	Eventos adversos		
	Proporção de pacientes com eventos adversos: n/N (%)		
	Placebo + CT	Upadacitinibe 15 mg + CT	Upadacitinibe 30 mg + CT
EA graves	0/62 (0)	1/60 (1,67) Injúria de ligamento (n=1)	0/60 (0)
Outros EA (graves não incluídos)	21/62 (33,87%) Distúrbios gastrointestinais (n=6) Infecções (n=11) Aumento de CPK (n=1) Enxaqueca (n=5) Distúrbios respiratórios (n=1) Distúrbios cutâneos (n=6)	24/60 (40,00%) Distúrbios gastrointestinais (n=3) Infecções (n=11) Aumento de CPK (n=1) Enxaqueca (n=5) Distúrbios respiratórios (n=5) Distúrbios cutâneos (n=12)	32/60 (53,33%) Distúrbios gastrointestinais (n=10) Pirexia (n=5) Infecções (n=17) Aumento de CPK (n=3) Enxaqueca (n=4) Distúrbios respiratórios (n=4) Distúrbios cutâneos (n=9)
Óbitos	0/62 (0)	0/60 (0)	0/60 (0)

Notas: ECR: ensaio clínico randomizado; EA: eventos adversos; CT: corticosteroide tópico; CPK: creatinofosfoquinase

^a Consulta dos resultados publicados no <https://classic.clinicaltrials.gov/>. Acesso: 23/02/2024

○ Katoh, 2022 (NCT03661138 - RISING UP) (66)

O estudo demonstrou que o upadacitinibe, em combinação com corticosteroides tópicos, possui um perfil de segurança aceitável para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave. O número de EAET foi semelhante nos três grupos avaliados, mas foram maiores nos grupos que fizeram uso de upadacitinibe. Não foram relatados EA graves ou que desencadearam descontinuação de pacientes do seguimento. Na população

adolescente, o número de EAET reportados por pelo menos 5% dos pacientes foi baixo para todos os grupos avaliados, sendo acne e nasofaringe os únicos EA identificados. Não foi relatado nenhum óbito ou EA que desencadearam descontinuação em qualquer um dos braços avaliados (**Tabela 24**).

Tabela 24 Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Katoh, 2022 em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas

Desfecho avaliado	Eventos adversos		
	Período: durante o double-blind (até 16 semanas)		
	Proporção de pacientes com eventos adversos: n (%)		
	Placebo (n=90)	Upadacitinibe 15 mg + CT (n=91)	Upadacitinibe 30 mg + CT (n=91)
EAET por qualquer causa	6 (15,8)	9 (17,6)	8 (13,8)
EA graves	0	0	0
EA com descontinuação	0	0	0
Óbitos	0	0	0
EAET ≥ 5% dos pacientes	Acne (n=1) Nasofaringite (n=3)	Acne (n=1) Nasofaringite (n=1)	Acne (n=3) Nasofaringite (n=1)
Desfecho avaliado	Período: durante a administração de upadacitinibe		
	Evento (evento/100 paciente-anos)		
	Upadacitinibe 15 mg + CT (n=133) Paciente-anos = 82,8	Upadacitinibe 30 mg + CT (n=136) Paciente-anos = 81,5	
EAET por qualquer causa	27 (32,6)	33 (40,5)	
EA graves	0	0	
EA com descontinuação	1	0	
Óbitos	0	0	
EAET ≥ 5% dos pacientes	Acne (n=4) Nasofaringite (n=3)	Acne (n=5) Nasofaringite (n=6)	

Notas: EAET: eventos adversos emergentes de tratamento; EA: eventos adversos; CT: corticosteroide tópico

6.5.2 Crianças

Para avaliação em crianças com dermatite atópica moderada a grave, foram apresentados os resultados de segurança referentes ao dupilumabe em comparação com placebo, baseados nos estudos publicados por Paller (2020) (67), que avaliou crianças entre 6 e 11 anos de idade, e Paller (2022) (68), que avaliou crianças entre 6 meses e menos de 6 anos.

- **Paller, 2020 (LIBERTY AD PEDS) (67)**

Os resultados demonstraram que a incidência geral de EAET foi menor nos grupos que receberam dupilumabe. Foram relatados EAET graves no grupo placebo e no grupo que utilizou dupilumabe a cada 4 semanas, porém, não foram relacionados ao tratamento. As descontinuações de tratamento devido a EAET foram baixas e não ocorreram óbitos em nenhum dos braços do estudo durante as 16 semanas de tratamento (**Tabela 25**).

Tabela 25 Resultados de desfechos de segurança do estudo clínico randomizado Paller, 2020 em crianças tratadas com dupilumabe em até 16 semanas

Desfecho avaliado	Eventos adversos		
	Proporção de pacientes com eventos adversos: n (%)		
	Placebo + TC (n=120)	Dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas +TC (n=120)	Dupilumabe 100/200 mg a cada 2 semanas + TC (n=120)
EAET ≥ 1	88 (73,3)	78 (65,0)	82 (67,2)
EAET graves ≥ 1	2 (1,7)	2 (1,7)	0
EAET ≥ 1 com descontinuação	2 (1,7)	0	2 (1,6)
Óbitos	0	0	0
EAET ≥ 5% dos pacientes	Dermatite atópica: 17 (14,2) Asma: 12 (10,0) Rinite alérgica: 5 (4,2) Nasofaringite: 8 (6,7) Infecção no trato respiratório superior: 12 (10,0) Infecção viral no trato respiratório superior: 6 (5,0) Vômito: 8 (6,7) Tosse: 9 (7,5) Enxaqueca: 10 (8,3)	Dermatite atópica: 8 (6,7) Asma: 2 (1,7) Rinite alérgica: 3 (2,5) Nasofaringite: 15 (12,5) Infecção no trato respiratório superior: 13 (10,8) Infecção viral no trato respiratório superior: 2 (1,7) Vômito: 6 (5,0) Tosse: 3 (2,5) Enxaqueca: 6 (5,0)	Dermatite atópica: 10 (8,2) Asma: 4 (3,3) Rinite alérgica: 4 (3,3) Nasofaringite: 8 (6,6) Infecção no trato respiratório superior: 10 (8,2) Infecção viral no trato respiratório superior: 1 (0,8) Vômito: 6 (4,9) Tosse: 5 (4,1) Enxaqueca: 7 (5,7)

Notas: EAET: eventos adversos emergentes de tratamento; EA: eventos adversos; CT: corticosteroide tópico

o Paller, 2022 (LIBERTY AD PRESCHOOL) (68)

A incidência geral de EAET durante o período de tratamento de 16 semanas foi semelhante entre os grupos de tratamento, sendo que menos pacientes no grupo de dupilumabe relataram EAET comparado ao grupo placebo. Durante o estudo, um paciente de cada grupo interrompeu o tratamento devido a EAET não graves. Não foram identificados EAET graves no grupo que recebeu dupilumabe e não foram relatados casos de óbitos em ambos os grupos avaliados (**Tabela 26**).

Tabela 26 Resultados de segurança do estudo clínico randomizado Paller, 2022 em crianças tratadas com dupilumabe em até 16 semanas

Desfecho avaliado	Eventos adversos	
	Proporção de pacientes com eventos adversos: n (%)	
	Dupilumabe + TC (n=83)	Placebo+ TC (n=78)
EAET ≥ 1	53 (64)	58 (74)
EAET graves ≥ 1	0	4 (5)
EAET ≥ 1 com descontinuação	1 (1)	1 (1)
Óbitos	0	0
EAET severas ≥ 1	2 (2)	10 (13)
EAET relacionado ao medicamento	9 (11)	5 (6)
EAET $\geq 3\%$ dos pacientes	Infecções: 35 (42)	Infecções: 40 (51)
	Distúrbios cutâneos: 17 (20)	Distúrbios cutâneos: 28 (36)
	Distúrbios respiratórios: 9 (11)	Distúrbios respiratórios: 15 (19)
	Distúrbios gastrointestinais: 8 (10)	Distúrbios gastrointestinais: 6 (8)
	Distúrbios linfáticos: 6 (7)	Distúrbios linfáticos: 7 (9)
	Distúrbios gerais: 5 (6)	Distúrbios gerais: 9 (12)

Notas: EAET: eventos adversos emergentes de tratamento; EA: eventos adversos; CT: corticosteroide tópico

6.6 Avaliação a longo prazo (48 e 52 semanas)

Foram feitas buscas manuais de estudos de extensão a partir dos ECRs inicialmente analisados até as semanas 12/16 e descritos por Drucker et. al (2022) (47).

Não foram encontrados estudos de fase 3, duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo com seguimento superior a 16 semanas para a população de crianças e adolescentes – todos tratavam de estudos *open-label* de extensão. É imprescindível ressaltar as limitações inerentes a esses estudos: resultados provenientes de estudos abertos, ausência de grupo controle, interrupções de tratamento devido a alterações no protocolo, transição de pacientes entre diferentes dosagens, encerramento precoce por parte dos patrocinadores e redução do tamanho da amostra. Além disso, é importante mencionar que o abrocitinibe foi avaliado apenas até 48 semanas e que as avaliações do abrocitinibe e do upadacitinibe envolveram população majoritariamente de adultos. Não foram localizados estudos que avaliassem o dupilumabe em crianças de 6 meses a menos de 6 anos num período maior de 16 semanas de seguimento.

É notável a ausência de estudos para os medicamentos de duração superior a um ano em relação ao placebo, mesmo considerando que a dermatite atópica apresenta um perfil de

doença crônica. Na **tabela 27**, estão os resultados da proporção de pacientes que atingiram o EASI-75. No **Anexo 1 - quadro 71**, os estudos são detalhados por medicamentos.

Tabela 27 Análise a longo prazo (48 e 52 semanas) das tecnologias avaliadas nesse relatório para a população de adolescentes e crianças

Estudo	Faixa etária	Tratamento	Semanas	N	Proporção que atingiu EASI-75	Risco (EASI-75)
Reich, 2023 (JADE EXTEND) (97)²	Adultos e adolescentes	Abrocitinibe 100mg uma vez ao dia	48	595	397	0,67 (IC95% ¹ 0,63 – 0,71)
		Abrocitinibe 200mg uma vez ao dia	48	521	426	0,82 (IC95% ¹ 0,78 – 0,85)
Blauvelt 2022 (LIBERTY AD PED-OLE) (100)²	Adolescentes	Dupilumabe 300mg a cada quatro semanas	52	101	82	0,81 (IC95% ¹ 0,74 – 0,89)
Cork, 2021 (101)²	Crianças (6 anos a menos de 12 anos)	Dupilumabe 2mg/kg	52	17	16	0,94 (IC95% ¹ 0,83 – 1,05)
		Dupilumabe 4mg/kg	52	16	12	0,75 (IC95% ¹ 0,54 – 0,96)
Reich Germany 2021 (AD Up); Simpson 2022 (Measure Up 1); Simpson 2022 (Measure Up 2) (98, 99)²	Adultos e adolescentes	Upadacitinibe 30mg uma vez ao dia	52	864	619	0,72 (IC95% ¹ 0,69 – 0,75)
		Upadacitinibe 15mg uma vez ao dia	52	857	531	0,62 (IC95% ¹ 0,59 – 0,65)

Notas: 1) Calculado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD) 2) Estudos de extensão sem braço comparador

6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o NATS

Com o objetivo de avaliar a certeza do conjunto de evidências, foi aplicado o sistema da abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (74).

Para adolescentes, as certezas das evidências para os desfechos de eficácia e qualidade de vida variaram entre moderada e alta (**Quadros 14 a 18**). Para o upadacitinibe, não há dados disponíveis sobre a qualidade de vida nessa população, portanto, não foi avaliado. Os **Quadros 19 a 21** dispõem as avaliações na população de crianças. Para crianças, as certezas de evidências

foram consideradas moderadas na avaliação do dupilumabe versus o placebo, por estar disponível apenas um estudo para cada população avaliada (6 meses a 5 anos e 6 anos a 11 anos), com amostra limitada dada a prevalência da doença.

Quadro 14 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Abrocitinibe 100mg versus placebo - Adolescentes

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com abrocitinibe 100mg		Risco com placebo	Diferença de risco com abrocitinibe 100mg
Melhora dos sinais clínicos (seguimento: 12 semanas; avaliado com: EASI-75)											
267 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	41/121 (33.9%)	83/146 (56.8%)	Diferença do risco de apresentar EASI-75: 28% (18% a 39%)	339 por 1.000	-
Qualidade de vida (seguimento: 12 semanas; avaliado com: CDLQI)											
267 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	121	146	-	-	Diferença média Mudança na escala: -2.33 (-3.56 a -1.09)
Eventos adversos emergentes do tratamento											
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	50/96 (52.1%)	54/95 (56.8%)	RR 1.09 (0,94 a 1,54)	47 mais por 1.000	

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IC: Intervalo de confiança;

Quadro 15 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Abrocitinibe 200mg versus placebo - Adolescentes

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com abrocitinibe 200mg		Risco com placebo	Diferença de risco com abrocitinibe 200mg
Melhora dos sinais clínicos (seguimento: 12 semanas; avaliado com: EASI-75)											
263 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	41/121 (33.9%)	94/142 (66.2%)	Diferença do risco de apresentar EASI-75: 41% (25% a 57%)	339 por 1.000	-
Qualidade de vida (avaliado com: CDLQI)											
263 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	121	142	-	-	Diferença da média – Mudança na escala: -3.67 (-5.86 a -1.47)
Eventos adversos emergentes do tratamento											
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	50/96 (52.1%)	59/94 (62.8%)	RR 1.21 (0,84 a 1,42)	109 mais por 1.000	

CDQLI: Children's Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IC: Intervalo de confiança.

Quadro 16 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Dupilumabe 300mg/4 semanas versus placebo - Adolescentes

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com dupilumabe 300mg/4 sem		Risco com placebo	Diferença de risco com dupilumabe 300mg/4 sem
Melhora dos sinais clínicos (seguimento: 16 semanas; avaliado com: EASI-75)											
169 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	7/85 (8.2%)	32/84 (38.1%)	Diferença do risco de apresentar EASI-75: 29.9% (17.9% a 41.8%)	82 por 1.000	-
Qualidade de vida (seguimento: 16 semanas; avaliado com: CDLQI)											
169 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	85	84	-	-	Diferença da média – Mudança na escala: -3.7 (-5.2 a -2.2)
Eventos adversos emergentes do tratamento											
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	59/85 (69.4%)	53/83 (63.9%)	RR 0.92 (0,74 a 1,14)	56 menos por 1.000	

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IC: Intervalo de confiança.

a. Apenas um estudo com tamanho amostral baixo

Quadro 17 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Dupilumabe 200 ou 300mg/2semanas versus placebo - Adolescentes

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com dupilumabe 200 ou 300mg/2 sem		Risco com placebo	Diferença de risco com dupilumabe 200 ou 300mg/2 sem
Melhora dos sinais clínicos (seguimento: 16 semanas; avaliado com: EASI-75)											
167 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	7/85 (8.2%)	34/82 (41.5%)	Diferença do risco de apresentar EASI-75: 33.2% (21.1% a 45.4%)	82 por 1.000	-
Qualidade de vida (seguimento: 16 semanas; avaliado com: CDLQI)											
167 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	85	82	-	-	Diferença da média – Mudança na escala: -3.4 (-5.0 a -1.8)
Eventos adversos emergentes do tratamento											
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	59/85 (69.4%)	59/82 (72.0%)	RR 1.04 (0,85 a 1,26)	28 mais por 1.000	

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IC: Intervalo de confiança.

a. Apenas um estudo com tamanho amostral baixo

Quadro 18 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Upadacitinibe 15mg versus placebo - Adolescentes

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com upadacitinibe 15 mg		Risco com placebo	Diferença de risco com upadacitinibe 15 mg
Melhora dos sinais clínicos (seguimento: 16 semanas; avaliado com: EASI-75)											
230 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	20/116 (17.2%)	74/114 (64.9%)	Diferença do risco de apresentar EASI-75: 44% (12% a 75%)	172 por 1.000	-

EASI: Eczema Area and Severity Index; IC: Intervalo de confiança.

b. IC não se sobrepõem; alta heterogeneidade.

*Não foi possível avaliar os desfechos qualidade de vida e eventos adversos para a população de adolescentes

Quadro 19 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Dupilumabe 200mg a cada 2 semanas versus placebo – Crianças entre 6 e 11 anos

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com dupilumabe 200mg a cada 2 semanas		Risco com placebo	Diferença de risco com dupilumabe 200mg a cada 2 semanas
Melhora dos sinais clínicos (seguimento: 16 semanas; avaliado com: EASI-75)											
245 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	33/123 (26.8%)	82/122 (67.2%)	Diferença do risco: 40.38% (28.95% a 51.82%)	268 por 1.000	-
Qualidade de vida (seguimento: 16 semanas; avaliado com: CDLQI)											
245 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	123	122	-	-	Diferença da média – Mudança na escala: -4.3 (-5.6859 a -2.9141)
Eventos adversos emergentes do tratamento											

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	88/120 (73,3%)	82/122 (67,2%)	0,92 (0,78 a 1,08)	-	-

CDQLI: Children's Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IC: Intervalo de confiança.

a. Apenas um único estudo

Quadro 20 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Dupilumabe 300mg a cada 4 semanas versus placebo – Crianças entre 6 e 11 anos

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com dupilumabe 300mg a cada 4 semanas		Risco com placebo	Diferença de risco com dupilumabe 300mg a cada 4 semanas

Melhora dos sinais clínicos (avaliado com: EASI-75)

245 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	33/123 (26.8%)	85/122 (69.7%)	Diferença do risco 42.84% (31.54 % a 54.15%)	268 por 1.000	-
----------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	-------------------	-------------------	--	---------------	---

Qualidade de vida (seguimento: 16 semanas; avaliado com: CDLQI)

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
245 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	123	122	-	-	Diferença da média – Mudança na escala: -4.2 (- 5.5859 a -2.8141 menos)

Eventos adversos emergentes do tratamento

1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	88/120 (73,3%)	78/120 (65,0%)	0,89 (0,75 a 1,05)		
-------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	-------------------	-------------------	--------------------	--	--

CDQLI: Children's Dermatology Life Quality Index; **ESI:** Eczema Area and Severity Index; **IC:** Intervalo de confiança.

a. Apenas um único estudo.

Quadro 21 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Dupilumabe 200mg ou 300mg a cada 4 semanas versus placebo – Crianças de 6 meses a menos de 6 anos

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com dupilumabe 200 ou 300mg a cada 4 semanas		Risco com placebo	Diferença de risco com dupilumabe 200 ou 300mg a cada 4 semanas

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Melhora dos sinais clínicos (avaliado com: EASI-75)											
162 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	8/79 (10.1%)	44/83 (53.0%)	Diferença do risco: 42.89% (30.25% a 55.52%)	101 por 1.000	-
Qualidade de vida (avaliado com: CDLQI)											
162 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	79	83	-	-	Diferença da média – Mudança na escala: -7.5 (-10.3 a -4.8)
Eventos adversos emergentes do tratamento											
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	58/78 74,4%	53/83 63,9%	0,86 (0,70 a 1,06)		

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; **EASI:** Eczema Area and Severity Index; **IC:** Intervalo de confiança.

a. Apenas um estudo com tamanho amostral limitado.

6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Adolescentes:

Na avaliação de adolescentes, foram encontrados três estudos que avaliaram o tratamento com abrocitinibe, um estudo que avaliou o tratamento com dupilumabe e três estudos que avaliaram com o upadacitinibe. Todos os estudos sobre o upadacitinibe e dois dos estudos sobre o abrocitinibe avaliaram a população ≥ 12 anos. Os dados relatados foram baseados nas descrições dos subgrupos relatados nos estudos, quando possível:

a) Sinais clínicos:

Para adolescentes, foi encontrada maior risco de pacientes alcançarem EASI-75 para todas as tecnologias em relação ao placebo na semana 12 (abrocitinibe) e 16 (dupilumabe e upadacitinibe):

- Abrocitinibe 100 mg/dia: diferença do risco de apresentar [DR] EASI-75: 28% (IC95% 18 a 39%) - evidência de alta certeza;
- Abrocitinibe 200 mg/dia: DR 41% (IC95% 25 a 57) - evidência de alta certeza;
- Dupilumabe 300mg a cada 4 semanas: DR 29,9% (IC95%: 17,9 a 41,8) - evidência de certeza moderada;
- Dupilumabe 200 ou 300mg a cada 2 semanas: DR 33,2% (IC95%: 21,1 a 45,4) - evidência de certeza moderada;
- Upadacitinibe 15 mg/dia: DR 44% (IC95% 12% a 75%) - evidência de certeza moderada.

Não é possível a comparação dos resultados entre os estudos das diferentes tecnologias, o que não permite fazer a inferência da tecnologia mais ou menos eficaz na população de adolescentes.

b) Prurido

Foram observadas maior proporções de pacientes com melhora ≥ 4 pontos (redução) desde o início até a semana 12 (abrocitinibe) e semana 16 (dupilumabe e upadacitinibe) nos grupos de tratamento em relação ao placebo:

- Abrocitinibe 100 mg/dia: escala PP-NRS – DR 22,8 (IC95%: 8,0 a 37,7)
- Abrocitinibe 200 mg/dia: escala PP-NRS – DR 25,6 (IC95%: 10,6 a 40,6)
- Dupilumabe 300mg a cada 4 semanas: escala PP-NRS – DR 21,7 (IC95%: 11,2 a 32,3)
- Dupilumabe 200 ou 300mg a cada 2 semanas: escala PP-NRS - DR 31,8 (IC95%: 20,5 a 43,2)
- Upadacitinibe 15 mg/dia: escala WP-NRS – DR 27% (IC95% 17% a 38%)

c) Qualidade de vida

Todas as tecnologias avaliadas apresentaram maior redução na escala DDLQI em relação ao placebo na população de adolescentes na semana 12 (abrocitinibe) e 16 (dupilumabe e upadacitinibe):

- Abrocitinibe 100 mg/dia: DM -2,33 (IC95%: -3,56 a -1,09) - evidência de alta certeza;
- Abrocitinibe 200 mg/dia: DM -3,67 (IC95% -5,86 a -1,47) - evidência de alta certeza;

- Dupilumabe 300mg a cada 4 semanas: DM -3,7 (IC95%: -5,2 a -2,2) - evidência de certeza moderada;
- Dupilumabe 200 ou 300mg a cada 2 semanas: DM -3,4 (IC95%: -5,0 a -1,8) - evidência de certeza moderada;

Não há dados na literatura que permitam a avaliação específica da população de adolescentes para o medicamento upadacitinibe. Além disso, não é possível a comparação dos resultados entre os estudos das diferentes tecnologias.

d) Eventos adversos

No único estudo que avaliou o dupilumabe, a proporção de pacientes adolescentes que apresentou eventos adversos emergentes de tratamento (EAET) e a incidência de infecções foram semelhantes entre os três grupos avaliados (dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas, dupilumabe 200/300 mg a cada 2 semanas e placebo).

Nos três estudos que avaliaram o upadacitinibe, a proporção de pacientes que apresentou EA graves foi semelhante numericamente entre o medicamento e o placebo. O número total de EA foi maior nos grupos que receberam upadacitinibe 30mg/dia, mas essa dosagem não está aprovada em bula para a população de adolescentes. Especificamente em adolescentes, a incidência de herpes zoster e de acne foi maior nos pacientes que receberam upadacitinibe.

No único estudo em que foi possível avaliar o abrocitinibe na população de adolescentes, o número de EAET foi semelhante em todos os grupos avaliados. Foram relatados EA graves no grupo que utilizou abrocitinibe de 200 mg e no grupo placebo, mas nenhum deles foi relacionado ao tratamento.

Não foram encontradas diferenças entre os grupos de tratamento e o placebo no risco de eventos adversos emergentes do tratamento em 12 ou 16 semanas:

- Abrocitinibe 100 mg/dia: RR 1,09 (IC95% 0,94 a 1,54) - evidência de alta certeza;
- Abrocitinibe 200 mg/dia: RR 1,21 (IC95% 0,84 a 1,42) - evidência de alta certeza;
- Dupilumabe 300mg/4 semanas: RR 0,92 (IC95% 0,74 a 1,14) - evidência de alta certeza;
- Dupilumabe 200 ou 300mg/2semanas: RR 1,04 (IC95% 0,85 a 1,26) - evidência de alta certeza.

Embora, pelo GRADE, a avaliação da certeza da evidência tenha sido julgada como alta, os dados de segurança foram obtidos em apenas um estudo para cada tecnologia e em uma avaliação feita em curto prazo.

Não foi possível avaliar os desfechos de segurança, especificamente, para a população de adolescentes que recebeu o upadacitinibe.

Crianças entre 6 e 11 anos de idade

Não foi encontrada revisão sistemática que fizesse a síntese das evidências para a população de crianças entre 6 e 11 anos de idade. Os ECRs foram, então, extraídos da revisão sistemática mais recente e descritos de forma individual para cada tecnologia.

a) Sinais clínicos

Maior proporção de pacientes que receberam o tratamento com o dupilumabe atingiu o EASI-75 em relação ao placebo na semana 16:

- Dupilumabe 200mg a cada 2 semanas: DR 40,38% (IC95% 28,95% a 51,82%) - evidência de certeza moderada;
- Dupilumabe 300mg a cada 4 semanas: DR 42,84% (IC95% 31,54% a 54,15%) - evidência de certeza moderada.

b) Prurido

Maior proporção de pacientes que receberam o tratamento com o dupilumabe apresentou redução de ≥ 4 pontos na escala PP-NRS na semana 16:

- Dupilumabe 200mg a cada 2 semanas: DR 38% (IC95% 27% a 48%);
- Dupilumabe 300mg a cada 4 semanas: DR 46% (IC95% 36% a 57%).

c) Qualidade de vida

Foi observada maior redução da escala CDQLI nos grupos que receberam o dupilumabe em relação ao placebo:

- Dupilumabe 200mg a cada 2 semanas: DM -4,3 (IC95% -5,69; -2,91) - evidência de certeza moderada.
- Dupilumabe 300mg a cada 4 semanas: DM -4,2 (IC95% -5,59; -2,81) - evidência de certeza moderada.

d) Eventos adversos

A incidência geral de EAET foi menor nos grupos que receberam dupilumabe. Foram relatados EAET graves no grupo placebo e no grupo que utilizou dupilumabe a cada 4 semanas, porém, não foram relacionados ao tratamento. As descontinuações de tratamento devido a EAET foram baixas e não ocorreram óbitos em nenhum dos braços do estudo durante as 16 semanas de tratamento.

Não foram encontradas diferenças entre os grupos de tratamento e o placebo no risco de eventos adversos emergentes do tratamento:

- Dupilumabe 200mg a cada 2 semanas: RR 0,92 (IC95% 0,78 a 1,08) - evidência de alta certeza;
- Dupilumabe 200 ou 300mg/2semanas: RR 0,89 (IC95% 0,75 a 1,05) - evidência de alta certeza.

Embora, pelo GRADE, a avaliação da certeza da evidência tenha sido julgada como alta, os dados de segurança foram obtidos em apenas um estudo e em uma avaliação feita em curto prazo.

Crianças entre 6 meses e menos de 6 anos de idade

Não foi encontrada revisão sistemática que fizesse a síntese das evidências para a população de crianças de 6 meses a menos de 6 anos. Os ECRs foram, então, extraídos da revisão sistemática mais recente e descritos de forma individual para cada tecnologia

a) Sinais clínicos

Maior proporção de pacientes que receberam o tratamento com o dupilumabe atingiu o EASI-75 em relação ao placebo na semana 16:

- Dupilumabe 200 ou 300mg a cada 4 semanas: DR 44% (IC95% 12% a 75%) - evidência de certeza moderada.

b) Prurido

Maior proporção de pacientes que receberam o tratamento com o dupilumabe apresentou redução de ≥ 4 pontos na escala WSI-NRS na semana 16:

- Dupilumabe 200 ou 300mg a cada 4 semanas: DR 39% (IC95%: 26 a 52).

c) Qualidade de vida

Foi observada maior redução da escala CDQLI nos grupos que receberam o dupilumabe em relação ao placebo:

- Dupilumabe 200 ou 300mg a cada 4 semanas: -7,5 (IC95%: -10,3 a -4,8) - evidência de certeza moderada.

d) Eventos adversos

A incidência geral de EAET durante o período de tratamento de 16 semanas foi semelhante entre os grupos de tratamento, sendo que menos pacientes no grupo de dupilumabe relataram EAET comparado ao grupo placebo. Durante o estudo, um paciente de cada grupo interrompeu o tratamento devido a EAET não graves. Não foram identificados EAET graves no grupo que recebeu dupilumabe e não foram relatados casos de óbitos em ambos os grupos avaliados.

Não foram encontradas diferenças entre os grupos de tratamento e o placebo no risco de eventos adversos emergentes do tratamento:

- Dupilumabe 200 ou 300mg a cada 4 semanas: 0,86 (IC95% 0,70 a 1,06) - evidência de alta certeza.

Embora, pelo GRADE, a avaliação da certeza da evidência tenha sido julgada como alta, os dados de segurança foram obtidos em apenas um estudo e em uma avaliação feita em curto prazo.

Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Entre **adolescentes** com dermatite moderada a grave, quando comparadas a placebo, todas as tecnologias avaliadas (abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe) apresentaram maior redução dos sinais clínicos e da intensidade do prurido e melhora na qualidade de vida nas semanas 12 ou 16. A avaliação da certeza da evidência variou entre moderada a alta nos desfechos de sinais clínicos e qualidade de vida para todas as tecnologias. Não há dados na literatura que permitam a avaliação específica da qualidade de vida em adolescentes para o medicamento upadacitinibe. Não foram relatadas diferenças em eventos adversos graves nos grupos de tratamentos em comparação ao placebo.

Entre **crianças** com dermatite moderada a grave, o dupilumabe foi mais eficaz na redução dos sinais clínicos e da intensidade do prurido e na melhora da qualidade de vida quando comparado ao placebo na semana 16 (evidência de certeza moderada). A incidência geral de EAET durante o período de tratamento de 16 semanas foi semelhante entre os grupos de tratamento.

Para as duas populações, não foram identificados estudos que avaliassem as tecnologias em relação à ciclosporina. Entre adolescentes, não é possível a inferência de eficácia dentre as tecnologias avaliadas (abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe), uma vez que não há estudos suficientes na literatura que permitam a condução de uma meta-análise em rede.

Algumas **limitações** podem ser citadas:

- A dermatite atópica é uma condição crônica com necessidade de imunomodulação sistêmica ao longo dos anos, principalmente, em pacientes com a doença moderada a grave. No entanto, há poucos estudos que avaliam os medicamentos além da semana 16, sendo que todos não possuem braço comparador;
- A maior parte das evidências provém de ensaios comparativos a placebo. Não foram identificados estudos que avaliassem diretamente as tecnologias com a ciclosporina, única terapia sistêmica disponível no SUS. Não foi possível a comparação indireta com a ciclosporina, impossibilitando qualquer conclusão nas populações de crianças e adolescentes;
- Não é possível comparar a eficácia entre os tratamentos disponíveis para adolescentes, uma vez que não há na literatura a comparação direta entre os três medicamentos ou estudos suficientes para que seja conduzida uma meta-análise em rede.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Para avaliação da custo-efetividade, o demandante do abrocitinibe encaminhou dois modelos mistos, com árvores de decisão e Markov, comparando o medicamento com a melhor prática clínica (MPC) – uma era referente à população de adultos e o outro de adolescentes. O demandante do upadacitinibe encaminhou um modelo, também misto, considerando a população ≥ 12 anos. A seguir, são discutidas as análises apresentadas pelos demandantes com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (75). Pelas demandas não terem considerado os demais medicamentos que estão sendo avaliados, foram elaboradas outras análises de custo-efetividade.

7.1 Análise crítica da avaliação de custo-efetividade apresentada pelos demandantes

- *Abrocitinibe*

Para as avaliações apresentadas para o abrocitinibe, 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 (76). Nesse modelo, uma árvore de decisão, que captura a resposta inicial no primeiro ano de tratamento, é usada em combinação com um modelo de Markov, que reflete o curso de longo prazo da dermatite atópica com estados de saúde, representando 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.

Para adolescentes, o demandante encontrou uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCUI) de R\$ 18.464,65 por QALY ganho para tratar pacientes com DA moderada a grave. Pela análise de sensibilidade univariada, as RCUI/QALY variaram de R\$ 10.748,27 a R\$ 110.947,86. Pela análise de sensibilidade probabilística, parte das simulações mostraram o abrocitinibe menos efetivo que o comparador e sempre com custos mais altos.

Algumas limitações importantes podem ser apontadas nos modelos apresentados para o abrocitinibe:

- (i) as populações do EASI-50, do EASI-75 e do EASI-90 se sobrepõe; não fica claro, nos modelos apresentados, se o demandante utilizou faixa entre cada um dos desfechos para o cálculo das probabilidades;
- (ii) O demandante elaborou meta-análises sobre o risco de se atingir os desfechos de eficácia e as utilizou para a elaboração do modelo. Os métodos não foram de todo adequados, uma vez que utilizaram modelo de efeito fixo para a execução das análises e não compreenderam uma análise por intenção por tratar (*intention-to-treat-population*– ITT). Na literatura, há revisões sistemáticas com meta-análises que compreendem todo o conjunto de evidências;

(iii) Os demandantes assumiram dados laboratoriais da redução percentual dos eosinófilos dos pacientes entre a linha de base e o *follow-up* para estimar a redução da asma grave e rinite alérgica. Os dados apresentados pelo demandante são baseados em um resumo de congresso sobre análise post-hoc da incidência de eosinofilia dos estudos JADE COMPARE, NCT03720470; JADE DARE, NCT04345367 (77). Embora a redução do número de eosinófilos possa impactar a prática clínica de comorbidades de pacientes que utilizam o abrocitinibe, a melhora clínica específica para essas doenças não é avaliada nos ECRs. O desfecho de redução do número de eosinófilos para avaliar asma e rinite é um desfecho intermediário e, portanto, não adequado para avaliar a eficácia e efetividade do abrocitinibe nessas doenças. Além disso, os demandantes estimaram uma redução no número de casos de asma e não, por exemplo, uma redução no número de exacerbações da doença. Essa é uma limitação importante dos modelos apresentados que se agrava quando o custo do tratamento anual da asma é superior ao custo do tratamento com abrocitinibe.

A análise crítica dos principais parâmetros utilizados nos modelos enviados sobre o abrocitinibe está descrita no **Quadro 22**.

Quadro 22 Características das avaliações de custo-utilidade elaboradas pelo demandante do abrocitinibe

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	custo-utilidade	Adequado
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	abrocitinibe 100mg e 200mg/dia em monoterapia <i>versus</i> melhor cuidado de suporte (dexametasona e hidrocortisona)	Parcialmente adequado. O demandante poderia ter considerado a utilização concomitante de corticosteroide tópico para a intervenção. Isso se aproximaria dos estudos apresentados e da prática clínica
População em estudo e subgrupos	Pacientes adolescentes (>12 anos de idade) com dermatite atópica moderada a grave que não responderam ao tratamento prévio com ciclosporina	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	EASI-50 ou EASI-75 ou EASI-90	Os desfechos estão adequados. Como as populações do EASI-50, do EASI-75 e do EASI-90 se sobrepõe, não fica claro se o demandante utilizou faixa entre cada um dos desfechos para o cálculo das probabilidades.
Horizonte temporal	Adolescentes: vida toda (68 ou 80 anos)	Parcialmente adequado. Está adequado o horizonte temporal de vida toda dada a cronicidade da doença. Sugere-se a estimativa da idade média dos pacientes adultos e adolescentes para estimar o horizonte temporal, que pode ser baseada em estudos observacionais ou nos ensaios clínicos. Um horizonte temporal ampliado pode subestimar a razão de custo-efetividade incremental
Taxa de desconto	5%	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>Quality-adjusted life years</i> – QALY)	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Utilidades médias para cada estado de saúde do modelo de Markov, identificadas em revisão rápida da literatura	Não adequada. Sugere-se a utilização da melhor evidência para a estimativa das utilidades

Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos com abrocitinibe de 100mg e de 200mg, do melhor cuidado de suporte, dos medicamentos utilizados no manejo das comorbidades, custo do tratamento subsequente em caso de não resposta ao tratamento com a intervenção ou comparador, e custo de fim da vida	Parcialmente adequado. Os custos considerados estão adequados em relação aos medicamentos utilizados. No entanto, os demandantes fazem uma estimativa de redução de recursos pelo controle da asma e rinite alérgica com o uso do abrocitinibe. Não há, no entanto, dados na literatura que suportem esse pressuposto. Como não há diferença na mortalidade dos pacientes, não é necessário custear o custo de fim de vida. O demandante estimou que 100% dos pacientes fariam o uso da ciclosporina em pacientes sem respostas. Esse pressuposto não condiz com a submissão, a qual envolve pacientes que fizeram o uso de ciclosporina e não responderam ao tratamento
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Não aplicável	Não aplicável
Método de modelagem	Árvore de decisão + Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	(i) Todos os indivíduos iniciam o tratamento aos 12 ou 18 anos de idade; (ii) para os pacientes com idade ≥ 65 anos, considerou-se a dose de 100mg/dia; (iii) após o período de indução, não é prevista a transição entre os níveis de melhora do EASI; (iv) para o custo do melhor cuidado de suporte, considerou-se que 75% dos pacientes vão utilizar dexametasona e 25% hidrocortisona; (v) O modelo não considera os custos de manejo de EAs; (vi) Para o controle da asma moderada, asma grave e rinite alérgica, assumiu-se os dados laboratoriais da redução percentual dos eosinófilos dos pacientes entre a linha de base e o follow-up; (v) foi adotado o pressuposto de que a efetividade teria um efeito decrescente ao longo dos anos no modelo markoviano.	Parcialmente adequado. O modelo não considera com as probabilidades de transição entre os estados de EASI, uma vez não há dados na literatura que suportem as transições. Apesar de distante da prática clínica, esse pressuposto é aceitável dada a limitação dos dados disponíveis. A idade média dos pacientes poderia ter sido baseada na literatura científica. Não há dados suficientes para considerar o controle da asma e rinite alérgica no modelo. Os demais pressupostos foram adequados e considerados na elaboração de uma nova análise de custo-efetividade.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística univariada e probabilística	Adequado

- Upadacitinibe

Para o modelo do upadacitinibe, o demandante, também, apresentou uma árvore de decisão combinada a um modelo de Markov. O demandante conduziu a avaliação econômica com o objetivo de analisar a razão de custo-utilidade incremental no uso de upadacitinibe 15 mg, comparado aos melhores cuidados de suporte (BSC) para pacientes (≥ 12 anos) refratários ou intolerantes a ciclosporina, no contexto do SUS. Consideraram, para o BSC, o tratamento com fototerapia, suporte psicológico e consultas médicas regulares ou emergenciais, uma vez que emolientes e hidratantes não são financiados pelo SUS. A RCU foi de R\$ 54.726 por QALY ganho para tratar pacientes com DA moderada a grave. A

análise de sensibilidade determinística mostrou 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 gráfico de dispersão da PSA mostra que em todas as simulações o incremento em custo e em QALY por paciente se manteve consistente, com todos os pontos no mesmo quadrante do plano de custo-efetividade.

Algumas limitações importantes podem ser apontadas no modelo apresentado para o upadacitinibe:

- (i)** O modelo aplica uma taxa anual de descontinuação de tratamento 6,3%, para considerar a perda de resposta ao longo do tempo com o upadacitinibe. Essa taxa foi extraída do ID 1048 - NICE, que avaliou a incorporação de dupilumabe. Contudo o motivo dessa extrapolação se basear em outro medicamento não ficou claro no dossiê;
- (ii)** O demandante considerou no modelo que a ocorrência de eventos adversos graves (cardiovasculares, eventos tromboembólicos e malignidades excluindo câncer de pele não-melanoma- NMSC). Nas NMSC, considera as seguintes frequências de pacientes com o evento: Upadacitinibe: 0,00% e BCS: 0,05%. No entanto, consultando os ensaios publicados, 2 (1%) e 1 (<1%) dos pacientes que receberam upadacitinibe apresentaram NMSC no MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2, respectivamente. Nenhum paciente do grupo placebo apresentou NMSC nos dois estudos. Ainda, na meta-análise em rede, publicada por Drucker (2022), não foi observada diferença na razão de chances de apresentar eventos adversos graves na comparação do upadacitinibe e do placebo: upadacitinibe 15 mg/dia vs placebo (OR= 0,7; IC95% 0,4 a 1,3) e upadacitinibe 30 mg/dia vs placebo (OR= 0,7; 0,3 a 1,2). A partir dessas informações, considerou não adequado a utilização do NMSC no modelo, principalmente, em uma incidência no grupo comparador;
- (iii)** Os dados utilizados no cálculo econômico foram provenientes da revisão sistemática com meta-análise de Silverberg et. al., (2022) (57), que abordou apenas os estudos Measure Up 1 e Measure Up 2. Os dados dos demais ensaios clínicos importantes para essa estimativa não foram considerados. Além do mais, há meta-análises em rede publicadas na literatura que consideram todo o conjunto de evidências disponíveis;
- (iv)** O demandante considerou, na análise, apenas o upadacitinibe 15 mg/dia. Não há, ao longo do relatório, explicação para que a dosagem de 30mg não seja considerada. Em estudos observacionais consultados, foram observadas as seguintes proporções de utilização do upadacitinibe de 30mg no total da população utilizando o medicamento: 21% (n=10/48; dados da Holanda), 45,1% (n=32/71; dados da Itália), 20% (n=2/10; dados da Austrália) e 71,4% (n=15/21; dados da Espanha) (78-81);
- (v)** Para os pacientes da BCS que perdem a resposta, o demandante considera um retorno à utilidade basal. Para o braço do upadacitinibe, para aqueles não respondedores, o demandante considera um retorno para a utilidade de não respondedores (superior à utilidade basal). Não há na literatura dados suficientes para embasar esse pressuposto. Sugere-se, então, que os mesmos pressupostos sejam utilizados no braço da intervenção e do comparador para cada estado de saúde;
- (vi)** Foram consideradas perdas de qualidade de vida ao longo dos anos para a intervenção e comparador, com perda mais acentuada no comparador. Isso é um pressuposto utilizado nos modelos submetidos no CADTH e no NICE. Não há, no

entanto, evidências científicas para a utilização de tal pressuposto. Além disso, as duas agências internacionais sugerem a construção de cenários com outras proporções. Para reduzir as incertezas do modelo, foram utilizadas as taxas de descontos anuais publicadas pelo ICER (82).

A análise crítica dos principais parâmetros utilizados nos modelos enviados sobre o abrocitinibe está descrita no **Quadro 23**.

Quadro 23 Características das avaliações de custo-utilidade elaboradas pelo demandante do upadacitinibe

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	custo-utilidade	Adequado
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Upadacitinibe 15 mg <i>versus</i> Melhores cuidados de suporte (BSC)	Inadequado. Não é apresentada justificativa plausível para que o upadacitinibe 30mg não seja considerado como intervenção para a população de adultos
População em estudo e subgrupos	Indivíduos com dermatite atópica moderada a grave após falha ou intolerância à ciclosporina	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Abaixo de EASI-50; EASI-50 a 74; EASI-75 a 89; EASI-90 a 100	Parcialmente adequado. O demandante estima, além das descontinuações dos medicamentos, a perda do benefício em qualidade de vida para a intervenção e o comparador. Isso, no entanto, não são dados provenientes de estudos publicados
Horizonte temporal	Vida toda (até 77 anos)	Adequado
Taxa de desconto	5%	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	anos de vida ajustados pela qualidade (<i>Quality-adjusted life years</i> – QALY)	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	EQ-5D-5L a partir de dois ensaios clínicos com upadacitinibe	Adequada
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos: medicamentos, consulta médica em atenção especializada, consulta com dermatologista, consulta com psicólogo, emergência, hospitalização, hemograma e tratamento de eventos adversos	Parcialmente adequado. Os custos considerados no modelo estão adequados. Os eventos adversos considerados no modelo, no entanto, não estão adequados de acordo com a literatura científica. É considerado o custo da fototerapia como Melhores cuidados de suporte (BSC). Essa tecnologia, no entanto, não tem indicação para dermatite atópica no SUS
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Não aplicável	Não aplicável
Método de modelagem	Árvore de decisão (ano 1) e modelo de Markov (segundo ano em diante – tratamento de manutenção)	Adequado
Pressupostos do modelo	(i) após o período de indução, não é prevista a transição entre os níveis de melhora do EASI ; (ii) A partir do segundo ano, o modelo inclui uma taxa anual na qual os pacientes	Parcialmente adequado. O modelo não conta com as probabilidades de transição entre os estados de EASI, uma vez não há dados na literatura que suportem as transições. Apesar de distante da prática

	respondedores descontinuem o tratamento com UPA; (iii) o modelo aplica proporção cumulativa de pacientes que perdem benefício em qualidade de vida	clínica, esse pressuposto é aceitável dada a limitação dos dados disponíveis. Não há dados suficientes para utilizar a proporção de pacientes que perdem benefício clínico com o upadacitinibe ou o comparador.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística univariada e probabilística	Adequado

- Avaliação geral das avaliações de custo-efetividade enviadas pelos demandantes

Considerando não só as limitações dos modelos enviados pelos demandantes, mas a ausência de comparação entre todas as tecnologias avaliadas, foram elaboradas novas análises de custo-efetividade considerando todas as opções terapêuticas disponíveis para cada faixa etária.

7.2 Avaliação de custo-efetividade realizada pelo NATS

Nenhum dos três medicamentos avaliados (abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe) são disponibilizados no SUS, não tendo, portanto, opções terapêuticas para aqueles pacientes com DA moderada a grave que apresentam falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina. Conforme encontrado nos ECRs, os medicamentos são mais eficazes que o placebo. Possuem, também, custo superior às tecnologias disponíveis no SUS. Por esse motivo, justifica-se a realização de avaliações econômicas que abordem os medicamentos em uma perspectiva do SUS. Para isso, foram elaboradas avaliações de custo-utilidade com as características descritas nos **Quadros 24** (adolescentes) e **25** (crianças).

Quadro 24 Características do modelo de análise de custo-utilidade para avaliação do abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe na população de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave

Objetivos	Avaliar se os medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe, em comparação à melhor prática clínica (MPC), são custo-efetivos no tratamento de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).
Intervenção	Abrocitinibe 100 mg e 200 mg por dia Dupilumabe 600mg + 300 mg a cada 2 semanas; 400mg + 200 mg a cada 2 semanas; 600mg + 300 mg/4 semanas Upadacitinibe 15 mg por dia
População-alvo	Pacientes adolescentes com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Melhor Prática Clínica
Horizonte temporal	Até 18 anos; cenário alternativo - horizonte de toda a vida
Taxa de desconto	5%
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>quality-adjusted life years</i> , QALYs)
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Custo-utilidade
Modelo escolhido	Modelo misto: árvore de decisão + Markov
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

Fonte: Autoria própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Quadro 25 Características do modelo de análise de custo-utilidade para avaliação do dupilumabe na população de crianças com dermatite atópica moderada a grave

Objetivos	Avaliar se o medicamento dupilumabe, em comparação à melhor prática clínica (MPC), é custo-efetivo no tratamento de crianças com dermatite atópica moderada a grave em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).
Intervenção	Crianças 6 anos – 11 anos - Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas - Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas - Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas Crianças 6 meses a 5 anos - Dupilumabe 200mg + 200 mg/4 semanas - Dupilumabe 300mg + 300 mg/4 semanas
População-alvo	Crianças com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Melhor Prática Clínica
Horizonte temporal	Até 12 anos; Cenários alternativos: até 18 anos e horizonte de toda a vida
Taxa de desconto	5%
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>quality-adjusted life years</i> , QALYs)
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Custo-utilidade
Modelo escolhido	Modelo misto: árvore de decisão + Markov
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

Fonte: Autoria própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

7.3 População

- Adolescentes:

Para a população de adolescentes foram considerados aqueles pacientes com DA moderada a grave que apresentam falha, intolerância ou contraindicação a ciclosporina e aos tratamentos tópicos disponíveis. Esses pacientes devem ter indicação à terapia sistêmica. Os pacientes foram incluídos no modelo a partir da idade de 15 anos, baseado na idade média dos pacientes incluídos no maior estudo avaliado (34).

- Crianças:

Para crianças, foram considerados aqueles pacientes com DA moderada a grave que apresentam falha, intolerância ou contraindicação a ciclosporina e aos tratamentos tópicos disponíveis. Esses pacientes devem ter indicação à terapia sistêmica. As características da coorte foram baseadas nos Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) do dupilumabe: população de 6 meses a menores de 6 anos (LIBERTY AD PRESCHOOL(68)) e população de 6 a 11 anos (LIBERTY AD PEDS(67)). Para a composição da coorte, foram consideradas as proporção de pacientes na população brasileira em cada uma das faixas (83).

7.4 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS) – pagador.

7.5 Estrutura do modelo econômico

- Adolescentes

Foram construídos modelos combinando árvore de decisão para o primeiro ano de tratamento e modelo de Markov para o curso de longo prazo. Para cada uma das intervenções (abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe), um modelo combinado foi construído em comparação com a melhor prática clínica. A duração do ciclo utilizado no Markov foi de um ano e o horizonte temporal foi baseado na expectativa de vida da população brasileira.

Árvore de decisão (**Figura 10**):

Na semana 16, a primeira avaliação clínica é realizada e os pacientes categorizados em grupos mutuamente exclusivos de acordo com a sua resposta clínica: respondedores e não respondedores. A resposta ao tratamento foi considerada para aqueles pacientes que atingiram o EASI-75. Foi utilizado esse pressuposto, principalmente, pela limitação dos dados de eficácia na população de adolescentes – parte dos ECRs não fornecia informações suficientes para o EASI-50 e EASI-90. Embora limitante, outros modelos na literatura basearam a resposta no EASI-75 (84). Os pacientes entram no Markov como respondedores (continuam com o tratamento) ou não respondedores (tratamento subsequente).

Markov (**Figura 10**):

No modelo de Markov, ao final de cada ciclo de um ano, os pacientes podem permanecer respondedores, se tornarem não respondedores ou morrerem. Não é possível, no modelo, a transição do estado não respondedor para respondedor.

- Crianças

Foi construído um modelo combinando árvore de decisão para o primeiro ano de tratamento com dupilumabe *versus* MPC e modelo de Markov para o curso de longo prazo. A duração do ciclo utilizado no Markov foi de um ano e o horizonte temporal foi baseado na expectativa de vida da população brasileira.

Árvore de decisão (**Figura 10**):

Na semana 16, a primeira avaliação clínica é realizada e os pacientes categorizados em grupos mutuamente exclusivos de acordo com a sua resposta clínica: respondedores e não respondedores. A resposta ao tratamento foi considerada para aqueles pacientes que atingiram o EASI-50 (17). Os pacientes entram no Markov como respondedores (continuam com o tratamento) ou não respondedores (tratamento subsequente).

Markov (**Figura 10**):

No modelo de Markov, ao final de cada ciclo de um ano, os pacientes podem permanecer respondedores, se tornarem não respondedores ou morrerem. Não é possível, no modelo, a transição do estado não respondedor para respondedor.

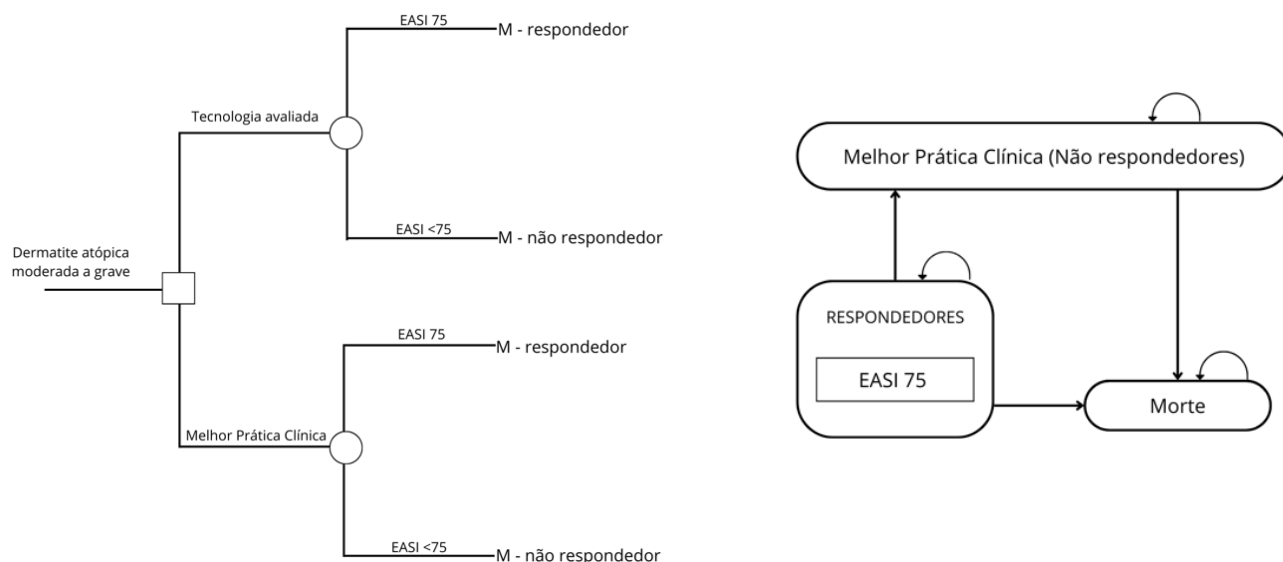


Figura 10 Representação da árvore de decisão (16 semanas) e modelo de Markov (vida toda) – avaliação de custo-efetividade em crianças e adolescentes

Legenda: M-respondedor: entra no modelo de Markov como respondedor; M-não respondedor: entra no modelo de Markov como não respondedor.

7.6 Horizonte temporal e ciclos

Para adolescentes, foi considerado horizonte temporal de até 18 anos no caso base, com entrada no modelo a partir de 12 anos, totalizando seis ciclos anuais. Como a doença pode se estender por toda a vida, foi construído um modelo alternativo com base na expectativa de vida de 79 anos. Nesse caso, os pacientes entravam no modelo a partir de 15 anos (34), totalizando 64 ciclos anuais. Para crianças, foi considerado horizonte temporal até 12 anos no caso base, com entrada no modelo a partir de 6 meses. Foram construídos dois modelos alternativos, um considerando o horizonte temporal até a vida adulta (18 anos) e outro de vida toda.

7.7 Intervenção e comparador

Os três medicamentos avaliados possuem a mesma indicação quanto à gravidade da DA (moderada a grave), mas diferem quanto à faixa etária dos pacientes. Para as análises, foram consideradas as populações indicadas nas bulas registradas na Anvisa para cada um deles. O **Quadro 26** resume a indicação por faixa etária dos medicamentos e as doses de cada medicamento.

Como comparador, utilizou-se a Melhor Prática Clínica (MPC). Como atualmente não há tratamentos disponíveis, no SUS, para pacientes que apresentam falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina, apenas os tratamentos tópicos foram considerados como MPC: dexametasona creme (1mg/g); acetato de hidrocortisona creme (10mg/g).

Quadro 26 Medicamentos avaliados em relação à faixa etária indicada em bula registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

Crianças 6 meses a 5 anos	Crianças 6 anos – 11 anos	Adolescentes (a partir de 12 anos)
<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumabe 200mg + 200 mg/4 semanas - Dupilumabe 300mg + 300 mg/4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas - Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas - Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas - Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas - Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas - Upadacitinibe 15 mg/dia - Abrocitinibe 100mg/dia - Abrocitinibe 200 mg/dia

7.8 Desfechos utilizados

- Probabilidade de transição – adolescentes

Para a população de adolescentes, não há evidências suficientes para a condução de uma meta-análise em rede, impossibilitando a comparação entre os resultados obtidos para cada uma das tecnologias. Não foi possível a elaboração de um modelo conectado e com um único comparador. Por esse motivo, os resultados dos ECRs foram extraídos e descritos individualmente para o abrocitinibe, o dupilumabe e o upadacitinibe e para os seus comparadores. Na **Tabela 28**, estão descritas as probabilidades de ser respondedor com base nos resultados do EASI-75.

Tabela 28 Probabilidades de serem respondedores (EASI-75) baseadas nos ensaios clínicos randomizados - adolescentes

	Tecnologia	Probabilidade	IC Inferior	IC Superior	Fonte
Abrocitinibe	Abrocitinibe 100 mg/dia	0,5685	0,4882	0,6488	Simpson, 2020, Silverberg, 2020, Eichenfield, 2021 (34-36)
	Abrocitinibe 200 mg/dia	0,6620	0,5663	0,7576	
	Placebo abrocitinibe	0,3388	0,2545	0,4232	
Dupilumabe	Dupilumabe 200 ou 300 mg/2 semanas	0,4146	0,3080	0,5213	Simpson 2020 (85)
	Dupilumabe 400mg/4 semanas	0,3810	0,2771	0,4848	
	Placebo do dupilumabe	0,0824	0,0239	0,1408	
Upadacitinibe	Upadacitinibe 15 mg/dia	0,6491	0,5615	0,7367	Thyssen 2020 (72)
	Placebo do upadacitinibe	0,1724	0,1037	0,2412	

- Probabilidade de transição – crianças

As probabilidades de transição foram baseadas nos ECRs do dupilumabe de acordo com a faixa etária: população de 6 meses a menores de 6 anos (68) e população de 6 a 11 anos (67). Na **Tabela 29**, estão descritas as probabilidades de ser respondedor com base nos resultados do EASI-75.

Tabela 29 Probabilidades de serem respondedores (EASI-75) baseadas nos ensaios clínicos randomizados – crianças

	Tecnologia	Probabilidade	IC Inferior	IC Superior	Fonte
6 a 11 anos	Dupilumabe 200 mg a cada 2 semanas	0,746	0,636	0,857	Paller, 2020 (67)
	Dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas	0,697	0,615	0,778	
	Placebo	0,268	0,190	0,347	
6 meses a menores de 6 anos	Dupilumabe 200mg ou 300mg a cada 4 semanas	0,530	0,423	0,637	Paller, 2022 (68)
	Placebo	0,101	0,035	0,168	

- Descontinuação - adolescentes

Para estimar a descontinuação dos medicamentos ao longo dos ciclos, foram considerados os números de pacientes que descontinuaram o tratamento até a semana 52 por falta de eficácia e por eventos adversos. A descontinuação do tratamento resultou na transição para o estado de saúde sem resposta (86). Esses dados não estavam disponíveis para o dupilumabe de forma detalhada, então foram consideradas a descontinuação por falta de eficácia e pelo próprio paciente até a semana 52 (87). Para o upadacitinibe, os dados utilizados foram baseados na população de adolescentes e adultos, uma vez que não foram identificados estudos que fizessem essa avaliação apenas para a população de adolescentes (88). Na Tabela 58 estão descritos os dados de descontinuação para cada uma das tecnologias.

Outras duas fragilidades sobre esses dados podem ser citadas: (i) nenhum dos estudos para a população de adolescentes avaliou os medicamentos em relação ao placebo em um período maior que 16 semana, (ii) não foram encontrados estudos que fizeram a avaliação da descontinuação acima de 52 semanas. A descontinuação da MPC foi, então, baseada nos dados da população de adultos e os dados de descontinuação no primeiro ano foram utilizados para todos os ciclos do modelo (**Tabela 30**).

Tabela 30 Taxas de descontinuação do abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe - adolescentes

Tecnologia	Descontinuação em 1 ano	Fonte
Dupilumabe	9,5%	Blauvelt, 2022 (87)
Abrocitinibe	14,1%	Reich, 2023
Upadacitinibe	10,0%	Reich 2021
Melhor prática clínica	25,4%	ICER -2023

- Descontinuação – crianças

Para estimar a descontinuação dos medicamentos ao longo dos ciclos, foram considerados os números de pacientes que descontinuaram o tratamento até a semana 52 por falta de eficácia (<EASI-50) e por eventos adversos. Em um estudo que avaliou crianças que receberam o dupilumabe em dois ECRs, 94% atingiram EASI-50 e nenhum descontinuou por eventos adversos (89). A descontinuação de 6% por ano será aplicada ao longo de todo o modelo e resultou na transição para o estado de saúde sem resposta. Como esse se tratava de um estudo *open-label*, a proporção de 26,8% pacientes que descontinuaram o tratamento com a MPC foi baseada nos resultados de pacientes que não atingiram o EASI-50 no LIBERTY AD PEDS (67)

- Utilidade

Para adolescentes, apenas o estudo de extensão que avaliou o dupilumabe apresentou dados sobre qualidade de vida na avaliação em um ano. A redução média no *Children’s Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), apresentada no estudo, foi de 11,8±6,7 na semana 52 (87). O dado de utilidade foi calculado a partir do valor basal do estudo e dos respondedores no resultado na semana 52(90).

Para crianças, embora o estudo aberto descreva que a qualidade de vida dos pacientes foi avaliada, não há relato dos resultados na avaliação de um ano (89). O dado de utilidade de vida foi, então, baseado nos resultados de 16 semanas (67).

- Mortalidade

Não foram consideradas diferenças em mortalidade dos grupos intervenções e do grupo MPC. Para todas as coortes, utilizou-se as probabilidades de morte entre duas idades, publicadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (91).

7.9 Estimativa de recursos e custos associados

Na **Tabela 31**, estão os custos anuais dos três medicamentos e da MPC. Como no modelo foram considerados pacientes que fizeram o uso de ciclosporina e não responderam ao tratamento, apenas os corticosteroides tópicos disponíveis no SUS foram utilizados como recursos disponíveis para pacientes que fizeram uso da MPC (comparador). As doses foram baseadas no PCDT de dermatite atópica (19) e as quantidades utilizadas, por ano, foram validadas por um dermatologista especialista no dia 21/02/2024 e 20/03/2024.

Tabela 31 Custo de tratamento utilizado no caso base na análise de custo efetividade – crianças e adolescentes

Dose	Proporção de utilização	Preço (caso base)	Quantidade (ano)	Custo anual	Fonte (caso base)
Intervenção - adolescentes					

Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas - seringa 2 mL (15mg/mL)	0%	R\$ 3.502,75	13/12	Primeiro ano: R\$ 49.038,50 Anos subsequentes: R\$ 45.535,75	Banco de preços em saúde
Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas – seringa de 1,14 mL (175 mg/mL)	83%	R\$ 3.454,17	27/26	Primeiro ano: R\$ 93.262,46 Anos subsequentes: R\$ 89.808,29	Banco de preços em saúde
Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas - seringa 2 mL (15mg/mL)	17%	R\$ 3.502,75	27/26	Primeiro ano: R\$ 94.574,25 Anos subsequentes: R\$ 91 071,5	Banco de preços em saúde
Abrocitinibe 100 mg/dia (comprimidos)	0%	R\$ 98,33	365	R\$ 35.890,45	Proposto pelo demandante
Abrocitinibe 200 mg/dia (comprimidos)	100%	R\$ 110,00	365	R\$ 40.150,00	Proposto pelo demandante
Upadacitinibe 15 mg/dia (comprimidos)	100%	R\$ 40,00	365	R\$ 14.600,00	Proposto pelo demandante
Intervenção – 6 meses a 5 anos					
Dupilumabe 200mg + 200 mg/4 semanas – seringa 1,14 mL (175 mg/mL)	24,5%	R\$ 3.454,17	13	Primeiro ano: R\$ 44.904,15 Anos subsequentes: R\$ 44.904,15	Banco de preços em saúde
Dupilumabe 300mg + 300 mg/4 semanas- seringa 2 mL (15mg/mL)	25,1%	R\$ 3.502,75	13	Primeiro ano: R\$ 45.535,75 Anos subsequentes: R\$ 45.535,75	Banco de preços em saúde
Intervenção – 6 anos a 11 anos					
Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas- seringa 2 mL (15mg/mL)	25,2%	R\$ 3.502,75	13	Primeiro ano: R\$ 49.038,50 Anos subsequentes: R\$ 45.535,75	Banco de preços em saúde
Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas– seringa 1,14 mL (175 mg/mL)	25,2%	R\$ 3.454,17	27/26	Primeiro ano: R\$ 93.262,46 Anos subsequentes: R\$ 89.808,29	Banco de preços em saúde
Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas- seringa 2 mL (15mg/mL)	0,0%	R\$ 3.502,75	27/26	Primeiro ano: R\$ 94.574,25 Anos subsequentes: R\$ 91 071,5	Banco de preços em saúde
Melhor prática clínica					
acetato de hidrocortisona 1% - bisnaga 20g	50%	R\$ 7,65	12 bisnagas Para 50% dos pacientes	R\$45,90	Consulta - especialista; PCDT de dermatite atópica; Preço: BPS
dexametasona 0,1% - bisnaga 10,00 G	50%	R\$ 1,28	12 bisnagas Para 50% dos pacientes	R\$ 7,68	Consulta - especialista; PCDT de dermatite atópica; Preço: BPS

- Proporção da utilização de diferentes doses dos medicamentos – adolescentes

Para o abrocitinibe, foi considerada que toda a coorte fazia o uso de abrocitinibe 200 mg, assim como apresentado pelo demandante.

A definição das dosagens do dupilumabe foi baseada na projeção da população de adolescentes, em 2024, e nas medianas de peso por idade e por sexo, ambas divulgados pelo IBGE (83, 92). A proporção de pacientes fazendo o uso de dupilumabe 400 mg+200 mg a cada 2 semanas (30 até menos de 60 Kg) foi de 83% e de dupilumabe 600 mg+300 mg a cada 2 semanas (60 Kg ou mais) foi de 17%. Não foi considerada a utilização de dupilumabe 600 mg+300 mg a cada 4 semanas.

- Proporção da utilização de diferentes doses dos medicamentos – crianças

A definição da proporção de pacientes que receberam as dosagens do dupilumabe foi baseada na bula, na projeção da população de adolescentes, em 2024, e nas medianas de peso por idade e por sexo, ambas divulgados pelo IBGE (83, 92) (**Tabela 32**).

Tabela 32 Proporção da utilização de diferentes doses do dupilumabe – crianças

	Bula	População brasileira (2024)	Proporção
Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas	6 a 12 anos de idade - 15 até menos de 30 Kg	8.822.440	25,2%
Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas	6 a 12 anos de idade - 30 até menos de 60 Kg	8.835.600	25,2%
Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas	6 a 12 anos de idade - 60 Kg ou mais	0	0,0%
Dupilumabe 200mg + 200 mg/4 semanas	6 meses a 5 anos - 5 até menos de 15 Kg	8.603.272	24,5%
Dupilumabe 300mg + 300 mg/4 semanas	6 meses a 5 anos - 15 até menos de 30 Kg	8.801.336	25,1%

- Pacientes que não tiveram resposta clínica

Poucos estudos sobre a utilização de recursos no tratamento de dermatite atópica em crianças e adolescentes foram encontrados, sendo que nenhum deles era brasileiro. A estimativa, então, foi baseada em estudos internacionais (93, 94). Por entender que os recursos foram estimados com base em diferentes estudos da literatura, os quais incluíam estudos não brasileiros e dados frágeis, a estimativa dos recursos e as quantidades utilizadas foram validados por um dermatologista especialista nos dias 21/02/2024 e 20/03/2024. Nas **Tabelas 33 e 34** são apresentados os custos de tratamento para não respondedores adolescentes e crianças, respectivamente.

Tabela 33 Custos dos tratamentos para pacientes que não responderam à terapia - adolescentes

	Proporção de utilização de tratamentos	Custo unitário da tecnologia	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
--	--	------------------------------	------------------	-------------	-------

Hospitalização	50%	R\$ 224,91	1	R\$ 157,44	Andersen, 2019 (93); SIGTAP 03.03.08.005-1.
Visita à emergência	50%	R\$ 11,00	6	R\$ 30,25	Chovatiya 2022 (94); SIGTAP 03.01.06.009-6.
Consulta com especialista	100%	R\$ 10,00	22	R\$ 216	Andersen, 2019 (93); SIGTAP 03.01.01.007-2.
Anti-histamínicos orais (comprimido)	30,00%	R\$ 0,28	132	R\$ 11,10	Andersen, 2019 (93); Hidroxizina 25mg - Bula (0,7 mg/Kg de peso, 3 vezes ao dia) por, no máximo, 10 dias. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Data: 29/02/2024. Peso mediano população ≥12 a 17 anos = 52.45kg.
Antibióticos (comprimido)	50,00%	R\$ 0,54	70	R\$ 18,90	Andersen, 2019 (93); Cefalexina 500mg. (1000 mg/dia) por 14 dias: 2 a 3 vezes ao ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	17,50%	R\$ 2,28	1138	R\$ 454,13	Andersen, 2019 (93); Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥12 a 17 anos = 52.45kg.
Metotrexato (comprimido 2,5mg)	70,00%	R\$ 0,70	436	R\$ 213,83	Flohr, 2023; Barak 2023 (95, 96); Andersen, 2019 (93); Metotrexato 0.4mg/kg/semana - off-label. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥12 a 17 anos = 52.45kg
Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	50,0%	R\$ 8,22	6	R\$ 24,66	Andersen, 2019 (93); Pressuposto: 1 tubo por mês. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	50,0%	R\$ 1,34	6	R\$ 4,02	Andersen, 2019 (93); Pressuposto: 1 tubo por mês. Preço: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Antidepressivos (comprimido)	12,50%	R\$ 0,43	437	R\$ 23,59	Cloridrato de amitriptilina 25mg. Preço: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
R\$ 1.130,32					

Tabela 34 Custos dos tratamentos para pacientes que não responderam à terapia - crianças

	Proporção de utilização de tratamentos	Custo unitário da tecnologia	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
6 meses a 2 anos					
Hospitalização	50%	R\$ 224,91	1,8	R\$ 202,42	Andersen, 2019 (93) SIGTAP 03.03.08.005-1.
Visita à emergência	70%	R\$ 11,00	6,5	R\$ 50,05	Chovatiya 2022 (94); SIGTAP 03.01.06.009-6.
Consulta com especialista	100%	R\$ 10,00	9,3	93	Andersen, 2019 (93) SIGTAP 03.01.01.007-2.
Anti-histamínicos orais (comprimido)	40,00%	R\$ 0,28	29,84	R\$ 3,34	Andersen, 2019 (93) Hidroxizina 25mg - Bula (0,7 mg/Kg de peso, 3 vezes ao dia) por, no máximo, 10 dias. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥ 6 meses, < 2 anos = 9.5 kg
Antibióticos (comprimido)	80,00%	R\$ 0,54	70	R\$ 30,24	Andersen, 2019 (93) Cefalexina 500mg. (1000 mg/dia) por 14 dias: 2 a 3 vezes ao ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	2,50%	R\$ 2,28	206	R\$ 11,74	Andersen, 2019 (93) Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥ 6 meses, < 2 anos = 9.5 kg.
Metotrexato (comprimido 2,5mg)	70,00%	R\$ 0,70	79,04	R\$ 38,73	Andersen, 2019 (93) Flohr, 2023; Barak 2023 (95, 96)Metotrexato 0.4mg/kg/semana - off-label. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥ 6 meses, < 2 anos = 9.5 kg.
Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	50,0%	R\$ 7,65	6	R\$ 22,95	Pressuposto: 1 tubo por mês. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	50,0%	R\$ 1,28	6	R\$ 3,84	Pressuposto: 1 tubo por mês. Preço: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
				R\$ 456,31	

2 a 6 anos					
Hospitalização	50%	R\$ 224,91	1,8	R\$ 202,42	Andersen, 2019 (93) SIGTAP 03.03.08.005-1.
Visita à emergência	70%	R\$ 11,00	6,5	R\$ 50,05	SIGTAP 03.01.06.009-6.
Consulta com especialista	100%	R\$ 10,00	9,3	93	Andersen, 2019 (93) SIGTAP 03.01.01.007-2.
Anti-histamínicos orais (comprimido)	40,00%	R\$ 0,28	42,33	R\$ 4,74	Andersen, 2019 (93) Hidroxizina 25mg - Bula (0,7 mg/Kg de peso, 3 vezes ao dia) por, no máximo, 10 dias. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥2 anos e <6 anos = 16.8.
Antibióticos (comprimido)	80,00%	R\$ 0,54	70	R\$ 30,24	Andersen, 2019 (93) Cefalexina 500mg. (1000 mg/dia) por 14 dias: 2 a 3 vezes ao ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	10,00%	R\$ 2,28	364,56	R\$ 83,12	Andersen, 2019 (93) Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥2 anos e <6 anos = 16.8.
Metotrexato (comprimido 2,5mg)	70,00%	R\$ 0,70	139,77	R\$ 68,49	Flohr, 2023; Barak 2023 (95, 96)Metotrexato 0.4mg/kg/semana - off-label. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥2 anos e <6 anos = 16.8g
Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	50,0%	R\$ 7,65	6	R\$ 22,95	Andersen, 2019 (93) Pressuposto: 1 tubo por mês. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	50,0%	R\$ 1,28	6	R\$ 3,84	Andersen, 2019 (93) Pressuposto: 1 tubo por mês. Preço: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
				R\$ 558,85	
6 a 11 anos					
Hospitalização	50%	R\$ 224,91	1,2	R\$ 134,95	Andersen, 2019 (93) SIGTAP 03.03.08.005-1.

Visita à emergência	70%	R\$ 11,00	5,5	R\$ 42,35	Andersen, 2019 (93) SIGTAP 03.01.06.009-6.
Consulta com especialista	100%	R\$ 10,00	14	140	Andersen, 2019 (93) SIGTAP 03.01.01.007-2.
Anti-histamínicos orais (comprimido)	30,00%	R\$ 0,28	74,718	R\$ 6,28	Andersen, 2019 (93) Hidroxizina 25mg - Bula (0,7 mg/Kg de peso, 3 vezes ao dia) por, no máximo, 10 dias. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥ 6 anos, <11 anos = 29.65kg.
Antibióticos (comprimido)	60,00%	R\$ 0,54	70	R\$ 22,68	Andersen, 2019 (93) Cefalexina 500mg. (1000 mg/dia) por 14 dias: 2 a 3 vezes ao ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	10,00%	R\$ 2,28	643,4	R\$ 146,70	Andersen, 2019 (93) Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses..Peso mediano população ≥ 6 anos, <11 anos = 29.65kg.
Metotrexato (comprimido 2,5mg)	70,00%	R\$ 0,70	246,68	R\$ 120,87	Andersen, 2019 (93) Flohr, 2023; Barak 2023 (95, 96) Metotrexato 0.4mg/kg/semana - off-label. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥ 6 anos, <11 anos = 29.65kg.
Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	50,0%	R\$ 7,65	6	R\$ 22,95	Pressuposto: 1 tubo por mês. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	50,0%	R\$ 1,28	6	R\$ 3,84	Pressuposto: 1 tubo por mês. Preço: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Antidepressivos (comprimido)	33,0%	R\$ 0,43	145,6	R\$ 20,76	Cloridrato de amitriptilina 25mg. Preço: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Dose semanal considerando 10mg/dia = 70mg.
R\$ 640,61					

- Pacientes com resposta clínica

Nos modelos de crianças e adolescentes, os pacientes que apresentavam EASI-75 foram considerados respondedores.

Pelos ensaios clínicos randomizados, pacientes que fizeram o uso do abrocitinibe, do dupilumabe e do upadacitinibe, também, fizeram uso de medicamentos tópicos. Esses dados, no entanto, não são relatados em todos os estudos que fizeram a avaliação em 52 semanas para todos os medicamentos. Por esse motivo, foram utilizadas as mesmas quantidades de medicamentos tópicos em todos os braços de tratamento ativo, com base no estudo publicado por Blauvelt USA 2017 (97). Os demais recursos (hospitalização, visita à emergência e consulta com especialista), foram baseados na análise de custo-efetividade publicada por Romero Jiménez, 2023 (84). Esses dados, também, foram validados pelo especialista (**Tabela 35**).

Tabela 35 Custos dos tratamentos para pacientes que responderam à terapia – crianças, adolescentes

	Proporção de utilização de tratamentos	Custo unitário	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
Hospitalização	3%	R\$ 224,91	1	R\$ 6,75	Romero Jiménez, 2023 (84)/ SIGTAP 03.03.08.005-1
Visita à emergência	60%	R\$ 11,00	1	R\$ 6,60	Romero Jiménez, 2023 (84)/ SIGTAP 03.01.06.009-6
Consulta com especialista	100%	R\$ 10,00	9,80	R\$ 98,00	Romero Jiménez, 2023 (84)/ SIGTAP 03.01.01.007-2
Acetato de hidrocortisona 1% (bislaga 20g)	15%	R\$ 7,65	6	R\$ 6,89	Blauvelt, 2017 (97) (grupo dupilumabe com terapia de resgate). Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
Dexametasona: creme (0,1%) – (bislaga 10,00 g)	15%	R\$ 1,28	6	R\$ 1,15	Blauvelt, 2017 (97) (grupo dupilumabe com terapia de resgate). Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
Total				R\$ 119,38	

7.10 Taxas de desconto e correções do modelo

Foram feitas correções de meio ciclo e utilizadas as taxas de desconto de 5%, tanto para a efetividade, quanto para os custos, como preconizado na diretriz do Ministério da Saúde.

7.11 Pressupostos

A seguir, estão listados os principais pressupostos utilizados no modelo:

- Para crianças e adolescentes, os modelos consideraram o início da idade na faixa etária do modelo para os cenários principais;
- Não foram consideradas diferentes etapas de tratamento com as intervenções avaliadas no modelo de adolescentes. Isso quer dizer que, após a falha terapêutica, não é considerada a possibilidade de tratamento com outro

medicamento inibidor da JAK ou anticorpo monoclonal. Esse pressuposto não invalida a análise, uma vez que o seu objetivo foi avaliar o ranqueamento entre os medicamentos em avaliação quanto à custo-efetividade;

- Para crianças e adolescentes, não há na literatura a comparação com placebo para além de 16 semanas. Contudo, a transição dos estados de saúde com resposta terapêutica para sem resposta terapêutica é prevista nas taxas de descontinuação em todos os modelos;
- Independentemente dos estados de saúde e da estratégia de tratamento, todos os indivíduos são afetados pela mesma probabilidade de morte da população geral brasileira de acordo com a idade.

7.12 Análise de sensibilidade e outros cenários

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, e análise de sensibilidade probabilística, realizada por meio de 1.000 simulações. Nas **Tabelas 9 e 10** do **Anexo 2**, estão descritos os recursos e os custos utilizados para a construção do modelo para o caso base e as variações realizadas na análise de sensibilidade para adolescentes e crianças.

Para a população de adolescentes, foi construído um cenário alternativo considerando o horizonte temporal de vida toda com base na expectativa de vida da população brasileira. Para crianças, foram construídos outros dois cenários alternativos, um considerando um horizonte temporal até a vida adulta (18 anos) e outro de vida toda, também com base na expectativa da população brasileira. Esses cenários foram construídos para avaliar se houve alteração da interpretação dos resultados para diferentes horizontes temporais.

7.13 Resultados

- Adolescentes

Para o modelo de adolescentes, foram construídos modelos independentes, o que não permite a inferência da maior ou menor efetividade entre as tecnologias avaliadas. O que é possível avaliar é a efetividade de cada tecnologia em relação a MPC para cada um dos modelos.

Para o cenário principal, no qual foi considerado o horizonte temporal até 18 anos, as três tecnologias (abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe) se mostraram mais efetivas que a MPC com um custo de tratamento superior (**Tabela 36**). A menor RCEI foi do upadacitinibe *versus* a MPC (R\$ 61.635,43/QALY), seguida do abrocitinibe (R\$ 216.624,02/QALY) e do dupilumabe (R\$ 411.074,58/QALY). Na análise de sensibilidade determinísticas (**Figura 11**), os parâmetros que mais afetaram o modelo foram a efetividade das tecnologias e da MPC (probabilidade de EASI-75). Na análise de sensibilidade probabilística, todas as tecnologias mostraram-se mais efetivas em todas as simulações, assim

como mais custosas (**Figura 12**). Para as três tecnologias, nenhuma das simulações se mostraram custo-efetivas ($\leq R\$40.000/QALY$).

Quando considerado o horizonte temporal de vida toda (cenário alternativo), a menor RCEI encontrada foi na avaliação do upadacitinibe versus a MPC ($R\$ 57.536,80/QALY$), seguida do abrocitinibe ($R\$ 189.393,43/QALY$) (**Tabela 37**). A RCEI do dupilumabe foi a que apresentou o maior valor ($R\$ 379.589,51/QALY$). Na análise de sensibilidade probabilística, 1% dos valores de RCEI ficaram abaixo ou igual a um limiar de custo-efetividade de $R\$40.000/QALY$ na avaliação do upadacitinibe (cenário alternativo). Todos os valores da avaliação do abrocitinibe e do dupilumabe foram superiores a esse limiar (Figura não apresentada).

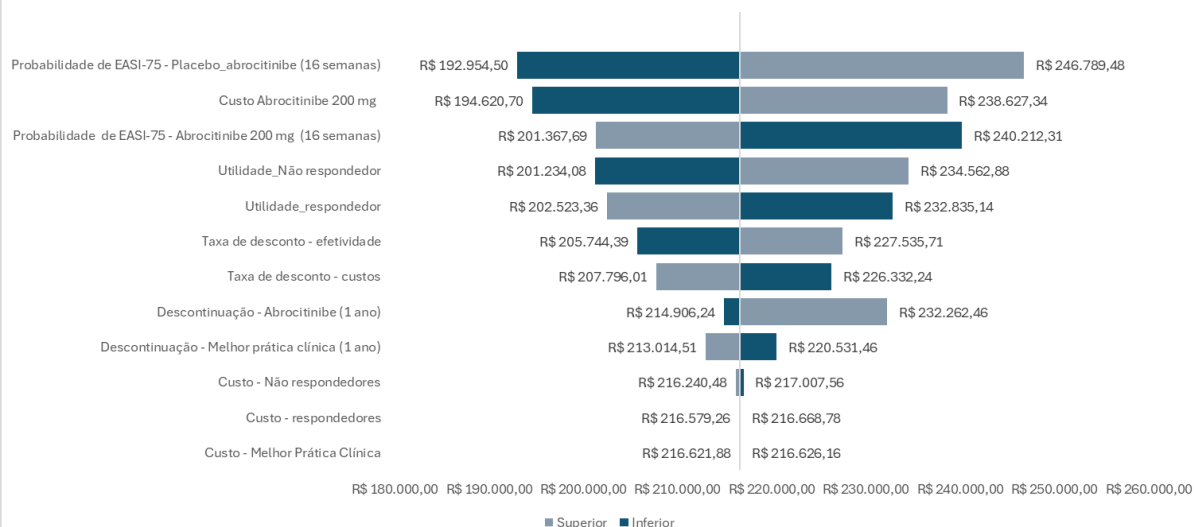
Tabela 36 Resultados da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) da comparação entre abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe com Melhor Prática Clínica (MPC) – adolescentes (horizonte temporal até 18 anos)

	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	RCEI (R\$/QALY)
Abrocitinibe vs MPC					
Melhor Prática Clínica	R\$ 5.804,18	4,065			
Abrocitinibe	R\$ 129.106,70	4,635	0,569	R\$ 123.302,52	R\$ 216.624,02
Dupilumabe vs MPC					
Melhor Prática Clínica	R\$ 6.393,87	3,879			
Dupilumabe	R\$ 187.119,49	4,319	0,440	R\$ 180.725,62	R\$ 411.074,58
Upadacitinibe vs MPC					
Melhor Prática Clínica	R\$ 6.238,77	3,930			
Upadacitinibe	R\$ 48.664,45	4,618	0,688	R\$ 42.425,69	R\$ 61.635,43

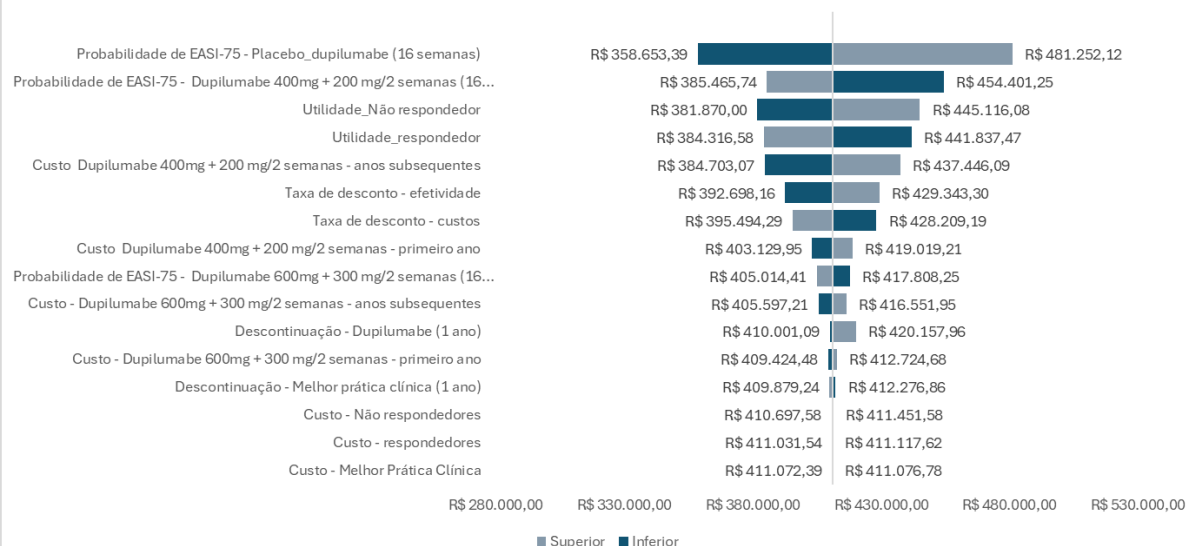
Tabela 37 Resultados da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) da comparação entre abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe com Melhor Prática Clínica (MPC) – cenário alternativo em adolescentes (horizonte temporal de vida toda)

	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	RCEI (R\$/QALY)
Abrocitinibe vs MPC					
Melhor Prática Clínica	R\$ 20.574,74	12,099	-	-	-
Abrocitinibe	R\$ 200.417,86	13,048	0,950	R\$ 179.843,12	R\$ 189.393,43
Dupilumabe vs MPC					
Melhor Prática Clínica	R\$ 19.666,52	11,902	-	-	-
Dupilumabe	R\$ 277.575,50	12,581	0,679	R\$ 257.908,98	R\$ 379.589,51
Upadacitinibe vs MPC					
Melhor Prática Clínica	R\$ 21.050,47	11,951	-	-	-
Upadacitinibe	R\$ 82.759,14	13,024	1,073	R\$ 61.708,67	R\$ 57.536,80

a) análise univariada - abrocitinibe



b) análise univariada - dupilumabe



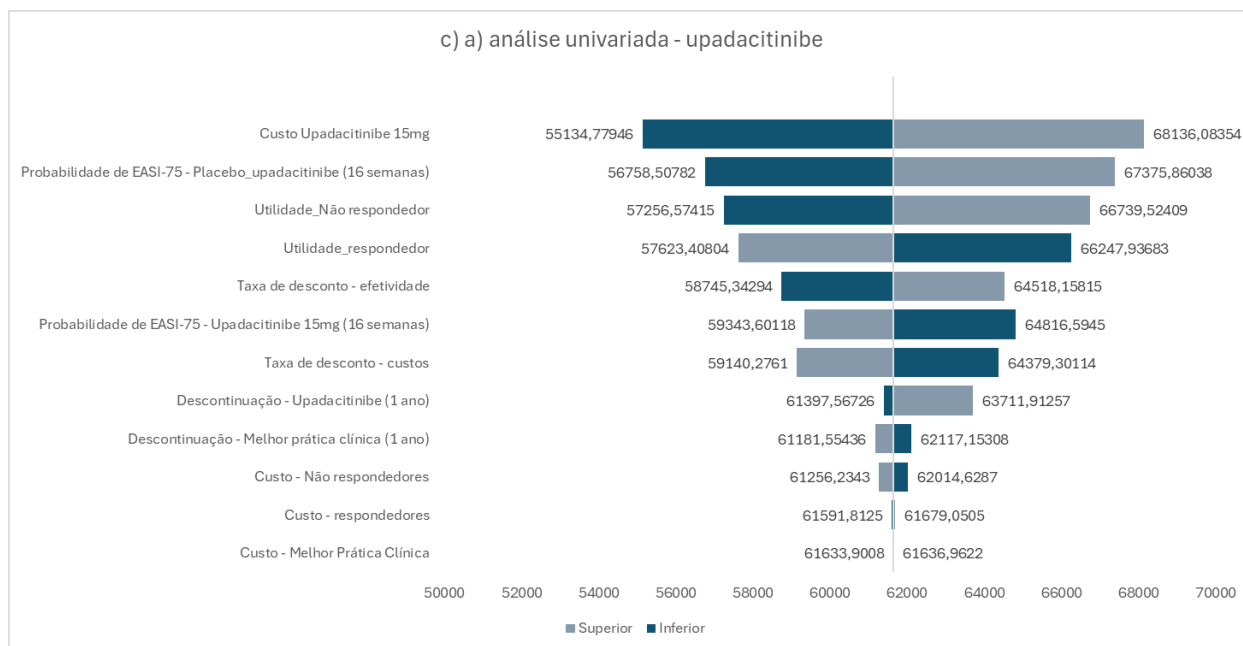


Figura 11 Resultados das análises de sensibilidade univariadas - Razão de custo-efetividade incremental (versus Melhor Prática Clínica): a) Dupilumabe; b) Abrocitinibe; c) Upadacitinibe – adolescentes (horizonte temporal até 18 anos)

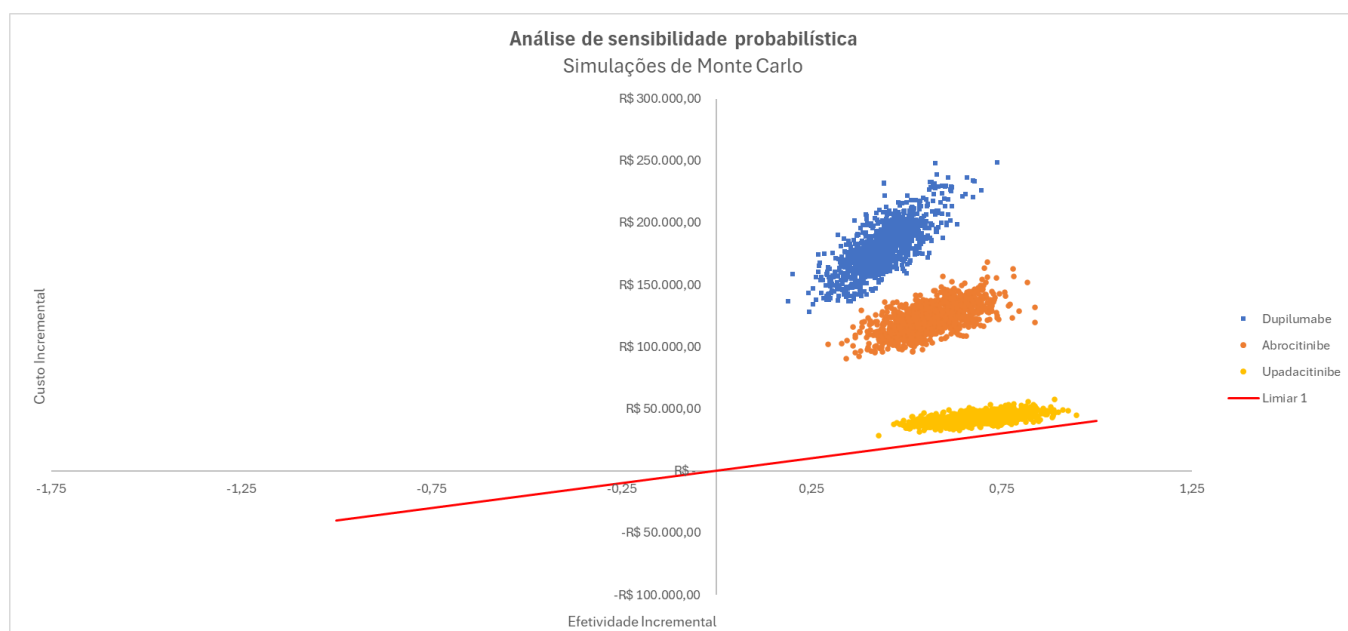


Figura 12 Resultados das análises de sensibilidade probabilísticas – adolescentes (horizonte temporal até 18 anos)

- Crianças

Foi construído um modelo para crianças a partir do 1 ano de idade. Para o cenário principal, considerou-se a proporção da coorte baseada na população brasileira e um horizonte temporal de até 12 anos, quando os pacientes seriam avaliados como adolescentes.

O dupilumabe se mostrou mais efetivo que a MPC com um custo de tratamento superior, com RCEI de R\$ 193.616,77 para o total da população de crianças avaliadas (**Tabela 38**). Os resultados foram, também, separados pelas duas faixas etárias avaliadas: 6 meses a menos de 6 anos com RCEI de R\$149.911,17/QALY e de 6 anos a menos de 12 anos com RCEI R\$ 246.136,30/QALY. Na análise de sensibilidade determinísticas (**Figura 13**), os parâmetros que mais afetaram o modelo foram os dados de utilidade e as taxas de desconto. O menor valor de RCEI foi de R\$ 173.995 e o maior de R\$ 218.226. Na análise de sensibilidade probabilística (**Figura 14**), em todas as simulações, o dupilumabe se mostrou mais efetivo e mais custoso. Nenhum dos valores das simulações de RCEI se mostrou custo-efetivo (\leq R\$40.000/QALY).

Por entender que a dermatite atópica é uma doença crônica, outros dois cenários alternativos foram construídos, um com horizonte temporal até 18 anos e outro baseado na expectativa de vida da população brasileira. Quando considerado o horizonte temporal de vida toda a RCEI encontrada foi de R\$ 184.322,02/QALY e, quando considerado um horizonte temporal de até 18 anos, a RCEI foi de R\$ 187.844,14/QALY. Na análise de sensibilidade probabilística, todos os valores da avaliação foram superiores ao limiar de R\$40.000/QALY (Figura não apresentada).

Tabela 38 Resultados da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) da comparação do dupilumabe com Melhor Prática Clínica (MPC) – crianças (horizonte temporal até 12 anos)

	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	RCEI (R\$/QALY)
População total de crianças					
Melhor Prática Clínica	R\$ 4.641,29	4,772			
Dupilumabe	R\$ 255.264,85	6,067	1,294	R\$ 250.623,56	R\$ 193.616,77
6 meses até menos de 6 anos					
Melhor Prática Clínica	R\$ 2.518,79	2,927			
Dupilumabe	R\$ 119.893,11	3,710	0,783	R\$ 117.374,32	R\$ 149.911,17
6 anos a 11 anos					
Melhor Prática Clínica	R\$ 3.388,01	3,481			
Dupilumabe	R\$ 263.846,50	4,540	1,058	R\$ 260.458,49	R\$ 246.136,30

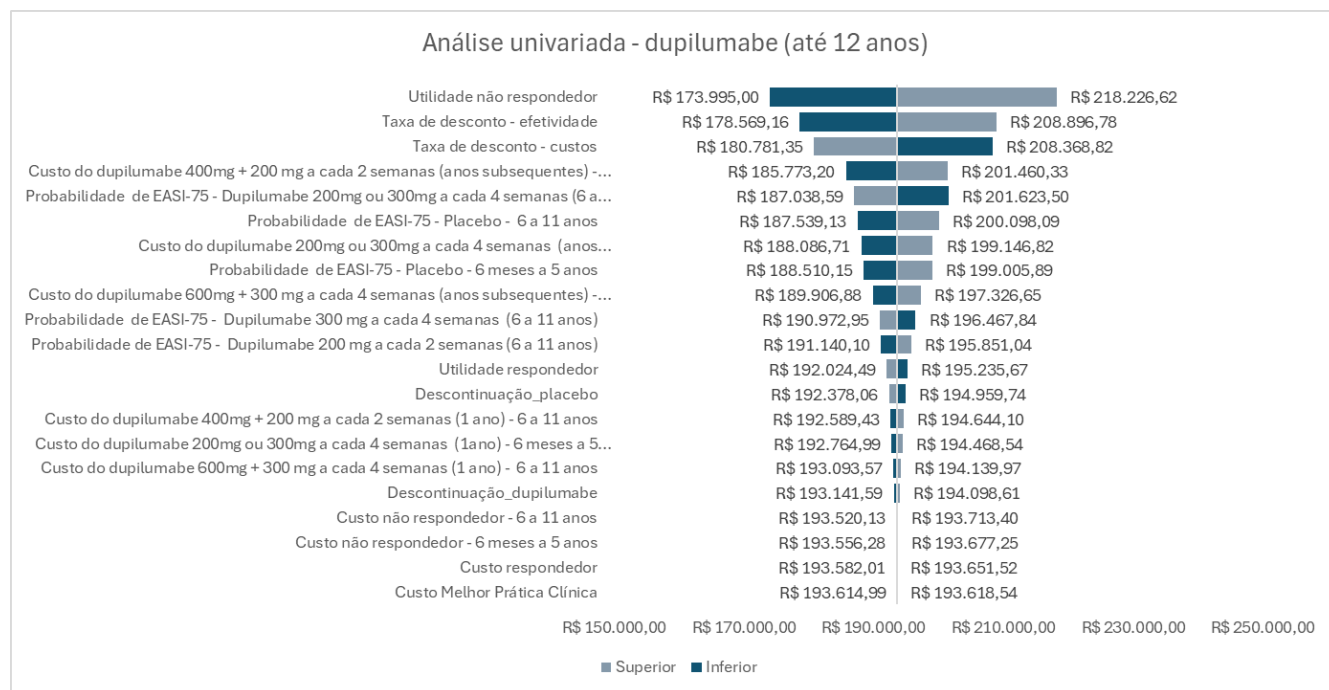


Figura 13 Resultado da análise de sensibilidade univariada - Razão de custo-efetividade incremental (versus Melhor Prática Clínica): a) Dupilumabe – crianças (horizonte temporal até 12 anos)

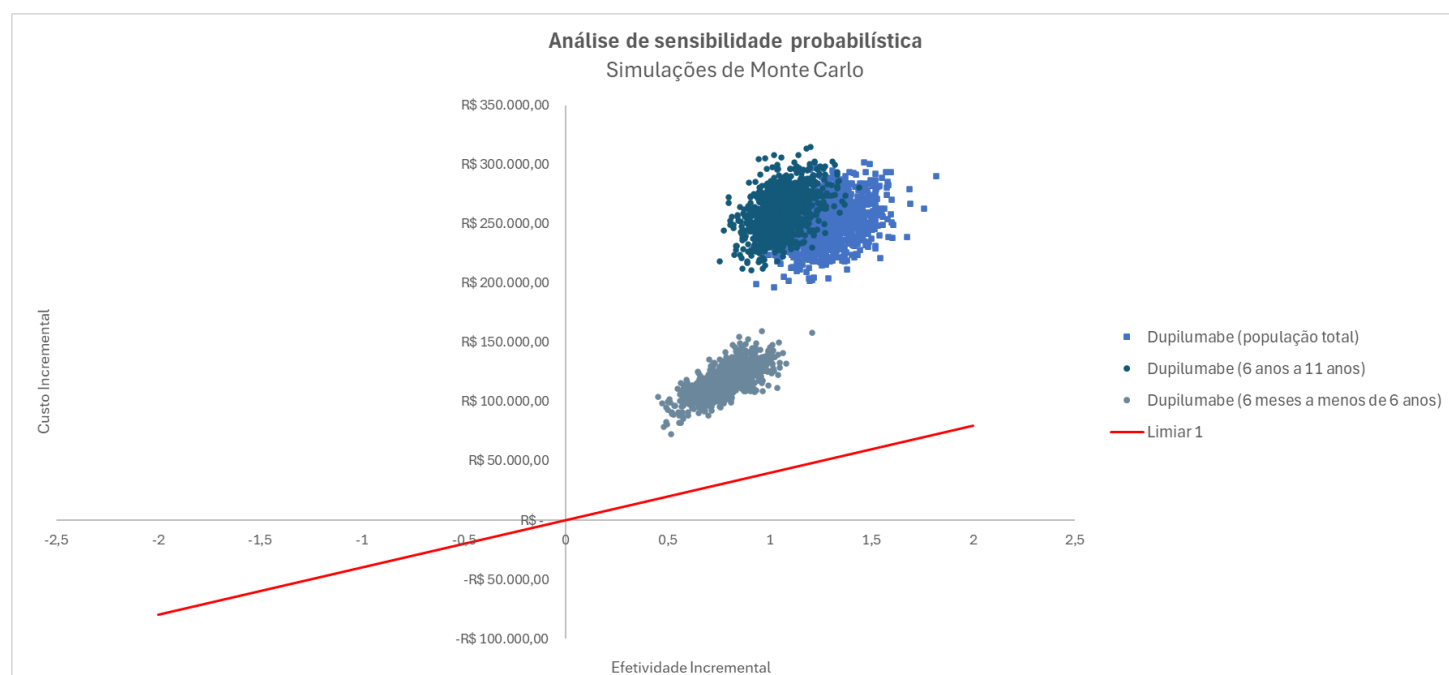


Figura 14 Resultados das análises de sensibilidade probabilísticas – população total de crianças, de 6 meses a menos de 6 anos e de 6 anos a 11 anos (horizonte temporal até 12 anos).

7.14 Impacto orçamentário

Para a análise do impacto orçamentário, o demandante do abrocitinibe encaminhou duas avaliações, uma para pacientes adolescentes e outra para adultos. O demandante do upadacitinibe encaminhou uma avaliação considerando a população ≥ 12 anos. A seguir, são discutidas as análises apresentadas pelos demandantes. Pelas demandas não terem considerado os demais medicamentos que estão sendo avaliados, foram elaboradas outras análises de impacto orçamentário envolvendo as demais tecnologias.

7.15 Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante

- Abrocitinibe

Para estimar a população com indicação para o tratamento do abrocitinibe, o demandante baseou a sua análise em dados epidemiológicos a partir da projeção da população brasileira nos próximos anos. A prevalência da dermatite atópica foi extraída dos dados do *The Institute For Health Metrics And Evaluation* – IHME (centro independente de pesquisa em saúde global da Universidade de Washington) (98). A proporção de pacientes com DA moderada a grave utilizada foi de 32,36% (IC95%: 12,65%–61,23%) para adolescentes. Esses dados são baseados em revisão rápida da literatura e estão relatados na página 105 do dossiê de adolescentes.

O demandante considerou na análise a mortalidade de pacientes com dermatite atópica, mas não a incidência de casos novos. Como o cálculo da população foi baseado apenas na prevalência da população com dermatite atópica, não é o mais adequado considerar a mortalidade dos pacientes. O percentual de falha a ciclosporina foi baseado na taxa de não resposta à ciclosporina de 29% (IC95%: 21% - 36%) para adolescentes.

Para adolescentes, a estimativa de pacientes elegíveis ao uso do abrocitinibe foi de 30.931 (2024), 30.831 (2025), 30.843 (2026), 31.005 (2027) e 31.099 (2028). Considerando um *market share* 25% para todos os cinco anos, o demandante estimou um impacto de R\$ 41.884.922,10 em cinco anos.

- Upadacitinibe

A estimativa da população na demanda do upadacitinibe, também, foi pelo método epidemiológico. A partir da projeção da população nacional fornecida pelo IBGE para indivíduos a partir de 12 anos, estimaram a prevalência de 2,3% pacientes com dermatite atópica no Brasil (99). Assumiram taxa de diagnóstico para DA moderada a grave de 69% em análise realizada pelo NICE, uma vez que não existem dados nacionais robustos da quantidade e pacientes de diagnosticados. Consideraram dentre os brasileiros com DA, 46% apresentam quadros moderados ou graves (99), candidatos a tratamento sistêmicos. Estimaram que, aproximadamente, 1% dos pacientes em tratamento sistêmico usam

ciclosporina, e 46% destes não respondem ao tratamento (100) e, portanto, seriam candidatos ao tratamento com BSC ou upadacitinibe.

Seguindo os pressupostos apresentados, no primeiro ano de análise são calculados 5.557 (2025) a 5.735 (2029) pacientes elegíveis a upadacitinibe. Como *market share*, estimaram 50% dos pacientes em tratamento com upadacitinibe e um incremento de 10% a cada ano, totalizando 100% no quinto ano. Os custos estimados para os cenários atual e projetado, bem como o impacto orçamentário da incorporação de upadacitinibe resulta em um incremento de R\$ 258.558.823 acumulados em 5 anos.

É importante destacar que não foi apresentado no relatório as análises de sensibilidade para o impacto orçamentário. A estimativa da população adolescente e adultos está muito abaixo daquela apresentada pelo demandante do abrocitinibe.

7.16 Análise de impacto orçamentário realizada pelo NATS

Foi conduzida uma análise para simular o impacto orçamentário da incorporação dos medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe em relação aos medicamentos incorporados e recomendados para o tratamento da dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS) (19). A análise foi realizada sob perspectiva do SUS, uma vez que é detentor do orçamento a nível federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (101). As principais características das análises de impacto orçamentário estão descritas no **Quadro 27** (adolescentes) e **Quadro 28** (crianças).

Quadro 27 Características da análise de impacto orçamentário para avaliação dos medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe na população de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave

Objetivos	Avaliar o impacto orçamentário da incorporação dos medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para adolescentes com dermatite atópica moderada a grave em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).
Intervenção	Abrocitinibe 100 mg e 200 mg por dia Dupilumabe 600mg + 300 mg a cada 2 semanas; 400mg + 200 mg a cada 2 semanas; 600mg + 300 mg/4 semanas Upadacitinibe 15 mg por dia
População-alvo	Pacientes adolescentes com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Melhor Prática Clínica
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e construção de cenários

Fonte: autoria própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Quadro 28 Características da análise de impacto orçamentário para avaliação do dupilumabe na população de crianças com dermatite atópica moderada a grave

Objetivos	Avaliar o impacto orçamentário da incorporação do medicamento dupilumabe para crianças com dermatite atópica moderada a grave em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).
Intervenção	Crianças 6 anos – 11 anos - Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas - Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas - Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas Crianças 6 meses a 5 anos - Dupilumabe 200mg + 200 mg/4 semanas - Dupilumabe 300mg + 300 mg/4 semanas
População-alvo	Crianças com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Melhor Prática Clínica
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística

Fonte: autoria própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

- Perspectiva:

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS) – pagador.

- População elegível:

A população elegível foi definida pelo método epidemiológico partindo-se da estimativa da população nacional, fornecida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (83), em um horizonte temporal de 5 anos (2025-2029). Para mensurar a população brasileira com dermatite atópica, independentemente da gravidade da doença, foram aplicados os dados disseminados de prevalência por faixa etária e sexo da dermatite atópica no Brasil, publicados pelo *The Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), um centro independente de pesquisa em saúde global da Universidade de Washington (102). Os dados utilizados e a estimativa da população brasileira com DA estão demonstrados na **Tabela 39 e 40**.

Tabela 39 Dados de prevalência da dermatite atópica no Brasil e projeção da população brasileira entre 2025 e 2029

Faixa etária considerada	Faixa etária - prevalência	Prevalência ¹	Projeção da população brasileira ²				
			2025	2026	2027	2028	2029
0 a 1 ano	Masc_28/364d	0,019	1.440.908	1.426.287	1.411.630	1.396.875	1.382.460
0 a 1 ano	Fem_28/364d	0,025	1.374.314	1.360.316	1.346.290	1.332.175	1.318.392
1 a 4 anos	Masc_1/4	0,054	5.890.456	5.836.719	5.780.503	5.723.157	5.665.068
1 a 4 anos	Fem_1/4	0,069	5.620.556	5.568.934	5.515.003	5.460.019	5.404.352
5 a 11 anos	Masc_5/9	0,049	10.557.920	10.544.151	10.487.580	10.449.023	10.408.208

5 a 11 anos	Fem_5/9	0,063	10.083.706	10.069.487	10.014.467	9.976.721	9.936.924
12 a 14 anos	Masc_10/14	0,030	4.446.109	4.467.312	4.514.197	4.533.780	4.521.761
12 a 14 anos	Fem_10/14	0,039	4.251.732	4.271.072	4.315.089	4.333.116	4.321.057
15 a 17 anos	Masc_15/19	0,02	4.470.644	4.442.754	4.430.288	4.435.760	4.457.158
15 a 17 anos	Fem_15/19	0,024	4.286.195	4.257.794	4.244.350	4.248.354	4.267.761

Notas: 1. *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)*. Prevalência da dermatite atópica no Brasil por faixa etária e sexo(102).
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060(83). Masc: masculino; Fem: feminino

Tabela 40 Estimativa da população brasileira com dermatite atópica (2025 a 2029)

Faixa etária	2025	2026	2027	2028	2029
Mac_0 a 1 ano	27.377	27.099	26.821	26.541	26.267
Fem_0 a 1 ano	34.358	34.008	33.657	33.304	32.960
Mac_1 a 4 anos	318.085	315.183	312.147	309.050	305.914
Fem_1 a 4 anos	387.818	384.256	380.535	376.741	372.900
Mac_5 a 11 anos	517.338	516.663	513.891	512.002	510.002
Fem_5 a 11 anos	635.273	634.378	630.911	628.533	626.026
Mac_12 a 14 anos	133.383	134.019	135.426	136.013	135.653
Fem_12 a 14 anos	165.818	166.572	168.288	168.992	168.521
Mac_15 a 17 anos	84.942	84.412	84.175	84.279	84.686
Fem_15 a 17 anos	102.869	102.187	101.864	101.960	102.426
Adolescentes (12 a <18 anos)	487.012	487.191	489.754	491.245	491.286
Crianças (<12 anos)	1.920.250	1.911.588	1.897.963	1.886.172	1.874.069

Notas: Masc: masculino, Fem: feminino

- Estimativa da população brasileira com dermatite atópica moderada a grave

A partir da população brasileira com dermatite atópica obtida, foi calculada a proporção de pacientes com dermatite atópica moderada a grave. Para crianças e adolescentes, o cálculo foi baseado em dados identificados em um estudo transversal internacional com pacientes pediátricos. No Brasil, a proporção de pacientes com dermatite atópica moderada a grave entre 6 meses e 11 anos e 12 anos a 17 anos foi de 48,5% e 49,4%, respectivamente (103). As estimativas da população brasileira com DA moderada a grave estão apresentadas na **tabela 41**.

Tabela 41 Estimativa da população brasileira com dermatite atópica moderada a grave, entre 2025 e 2029

Faixa etária	2025	2026	2027	2028	2029
Mac_0 a 1 ano	13.278	13.143	13.008	12.872	12.739
Fem_0 a 1 ano	16.664	16.494	16.324	16.153	15.986
Mac_1 a 4 anos	154.271	152.864	151.391	149.889	148.368
Fem_1 a 4 anos	188.092	186.364	184.560	182.720	180.857
Mac_5 a 11 anos	250.909	250.582	249.237	248.321	247.351
Fem_5 a 11 anos	308.108	307.673	305.992	304.839	303.623
Mac_12 a 14 anos	65.891	66.206	66.900	67.191	67.012
Fem_12 a 14 anos	81.914	82.286	83.135	83.482	83.249
Mac_15 a 17 anos	41.961	41.700	41.583	41.634	41.835

Fem_15 a 17 anos	50.817	50.480	50.321	50.368	50.599
Adolescentes (12 a <18 anos)	240.584	240.672	241.939	242.675	242.695
Crianças (<12 anos)	931.321	927.120	920.512	914.794	908.923

Notas: Masc: masculino, Fem: feminino

- Estimativa da população com dermatite atópica moderada a grave elegível ao uso dos medicamentos avaliados (abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe)

Para pacientes adolescentes, a taxa de refratariedade obtida foi de 29% (IC95%: 21- 36), a partir de uma meta-análise de 5 estudos; onde três avaliaram a falha ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina em pacientes adolescentes com DA moderada a grave e dois estudos que avaliaram essa taxa em pacientes com DA grave.

Uma vez que não há dados referentes à refratariedade para pacientes pediátricos menores de 12 anos, o cálculo da população elegível para crianças foi baseado em dados de indicação de terapia sistêmica, apresentados em um estudo observacional internacional realizado em pacientes pediátricos com DA moderada a grave (104). Considerou-se, como elegível para o tratamento de dupilumabe, 11,7% da população com DA moderada a grave (0 a menos de 2 anos), 22,3% (2 a menos de 6 anos) e 25,5% (6 a menos de 12 anos).

As estimativas do número de pacientes com DA moderada a grave elegíveis para o tratamento das tecnologias avaliadas estão descritas na **Tabela 42**.

Tabela 42 Estimativa do número de pacientes com DA moderada a grave elegíveis para o tratamento com abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe entre 2025 e 2029.

Faixa etária	2025	2026	2027	2028	2029
Mac_0 a 1 ano	1.554	1.538	1.522	1.506	1.491
Fem_0 a 1 ano	1.950	1.930	1.910	1.890	1.870
Mac_1 a 4 anos	34.402	34.089	33.760	33.425	33.086
Fem_1 a 4 anos	41.944	41.559	41.157	40.746	40.331
Mac_5 a 11 anos	63.982	63.898	63.556	63.322	63.075
Fem_5 a 11 anos	78.567	78.457	78.028	77.734	77.424
Mac_12 a 14 anos	19.108	19.200	19.401	19.485	19.434
Fem_12 a 14 anos	23.755	23.863	24.109	24.210	24.142
Mac_15 a 17 anos	12.169	12.093	12.059	12.074	12.132
Fem_15 a 17 anos	14.737	14.639	14.593	14.607	14.674
Adolescentes (12 a <18 anos)	69.769	69.795	70.162	70.376	70.382
Crianças (<12 anos)	222.399	221.470	219.932	218.623	217.276

Notas: Masc: masculino, Fem: feminino

Não foi possível realizar a estimativa da população elegível por demanda aferida, uma vez que até 2023 não havia tecnologias recomendadas em PCDT para o tratamento de dermatite atópica no SUS. Devido à fragilidade dos dados

epidemiológicos considerados no cálculo da população elegível, as informações para todas as faixas etárias foram validadas com dermatologista especialista em 20/03/2024.

- Recursos e custos associados

Para os cenários propostos, os custos de tratamento das tecnologias abrocitinibe e upadacitinibe foram baseados nos preços ofertados pelos demandantes. Em relação ao dupilumabe, foram utilizados os preços praticados em compras públicas, disponibilizados pelo BPS (105). Foram considerados os mesmos custos de tratamentos com as tecnologias utilizados nas análises de custo-efetividade e descritos na **Tabela 31**.

Para adolescentes, de acordo com a bula, a dosagem de upadacitinibe recomendada é de 15 mg/dia. Em relação ao abrocitinibe, o demandante informa que a dosagem de 100 mg/dia não deveria ser considerada, uma vez que as condições clínicas para o uso dessa dosagem previstas na bula são raras em adolescentes. Dentre os medicamentos avaliados, apenas o dupilumabe possui recomendação de uso em diferentes dosagens para essa população, que variam de acordo com o peso e idade dos pacientes, conforme descrito em bula. Para o cálculo das proporções de utilização de cada dosagem, foram consideradas as medianas de peso de adolescentes e a estimativa populacional de 2025, disponibilizadas pelo IBGE (83, 92). Nesse sentido, foi encontrada uma proporção de 56,7% de adolescentes entre 30 a <60 kg, elegíveis ao uso de dupilumabe 400 mg + 200 mg/2 semanas e uma proporção de 43,3% de pacientes com 60 kg ou mais, candidatos ao uso de dupilumabe 600 mg + 300 mg/2 semanas.

Para crianças, o cálculo das proporções de utilização de cada dosagem foi baseado nas medianas de peso de crianças e a estimativa populacional de 2025, disponibilizadas pelo IBGE (83, 92). Para crianças entre 6 meses e 5 anos foi encontrada uma proporção de 49,4% de pacientes entre 5 a <15 kg, elegíveis ao uso de dupilumabe 200 mg + 200 mg/4 semanas e uma proporção de 50,6% de pacientes entre 15 a <30 kg candidatos ao uso de dupilumabe 300 mg + 300 mg/4 semanas. Em relação a crianças entre 6 anos e 11 anos, foi obtida uma proporção de 49,9% de pacientes entre 15 a <30 kg, candidatos ao uso de dupilumabe 600 mg + 300 mg/4 semanas e 50,1% de crianças entre 30 a <60 kg elegíveis ao uso de dupilumabe 400 mg + 200 mg/2 semanas. Os dados pressupostos foram baseados na indicação em bula da tecnologia e corrigidos na análise de sensibilidade.

No cenário atual foram considerados os custos de utilização de ciclosporina e de corticosteroide tópico, tecnologias atualmente disponibilizadas no SUS para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave. Embora a avaliação foque na população com falha ou contraindicação à ciclosporina, esse é o único medicamento sistêmico disponível no SUS e, por esse motivo, foi considerado, também no cenário atual. A proporção da ciclosporina utilizada para esse perfil de paciente foi validada com especialista. Todos os demais recursos foram considerados iguais para os dois cenários. Não foram encontrados dados substanciais em relação a utilização dessas tecnologias em crianças e adolescentes no Brasil, portanto, a estimativa foi baseada em estudos internacionais e validada com especialista (93, 94).

As informações sobre os preços dos medicamentos foram coletadas no Banco de Preços em Saúde (BPS) (105). Também foram consideradas, para cada faixa etária, as medianas de peso de crianças e adolescentes publicadas pelo IBGE (83, 92). Uma vez que os recursos foram estimados com base em diferentes estudos da literatura, os quais incluíam estudos não brasileiros e dados frágeis, a estimativa dos recursos e as quantidades utilizadas foram validadas por um dermatologista especialista nos dias 21/02/2024 e 20/03/2024. Nas **Tabelas 43 e 44** estão apresentados os custos dos tratamentos disponíveis no SUS para pacientes adolescentes e crianças, respectivamente.

Tabela 43 Custos dos tratamentos disponíveis no SUS para pacientes adolescentes (12 a <18 anos) com DA moderada a grave

Tecnologia	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	17,5%	R\$ 2,28	1138	R\$ 454,13	Andersen, 2019 (93); Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano; Peso mediano: 52,45 kg (IBGE) Preço: BPS
Acetato de hidrocortisona 1% (bislaga 20g)	50%	R\$ 8,22	6	R\$ 24,66	Blauvelt, 2017 (106); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
Dexametasona: creme (0,1%) – (bislaga 10,00 g)	50%	R\$ 1,34	6	R\$ 4,02	Blauvelt, 2017 (106); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS

Notas: IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; BPS: Banco de Preços em Saúde

Tabela 44 Custos dos tratamentos disponíveis no SUS para pacientes crianças (6 meses a <12 anos) com DA moderada a grave

Faixa etária	Tecnologia	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
Crianças (6 meses a <2 anos)	Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	2,5%	R\$ 2,28	206	R\$ 11,74	Chovatiya, 2023 (94); Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano; Peso mediano: 9,5 kg (IBGE) Preço: BPS
	Acetato de hidrocortisona 1% (bislaga 20g)	50%	R\$ 8,22	6	R\$ 24,66	Blauvelt, 2017 (106); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
	Dexametasona: creme (0,1%) – (bislaga 10,00 g)	50%	R\$ 1,34	6	R\$ 4,02	Blauvelt, 2017 (106); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
Crianças (2 a <6 anos)	Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	10%	R\$ 2,28	365	R\$ 83,12	Chovatiya, 2023 (94); Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10

						semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano; Peso mediano: 16,8 kg (IBGE) Preço: BPS
	Acetato de hidrocortisona 1% (bislaga 20g)	50%	R\$ 8,22	6	R\$ 24,66	Blauvelt, 2017 (106); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
	Dexametasona: creme (0,1%) – (bislaga 10,00 g)	50%	R\$ 1,34	6	R\$ 4,02	Blauvelt, 2017 (106); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
Crianças (6 a <12 anos)	Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	10%	R\$ 2,28	643	R\$ 146,70	Chovatiya, 2023(94); Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano; Peso mediano: 29,5 kg (IBGE) Preço: BPS
	Acetato de hidrocortisona 1% (bislaga 20g)	50%	R\$ 8,22	6	R\$ 24,66	Blauvelt, 2017(106); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
	Dexametasona: creme (0,1%) – (bislaga 10,00 g)	50%	R\$ 1,34	6	R\$ 4,02	Blauvelt, 2017 (106); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS

Notas: IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; BPS: Banco de Preços em Saúde

- Difusão da tecnologia

Para estimar o impacto orçamentário da incorporação de dupilumabe e de medicamentos inibidores da JAK, foi utilizada uma difusão da tecnologia de 20% em 2025 e um incremento progressivo de 10% a cada ano, totalizando uma participação de 60% até 2029. Esse dado foi corrigido na análise de sensibilidade, projetando outros cenários de incorporação.

- Continuidade da utilização dos medicamentos

Para estimar quantos pacientes fariam o uso do medicamento ao longo dos anos, foi empregada a probabilidade cumulativa de sobrevivência do medicamento (o período entre o início da utilização do medicamento e a sua descontinuação), considerando a descontinuação devido a eventos adversos ou ineficácia de 95,0% no primeiro ano e 90,0% nos anos subsequentes. Esse dado foi aplicado considerando o número de pacientes que iniciaram as terapias a cada ano (107).

- Construção de cenários alternativos

Para adolescentes, o primeiro cenário descreve o impacto orçamentário referente a incorporação de todos os medicamentos avaliados considerando uma distribuição proporcional para cada medicamento: abrocitinibe (33,3%), dupilumabe (33,3%) e upadacitinibe (33,3%). O segundo cenário representa o impacto orçamentário da incorporação do upadacitinibe (100%), baseado nos resultados da avaliação de custo-efetividade e considerando o medicamento mais custo-efetivo. O terceiro cenário se refere ao impacto orçamentário da incorporação do upadacitinibe (50%) e abrocitinibe (50%), de acordo com os resultados da avaliação de custo-efetividade e considerando os dois medicamentos mais custo-efetivos. Para crianças, não foram construídos outros cenários, uma vez que apenas o dupilumabe está disponível para essa faixa etária.

Para todos os cenários, a mesma difusão da tecnologia foi utilizada.

- Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas para os cenários 1 de cada população, os quais envolvem a inclusão de todas as tecnologias avaliadas, de acordo com as recomendações em bula para cada faixa etária. Essa análise tem como objetivo estimar diferentes possibilidades orçamentárias através da variação dos limites inferior e superior de cada parâmetro utilizado no modelo. As variações dos parâmetros foram baseadas na literatura e, quando não encontradas, foram considerados pressupostos.

Nas **Tabelas 10 e 11 do Anexo 3** estão descritos os parâmetros utilizados para a construção do modelo para o caso base e as variações realizadas na análise de sensibilidade para adolescentes e crianças, respectivamente.

7.17 Resultados da análise de impacto orçamentário realizada pelo NATS

Os resultados obtidos estimam que, em 2025, haverá 487 mil adolescentes e 1,9 milhões de crianças com dermatite atópica no Brasil. Destes, 241 mil adolescentes e 931 mil crianças apresentariam a forma moderada a grave da doença. Considerando a taxa de refratariedade à ciclosporina ou indicação à terapia sistêmica, estima-se que, entre 2025 e 2029, 70 mil pacientes adolescentes por ano possam fazer uso de abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe e 222 a 217 mil crianças possam fazer uso do dupilumabe. Com base na difusão da tecnologia e a continuidade do tratamento:

- **27.908** adolescentes fariam uso dos tratamentos em 2025; **33.502** em 2026; **37.771** em 2027; **48.843** em 2028 e; **52.301** em 2029. Isso representa, aproximadamente, 6%, 7%, 8%, 10% e 11% do total da população de adolescentes com dermatite atópica no Brasil.

- **88.960** crianças fariam uso dos tratamentos em 2025; **106.287** em 2026; **118.194** em 2027; **151.286** em 2028 e; **160.823** em 2029. Isso representa, aproximadamente, 5%, 6%, 6%, 8% e 9% do total da população de crianças com dermatite atópica no Brasil.

Cenário 1 – Impacto orçamentário com a incorporação de todos os medicamentos avaliados

a) Adolescentes

Estima-se que, em 2025, haverá 487 mil adolescentes com dermatite atópica no Brasil (**Tabela 40**). Destes, 240 mil apresentariam a forma moderada a grave da doença (**Tabela 41**). Considerando a taxa de refratariedade à ciclosporina dessa população, estima-se que, aproximadamente, 70 mil pacientes adolescentes por ano possam fazer uso de abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe, entre 2025 e 2029 (**Tabela 42**). Com base na difusão da tecnologia e os custos considerados, foi estimado impacto orçamentário de R\$ 683 milhões no primeiro ano, atingindo R\$ 6 bilhões em cinco anos (**Tabela 45**).

b) Crianças

Os resultados estimados sugerem que haverá, em 2025, aproximadamente 1,9 milhões de crianças com dermatite atópica no Brasil (**Tabela 40**). Destas, mais de 931 mil apresentarão a forma moderada a grave da doença (**Tabela 41**). Considerando os dados de indicação de terapia sistêmica para essa população, estima-se que 222 mil (2025) e 217 mil (2029) crianças possam fazer uso de dupilumabe (**Tabela 42**). Com base na difusão da tecnologia e os custos considerados, foi estimado impacto orçamentário de R\$ 2,7 bilhões no primeiro ano, atingindo R\$ 22,6 bilhões em cinco anos (**Tabela 46**).

Cenário 2 – Impacto orçamentário com a incorporação de upadacitinibe em adolescentes

a) Adolescentes

Em relação a população adolescente, foi calculado o impacto orçamentário da incorporação apenas do upadacitinibe 15 mg, a tecnologia mais custo-efetiva. Os resultados demonstram um impacto orçamentário de R\$ 197 milhões no primeiro ano, atingindo R\$ 1,8 bilhão em cinco anos (**Tabela 47**).

Cenário 3 – Impacto orçamentário com a incorporação de abrocitinibe e upadacitinibe para adolescentes

a) Adolescentes

Para a população adolescente, foi calculado o impacto orçamentário da incorporação de abrocitinibe e upadacitinibe, considerando uma divisão de consumo de 50% para cada medicamento. Foram utilizadas as mesmas proporções aplicadas ao modelo do cenário 1 para essa população (upadacitinibe 15 mg/dia: 70%, upadacitinibe 30 mg/dia: 30%, abrocitinibe 100 mg/dia: 25,9% e abrocitinibe 200 mg/dia: 74,1%). Foi obtido um impacto orçamentário de R\$ 375 milhões no primeiro ano, atingindo R\$ 3,4 bilhões em cinco anos (**Tabela 48**).

Tabela 45 Impacto orçamentário da incorporação de **abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe** para dermatite atópica em pacientes **adolescentes – Cenário 1**

Esquema terapêutico		2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 33.685.165,17	R\$ 33.697.533,35	R\$ 33.874.857,12	R\$ 33.977.958,01	R\$ 33.980.825,61
	Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas	R\$ 190.282.743,05	R\$ 261.919.758,53	R\$ 330.385.433,77	R\$ 393.822.114,76	R\$ 452.200.711,78
Cenário proposto	Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas	R\$ 245.713.208,82	R\$ 338.218.515,24	R\$ 426.628.644,39	R\$ 508.544.803,36	R\$ 583.929.428,77
	Upadacitinibe 15 mg/dia	R\$ 67.840.877,53	R\$ 98.406.636,10	R\$ 125.080.607,30	R\$ 149.673.327,24	R\$ 172.308.538,47
	Abrocitinibe 200 mg/dia	R\$ 186.562.413,22	R\$ 270.618.249,29	R\$ 343.971.670,07	R\$ 411.601.649,92	R\$ 473.848.480,78
	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 26.948.132,14	R\$ 23.925.124,99	R\$ 21.453.552,83	R\$ 19.114.439,34	R\$ 16.869.485,69
Impacto orçamentário		R\$ 683.662.209,59	R\$ 959.390.750,81	R\$ 1.213.645.051,24	R\$ 1.448.778.376,62	R\$ 1.665.175.819,88
Impacto orçamentário em 5 anos						R\$ 5.970.652.208,14

Nota: CT: corticosteroides tópicos (acetato de hidrocortisona 1% e dexametasona 0,1%)

Tabela 46 Impacto orçamentário da incorporação de **dupilumabe** para dermatite atópica em **crianças – Cenário 1**

Esquema terapêutico		2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 33.676.768,37	R\$ 33.563.108,26	R\$ 33.344.658,33	R\$ 33.167.331,57	R\$ 32.983.781,33
	Dupilumabe 200mg + 200 mg/4 semanas	R\$ 347.157.565,56	R\$ 471.892.494,64	R\$ 585.019.368,33	R\$ 686.951.556,98	R\$ 779.605.687,45
Cenário proposto	Dupilumabe 300mg + 300 mg/4 semanas	R\$ 361.018.087,93	R\$ 490.733.151,24	R\$ 608.376.698,96	R\$ 714.378.605,57	R\$ 810.732.020,68
	Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas	R\$ 697.529.750,74	R\$ 910.345.414,27	R\$ 1.124.558.648,94	R\$ 1.325.260.606,73	R\$ 1.511.368.916,09
	Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas	R\$ 1.332.321.500,48	R\$ 1.830.452.755,95	R\$ 2.280.663.476,61	R\$ 2.698.023.363,03	R\$ 3.084.727.225,52
	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 26.941.414,69	R\$ 23.830.943,47	R\$ 21.133.261,84	R\$ 18.694.664,00	R\$ 16.427.614,13
Impacto orçamentário		R\$ 2.731.291.551,05	R\$ 3.693.691.651,31	R\$ 4.586.406.796,34	R\$ 5.410.141.464,75	R\$ 6.169.877.682,53
Impacto orçamentário em 5 anos						R\$ 22.591.409.145,98

Nota: CT: corticosteroides tópicos (acetato de hidrocortisona 1% e dexametasona 0,1%)

Tabela 47 Impacto orçamentário da incorporação de **upadacitinibe** para dermatite atópica em pacientes **adolescentes** – **Cenário 2**

Esquema terapêutico		2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 33.685.165,17	R\$ 33.697.533,35	R\$ 33.874.857,12	R\$ 33.977.958,01	R\$ 33.980.825,61
Cenário proposto	Upadacitinibe 15 mg/dia	R\$ 203.726.358,96	R\$ 295.515.423,74	R\$ 375.617.439,34	R\$ 449.469.451,19	R\$ 517.443.058,46
	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 26.948.132,14	R\$ 23.925.124,99	R\$ 21.453.552,83	R\$ 19.114.439,34	R\$ 16.869.485,69
Impacto orçamentário		R\$ 196.989.325,92	R\$ 285.743.015,39	R\$ 363.196.135,04	R\$ 434.605.932,51	R\$ 500.331.718,54
Impacto orçamentário em 5 anos						R\$ 1.780.866.127,40

Nota: CT: corticosteroides tópicos (acetato de hidrocortisona 1% e dexametasona 0,1%)

Tabela 48 Impacto orçamentário da incorporação de **abrocitinibe e upadacitinibe** para dermatite atópica em pacientes **adolescentes** – **Cenário 3**

Esquema terapêutico		2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 33.685.165,17	R\$ 33.697.533,35	R\$ 33.874.857,12	R\$ 33.977.958,01	R\$ 33.980.825,61
Cenário proposto	Upadacitinibe 15 mg/dia	R\$ 101.863.179,48	R\$ 147.757.711,87	R\$ 187.808.719,67	R\$ 224.734.725,59	R\$ 258.721.529,23
	Abrocitinibe 200 mg/dia	R\$ 280.123.743,57	R\$ 406.333.707,64	R\$ 516.473.979,09	R\$ 618.020.495,38	R\$ 711.484.205,38
	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 26.948.132,14	R\$ 23.925.124,99	R\$ 21.453.552,83	R\$ 19.114.439,34	R\$ 16.869.485,69
Impacto orçamentário		R\$ 375.249.890,01	R\$ 544.319.011,16	R\$ 691.861.394,46	R\$ 827.891.702,30	R\$ 953.094.394,69
Impacto orçamentário em 5 anos						R\$ 3.392.416.392,62

Nota: CT: corticosteroides tópicos (acetato de hidrocortisona 1% e dexametasona 0,1%)

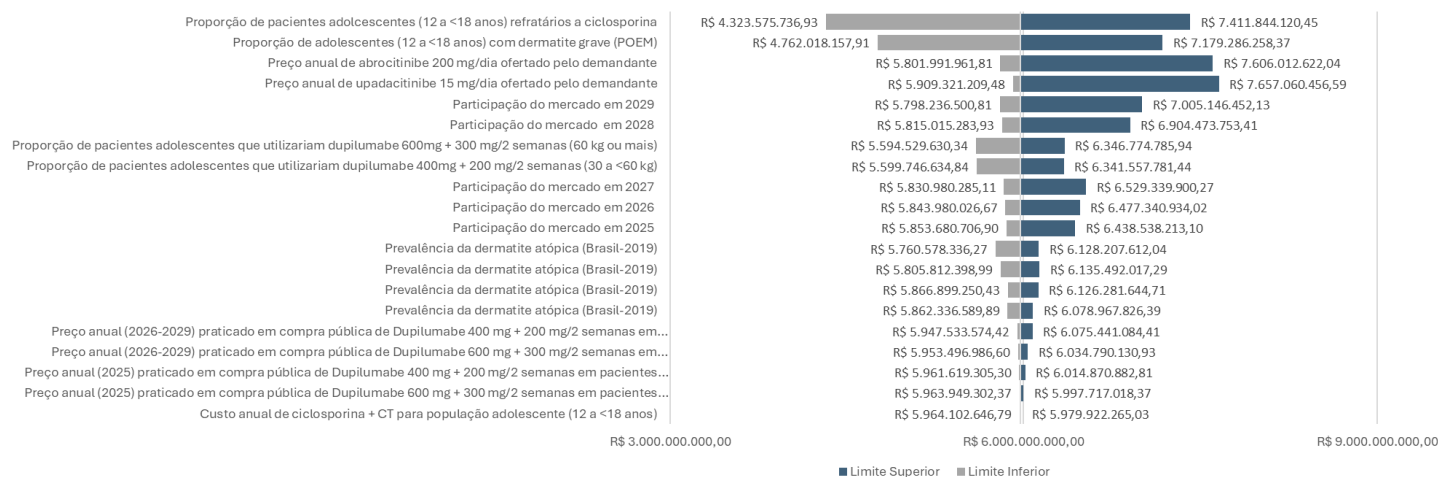
- Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas para os cenários 1 de cada população, os quais envolvem a inclusão de todas as tecnologias avaliadas, de acordo com as recomendações em bula para cada faixa etária. Essa análise tem como objetivo estimar diferentes possibilidades orçamentárias através da variação dos limites inferior e superior de cada parâmetro utilizado no modelo. As variações dos parâmetros foram baseadas na literatura e, quando não encontradas, foram considerados pressupostos. Nas **Tabelas 10 e 11 (Anexo 2)** estão descritos os parâmetros utilizados para a construção do modelo para o caso base e as variações realizadas na análise de sensibilidade para adolescentes e crianças, respectivamente.

Adolescentes

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais afetaram o modelo eram relacionados à estimativa da população elegível: proporção de adolescentes com dermatite moderada a grave, com uma variação entre R\$ 4,3 bilhões a R\$ 7,4 bilhões do impacto orçamentário em 5 anos e proporção de pacientes com dermatite atópica moderada a grave (R\$ 4,7 bilhões a R\$7,2 bilhões). Os resultados da análise de sensibilidade estão descritos no **Figura 15**.

Figura 15 Resultado da análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário da incorporação do abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento de adolescentes com DA moderada a grave (Cenário 1)



Fonte: Elaboração própria

Notas: Masc: masculino; Fem: feminino; DA: dermatite atópica; CT: corticosteroide tópico

Crianças

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais afetaram o modelo foram relacionados a estimativa da população: Proporção de pacientes pediátricos (6 a <12 anos) elegíveis a terapia sistêmica (R\$16 a R\$ 29 bilhões), Proporção de crianças (6 a <12 anos) com dermatite grave moderada a grave (R\$ 19 a R\$ 26 bilhões) e proporção

de pacientes pediátricos (2 a <6 anos) elegíveis a terapia sistêmica (R\$ 20 a R\$ 25 bilhões). Os resultados da análise de sensibilidade estão descritos na **Figura 16**.

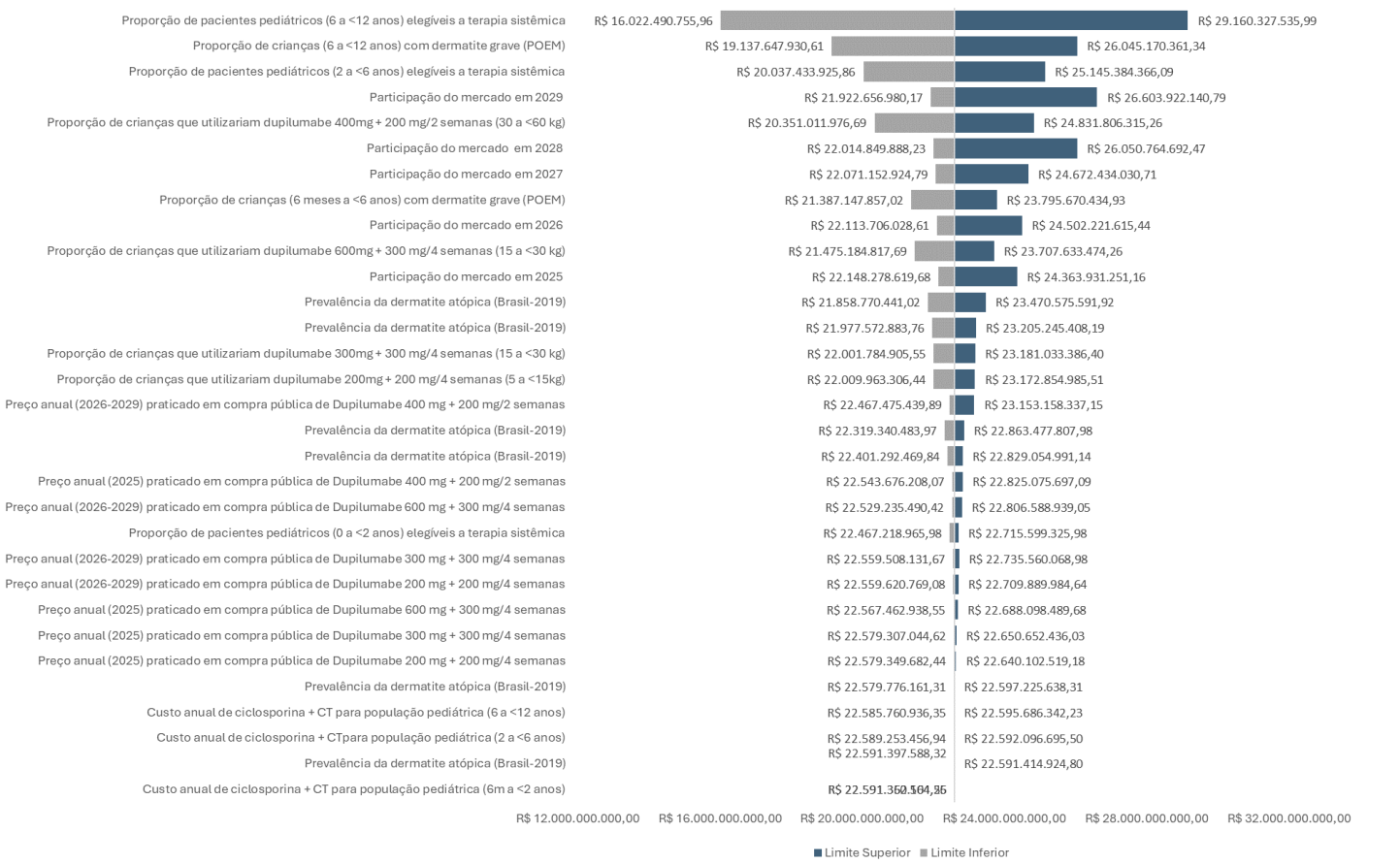


Figura 16 Resultado da análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário da incorporação de dupilumabe para o tratamento de crianças com DA moderada a grave (Cenário 1)

Fonte: Elaboração própria

Notas: Masc: masculino; Fem: feminino; DA: dermatite atópica; CT: corticosteroide tópico

No caso de uma maior difusão das tecnologias (40% em 2025, 50% em 2026, 60% em 2027, 80% em 2028 e 90% em 2029), o impacto orçamentário da incorporação do dupilumabe para crianças seria de R\$ R\$ 35.827.637.146,67 e dos três medicamentos para adolescentes seria de R\$ 9.472.230.420,37.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa Ensaios Clínicos, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar **medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos, crianças e adolescentes, com dermatite atópica moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica**. A busca foi realizada em março de 2024 utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: CID-10: L20, fases de estudo 3 e 4 (108)
- (2) ClinicalTrials: Moderate to Severe | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Dermatitis, Atopic | Phase 3, 4 (109)
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Atopic dermatitis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("Moderate AND to AND Severe") (110)

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos cinco anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (111), European Medicines Agency (EMA) (112) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA) (113). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da Dermatite Atópica (acetato de hidrocortisona, ciclosporina e dexametasona).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **13** medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos, crianças e adolescentes, com dermatite atópica moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica (**Quadro 29**).

Quadro 29 Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos, crianças e adolescentes, com dermatite atópica moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
Amltelimabe	Inibidor do ligante OX40	Subcutânea	Fase 3 ^{b, c}	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Baricitinibe	Inibidor de tirosina quinase JAK1 e JAK2	Oral	Fase 4 ^d	Anvisa: 2021 (adultos) EMA: 2020 (adultos) FDA: sem registro
GR1802	N/L	Subcutânea	Fase 3 ^e	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Ivarmacitinibe	Inibidor de tirosina quinase JAK1	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Jaktinibe	Inibidor de tirosina quinase JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2	Oral	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Lebriquizumabe	Antagonista do receptor de IL-13	Subcutânea	Fase 3 ^{c, e}	Anvisa: sem registro EMA: 2023 (≥ 12 anos) FDA: sem registro
LNK01001	Inibidor de tirosina quinase JAK1	Oral	Fase 3 ^e	Anvisa, EMA e FDA: sem registro

Metotrexato	Inibidor da síntese de DNA	Subcutânea	Fase 3 ^e	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
MG-K10	Antagonista do receptor de IL-4	Subcutânea	Fase 3 ^e	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Nemolizumabe	Modulador do receptor de IL-31	Subcutânea	Fase 3 ^{a, b}	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Rocatinlimabe	Inibidor do ligante OX40	Subcutânea	Fase 3 ^{b, c, d}	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Stapokibarte	Antagonista do receptor de IL-4	Subcutânea	Fase 3 ^{c, e}	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Tralocinumabe	Antagonista do receptor de IL-13	Subcutânea	Fase 3 ^{a, c}	Anvisa: sem registro EMA: 2021 (≥ 12 anos) FDA: 2021 (≥ 12 anos)*

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em março de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; IL – interleucina; N/L – não localizada a informação

* para a faixa etária a partir de 12 anos a aprovação ocorreu em 2023.

a Completo

b Ativo, não recrutando

c Recrutando

d Status não especificado

e Ainda não recrutando

O **amlitelimabe** é um anticorpo monoclonal humanizado, inibidor do ligante OX40, que está em desenvolvimento para o tratamento potencial de doenças inflamatórias causadas por células T, incluindo a dermatite atópica moderada a grave. Os estudos clínicos de **fase 3** identificados estão em andamento desde 2023 e 2024, com previsões de conclusão a partir de 2025, incluem pacientes **desde 12 anos** com resposta inadequada a tratamentos tópicos e/ou resposta inadequada a terapias sistêmicas (109, 110).

O **baricitinibe** é uma molécula pequena, inibidor de quinase JAK-1 e JAK2. O medicamento já está aprovado na **Anvisa** e **EMA** para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave em **adultos** candidatos à terapia sistêmica. Apesar do baricitinibe ser uma das tecnologias demandadas neste relatório, optou-se por incluí-la no MHT devido sua inovação para a população de crianças e adolescentes. Um estudo de **fase 3** está em andamento em pacientes entre **2 e 17 anos** com resposta inadequada ou intolerância aos medicamentos tópicos, com previsão de conclusão em maio de 2026. No **National Institute For Health And Care Excellence (NICE)** o medicamento é recomendado como uma opção para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave em adultos, se a doença não respondeu a pelo menos um imunossupressor sistêmico, como ciclosporina, metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetila, ou estes são contraindicados (109, 110, 112-114).

O **GR-1802** é uma terapia biológica que está em desenvolvimento para o potencial tratamento de doenças inflamatórias e alérgicas, incluindo a dermatite atópica. Em janeiro de 2024 foi iniciado na China um ensaio de **fase 3** controlado por placebo para avaliar a segurança, eficácia e imunogenicidade da tecnologia em pacientes **adultos** com

dermatite atópica moderada a grave e resposta inadequada ou intolerância à terapia tópica com glicocorticoides. A previsão de conclusão é janeiro de 2026 (109, 110).

O **ivarmacitinibe** é uma molécula pequena, inibidor de tirosina quinase JAK1, que está em desenvolvimento para várias doenças imunológicas, incluindo a dermatite atópica moderada a grave. Um estudo de **fase 3** foi concluído em maio de 2023 em pacientes a **partir de 12 anos de idade** com histórico de resposta inadequada ou incapacidade de tolerar tratamentos tópicos ou que necessitaram de tratamentos sistêmicos para controle da doença. Os desfechos primários do estudo foram alcançados, com melhora significativa das lesões e do prurido (109, 110).

O **jakinibe** é uma molécula pequena, inibidor de JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2, que está em desenvolvimento para várias doenças, incluindo a dermatite atópica moderada a grave. Um estudo de **fase 3**, controlado por placebo, foi iniciado em julho de 2022 para avaliar a eficácia do tratamento em pacientes **adultos** com dermatite atópica moderada e grave. A previsão de conclusão é dezembro de 2024 (109, 110).

O **lebriquizumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado, inibidor do receptor IL-13, que foi desenvolvido para o tratamento potencial de dermatite atópica moderada a grave. Em novembro de 2023, a **EMA** aprovou a tecnologia para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave em pacientes com **idade igual ou superior a 12 anos** (com peso corporal de pelo menos 40 kg) para os quais o tratamento tópico não pode ser utilizado ou não é suficiente, sendo candidatos à terapia sistêmica. Estudo de **fase 3** está em andamento, com previsão de conclusão em junho de 2025, com população de pacientes entre **6 meses a 17 anos** de idade com dermatite atópica moderada a grave que não são adequadamente controlados com terapia tópica ou sistêmica prévia (109, 110, 112).

O **LNK01001** é uma molécula pequena, inibidor de tirosina quinase JAK1, que está em desenvolvimento para dermatite atópica moderada a grave. Um estudo de **fase 3** foi identificado em participantes **adultos** com dermatite atópica moderada a grave com história documentada de resposta inadequada a tratamento tópico ou sistêmico. O estudo teve início em fevereiro de 2024 (porém ainda não está recrutando), com previsão de conclusão em novembro de 2025 (109, 110).

O **metotrexato** é um inibidor da síntese de DNA aprovado para várias condições clínicas, como artrite e psoríase, que está sendo testado em pacientes com dermatite atópica moderada a grave. Um estudo clínico de **fase 3** está em andamento para avaliar o medicamento em pacientes **adultos** com história documentada de resposta inadequada ao tratamento tópico ou sistêmico (como ciclosporina, azatioprina ou micofenolato de mofetila). O estudo teve início em fevereiro de 2024 (porém ainda não está recrutando), com previsão de conclusão em abril de 2026 (109, 110).

O **MG-K10** é um anticorpo monoclonal humanizado, antagonista do receptor de IL-4, que está em desenvolvimento para doenças imunológicas, incluindo a dermatite atópica moderada a grave. Um estudo clínico de **fase 3** foi iniciado em janeiro de 2024 (porém ainda não está recrutando) em pacientes **adultos** com dermatite atópica

moderada a grave e resposta inadequada ao tratamento tópico ou sistêmico. A previsão de conclusão é dezembro de 2025 (109, 110).

O **nemolizumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado, modulador do receptor de interleucina 31, que foi desenvolvido para o tratamento da dermatite atópica. Em agosto de 2022, o medicamento foi lançado no **Japão** em pacientes com coceira associada à dermatite atópica, sendo que em março de 2024, também foi aprovado para o tratamento de pacientes com prurido associado à dermatite atópica em **crianças com idade entre 6 e 13 anos**. Estudos de **fase 3** estão em andamento ou já foram finalizados em **adultos e adolescentes** com dermatite atópica moderada a grave não controlada adequadamente com tratamentos tópicos. No **FDA** e **EMA** a aprovação para a **adolescentes e adultos** com dermatite atópica moderada a grave está prevista o segundo semestre de 2024 (109, 110, 112, 113).

O **rocatinlimabe** é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado, imunomodulador anti-OX40, que está em desenvolvimento para o potencial tratamento de doenças autoimunes, incluindo a dermatite atópica. Estudos de **fase 3** estão em andamento, iniciados a partir de 2022 e previsão de conclusão a partir de julho de 2024, para avaliar a tecnologia em pacientes **adultos e crianças a partir de 12 anos** com resposta inadequada ao tratamento tópico com corticosteroides de potência média a moderada. O Brasil possui estudos de fase 3 com a tecnologia, em cooperação estrangeira (108-110).

O **stapokibarte** é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, antagonista do receptor de IL-4 que está em desenvolvimento para o potencial tratamento de dermatite atópica, entre outras doenças alérgicas. Em abril de 2022 foi iniciado um estudo de **fase 3**, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança da tecnologia em pacientes **adultos** com dermatite atópica moderada a grave. Os resultados preliminares de eficácia mostraram que os objetivos coprimários do estudo foram alcançados, com perfil de segurança favorável, sendo a maioria dos eventos adversos de gravidade leve a moderada. A previsão de conclusão do estudo é julho de 2024. Em maio de 2024 um outro estudo de **fase 3** foi iniciado, controlado por placebo, para avaliar a eficácia, segurança, farmacocinética, farmacodinâmica e imunogenicidade da tecnologia em pacientes **adolescentes** com dermatite atópica moderada a grave. Ainda sem resultados preliminares disponíveis, o estudo de previsão de conclusão em maio de 2025 (109, 110).

O **tralocinumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, antagonista do receptor de IL-13, que foi desenvolvido para o tratamento de adultos com dermatite atópica. No **FDA** o medicamento está aprovado para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave em pacientes com 12 anos ou mais cuja doença não é adequadamente controlada com terapias tópicas prescritas ou quando essas terapias não são aconselháveis, podendo ser usado com ou sem corticosteroides tópicos. Na **EMA** está aprovado para o tratamento de adultos e crianças com mais de 12 anos de idade com dermatite atópica moderada a grave, utilizado em pacientes para os quais o tratamento tópico não pode ser utilizado ou não é suficiente. Já foi aprovado também em outros países, como Japão, Arábia Saudita e Coreia do Sul. No **NICE** o medicamento está recomendado como uma opção para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave, adequada para tratamento sistêmico em adultos apenas se a doença não respondeu a pelo menos 1 imunossupressor sistêmico, ou estes são contraindicados (109, 110, 112-114).

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi conduzida uma busca nas agências de ATS, utilizando como termo para a busca “Abrocitinib”, “Dupilumab” e “Upadacitinib”. As recomendações obtidas são apresentadas a seguir, por algumas agências como CADTH (Canadá), NICE (Reino Unido) e SMC (Escócia).

o *CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Canadá*

A primeira avaliação do dupilumabe, feita pelo CADTH, aconteceu em 2018 para pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave e teve recomendação negativa da agência sob justificativa de não haver evidências científicas suficientes (115). A agência volta a avaliar o medicamento, em 2020, e recomenda o dupilumabe para pacientes com idade igual ou superior a 12 anos com DA moderada a grave, cuja doença não é adequadamente controlada com terapias tópicas prescritas ou quando essas terapias não são aconselháveis e/ou que são refratários ou inelegíveis para terapias imunossupressoras sistêmicas (116). Essa recomendação foi substituída, em 2023, indicado para pacientes com dermatite atópica não controlada com medicamentos tópicos (117).

Em outubro de 2023, o CADTH publicou uma recomendação positiva da incorporação do dupilumabe para pacientes entre 6 meses e 12 anos com dermatite atópica moderada a grave. A incorporação esteve condicionada a redução de custos com o dupilumabe. Este medicamento é usado quando a doença não é adequadamente controlada com terapias tópicas ou quando a terapia não é indicada (118).

O CADTH publicou, em setembro de 2022, a recomendação de incorporação do medicamento abrocitinibe para o tratamento de pacientes com 12 anos ou mais com dermatite atópica moderada a grave. O medicamento foi indicado para aqueles pacientes refratários, inelegíveis ou não podem tolerar a dose mais alta tolerada de tratamentos tópicos para dermatite atópica combinada com fototerapia (quando disponível) e após a utilização de pelo menos metotrexato, ciclosporina, micofenolato mofetil ou azatioprina. A incorporação foi condicionada a redução de custos do tratamento (119).

A recomendação do upadacitinibe, publicada em junho de 2022, é direcionada para o tratamento de adultos, adolescentes e idosos com dermatite atópica refratária moderada a grave que não são adequadamente controlados com um tratamento sistêmico ou quando o uso dessas terapias é desaconselhável. O medicamento foi indicado para aqueles pacientes refratários, inelegíveis ou não podem tolerar a dose mais alta tolerada de tratamentos tópicos para dermatite atópica combinada com fototerapia (quando disponível) e após a utilização de pelo menos metotrexato, ciclosporina, micofenolato mofetil ou azatioprina (120).

- **NICE – National Institute for Health and Care Excellence**

O uso de dupilumabe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos foi recomendado pelo NICE em 1 de agosto de 2018. A indicação do medicamento foi feita para aqueles pacientes sem resposta à ciclosporina, metotrexato, azatioprina e micofenolato mofetil, ou quando o uso destes medicamentos é contraindicado (121). Em um documento publicado posteriormente, o instituto indica a utilização do dupilumabe na população menor que 18 anos nas condições especificadas na recomendação de 2018 (122).

O uso do abrocitinibe e do upadacitinibe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em pacientes com 12 anos ou mais foi recomendado em 03 de agosto de 2022, desde que não ocorra resposta a pelo menos um imunossupressor sistêmico. Além disso, estas terapias sistêmicas são geralmente oferecidas junto com os corticosteroides tópicos ou emolientes (123).

Nas recomendações é aconselhável a interrupção de abrocitinibe, upadacitinibe e dupilumabe em 16 semanas, caso não houver resposta adequada dos medicamentos biológicos (redução de 50% da escala EASI e 4 pontos na DLQI, desde o início do tratamento) (122-124).

- **SMC – Scottish Medicines Consortium – Escócia**

O dupilumabe teve recomendação positiva pelo SMC para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave candidatos à terapia sistêmica em 2018. O medicamento foi indicado para aqueles pacientes que tiveram uma resposta inadequada aos imunossupressores sistêmicos existentes, como a ciclosporina, ou nos quais esse tratamento é considerado inadequado. A recomendação foi condicionada a entrada do tratamento no *Patient Access Scheme* (PAS) para a redução da relação de custo-efetividade (125). Em 2020, o SMC ampliou o uso do dupilumabe para adolescentes que tiveram uma resposta inadequada aos imunossupressores sistêmicos existentes, como a ciclosporina, ou nos quais esse tratamento é considerado inadequado.

O SMC recomendou favoravelmente o abrocitinibe (publicado em 13 de junho de 2022) e o upadacitinibe (publicado em 11 de abril de 2022) para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave em adultos e adolescentes com 12 anos ou mais. A indicação é feita para pacientes que não responderam ou tiveram resposta inadequada a pelo menos um imunossupressor sistêmico convencional, como a ciclosporina, ou nos quais estas são contraindicadas ou não toleradas e condicionada a redução de preço dos medicamentos (126, 127).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi realizada uma busca sistematizada da literatura no dia 04 de janeiro de 2024. Foram identificadas 24 revisões sistemáticas de estudos clínicos randomizados (ECRs) que atenderam às perguntas de pesquisa. Aquela com a busca mais recente foi selecionada para a descrição detalhada. Para adolescentes e crianças, os ECRs foram extraídos e descritos de forma individual para cada tecnologia, uma vez que não foi possível realizar meta-análise em rede dos estudos para essas duas populações.

Entre **adolescentes** com dermatite moderada a grave, quando comparadas a placebo, todas as tecnologias avaliadas (abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe) apresentaram maior redução dos sinais clínicos, pela escala EASI, e da intensidade do prurido, pela escala PP-NRS ou WP-NRS) nas semanas 12 ou 16. A avaliação da certeza da evidência variou entre moderada (dupilumabe e upadacitinibe) a alta (abrocitinibe) no desfecho de sinais clínicos. Todas as tecnologias avaliadas apresentaram maior redução na escala DLQI em relação ao placebo na população de adolescentes na semana 12 (abrocitinibe) e 16 (dupilumabe). Não há dados na literatura que permitam a avaliação específica da qualidade de vida em adolescentes para o medicamento upadacitinibe. Não foram relatadas diferenças em eventos adversos graves nos grupos de tratamentos em comparação ao placebo.

Para **crianças**, apenas o dupilumabe está disponível para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave. Tanto para a população entre 6 e 11 anos de idade quanto para a população de 6 meses a menos de 6 anos de idade, o dupilumabe foi mais eficaz que o placebo na redução dos sinais clínicos, avaliado pela escala EASI, na semana 16 (certeza da evidência moderada). É possível observar, também, redução na escala PP-NRS. Pela escala CDQLI, o dupilumabe melhorou a qualidade de vida nas duas faixas etárias (certeza da evidência moderada). Sobre desfechos de segurança, a incidência geral de EAET durante o período de tratamento de 16 semanas foi semelhante entre o dupilumabe e o placebo.

Algumas **limitações** podem ser citadas. Em geral, os dados de longo prazo vêm de estudos de extensão e *open-label*. Nenhum estudo com braço comparador para crianças e adolescentes foi encontrado na avaliação de longo prazo. Essa é uma limitação importante, uma vez que a dermatite atópica é uma condição crônica e todos os medicamentos são de uso contínuo. Todas as evidências provêm de ensaios comparativos a placebo. Não foram identificados estudos que avaliassem diretamente as tecnologias com a ciclosporina, única terapia sistêmica disponível no SUS.

As avaliações econômicas foram construídas por faixa etária e considerando as tecnologias indicadas para cada uma delas. Para os adolescentes, a menor RCEI foi do upadacitinibe (R\$ 61.635,43/QALY), seguida do abrocitinibe (R\$ 216.624,02/QALY) e do dupilumabe (R\$ 411.074,58/QALY). Todas as tecnologias mostraram-se mais efetivas em todas as simulações, assim como mais custosas. Nenhuma das simulações se mostrou dentro do limiar de custo-efetividade usualmente adotado pela Conitec (\leq R\$40.000/QALY).

Para crianças, o dupilumabe se mostrou mais efetivo que a MPC com um custo de tratamento superior em todas as simulações. No caso base a RCEI foi de R\$ 193.616,77/QALY para o total da população de crianças avaliadas. Nenhum dos valores das simulações de RCEI se mostrou custo-efetivo (\leq R\$40.000/QALY).

Para adolescentes, foi construído um cenário alternativo considerando o horizonte temporal de vida toda. Para crianças, foram construídos dois cenários alternativos, um que considerava o horizonte temporal até 18 anos e outro que considerava o horizonte temporal de vida toda. Embora tenha sido observada a redução das RCUI nos cenários alternativos, nenhum resultado se mostrou custo-efetivo para nenhuma das tecnologias ou faixas etárias considerando o limiar de R\$40.000/QALY

Os modelos apresentam limitações importantes, dentre as principais podem ser citadas:

- (i) Nenhum estudo para crianças e adolescentes avaliou a eficácia da tecnologia em um período maior que 16 semanas. Além disso, não foram encontrados ECRs que avaliam as tecnologias num período maior que 52 semanas, dificultando qualquer inferência a longo prazo dos modelos. Por esse motivo, optou-se por trabalhar com a descontinuação dos medicamentos ao longo do tempo, um dado frágil, principalmente, na avaliação da melhor prática clínica;
- (ii) Como diferentes tecnologias são disponibilizadas para as faixas etárias, foram realizadas avaliações econômicas de forma distinta para crianças e adolescente. Embora essa divisão tenha possibilitado a comparação das RCUI, isso pode se afastar da prática clínica – um paciente adolescente pode seguir fazendo uso da tecnologia até a fase adulta; a mesma coisa acontece com a população de crianças que pode seguir fazendo uso da tecnologia após 12 anos. Essa separação entre faixas etárias foi, no entanto, corrigida em análise de cenários, sendo que não houve alteração da interpretação dos resultados para nenhuma delas;
- (iii) Outra limitação é em relação aos dados de utilização de recursos em pacientes com dermatite atópica moderada a grave. Esses dados são ainda mais frágeis para a população brasileira e em crianças. Por esse motivo, além da literatura consultada, os dados foram validados com especialista;
- (iv) Optou-se por trabalhar com tecnologias não disponibilizadas, no SUS, para pacientes não respondedores para, assim, se aproximar da prática clínica. Esses dados foram, também, validados com o especialista. Embora essa aproximação da prática clínica possa adicionar incertezas ao modelo, pelas análises de sensibilidade, os dados de custo de não respondedores tiveram pouca influência nos resultados.

Para as análises de impacto orçamentário, foram construídos cenários considerando a incorporação de todas as tecnologias disponíveis para adolescentes e crianças com uma difusão no mercado variando entre 20% no primeiro ano a 60% no quinto ano da análise. Em cinco anos, foi estimado o impacto de R\$ 5,9 bilhões para adolescentes e R\$ 22,6 bilhões para crianças

Para adolescentes, caso as três tecnologias avaliadas (abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe) sejam incorporadas, o impacto orçamentário é de R\$ 6 bilhões. Foram construídos mais dois cenários considerando apenas a

incorporação do upadacitinibe (Cenário 2) e a incorporação do abrocitinibe e upadacitinibe (Cenário 3). Em cinco anos, no cenário 2, estimou-se o impacto de R\$ 1,8 bilhão e, no cenário 3, o impacto de R\$ 3,4 bilhões, inferiores àqueles que consideraram, também, a incorporação do dupilumabe.

Para crianças, como há apenas o dupilumabe disponível para o tratamento da DA moderada a grave, não foram construídos outros cenários.

Nas análises de sensibilidades, os parâmetros que mais impactaram foram aqueles relacionados com a estimativa da população elegível e da proporção de pacientes com dermatite atópica moderada a grave. Os dados epidemiológicos da DA no Brasil são escassos e frágeis. Para reduzir as incertezas das análises, os dados utilizados e os resultados com um dermatologista especialista.

Por fim, os impactos orçamentários estimados foram baseados na proposta de preços, feitas pelos demandantes, para os medicamentos abrocitinibe e upadacitinibe. Caso os preços sugeridos para os medicamentos não se mantenham ao longo dos anos, o impacto orçamentário é superior, como demonstrado nas análises de sensibilidade.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foram realizadas duas Chamadas Públicas (nº 20 e 23/2024) para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, abertas entre 15 e 24 de março e 05 e 14 de abril de 2024, respectivamente. A mãe de um paciente criança com dermatite atópica participou da 129ª Reunião Ordinária da Conitec ocorrida no dia 09 de maio de 2024. No relato, a participante descreveu a condição de saúde do seu filho com dermatite atópica com grande acometimento do corpo. Relatou melhora significativa das lesões, da qualidade de vida, do sono e da socialização do seu filho com a utilização do dupilumabe, disponibilizado via judicial. Não observou nenhum evento adverso com a utilização do medicamento

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Comitê de Medicamentos, na 129ª Reunião Ordinária da Conitec de 09 de maio de 2024, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do abrocitinibe, do dupilumabe e do upadacitinibe para adolescentes e desfavorável à incorporação do dupilumabe para crianças com dermatite moderada a grave. Para essa recomendação, o Comitê considerou que os medicamentos são eficazes e seguros em relação ao placebo, mas que nenhum deles se mostrou custo-efetivo de acordo com o limiar de custo-efetividade atualmente adotado.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 37 foi realizada entre os dias 28/06/2024 e 17/07/2024. Foram recebidas 2.152 contribuições válidas. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições é estruturado em blocos: (1) Recomendação preliminar da Conitec; (2) Experiência com a tecnologia; (3) Experiência com outra tecnologia; (4) Evidências clínicas; (5) Estudos econômicos. As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

Método de análise de dados qualitativos e das contribuições técnico-científicas





Para a análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da Consulta Pública (CP) nº 37/2024, foi utilizado o método de codificação e categorização temática, a partir das respostas às perguntas abertas do formulário. Para desenvolver a parte operacional da análise foi utilizado o software NVivo®. As informações técnicas sobre as evidências clínicas e econômicas foram avaliadas por técnicos.

Dados da consulta e análise

A Consulta Pública nº 37/2024 ficou disponível entre 28/06/2024 e 17/07/2024. Foram recebidas 2.523 contribuições, das quais 371 foram excluídas por terem sido identificadas como originadas por ferramenta de criação automática. Ao final, 2.152 contribuições foram consideradas válidas para análise.

A maior parte das contribuições veio de pessoas identificadas como brancas (71,7%; n=1.545), mulheres cisgênero (69,4%; n=1.494), da região Sudeste (68,4%; n=1.472) e com idade entre 25 e 39 anos (46,2%; n=992). A maior parte das contribuições veio de profissionais de saúde (35,3%; n=760) e de familiares, amigos ou cuidadores de paciente (29,4%; n=634) (**Tabela 49**). Quanto à experiência com a tecnologia em avaliação, 1.108 pessoas responderam afirmativamente neste sentido.

Tabela 49. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 37/2024.

Variáveis	n	%
Sexo		
<div><div></div></div>		

Mulher cisgênero	1.494	69,42
Homem cisgênero	627	29,13
Homem transgênero	3	0,14
Mulher transgênero	2	0,09
Intersexo	1	0,05
Não binário	4	0,2
Outros	21	0,97
Cor ou Etnia		
Branco	1.545	71,8
Pardo	431	20,03
Preto	101	4,69
Amarelo	72	3,34
Indígena	3	0,14
Faixa etária (n=2.144)		
Menor 18	30	1,4
18 a 24	175	8,2
25 a 39	992	46,3
40 a 59	820	38,2
60 ou +	127	5,9
Região		
Sudeste	1.472	68,4
Nordeste	250	11,6
Sul	289	13,5
Centro-Oeste	99	4,6
Norte	42	1,9
Contribuição por segmento		
Interessado no tema	483	22,4
Profissional de saúde	760	35,3
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	634	29,4
Paciente	195	9
Organização da sociedade civil	32	1,4
Empresa	26	1,2
Empresa fabricante da tecnologia em avaliação	22	1
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	2.106	98
Não tenho opinião formada	40	1,7
Não acho que deve ser incorporado no SUS	6	0,3

Fonte: Consulta Pública nº 37/2024, Conitec.

Nesta consulta pública 2.106 respondentes manifestaram-se favoravelmente à incorporação das tecnologias em avaliação, ou seja, foram contrários à recomendação inicial emitida pela Conitec. Seis pessoas manifestaram-se a favor da recomendação da Conitec, mas, com base nos comentários enviados por esses respondentes, é possível afirmar que ao menos cinco dessas pessoas, na verdade, são favoráveis à incorporação. A sexta pessoa absteve-se de comentários. Quarenta participantes declararam não ter opinião formada.

A análise foi organizada em torno de três eixos temáticos, correspondentes às questões abertas do formulário: 1) opinião sobre a incorporação, 2) resultados positivos/facilidades e resultados negativos/dificuldades das tecnologias em avaliação e 3) resultados positivos e negativos de outras tecnologias para tratamento da DA.

No âmbito da opinião sobre a incorporação, obtiveram destaque argumentos que ressaltam a importância do acesso público aos medicamentos, devido ao custo, a necessidade de ampliar as opções de tratamento da DA no SUS, assim como de contemplar os casos graves ou refratários aos tratamentos usuais e o tratamento de crianças e adolescentes. Foi citada a segurança das tecnologias em avaliação, especialmente devido à cronicidade da doença e aos eventos adversos dos medicamentos atualmente disponíveis no SUS. Outro aspecto mencionado relaciona-se à melhora da qualidade de vida. Esse aspecto se conecta à consideração da eficácia dos medicamentos em avaliação, tidos como capazes de promover uma mudança no curso da doença, a qual, de acordo com os comentários, além de afetar a saúde do paciente e a rotina de familiares e cuidadores, possui alto impacto na saúde mental. Outro elemento relacionado a esse tema diz respeito ao potencial das tecnologias para prevenir agravos e patologias decorrentes do quadro primário e, com isso, trazerem economia ao sistema, em longo prazo (**Quadro 30**).

Quadro 30. Opiniões relativas à incorporação de abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave e dupilumabe para o tratamento de crianças com dermatite atópica moderada a grave, presentes nas contribuições recebidas na CP nº 37/2024.

Categorias	Argumentos	Trechos ilustrativos
Acesso público	Custo alto do medicamento	<p>“medicamento extremamente caro, que realmente resolve para quem sofre com DA, minha filha está em tratamento e os resultados são muito visíveis, gostaria de que todas as crianças e adultos com o mesmo problema pudessem ter acesso e fazer o tratamento eficaz” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p> <p>“É de um valor inestimável que um paciente com dermatite moderada/grave possa ter acesso a possibilidades de tratamento inovadores pelo SUS. Pois os pacientes de baixa renda são os que mais sofrem, muitas vezes não conseguindo arcar ao menos com um bom hidratante para a sua pele, quem dirá com o acesso a estes medicamentos de alto custo” (Paciente)</p>
	Ampliar opções de tratamento no SUS	<p>“Considerar principalmente os desafios que a DA pode trazer para o paciente e sua família, implicação de ordem financeira e outras comorbidades associadas. Os tratamentos convencionais com outras drogas se mostram insuficientes para controle da DA.” (Organização da sociedade civil)</p> <p>“Pacientes com dermatite atópica moderada a grave tem disponível no sistema de saúde pública medicamento de baixa eficácia e com graves efeitos colaterais, necessitam de incorporação dos novos medicamentos” (Profissional de saúde)</p>
	Benefício a crianças e adolescentes	<p>“Efeito da terapêutica é rápida, sustentada. Melhora muito a qualidade de vida do paciente e familiares. Poucos efeitos adversos. Em crianças o seu uso pode mudar o prognóstico da evolução da dermatite atópica. Também pode ser associado a melhora de outras comorbidades associadas como asma, rinite, doença inflamatória intestinal, alopecia areata.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Único tratamento disponível para crianças a partir de 6 meses de idade com esta doença” (interessado no tema)</p>

	Casos graves e refratários	“As medicações disponíveis no SUS (prednisona e, mais recentemente, ciclosporina) embora levem a um controle da doença em uma parcela significativa de doentes, não apresentam resposta em pacientes classificados como graves, em especiais aqueles com necessidade de internações hospitalares recorrentes. Além disso, são medicações que possuem diversos efeitos colaterais quando usados por longo período, sendo contra-indicado seu uso de forma prolongada.” (Profissional de saúde)
Segurança	Menos eventos adversos	<p>“O tratamento com abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe são muito eficazes no tratamento da Dermatite Atópica e reduzem muitas complicações causadas pela doença e pelos efeitos colaterais das outras medicações. Embora sejam mais caras, a longo prazo acredito que o SUS deve ganhar com a diminuição dos custos de internação, antibióticos e tratamentos de complicações.” (Profissional de saúde)</p> <p>“A incorporação de iJAK e imunobiológico pode melhorar significativamente o padrão de tratamento dos pacientes, uma vez que o perfil benefício-risco é muito superior ao das terapias convencionais já disponíveis.” (Profissional de saúde)</p>
	Uso a longo prazo	<p>“a dermatite atópica é crônica e a maioria dos pacientes irá precisar de um tratamento mais duradouro. Nesse contexto, essas novas medicações, além de apresentarem um melhor perfil de segurança para uso a longo prazo, apresentam ainda uma resposta clínica superior aos medicamentos convencionais.” (Profissional de saúde)</p> <p>“As crianças não podem ficar sem tratamentos seguros e depender dos corticoides que acabam com a saúde a longo prazo.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p>
Eficácia	Qualidade de vida	<p>“A dermatite atópica pode parecer uma doença simples de pele, mas a gente que convive com uma pessoa com a doença sabe o quanto é desconfortável e dolorido, com muita coceira, feridas que chegam a ficar em carne viva, fica soltando pele, não dorme direito, não se alimenta bem, se esconde das pessoas por vergonha, sofre bullying, diminui muito o rendimento escolar, baixa concentração, entre outros fatores.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p> <p>“As medicações em consulta pública são extremamente eficazes para o tratamento de dermatite atópica, que afeta principalmente nossas crianças e adolescentes, contribuindo para transtornos psiquiátricos como depressão, inclusive ideação suicida. Nesse contexto, é urgente a incorporação dessas medicações no nosso SUS, para assim melhorar a qualidade de vida dos nossos pacientes.” (Profissional de saúde)</p>
	Prevenção de agravos e de outros quadros	“A DOENÇA MAL CONTROLADA INTERFERE COM O DESENVOLVIMENTO ESCOLAR DA CRIANÇA, ALÉM DE INDUZIR DISTÚRBIOS DO SONO E TRANSTORNOS PSICOLÓGICOS QUE PODEM SER DEFINITIVOS QUANDO OCORREM TÃO PRECOCEMENTE NA VIDA. É SABIDO QUE A DERMATITE ATÓPICA PODE FACILITAR A OCORRÊNCIA DE OUTRAS COMORBIDADES DA MARCHA ATÓPICA, ESPECIALMENTE A ALERGIA ALIMENTAR, POR PERMITIR A SENSIBILIZAÇÃO PERCUTÂNEA AOS ALÉRGENOS. A DISPONIBILIDADE DE MEDICAÇÕES QUE REALMENTE POSSAM MUDAR O CURSO DA DOENÇA É DE EXTREMA IMPORTÂNCIA ESPECIALMENTE PARA ESSA POPULAÇÃO.” (Profissional de saúde)
	Economia a longo prazo	“O tratamento adequado da dermatite atópica pode evitar infecções de pele e outras condições associadas à doença não tratada, reduzindo a necessidade de intervenções médicas mais complexas e caras no futuro. Isso não só beneficia os pacientes, mas também resulta em economia de recursos para o sistema de saúde a longo prazo. O SUS, ao investir na disponibilização de medicamentos eficazes, pode diminuir a frequência de consultas médicas, hospitalizações e o uso de outros recursos de saúde.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Fonte: CP nº 37/2024, Conitec.

Dentre os participantes, 1.108 informaram ter tido experiência com os medicamentos em avaliação. Essas pessoas destacaram, como resultados positivos e facilidades, a eficácia dos medicamentos, o incremento à qualidade de vida, a segurança e o fato de poderem ser utilizados por crianças e adolescentes (**Quadro 31**). Em relação ao dupilumabe, muitos

participantes mencionaram o fato de ser o único medicamento para tratamento do DA com indicação para crianças a partir de seis meses de idade.

Sobre os resultados negativos e dificuldades, foram mencionados a dificuldade de acesso por meio do SUS e os eventos adversos (**Quadro 32**). Vale observar que muitos respondentes não consideraram a existência de resultados negativos.

Quadro 31. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 37/2024 sobre resultados positivos/facilidades relacionados às tecnologias em avaliação.

Resultados	Medicamento	Categorias	Trechos ilustrativos
Resultados positivos e facilidades	Dupilumabe	Eficácia	“Dupilumabe ofereceu resposta rápida na melhora das lesões de pele, sem efeitos adversos. Pode ser utilizado em criança acima de 6 meses. Ofereceu ganho de qualidade de vida para o paciente e toda família.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
		Qualidade de vida	“Bem estar físico e mental, a saúde da minha filha é outra, saiu de um quadro de depressão por conta da pele estar toda cheia de prurido, hj leva uma vida normal” (cuidador ou responsável) “Mudou a vida dele. Cessou prurido, melhorou a pele, saiu da depressão, voltou a viver. Comodidade na posologia, segurança no tratamento. Única medicação que pode ser oferecida para crianças.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
		Segurança	“boa resposta clínica, eficácia sustentada, segurança para uso a longo prazo e possibilidade de ser usado em idades precoces” (Profissional de saúde)
		Uso a partir dos seis meses	“Dupilumabe é o primeiro e única opção de tratamento avançado para crianças a partir de 6 meses de vida, mostrando a segurança da medicação. Proporcionou alívio rápido da coceira após a primeira dose, comprovou segurança, melhora da pele e qualidade de vida de volta para os pacientes e familiares!” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Upadacitinibe/abrocitinibe	Eficácia/melhora rápida	“Com o upadacitinibe: melhora rápida do prurido, aspecto da pele, reduziu a inflamação da pele, melhorou até o aproveitamento dos dermocosméticos aplicados. Me possibilitou parar de usar corticoides orais e tópicos, reduziu a quantidade de medicamentos que eu precisava tomar como anti-histamínicos, antidepressivos, calmantes, por finalmente eu estar vendo o controle da minha dermatite atópica acontecendo de fato. Pude voltar a viver, usar roupas, entrar em relacionamentos e trabalhos por sentir segurança com a minha melhora. Noites de sono bem dormidas totalmente sem prurido.” (Paciente) “Abrocitinibe - rápida melhora de prurido, melhora de prurido e lesões em alguns dias” (Profissional de saúde)
		Qualidade de vida	“O Upadacitinibe têm sido meu tratamento atual e o mais efetivo até hoje, de todos os tratamentos anteriores que mencionei acima. Ele realmente mudou minha vida e a qualidade dela. Voltei a viver e a ser feliz, finalmente. Menos crises, menos coceiras, menos tudo.” (Paciente)

			“Com o uso do Abrocitinibe ele tem vida! Estuda, não tem mais vergonha de sua aparência, hj te uma vida como a de todos os jovens. Faz faculdade é feliz.” (cuidador ou responsável)
		Segurança	<p>“Com a introdução do UPADACITINIBE o prurido, sintoma mais grave importante da DA cedeu totalmente após 7 dias. Sem o trauma da coçadura foi possível controlar de forma eficiente a xerose e as infecções secundárias. Após 3 meses de tratamento o SCORAD de ambos ficou abaixo de 40. Não correram efeitos colaterais graves neste período de observação” (Profissional de saúde)</p> <p>“(Abrocitinibe) É uma medicação segura, não necessitei interromper o tratamento de nenhum paciente no consultório, estou em acompanhamento de paciente em uso dessa medicação há mais de 5 anos, devido a participação no estudo pivotal” (Profissional de saúde)</p>
		Crianças e adolescentes	“Esses medicamentos, tanto dupilumabe, como os inibidores de JAK (upacitinibe e abrocitinibe) são medicamentos únicos na dermatite atópica em termos de eficácia e efetividade, nenhuma outra medicação mostrou-se suficiente eficaz e efetiva para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave como essas medicações, tanto em adolescentes como em crianças” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 37/2024, Conitec.

Quadro 32. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 37/2024 sobre resultados negativos /dificuldades relacionados às tecnologias em avaliação.

Resultados	Medicamentos	Categorias	Trechos ilustrativos
Resultados negativos e dificuldades	Dupilumabe	Acesso	<p>“Dificuldade de conseguir o remédio. O custo é altíssimo e não está disponível no SUS.” (Paciente)</p> <p>“A única dificuldade foi o acesso devido a não ser fornecido pelo SUS” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p>
		Eventos adversos	“Houve aparecimento de conjuntivite somente no início do tratamento, mas logo foi cessado com o uso de medicamento oftamológico.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Upadacitinibe/abrocitinibe	Acesso	<p>“(Abrocitinibe) CUSTO ALTO E DIFICULDADE NO ACESSO” (Paciente)</p> <p>“acesso a medicação (upadacitinibe)” (Paciente)</p>

		Eventos adversos	<p>“Em relação a abrocitinibe e upadacitinibe precisamos monitorar esses pacientes em relação a alguns desfechos de eventos adversos.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Upadacitinibe – os efeitos colaterais mais frequentes são: acne e herpes zoster.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Alguns pacientes com dupilumabe apresentaram conjuntivite, alguns pacientes com upadacitinibe tiveram acne leve e um paciente com abrocitinibe referiu náuseas - nenhum precisou interromper o tratamento,” (Profissional de saúde)</p> <p>“Abrocitinibe - acesso restrito, exames frequentes, acne” (Profissional de saúde)</p>
--	--	------------------	---

Fonte: CP nº 37/2024, Conitec.

Em relação à experiência com outras tecnologias, foram mencionadas várias classes de medicamentos, como corticoides e antialérgicos, em apresentações variadas. Também foram citados cosméticos para a hidratação da pele. Os medicamentos mais citados foram ciclosporina, metotrexato, azatioprina, tacrolimo, prednisona, prednisolona, mometasona, betametasona, cortisona e baricitinibe (**Figura 17**).

Figura 17. Medicamentos mais citados na CP nº 37.



Fonte: CP nº 37/2024, Conitec.

Em relação aos resultados positivos de outras tecnologias para tratamento da DA, foram mencionadas a facilidade de acesso, a eficácia em casos leves a moderados e a promoção de melhora parcial e/ou temporária. Em termos de resultados negativos relacionados a outros medicamentos, foram mencionados: os eventos adversos, o fato de

promoverem efeitos parciais ou temporários e benefícios restritos a casos leves a moderados e, também, o efeito rebote dos corticoides (**Quadro 33**).

Quadro 33. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 37/2024 sobre Resultados positivos e negativos relacionados ao uso de outros medicamentos para tratamento da DA.

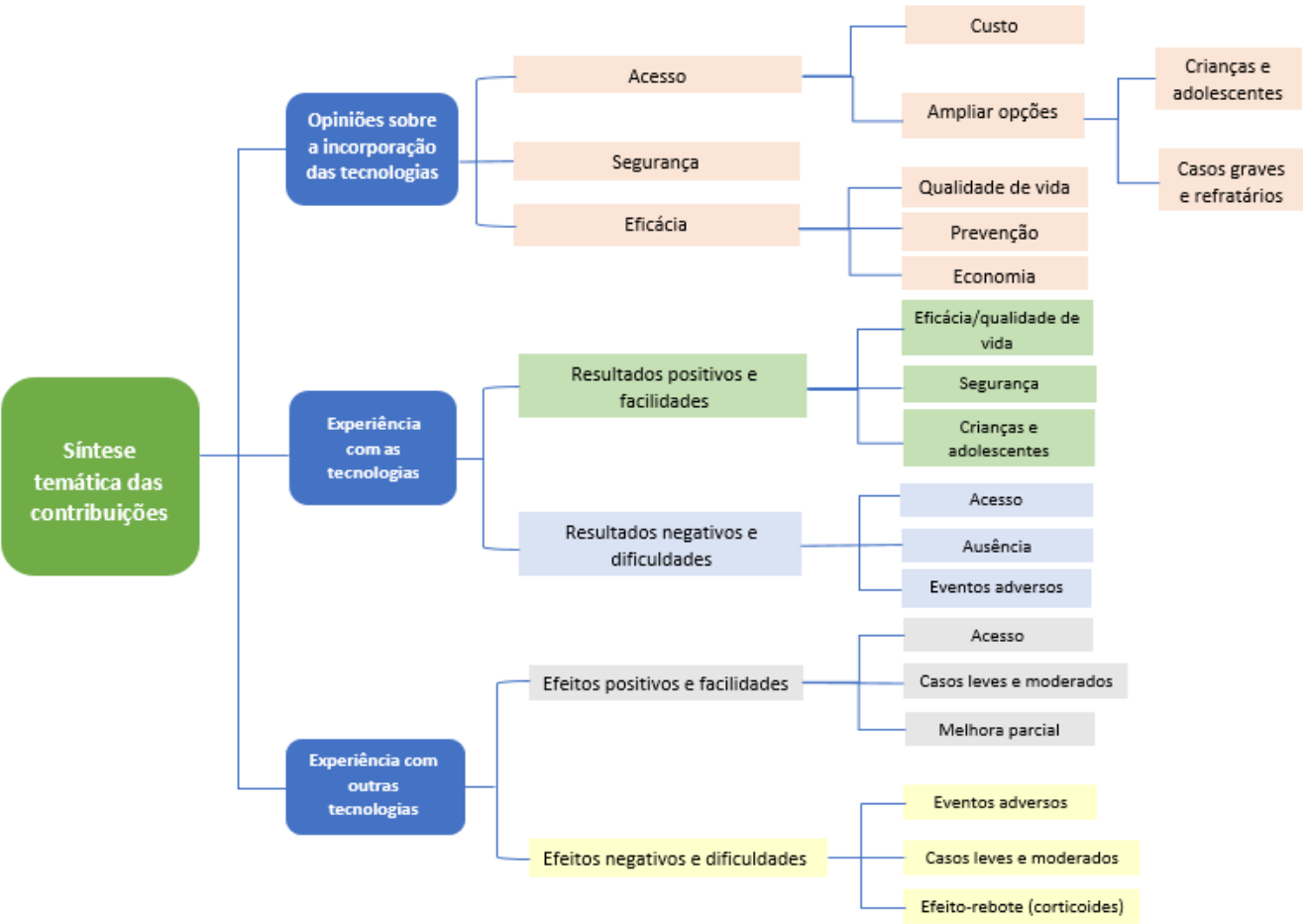
Resultados	Categorias	Trechos ilustrativos
Positivos	Acesso	"([metotrexato, ciclosporina e corticoides] Facilidade de acesso" (Profissional de saúde)
	Casos leves	"[corticoide, metotrexato e ciclosporina] Controle da doença nos quadros leves/moderados. (Profissional de saúde) "[corticoides tópicos, corticoides sistêmicos, inibidor da calcineurina, ciclosporina] Bons resultados dependendo da gravidade e perfil do paciente" (Profissional de saúde)
	Melhora parcial ou temporária	"Minha filha teve uma melhora com a ciclosporina, porém sem eliminar as coceiras e feridas como um todo." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) "Alguns pacientes tiveram um controle parcial da doença" (Profissional de saúde) "Os imunossuppressores ciclosporina e methotrexate tem o seu valor e conseguem ajudar muitos pacientes. Mas alguns destes pacientes não respondem a estas medicações, ou respondem e com o passar do tempo perdem a resposta." (Profissional de saúde)
Negativos	Eventos adversos	"Ciclosporina - Hipertensão, Aumento de Potássio e Creatinina, necessidade de suspensão diante dos efeitos adversos, prescrever essa medicação para crianças e adolescentes com menos de 18 anos, não sendo permitido nem em bula. Metotrexato: droga não direcionada ou desenvolvida para DA, usada como alternativa, e para obter alguma resposta, doses muito altas e de risco em crianças e adolescentes." (Profissional de saúde) "corticoides e ciclosporina apresentam boa resposta, mas por se tratar de doença crônica, muitos pacientes precisam de tratamento contínuo, aumentando o risco de efeitos colaterais potencialmente graves" (Profissional de saúde)
	Efeitos parciais/temporários	"[metotrexato, ciclosporina] A melhora com estas medicações geralmente são parciais e são medicações sem segurança para uso em longo prazo." (Profissional de saúde)
	Ineficácia	"(ciclosporina, metotrexato] porcentagem significativa de crianças e adolescentes não apresenta melhora." (Profissional de saúde) "Metotrexato - sem resultados, Ciclosporina 100 mg - sem resultados," (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

	Efeito rebote (corticoides)	<p>“Prednisolona apresentava riscos por ser um corticoide e criou uma dependência na qual quando se baixava a dose um efeito de rebote piorava as crises de dermatite.” (Paciente)</p> <p>“Corticoides que só incharam e deram efeito rebote.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p>
--	-----------------------------	--

Fonte: CP nº 37/2024, Conitec.

Em resumo, os argumentos favoráveis à incorporação das tecnologias predominaram amplamente e abordaram considerações sobre a importância de garantir o acesso aos medicamentos pelo SUS, por conta do custo, bem como a necessidade de incluir mais opções terapêuticas, especialmente para casos moderados a graves e para crianças e adolescentes. No que concerne à experiência com as tecnologias em avaliação, a boa resposta terapêutica dos medicamentos e a possibilidade de melhora na qualidade de vida foram sublinhadas pelos participantes da CP. Como resultados negativos e dificuldades dos medicamentos avaliados, emergiram a falta de acesso ao medicamento pelo SUS e os eventos adversos. Muitos participantes consideraram não haver resultados negativos ou dificuldades.

Figura 18. Síntese temática das contribuições recebidas na CP nº 37/2024.



Fonte: CP nº 37/2024, Conitec.

Em relação a outras tecnologias, houve menção a cosméticos para hidratação da pele e a uma gama de medicamentos, em diferentes apresentações. Como resultados positivos, destacaram-se o fácil acesso e a eficácia (por vezes parcial) em casos leves a moderados. No âmbito dos efeitos negativos, foram citados os eventos adversos – especialmente por conta de a DA ser uma doença crônica e isso trazer a necessidade de usar medicamentos a longo prazo –, a eficácia resumida a casos leves a moderados e o efeito rebote atribuído aos corticoides.

Contribuições para os tópicos evidências científicas e estudos econômicos

Algumas contribuições foram recebidas e estavam relacionadas a aspectos técnico-científicos, em especial àquelas realizadas nos campos de “evidências clínicas” e “estudos econômicos”. Entre os principais pontos discutidos por essas contribuições, estão:

- Existência de demandas e necessidades não atendidas na dermatite atópica;
- Importância da disponibilidade de opções terapêuticas para o tratamento da condição;
- Mecanismos de ação das tecnologias avaliadas, particularidades dos medicamentos e perfil de segurança;
- Dados utilizados nas avaliações (são discutidos no decorrer da análise desta consulta pública);
- Publicações – foram analisados e apresentados comentários. De forma geral, já haviam sido consideradas no relatório preliminar ou não eram elegíveis por conta dos critérios pré-estabelecidos;
- Propostas de preço dos medicamentos;

Noventa e três participantes enviaram anexos em suas contribuições na consulta pública. Foram enviados 105 anexos, destes, cinco eram fotos, dois documentos pessoais (como laudo e processo judicial) e 66 publicações, sendo que 29 (aproximadamente 47%) já estavam descritas no relatório preliminar. As demais publicações são referentes a estudos observacionais não comparativos, a um guia prático brasileiro, revisões não sistemáticas da literatura, entre outros documentos. Os demais estudos estão descritos nos **Quadros 34** (enviados por anexos) e **35** (descritos na planilha). Em geral, os estudos enviados corroboram o que foi descrito no relatório preliminar.

Quadro 34. Publicações enviadas, por anexo, na Consulta Pública

Estudo enviado	Comentário
Dupilumabe	
Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, Etoh T, Pinto PH, Pujol RM, Szepietowski JC, Ettler K, Kemény L, Zhu X, Akinlade B, Hultsch T, Mastey V, Gadkari A, Eckert L, Amin N, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD, Shumel B. 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	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar

10;389(10086):2287-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1. Epub 2017 May 4. PMID: 28478972	
Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, Soong W, Gonzalez ME, Schneider LC, Sidbury R, Lockshin B, Meltzer S, Wang Z, Mannent LP, Amin N, Sun Y, Laws E, Akinlade B, Dillon M, Kosloski MP, Kamal MA, Dubost-Brama A, Patel N, Weinreich DM, Yancopoulos GD, O'Malley JT, Bansal A; participating investigators. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2022 Sep 17;400(10356):908-919. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01539-2. PMID: 36116481	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, Cork MJ, Lockshin B, Kosloski MP, Kamal MA, Davis JD, Sun X, Pirozzi G, Graham NMH, Gadkari A, Eckert L, Ruddy M, Bansal A. A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety and efficacy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Feb;35(2):464-475. doi: 10.1111/jdv.16928. Epub 2020 Nov 8. PMID: 32893393; PMCID: PMC7894166. - LIBERTY AD PRE-SCHOOL; NCT03346434	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Pôster do estudo: Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, Soong W, Gonzalez ME, Schneider LC, Sidbury R, Lockshin B, Meltzer S, Wang Z, Mannent LP, Amin N, Sun Y, Laws E, Akinlade B, Dillon M, Kosloski MP, Kamal MA, Dubost-Brama A, Patel N, Weinreich DM, Yancopoulos GD, O'Malley JT, Bansal A; participating investigators. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2022 Sep 17;400(10356):908-919. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01539-2. PMID: 36116481	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, Beck LA, Guttman-Yassky E, Pariser D, Blauvelt A, Weisman J, Lockshin B, Hultsch T, Zhang Q, Kamal MA, Davis JD, Akinlade B, Staudinger H, Hamilton JD, Graham NMH, Pirozzi G, Gadkari A, Eckert L, Stahl N, Yancopoulos GD, Ruddy M, Bansal A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020 Jan 1;156(1):44-56. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3336. PMID: 31693077; PMCID: PMC6865265	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, Gooderham M, Beck LA, Boguniewicz M, Sher L, Weisman J, O'Malley JT, Patel N, Hardin M, Graham NMH, Ruddy M, Sun X, Davis JD, Kamal MA, Khokhar FA, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Beazley B, Bansal A, Shumel B. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. J Am Acad Dermatol. 2020 Nov;83(5):1282-1293. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.054. Epub 2020 Jun 20. Erratum in: J Am Acad Dermatol. 2021 Jan;84(1):230. doi: 10.1016/j.jaad.2020.10.013. PMID: 32574587	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, Zhang Q, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Chen Z, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). Br J Dermatol. 2018 May;178(5):1083-1101. doi: 10.1111/bjd.16156. Epub 2018 Mar 25. PMID: 29193016	Trata-se de um ensaio clínico na população de adultos. Não se enquadra na população de pergunta de pesquisa (Crianças e adolescentes).
Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H,	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar

Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27690741	
Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, Suprun M, Estrada Y, Xu H, Peng X, Silverberg JI, Menter A, Krueger JG, Zhang R, Chaudhry U, Swanson B, Graham NMH, Pirozzi G, Yancopoulos GD, D Hamilton JD. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2019 Jan;143(1):155-172. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30194992	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Katayama I, Aihara M, Ohya Y, Saeki H, Shimojo N, Shoji S, Taniguchi M, Yamada H; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. Allergol Int. 2017 Apr;66(2):230-247. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.003. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28209325.	Apesar outras diretrizes e guias práticos estejam descritos no relatório, o publicado por Katayama et al. (2017) não havia sido descrito. A diretriz discute sobre ECRs que estão presentes no relatório sobre o dupilumabe em crianças e adolescentes. Além disso, traz outros estudos que não se enquadram na pergunta de pesquisa, por isso não foi incluído no relatório.
Simpson EL, Silverberg JI, Worm M, Honari G, Masuda K, Syguła E, Schuttelaar MLA, Mortensen E, Laws E, Akinlade B, Patel N, Maloney J, Paleczny H, Delevry D, Xiao J, Dubost-Brama A, Bansal A. Dupilumab treatment improves signs, symptoms, quality of life, and work productivity in patients with atopic hand and foot dermatitis: Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2024 Jun;90(6):1190-1199. doi: 10.1016/j.jaad.2023.12.066. Epub 2024 Feb 1. PMID:38296199	Avaliou a eficácia e a segurança do dupilumabe na DA usando instrumentos específicos para avaliar a gravidade da doença nas mãos e nos pés. Estudo muito específico, não foi incluído no relatório.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/chapter/1-Recommendations Acessado em: 11/07/24.	A recomendação foi incluída na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dupixent (dupilumabe).	A recomendação e a bula foram incluídas na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já estão descrito no relatório preliminar
FDA. Dupilumab - Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process 10/07/2024.	A recomendação foi incluída na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Upadacitinibe	
Simpson EL, 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 Dermatol. 2022 Apr 1;158(4):404-413. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0029	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Guttman-Yassky E. et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up1 and Measure Up2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. Lancet. 2021 Jun 5;397(10290):2151-2168. (PMID: 34023008)	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar

Emma Guttman-Yasski, MD, 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 Up2 Randomized Clinical Trials. JAMA Dermatol. 2022;158(4):404-413. 2022.	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Reich 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 Jun 5;397(10290):2169-2181. (PMID: 34023009)	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Blauvelt A. et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2021 Sep 1;157(9):1047-1055. (PMID: 34347860)	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Silverberg JI, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. J Allergy Clin Immunol. 2022 Mar;149(3):977-987.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036.	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
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 Dermatol Venereol. 2024;38(2):e152-e4.	Trata-se de um estudo não comparativo e, portanto, não considerado na pergunta de pesquisa. Ainda assim, os resultados encontrados no estudo corroboram com o que já foi descrito no relatório. Além disso, o estudo já havia sido incluído no relatório preliminar para a avaliação da utilização de diferentes doses do medicamento.
Chiricozzi A. et al. Long-term Effectiveness and Safety of Upadacitinib for Atopic Dermatitis in a Real-world Setting: An Interim Analysis Through 48 Weeks of Observation. Am J Clin Dermatol. 2023 Jun 15. (PMID: 37322324)	Trata-se de um estudo observacional sem comparador e, portanto, não considerado pela pergunta de pesquisa. O estudo descreve uma resposta sustentável do upadacitinibe em 48 semanas de observação, em concordância com os resultados já apresentados
Napolitano M, et al. Comparison of Long-Term Effectiveness and Safety of Upadacitinib for Atopic Dermatitis Between Dupilumab-Exposed and Dupilumab-Naïve Patients. Clin Drug Investig. 2024 Jan;44(1):71-77. (PMID: 38105393)	Trata-se de um estudo observacional retrospectivo e, portanto, não considerado na pergunta de pesquisa. Nesse estudo, é relatada a efetividade do upadacitinibe em adultos com dermatite moderada a grave que tinham descontinuado dupilumabe devido a fraca eficácia ou eventos adversos. Relatam eficácia, também, em pacientes virgens de tratamento biológico
Hagino T, Saeki H, Fujimoto E, Kanda N. Long-term effectiveness and safety of upadacitinib for Japanese patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a real-world clinical study. J Dermatolog Treat. 2024 Dec;35(1):2344591. doi: 10.1080/09546634.2024.2344591. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38653561.	Trata-se de um estudo observacional retrospectivo e, portanto, não considerado na pergunta de pesquisa. Nesse estudo, é relatada a efetividade do upadacitinibe em adolescentes e adultos japoneses com dermatite moderada a grave em 48 semanas
Amano, H. et al. Real-World Treatment Patterns and Effectiveness of Upadacitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Japan. Presented at the 32nd Congress of the European Academy of	Trata-se de um estudo observacional retrospectivo e, portanto, não considerado na pergunta de pesquisa. Nesse estudo, é relatada a efetividade

Dermatology and Venereology (EADV 2023), 11–14 October 2023, Berlin, Germany	do upadacitinibe em adolescentes e adultos japoneses com dermatite moderada a grave em 4 e 12 semanas
Katoh N, Ikeda M, Ohya Y, Murota H, Hu X, Liu J, Niiyama H, Sasaki T, Raymundo EM, Saeki H. Safety and Efficacy of Upadacitinib for Atopic Dermatitis in Japan: Analysis of the 3-Year Phase 3 Rising Up Study. <i>Dermatol Ther</i> (Heidelb). 2024 Jan;14(1):213-232. doi: 10.1007/s13555-023-01071-2. Epub 2023 Dec 21. PMID: 38127188; PMCID: PMC10828480.	O ECR foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Paller AS, Ladizinski B, Mendes-Bastos P, Siegfried E, Soong W, Prajapati VH, Lio P, Thyssen JP, Simpson EL, Platt AM, Raymundo EM, Liu J, Calimlim BM, Huang X, Gu Y, Hu X, Yang Y, Su JC, Zheng M, Yamamoto-Hanada K, Teixeira HD, Irvine AD. Efficacy and Safety of Upadacitinib Treatment in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of the Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up Randomized Clinical Trials. <i>JAMA Dermatol</i> . 2023 May 1;159(5):526-535. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.0391. Erratum in: <i>JAMA Dermatol</i> . 2024 May 1;160(5):582. doi: 10.1001/jamadermatol.2024.0241. PMID: 37043227; PMCID: PMC10099102.	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Blauvelt A, Ladizinski B, Prajapati VH, Laquer V, Fischer A, Eisman S, Hu X, Wu T, Calimlim BM, Kaplan B, Liu Y, Teixeira HD, Liu J, Eyerich K. 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). <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2023 Sep;89(3):478-485. doi: 10.1016/j.jaad.2023.05.033. Epub 2023 May 23. Erratum in: <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2024 Mar;90(3):677-680. doi: 10.1016/j.jaad.2023.11.042. PMID: 37230366.	Trata-se de um ensaio clínico na população de adultos. Não se enquadra na população de pergunta de pesquisa (Crianças e adolescentes).
Fomina DS, et al. Treatment of atopic dermatitis with upadacitinib: adcare single center experience. <i>Front Med</i> (Lausanne). 2024 Apr 17;11:1385720. doi: 10.3389/fmed.2024.1385720.	Trata-se de um estudo que avaliou uma coorte de pacientes com dermatite atópica em uso do upadacitinibe. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa. Ainda assim, os resultados encontrados no estudo corroboram com o que já foi descrito no relatório
Abrocitinibe	
Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, Yao Z, Takahashi H, Barbarot S, Feeney C, Zhang F, DiBonaventura M, Rojo R, Valdez H, Chan G. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Dermatol</i> . 2021 Oct 1;157(10):1165-1173. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.2830. Erratum in: <i>JAMA Dermatol</i> . 2021 Oct 1;157(10):1246. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.4398. PMID: 34406366; PMCID: PMC8374743	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, Winthrop K, Guttman-Yassky E, Hoffmeister KM, Egeberg A, Valdez H, Fan H, Farooqui SA, Chan G, Alderfer J, Romero W, Chittuluru K. Integrated Safety Update of Abrocitinib in 3802 Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Data from More than 5200 Patient-Years with Up to 4 Years of Exposure. <i>Am J Clin Dermatol</i> . 2024 Jul;25(4):639-654. doi:10.1007/s40257-024-00869-w. Epub 2024 Jun 18. PMID: 38888681; PMCID: PMC11193687	O estudo forneceu resultados de segurança de longo prazo integrados e atualizados para abrocitinibe a partir de dados disponíveis acumulados de pacientes com dermatite atópica moderada a grave do programa de desenvolvimento clínico JADE. Os ECRs citados foram incluídos na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já estão descritos no relatório preliminar.
Kamphuis E, et al. Real-world Experience of Abrocitinib Treatment in Patients with Atopic Dermatitis and Hand Eczema: Up to 28-week Results from the	Trata-se de um estudo que avaliou uma coorte de pacientes com dermatite atópica em uso do

BioDay Registry. Acta Derm Venereol. 2024 Feb 7;104:adv19454. doi: 10.2340/actadv.v104.19454.	abrocitinibe. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa. Ainda assim, os resultados encontrados no estudo corroboram com o que já foi descrito no relatório. Além disso, o estudo já havia sido incluído no relatório para a avaliação da utilização de diferentes doses do medicamento.
Consensos, Diretrizes, Guias, outros tipos de estudo e documentos	
Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMM, Hirayama AS, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. An Bras Dermatol. 2023;98:815; 37	O consenso já está descrito no relatório preliminar
Wollenberg A, Marcoux D, Silverberg JI, Aoki V, Baselga E, Zhang H, Levit NA, Taieb A, Rossi AB. Dupilumab Provides Rapid and Sustained Improvement in SCORing Atopic Dermatitis Outcomes in Paediatric Patients with Atopic Dermatitis. Acta Derm Venereol. 2022 May 31;102:adv00726. doi: 10.2340/actadv.v102.854. PMID: 35393631; PMCID: PMC9631288	Análise post-hoc. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Relatório para Sociedade (Abrocitinibe, Dupilumabe E Upadacitinibe para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave e Dupilumabe para o tratamento de crianças com dermatite atópica moderada a grave)	Documento apenas de orientação sobre Dermatite Atópica e como participar da consulta pública.
A carga da Dermatite Atópica em pacientes pediátricos (Evidências Científicas de Dupilumabe no Tratamento da Dermatite Atópica moderada a grave) MAT-BR-2400088 / JAN 2024	Os ECRs descritos no documento já foram considerados no relatório preliminar e o restante das informações não altera o que foi descrito na parte técnica do relatório preliminar.
A carga da Dermatite Atópica em pacientes adultos e pediátricos (Evidências Científicas de Dupilumabe no Tratamento da Dermatite Atópica moderada a grave)	Os ECRs descritos no documento já foram considerados no relatório preliminar e o restante das informações não altera o que foi descrito na parte técnica do relatório preliminar.
Diário Oficial da União RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS Nº 571, DE 8 DE FEVEREIRO DE 2023	Resolução sobre o Dupilumabe, para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica grave com indicação de tratamento sistêmico. Não se enquadra na população de interesse (crianças e adolescentes).
Prado E, et al. Dermatite atópica grave: guia prático de tratamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. Arq Asma Alerg Imunol – Vol. 6, Nº 4, 2022	Embora outras diretrizes e guias práticos estejam descritos no relatório, o publicado por Prado et al. (2022) não havia sido descrito. O Guia descreve que os imunobiológicos são utilizados para modificar a resposta Th2, bloqueando IgE e as citocinas como IL-4, IL-13 e IL-22, IL-32, IL-17/ IL-23. São indicados para dermatite atópica não controlada apesar de adequadamente tratados. Ainda, descreve que a avaliação clínica (anamnese/exame físico) é suficiente para a sua prescrição a pacientes com

	formas moderada/ grave de DA. Além de não requerer avaliações laboratoriais mais intensas como ocorre com os imunossuppressores. O documento cita todos os medicamentos incluídos nesse relatório além de outros ainda sem registro no Brasil.
Solé D., et. al. Guia prático de atualização: medicamentos biológicos no tratamento da asma, doenças alérgicas e imunodeficiências. Practical update guide: biological drugs in the treatment of asthma, allergic diseases and immunodeficiencies. Arq Asma Alerg Imunol – Vol. 3, N° 3, 2019	O presente guia apresenta revisão extensa sobre imunobiológicos utilizados, liberados e ainda sob estudo, para o tratamento da asma, doenças alérgicas e imunodeficiências. O documento cita todos os medicamentos incluídos nesse relatório além de outros ainda sem registro no Brasil.
Nogueira L. de B., et al. Inibidores de JAK no tratamento da dermatite atópica - JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. Arq Asma Alerg Imunol – Vol. 6, N° 3, 2022	Apesar de outras diretrizes e guias práticos estejam descritos no relatório, o publicado por Nogueira et al. (2022) não havia sido descrito. O guia apresenta revisão extensa sobre Inibidores de JAK no tratamento da dermatite atópica. O documento cita os medicamentos incluídos nesse relatório além de outros ainda sem registro no Brasil.
Carvalho V. O., et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria; Updated practical guide on atopic dermatitis - Part II: treatment approach. Joint position paper of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics; Arq Asma Alerg Imunol – Vol. 1. N° 2, 2017	O guia identifica os principais agentes desencadeantes e/ou agravantes envolvidos na expressão clínica da DA, verifica a integridade da barreira cutânea em dos pontos fundamentais para a manutenção da homeostase da pele. Não foca nos tratamentos avaliados no relatório.
Galli E, Pedone MP, et al. Cost-Utility Analysis of Dupilumab for the Treatment of Severe Atopic Dermatitis in Children and Adolescents in Italy. Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways 2022; 23(1): 43-56 https://doi.org/10.7175/fe.v23i1.1527	Agradecemos o envio, no entanto, trata-se de uma análise de custo-utilidade do dupilumabe comparado ao cuidado de suporte no tratamento da dermatite atópica na Itália. Além disso, a publicação está em italiano.
Giavina-Bianchi MH, Giavina-Bianchi P, Rizzo LV. Dupilumab in the treatment of severe atopic dermatitis refractory to systemic immunosuppression: case report. Einstein (Sao Paulo). 2019 Jul 10;17(4):eRC4599. doi: 10.31744/einstein_journal/2019RC4599. PMID: 31291386; PMCID: PMC6611084	O estudo trata-se de um relato de caso. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Baselga E., et. al. Dupilumab versus immunosuppressants for atopic dermatitis in children <12 years. Doi: 10.1136/bmjpo-2024-EPAC.7	Refere-se a um resumo de congresso. Esse tipo de publicação não foi considerado na pergunta de pesquisa. As informações apresentadas no resumo são de um estudo já considerado no relatório preliminar.
Giavina-Bianchi M, Giavina-Bianchi P. Efficacy and safety of dupilumab in two adolescents with severe atopic dermatitis. Einstein (Sao Paulo). 2021 May	Trata-se de relato de caso. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa

10;19:eRC6064. doi: 10.31744/einstein_journal/2021RC6064. PMID: 33978100; PMCID: PMC8081439	
AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel; Chu DK, Schneider L, et. al Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. Ann Allergy Asthma Immunol. 2024 Mar;132(3):274-312. doi: 10.1016/j.anai.2023.11.009. Epub 2023 Dec 18. PMID: 38108679	Refere-se de recomendações baseadas em evidências abordam o uso ideal de tratamentos tópicos, inibidores tópicos de JAK, terapia oclusiva, antimicrobianos adjuvantes, banhos de alvejante diluídos, prevenção/ eliminação alimentar, imunoterapia com alérgenos e tratamentos sistêmicos e fototerapia UV, para elaboração de diretrizes para profissionais da saúde. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Ciprandi G, Licari A, Tosca MA, Miraglia Del Giudice M, Belloni Fortina A, Marseglia GL. An updated reappraisal of dupilumab in children and adolescents with moderate-severe atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol. 2024 Jun;35(6):e14181. doi: 10.1111/pai.14181. PMID: 38934228	Este estudo traz uma reavaliação atualizada do dupilumabe em crianças e adolescentes com dermatite atópica moderada a grave, apesar de apresentar ensaios clínicos, ela traz estudos que não se enquadram na pergunta de pesquisa. Por isso, esse tipo de estudo não foi considerado para o relatório.
Paik JS, Han K, Nam G, Park SK, Hwang HS, Chun YH, Na KS. Increased risk of cataract surgery in patients with allergic disease: a population based cohort study. Sci Rep. 2022 Dec 8;12(1):21258. doi: 10.1038/s41598-022-25589-1. PMID: 36482171; PMCID: PMC9732285	Trata-se de um estudo de coorte populacional sobre o aumento do risco de cirurgia de catarata em pacientes com doença alérgica. Este estudo não se enquadra a pergunta de pesquisa, por isso não foi incluído no relatório
Huang D. et al. Improvement of Pruritus and Efficacy in the Early Stage of Therapy with Upadacitinib, Abrocitinib, or Dupilumab in Chinese Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Prospective, Cohort, Observational Study. Dermatitis. 2024 Jan-Feb;35(1):77-83. (PMID: 37930745)	Trata-se de um estudo observacional prospectivo, de coorte e, portanto, não foi considerado na pergunta de pesquisa. Nesse estudo de 12 semanas, os pacientes foram randomizados para receberem upadacitinibe, abrocitinibe ou dupilumabe. Os autores encontraram que os inibidores de JAK podem ser considerados opções de tratamento eficazes para pacientes com DA moderada a grave. O upadacitinibe demonstrou maior eficácia na redução do prurido com um perfil de segurança favorável.
Perfil epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de dermatite atópica atendidos no serviço de dermatologia BWS, São Paulo– SP; BWS Journal. 2020 junho; 3, e20060076: 1-6	Trata-se de um estudo do tipo descritivo, quantitativo, retrospectivo, de corte transversal realizado por meio da análise de prontuários médicos dos pacientes atendidos no serviço de dermatologia da BWS, diagnosticados com dermatite atópica em São Paulo.

	Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa.
Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016 Mar 12;387(10023):1109-1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X. Epub 2015 Sep 13. PMID: 26377142.	Refere-se a um estudo informativo da dermatite atópica. Para a compreensão da heterogeneidade da doença e seus subtipos, o papel da atopia e da autoimunidade, os mecanismos por trás da coceira associada à doença e a eficácia e segurança comparativas das terapias. Não foi incluído no relatório, mas o documento cita todos os medicamentos incluídos no relatório além de outros ainda sem registro no Brasil.
Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatologia. Elsevier [3ª edição]. 2015: 2792.	Trata-se de um livro de Dermatologia. Não foi considerado na pergunta de pesquisa.
Fougerousse AC, Jacobzone C, Mery-Bossard L, Reguiai Z, Droitcourt C, Taieb C, Maccari F; GEM ResoEczema Group. Use of Systemic Medications for Treating Adult Atopic Dermatitis in France: Results of a Practice Survey. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2021 Feb 25;14:179-183. doi:10.2147/CCID.S300402. PMID: 33658822; PMCID: PMC7920512	Trata-se de um estudo na população de adultos. Não se enquadra na população de pergunta de pesquisa (Crianças e adolescentes).
Ong C, Briones J, Lim ZZ, Chandran NS, Lee HY, Li BK, Yew YW, Wee HL. Cost-Effectiveness of Dupilumab and Oral Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Singapore. Pharmacoecon Open. 2024 Jul 13. Doi:10.1007/s41669-024-00507-5. Epub ahead of print. PMID: 39003392	Agradecemos o envio, no entanto, trata-se de uma avaliação de custo-efetividade no contexto de Singapura. E a população considerada no modelo foi de adultos.
Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. Nat Rev Dis Primers. 2018 Jun 21;4(1):1. doi: 10.1038/s41572-018-0001-z. PMID: 29930242.	Refere-se a um estudo informativo da dermatite atópica. Discute os mecanismos fisiopatológicos da DA contribuem para a etiologia e manifestações clínicas da DA. Não foi incluído no relatório, mas o documento cita as tecnologias incluídas no relatório.
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. Vol. 37, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. e999–1001.	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Arruda LK, Yang AC, Aoki V, Criado RF, Pires MC, Lupi O, Fabricio LH, Richman D, Silvi S. 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 22;31(3):236-245. doi: 10.18176/jiaci.0478. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31932275	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
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*. British Journal of Dermatology [Internet]. 2021 Feb 29;184(2):3049. Available from: https://academic.oup.com/bjd/article/184/2/304/6599716	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar

Bauerle KT, Harris C. Glucocorticoids and Diabetes. Mo Med. 2016 Sep-Oct;113(5):378-383.	Agradecemos o envio do estudo. Como os corticoides não foram considerados como comparadores dos medicamentos avaliados, não foram abordadas as consequências de utilizá-los. No entanto, reconhecemos a importância do tema
Ohya Y, Saeki H, Nawata H, et al. The disease burden of pediatric patients with atopic dermatitis in Japan. Pediatr Dermatol. 2023;40(5):851-856. doi:10.1111/pde.15399	Agradecemos o envio, no entanto trata-se de uma publicação focada em relatar impacto da gravidade da condição na carga da doença com base em um estudo populacional de crianças e adolescentes japoneses.
Capa do livro "Living with Atopic Dermatitis", The Complete Guide to Understanding and Managing the Disease, Writers Dr Rubens Marcelo Souza Leite e Dr Adriana Aragao Craveiro Leite	Agradecemos o envio, no entanto esse tipo de publicação não foi considerada.
Revisões Sistemáticas	
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 Feb;80(2):402-410. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.063. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30365995	O estudo é uma revisão sistemática sobre associação entre dermatite atópica, depressão e ideação suicida. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa.
Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. Dermatol Ther. 2022 Sep;35(9):e15636. doi: 10.1111/dth.15636. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35703351; PMCID: PMC9541568	Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise. Os ensaios clínicos randomizados avaliando as tecnologias de interesse dentro da revisão foram incluídos na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Olbrich H, Sadik CD, Ludwig RJ, Thaçi D, Boch K. Dupilumab in Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review. Biomolecules. 2023 Mar 31;13(4):634. doi: 10.3390/biom13040634. PMID: 37189381; PMCID: PMC10136243	A revisão apresenta aplicações do dupilumabe em dermatologia além da dermatite atópica e prurigo nodular. Além de apresentar relatos de outras doenças inflamatórias crônicas da pele. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa.
Hoy SM. Baricitinib: A Review in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. Am J Clin Dermatol. 2022 May;23(3):409-420. doi: 10.1007/s40257-022-00684-1. Epub 2022 May 3. Erratum in: Am J Clin Dermatol. 2022 Sep;23(5):747. doi: 10.1007/s40257-022-00717-9. PMID: 35503162; PMCID: PMC9061224	Nesta revisão são estudos de fase III em adultos com DA moderada a grave que foram inadequadamente controlados com corticosteroides tópicos ou tratamentos sistêmicos. Não se trata da população de interesse. Então esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Yim HJ, Jean T, Ong PY. Comparison of Old and New Systemic Treatments for Moderate to Severe Atopic Dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2024 May;24(5):289-301. doi: 10.1007/s11882-024-01145-x. Epub 2024 Apr 18. PMID: 38632138; PMCID: PMC11076369	Refere-se de uma revisão sistemática. Os ensaios clínicos randomizados avaliando as tecnologias de interesse dentro da revisão foram incluídos na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Cork MJ, Danby SG, Rossi AB, Bansal A. Dupilumab Treatment in Pediatric Patients Aged 6-11 Years with Severe Atopic Dermatitis Whose Disease Is Not	Trata-se de uma revisão do tratamento com dupilumabe em Pacientes Pediátricos de 6 a 11 Anos

Adequately Controlled: A Review. Drug Des Devel Ther. 2024 Feb 3;18:277-289. doi: 10.2147/DDDT.S426947. PMID: 38333897; PMCID: PMC10849907	com Dermatite Atópica cuja Doença Não Está Adequadamente Controlada. Não foi incluído no relatório.
Silverberg JI. et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: An Updated Network Meta-analysis. Dermatol Ther (Heidelb). 2023 Oct;13(10):2247-2264. (PMID: 37658223)	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar. Em um comentário sobre a revisão sistemática, enviado por um profissional de saúde, está descrito que o relatório apresenta a mesma eficácia entre as terapias. No entanto, estão descritos os resultados de meta-análises em rede que não consideram as terapias como equivalentes.
Silverberg, J.I., Hong, H.Ch., Thyssen, J.P. et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 12 , 1181–1196 (2022). https://doi.org/10.1007/s13555-022-00721-1	Essa publicação foi atualizada pela mencionada acima.
Drucker AM, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>JAMA Dermatol</i> . 2022 May 1;158(5):523-532. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0455. PMID: 35293977; PMCID: PMC8928094.	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Silverberg JI. 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. Presented at the 2023 Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD) Conference, December 10, 2023, Virtual	Trata-se de um estudo sem comparador e, portanto, não foi incluído na pergunta de pesquisa. O resumo de congresso relata um efeito sustentável do upadacitinibe ao longo de 140 semanas.
Chu AWL, et al. Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2023 Dec;152(6):1470-1492. doi: 10.1016/j.jaci.2023.08.029. Epub 2023 Sep 9. PMID: 37678577.	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Drucker AM, Lam M, Elsayi R, Prieto-Merino D, Malek R, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, Di Giorgio S, Arents BWM, Burton T, Spuls PI, Schmitt J, Flohr C. Comparing binary efficacy outcomes for systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis in a living systematic review and network meta-analysis. <i>Br J Dermatol</i> . 2024 Jan 23;190(2):184-190. doi: 10.1093/bjd/ljad393. PMID: 37831594.	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Jonathan I. Silverberg, Christopher Bunick, H. Chih-ho Hong, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results of an Open label, Efficacy Assessor Blinded Head-to-Head Phase 3b/4 Study (Level Up).	Um estudo multicêntrico aberto e cego para avaliadores de eficácia. O estudo não foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS

Além dos anexos, outros participantes citaram publicações em seus comentários, descritas no **Quadro 35**.

Quadro 35. Referências citadas no formulário da Consulta Pública

Estudo enviado	Comentário
Muzy, Guilherme. Cost per Responder in Brazil. RAD Conference 2024 - Abstracts, Session 578, Chicago,	Pôster de uma análise de custo por resposta para diferentes medicamentos sistêmicos em

Illinois, 10 de junho de 2024. Disponível em: https://djbnpnesxepdyt.cloudfront.net/RAVE-2024/RADAbstracts/578_Cost-per-Responder-in-Brazil_Muzy_Abstract_1717545073015.pdf . Acesso em: 11 de junho de 2024.	monoterapia para o tratamento da dermatite atópica.
Nascimento OA, Caçado JED, Gazzotti MR, Dos Santos FM, Saturnino LTM, da Silva DO, Gomes ALBB, Viana KP, Alfonso-Cristancho R, Rodrigues CS. The economic impact of asthma on private healthcare system in Brazil: Economic impact of asthma in Brazil. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2023 Mar 24;102(12):e33077. doi: 10.1097/MD.00000000000033077. PMID: 36961140; PMCID: PMC10036068	Este estudo não condiz com a pergunta de pesquisa, por isso não foi incluído no relatório
Edwards SJ, Karner C, Jhita T, Barton S, Marceniuk G, Yiu ZZN, Wittmann M. Abrocitinib, tralokinumab and upadacitinib for treating moderate-to-severe atopic dermatitis. <i>Health Technol Assess</i> . 2024 Jan;28(4):1-113. doi: 10.3310/LEXB9006. PMID: 38343072; PMCID: PMC11017148.	O estudo trata-se da avaliação de múltiplas tecnologias para tratar DA moderada a grave no cenário clínico do Reino Unido em comparação com imunossupressores sistêmicos. Não é possível interpretar os resultados para uma perspectiva brasileira no SUS.
Zimmermann M, Rind D, Chapman R, Kumar V, Kahn S, Carlson J. Economic Evaluation of Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Cost-Utility Analysis. <i>J Drugs Dermatol</i> . 2018 Jul 1;17(7):750-756. PMID: 30005097	Trata-se de uma perspectiva de pagador dos EUA para população de adultos. Não é possível interpretar os resultados para uma perspectiva brasileira no SUS.
Abrocitinib (Cibinqo): CADTH Reimbursement Review: Therapeutic area: Atopic dermatitis, moderate to severe [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 jan. Pharmacoeconomic Review. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK601699/	Refere-se a uma revisão de farmacoeconomia de reembolso CADTH. Não é possível interpretar os resultados para uma perspectiva brasileira no SUS.
Upadacitinib (Rinvoq): CADTH Reimbursement Review: Therapeutic area: Atopic dermatitis [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2022 Oct. Pharmacoeconomic Review. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK602642/	Refere-se a uma revisão de farmacoeconomia de reembolso CADTH. Não é possível interpretar os resultados para uma perspectiva brasileira no SUS.
Relatório Público de Avaliação - Tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que são candidatos a terapêutica sistêmica, INFARMED, Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS)	Trata-se de uma agência de ATS de Portugal. O Relatório foi avaliado pelo NATS para incluir nas "Recomendações internacionais", porém não atendeu os critérios para ser incluso.
Wang C, Kraus CN, Patel KG, Ganesan AK, Grando SA. Real-world experience of dupilumab treatment for atopic dermatitis in adults: a retrospective analysis of patients' records. <i>Int J Dermatol</i> . 2020 Feb;59(2):253-256. doi: 10.1111/ijd.14573. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31286499.	Estudo é uma revisão retrospectiva de prontuários médicos eletrônicos foi conduzida para pacientes tratados com dupilumabe no Departamento de Dermatologia da Universidade da Califórnia. Não é possível interpretar os resultados para uma perspectiva brasileira no SUS.
Heinz KC, Beaudart C, Willems D, Wiethoff I, Hilgsmann M. Cost-Effectiveness of Emerging Treatments for Atopic Dermatitis: A Systematic Review. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2023 Nov;41(11):1415-1435. doi: 10.1007/s40273-023-01293-4. Epub 2023 Jul 1. PMID: 37392363; PMCID: PMC10570180	Estudos de avaliação econômica dos EUA, Reino Unido ou Canadá. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Clayton T, et al. Real world outcome of children treated with dupilumab for severe atopic dermatitis in a single specialist center. VOLUME 153, ISSUE 2, SUPPLEMENT, AB13, FEBRUARY 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.063	Refere-se a um resumo de congresso. Não foi considerado na pergunta de pesquisa

Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. What's New in Atopic Dermatitis. <i>Dermatol Clin.</i> 2019 Apr;37(2):205-213. doi:10.1016/j.det.2018.12.007. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30850043.	Estudo sobre a dermatite atópica, fisiopatologia e tratamento. Não envolve ensaios clínicos randomizados. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2018 May;32(5):657-682. doi: 10.1111/jdv.14891. Erratum in: <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2019 Jul;33(7):1436. doi: 10.1111/jdv.15719. PMID: 29676534.	Trata-se de diretrizes europeias baseadas em consenso para o tratamento de eczema atópico (dermatite atópica) em adultos e crianças. Apesar de discutir diversos estudos, esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2018 Jan;120(1):10-22.e2. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.039. PMID: 29273118.	Refere-se a recomendações práticas para um cenário terapêutico em evolução de dermatite atópica. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Oliveira C, Torres T. More than skin deep: the systemic nature of atopic dermatitis. <i>Eur J Dermatol.</i> 2019 Jun 1;29(3):250-258. doi: 10.1684/ejd.2019.3557. PMID: 31122909.	Esta revisão explora as associações recentes com dermatite atópica e os possíveis mecanismos subjacentes envolvidos, o que apoia o conceito de dermatite atópica como uma doença sistêmica. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Kader HA, Azeem M, Jwayed SA, Al-Shehhi A, Tabassum A, Ayoub MA, Hetta HF, Waheed Y, Iratni R, Al-Dhaheri A, Muhammad K. Current Insights into Immunology and Novel Therapeutics of Atopic Dermatitis. <i>Cells.</i> 2021 Jun 4;10(6):1392. doi: 10.3390/cells10061392. PMID: 34200009; PMCID: PMC8226506.	Esta revisão trata-se de um resumo sobre os papéis das células imunes responsivas inatas e adaptativas na DA. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Darlenski R, Kazandjieva J, Hristakieva E, Fluhr JW. Atopic dermatitis as a systemic disease. <i>Clin Dermatol.</i> 2014 May-Jun;32(3):409-13. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.007. Epub 2013 Nov 22. PMID: 24767188.	Este estudo analisa associações e possíveis mecanismos subjacentes comuns da DA e nas síndromes associadas. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, Mullol J, Greos LS, Bosso JV, Laidlaw TM, Cervin AU, Maspero JF, Hopkins C, Olze H, Canonica GW, Paggiaro P, Cho SH, Fokkens WJ, Fujieda S, Zhang M, Lu X, Fan C, Draikiwicz S, Kamat SA, Khan A, Pirozzi G, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Weinreich D, Stahl N, Yancopoulos GD, Mannent LP. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. <i>Lancet.</i> 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650. doi:	Trata-se de um estudo de eficácia e segurança do dupilumabe em pacientes com rinossinusite crônica grave com pólipos nasais. Não se enquadra na pergunta de pesquisa sobre dermatite atópica.

10.1016/S0140-6736(19)31881-1. Epub 2019 Sep 19. Erratum in: Lancet. 2019 Nov 2;394(10209):1618. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32218-4. PMID: 31543428.	
Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Chen Z, Thomas RB, Kosloski MP, Dubost-Brama A, Prescilla R, Bansal A, Levit NA. Dupilumab Safety and Efficacy in a Phase III Open-Label Extension Trial in Children 6-11 Years of Age with Severe Atopic Dermatitis. Dermatol Ther (Heidelb). 2023 Nov;13(11):2697-2719. doi: 10.1007/s13555-023-01016-9. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37750994; PMCID: PMC10613196.	Esta análise de dados de um estudo de extensão aberto. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Antoine L, Puzenat E, Popescu D, Charollais R, Dresco F, Dupond AS, Salard D, Drobacheff-Thiebaut MC, Zanella A, Ducournau A, Gallais-Serezal I, Aubin F. Perception and Experience of Dupilumab in Atopic Dermatitis: A Real-Life Study. Patient Prefer Adherence. 2023 Sep 15;17:2289-2293. doi: 10.2147/PPA.S419655. PMID: 37731747; PMCID: PMC10508274.	Um estudo da vida real sobre a percepção e experiência de Dupilumab em dermatite atópica. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, Biswas P, Valdez H, DiBonaventura M, Nduaka C, Rojo R. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020 Aug 1;156(8):863-873. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1406. PMID: 32492087; PMCID: PMC7271424.	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
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, Paller AS, Wollenberg A, Reich K. 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 Aug;183(2):242-255. doi: 10.1111/bjd.18898. Epub 2020 Mar 5. PMID: 31995838.	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Errors in Results Section. JAMA Dermatol. 2022 Feb 1;158(2):219. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.5451. Erratum for: JAMA Dermatol. 2021 Sep 01;157(9):1047-1055. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023. PMID: 34910077; PMCID: PMC8674795.	Trata-se de um estudo de erros na seção de resultados. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Erro na listagem e afiliação de autores. JAMA Dermatol. 2022;158(2):219. doi:10.1001/jamadermatol.2022.0056	Trata-se de um estudo de erro na listagem e afiliação de autores. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Errors in Abstract, Results, Tables, and Figures. JAMA Dermatol. 2024 Mar 1;160(3):370. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.6395. Erratum for: JAMA Dermatol. 2021 Sep 01;157(9):1047-1055. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023. PMID: 38353964; PMCID: PMC10867770.	Trata-se de um estudo de erros em Resumos, Resultados, Tabelas e Figuras. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Sidbury R, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, Drucker AM, Eichenfield LF, Frazer-Green L, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverberg JI, Singh AM, Wu PA, Davis DMR. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2023 Jul;89(1):e1-e20. doi:	Trata-se de um estudo na população de adultos. Não se enquadra na pergunta de pesquisa, na população de crianças e adolescentes.

10.1016/j.jaad.2022.12.029. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36641009.	
U.S. FDA Approves Pfizer's CIBINQO® (abrocitinib) for Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Friday, January 14, 2022. https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-pfizers-cibinqor-abrocitinib-adults	Trata-se de um comunicado da Farmacêutica Pfizer de Abrocitinibe na população de adultos. Não se enquadra na pergunta de pesquisa, na população de crianças e adolescentes.
Gooderham, M. J., Hong, H. C. H., Eshtiaghi, P., & Papp, K. A. (2018). Dupilumab: a review of its use in the treatment of atopic dermatitis. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> , 78(3), S28-S36.	Trata-se de uma revisão não sistemática da literatura e, portanto, não considerada na pergunta de pesquisa
Worm M, Simpson EL, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour JP, Beissert S, Kawashima M, Ferrándiz C, Smith CH, Beck LA, Chan KC, Chen Z, Akinlade B, Hultsch T, Staudinger H, Gadkari A, Eckert L, Davis JD, Rajadhyaksha M, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Dermatol</i> . 2020 Feb 1;156(2):131-143. doi:10.1001/jamadermatol.2019.3617. PMID: 31876900; PMCID: PMC6990756.	Trata-se de um estudo na população de adultos. Não se enquadra na pergunta de pesquisa, na população de crianças e adolescentes.
Iznardo H, Roé E, Serra-Baldrich E, Puig L. Efficacy and Safety of JAK1 Inhibitor Abrocitinib in Atopic Dermatitis. <i>Pharmaceutics</i> . 2023 Jan 23;15(2):385. doi: 10.3390/pharmaceutics15020385. PMID: 36839707; PMCID: PMC9960033.	Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, Kataoka Y, Chu CY, DiBonaventura M, Rojo R, Antinew J, Ionita I, Sinclair R, Forman S, Zdybski J, Biswas P, Malhotra B, Zhang F, Valdez H; JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. <i>N Engl J Med</i> . 2021 Mar 25;384(12):1101-1112. doi: 10.1056/NEJMoa2019380. PMID: 33761207.	O estudo foi incluído na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar
Chan S, Cornelius V, Cro S, Harper JI, Lack G. Treatment Effect of Omalizumab on Severe Pediatric Atopic Dermatitis: The ADAPT Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Pediatr</i> . 2020 Jan 1;174(1):29-37. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4476. PMID: 31764962; PMCID: PMC6902112.	Este estudo avalia o Omalizumab. Não avalia as tecnologias de interesse do relatório, por isso não foi incluído.
Wollenberg A, Werfel T, Ring J, Ott H, Gieler U, Weidinger S. Atopic Dermatitis in Children and Adults—Diagnosis and Treatment. <i>Dtsch Arztebl Int</i> . 2023 Mar 31;120(13):224-234. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0011. PMID: 36747484; PMCID: PMC10277810	Revisão de literatura. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
Kimball AB, Delevry D, Yang M, Chuang CC, Wang Z, Bégo-Le-Bagousse G, Martins B, Wu E, Shumel B, Wang J, Sierka D, Chao J, Strober B. Long-Term Effectiveness of Dupilumab in Patients with Atopic Dermatitis: Results up to 3 Years from the RELIEVE-AD Study. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2023 Sep;13(9):2107-2120. doi: 10.1007/s13555-023-00965-5. Epub 2023 Aug 8. PMID: 37552431; PMCID: PMC10442302	Trata-se de um estudo na população de adultos. Não se enquadra na pergunta de pesquisa, na população de crianças e adolescentes
Armario-Hita JC, et al. <i>J Invest Allergol Clin Immunol</i> 2023; Vol 33(3):158-167 doi: 10.18176/jiaci.0906 Updated Review on Treatment of Atopic Dermatitis	Revisão de literatura. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa

LIBERTY AD SOLO 1 e 2	Estudo na população adulta. Não se enquadra na pergunta de pesquisa
Rodrigues R. Q., et al. Dupilumab: para além da dermatite atópica, Dupilumab beyond atopic dermatitis. Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (4): 311-317	Trata-se de um caso clínico. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa.
Patruno C, Fabbrocini G, Lauletta G, Boccaletti V, Colonna C, Cavalli R, Neri I, Ortoncelli M, Schena D, Stingeni L, Hansel K, Piccolo V, Di Brizzi V, Potenza C, Tolino E, Bianchi L, Manti S, De Pasquale R, Di Lernia V, Caminiti L, Galli E, Coppo P, Chiricozzi A, De Simone C, Guerriero C, Amoroso FG, Provenzano E, Leonardi S, Licari A, Marseglia GL, Palermo A, Di Pillo S, Russo D, Moschese V, Patella V, Peduto T, Ferreli C, Zangari P, Veronese F, Berti SF, Gruber M, Pezzolo E, Termine S, Satta R, Dragoni F, Esposito M, Fagnoli MC, Chiodini P, Vallone Y, di Vico F, Picone V, Napolitano M. A 52-week multicenter retrospective real-world study on effectiveness and safety of dupilumab in children with atopic dermatitis aged from 6 to 11 years. J Dermatolog Treat. 2023 Dec;34(1):2246602. doi: 10.1080/09546634.2023.2246602. PMID: 37580895	Trata-se de um estudo retrospectivo. Esse tipo de estudo não foi considerado na pergunta de pesquisa
PROYECTO DE ROTULO (ENVASE SECUNDARIO) DUPIXENT®, República Argentina, Poder Ejecutivo Nacional. https://boletin.anmat.gob.ar/febrero_2024/Dispo_1450-24.pdf	Informativo sobre o dupilumabe da Argentina. Não foi considerado na pergunta de pesquisa, por isso não foi incluído

Além das publicações, outros anexos foram enviados:

- Cinco participantes, enviaram o mesmo documento com o título “A carga da Dermatite Atópica em pacientes pediátricos (Evidências Científicas de Dupilumabe no Tratamento da Dermatite Atópica moderada a grave)”. Nele, está descrita a carga da doença, como a prevalência da doença, outros distúrbios relacionados com a dermatite atópica e a carga socioeconômica para pacientes e cuidadores. Descreve, também, o mecanismo de ação do dupilumabe e informações sobre a sua eficácia e segurança. Mais informações estão no **Quadro 34**.
- Dois pacientes com dermatite atópica e dois Familiares, amigos ou cuidadores, enviaram fotos de parte do corpo dos pacientes com lesões e escamações.
- Quatro contribuintes, enviaram o mesmo documento com o título “Upadacitinibe para tratamento de pacientes adolescentes e adultos com dermatite atópica moderada a grave - Evidências científicas de upadacitinibe no tratamento da dermatite atópica” e um documento de contribuição da Farmacêutica AbbVie. O documento continha uma lista de referências (artigos, resumos e pôsteres) as quais foram descritas e discutidas no **Quadro 34**.

- Uma representante da tecnologia avaliada, enviou um documento “COMPÊNDIO DE ESTUDOS DUPIXENT”. O documento possui uma lista de referências as quais foram descritas e discutidas no **Quadro 34**.

- Uma representante da Associação AME-CDD, dedicada a promover informação para Esclerose Múltipla (EM) e Doenças Crônicas em todo o país, com o título “Incorporação dos medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave em crianças e adolescentes”. Comentou que:

“Considerando que os tratamentos disponíveis não atendem as necessidades dos pacientes com Dermatite Atópica moderada e grave, além dos riscos e sequelas de um tratamento não seguro, com o aumento de casos de Glaucoma, e que, a avaliação não considera os custos com tratamento tópico da doença, perdas de capacidade laborativa, absenteísmo, presenteio e custos sociais e emocionais da doença, a CDD reconhece a importância crucial de ampliar as opções de tratamento para a dermatite atópica grave, proporcionando a crianças, adultos e seus médicos uma variedade de alternativas terapêuticas eficazes. Os resultados dos estudos clínicos demonstram a eficácia e segurança dos medicamentos em questão, comprovando o impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes, com a redução e controle da coceira e outros sintomas da DA.”

- Um contribuinte, enviou um documento com uma opinião sobre o parecer preliminar da Conitec:

“O parecer preliminar da Conitec foi favorável somente à incorporação do baricitinibe (>18 anos), deixando a população de crianças órfã de tratamento sistêmico, uma vez que o uso da ciclosporina é “off-label” e a população de adolescentes ficou restrita ao uso de ciclosporina e sem opção para o tratamento no caso de falha, ocorrência de evento adverso e contraindicação para esse fármaco. Dessa forma, está caracterizada uma iniquidade de acesso aos avanços no tratamento da DA, privilegiando a população adulta em detrimento da população pediátrica. Consideramos que a saúde das crianças e adolescentes é uma prioridade e é fundamental a incorporação de fármacos que atendam a essa população; uma vez que a maioria dos casos tem início na infância e a DA grave acarreta prejuízos para os pacientes e familiares, que irão repercutir por toda a vida. Entendemos que não é viável a incorporação em larga escala de vários medicamentos de alto custo para uma única doença. Assim sendo, propomos que, de modo similar ao que ocorreu na incorporação na saúde suplementar, o dupilumabe seja incorporado somente para crianças e adolescentes com DA grave e os inibidores da JAK (abrocitinibe e upadacitinibe) somente para os adolescentes com DA grave. Desse modo, otimizamos a custo efetividade atendendo a população com maior demanda de utilização de recursos assistenciais (medicamentos tópicos, fototerapia, antibióticos, consultas, exames e hospitalizações) e reduzimos significativamente o impacto orçamentário.”

Além disso, em relação as análises econômicas, o contribuinte opina que o cálculo da população de crianças e adolescentes com a indicação para a terapia sistêmica está superestimado.

- Um representante da “Atópicos Brasil, Associação brasileira de pacientes alérgicos, crônicos e de doenças raras” enviou um documento em que descreve pareceres para cada um dos medicamentos no tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica, não tratados nesse relatório.
- Uma contribuinte, enviou um documento da Associação Brasileira de Asma Grave (ASBAG) para expressar seu apoio à incorporação do Dupilumabe no SUS, sendo a conclusão:
“A ASBAG apoia fortemente a incorporação do Dupilumabe no SUS para o tratamento da Dermatite Atópica moderada a grave. Esta terapia inovadora não só melhora significativamente a qualidade de vida dos pacientes, mas também proporciona benefícios econômicos importantes para o sistema de saúde ao reduzir os custos associados à DA.”
- Uma representante, enviou o Posicionamento Coalizão Vozes do Advocacy, Associação Botucatuense de Assistência ao Diabético, como contribuição para a Consulta Pública:
“A Coalizão Vozes do Advocacy (...), solicita a incorporação das medicações em análise, entendendo a necessidade de inclusão de tratamentos para os pacientes menores que 18 anos e inclusão de opções tecnológicas mais amplas para todos os pacientes, pois sabemos da efetividade das mesmas, relatadas pela própria equipe da Conitec, durante discussão. Além disso, sugerimos que o próprio Ministério da Saúde faça uma campanha para levar à informação sobre dermatite atópica, já que a Pesquisa Datafolha mostra que só uma parcela muito pequena da sociedade conhece a condição e vários profissionais de saúde fazem o diagnóstico de forma errônea.”
- Um profissional de saúde e a Sociedade Brasileira de Dermatologia enviaram documento semelhante, contendo as mesmas informações. Discorrem sobre a condição, incluindo quadro clínico, fisiopatologia e tratamento. Neste documento, mencionam ainda que, a utilização do limiar de custo-efetividade é importante, mas não deve ser o único parâmetro para a tomada de decisão, e consideram que a população utilizada está superestimada. A lista de referências apresentado no documento foi descrita e discutida no **Quadro 34**. Por fim, discordam da recomendação preliminar, acreditando ser necessária a incorporação do dupilumabe para a população pediátrica (6 meses a 12 anos) pelo menos para os portadores das formas graves, já que é a única tecnologia com aprovação na Anvisa, e da incorporação do dupilumabe, abrocitinibe e upadacitinibe para a população entre 12 e 18 anos.
- Uma contribuinte, que se identificou como profissional de saúde, enviou um documento reforçando evidências já apresentadas do relatório preliminar e realizando considerações ressaltando que a condição provoca impactos na vida do paciente e falta de alternativas de tratamento no SUS para pacientes refratários ou com intolerância a ciclosporina. Contribui ainda, informando dados de judicialização no estado do Ceará (66 judicializações de dupilumabe e 12 de upadacitinibe) e se posicionando favorável a incorporação do dupilumabe, com a justificativa de possuir um volume maior de evidências, demanda diretamente do orçamento estadual e possibilitar uma alternativa de tratamento para os pacientes não responsivos a ciclosporina.

- A coordenação de Farmácia e Terapêutica da Secretaria de Estado de Saúde do Governo do Estado de Minas Gerais enviou uma contribuição em que expressa ser favorável à incorporação do dupilumabe para crianças e adolescentes e desfavorável para a incorporação dos medicamentos abrocitinibe e upadacitinibe para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave. Além disso, o documento enviado apresenta informação sobre a condição, com referências e estudos em geral já considerados no relatório preliminar. Ressaltam ainda, que a incorporação do dupilumabe representaria um avanço significativo no arsenal terapêutico disponível e a importância da diversificação dos mecanismos de ação dos medicamentos.
- A Secretaria Estadual de Saúde (SES/SP), por meio do Grupo de Farmacologia/Centro de Análise e Padronização de Medicamento – Coordenadoria de Assistência Farmacêutica, enviou uma contribuição com a intenção de compartilhar a experiência que possuem no Estado. Sob o ponto de vista do profissional de saúde, discorrem brevemente sobre a condição e tratamento, destacam a necessidade de opções terapêuticas para pacientes com dermatite atópica que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais. Sob a óptica do paciente, mencionam o impacto da condição na vida dos pacientes e a ausência de opções de tratamento disponíveis no SUS para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave na população de crianças e adolescentes. E sob a perspectiva do sistema de saúde, mencionam as comorbidades, manejo de eventos adversos e crises. Opinam, ainda, que apesar de ser uma condição muito prevalente, o relatório preliminar apresentado superestima a indicação das tecnologias avaliadas. E fornecem informações a respeito de demandas judiciais e o impacto orçamentário destas, sendo duas demandas para o medicamento abrocitinibe, 39 demandas para upadacitinibe e 309 demandas para o dupilumabe.

Contribuições das empresas das tecnologias avaliadas

1. AbbVie

Uma representante da tecnologia avaliada, enviou um documento de contribuição da Farmacêutica AbbVie, referente à recomendação preliminar para incorporação do upadacitinibe no SUS para o tratamento de pacientes adolescentes (a partir de 12 anos) com diagnóstico de dermatite atópica moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso de ciclosporina. O documento continha uma lista de referências as quais foram descritas e discutidas no **Quadro 34**. Além disso, no documento enviado há uma nova proposta de preço (R\$38,01/comprimido)

a. uma nova proposta de preço

De acordo com o documento: *“Esta nova proposta de preço, para ambas as apresentações, é condicionada a incorporação de upadacitinibe para o tratamento de dermatite atópica ao componente*

especializado conforme a presente análise e somente executável no momento da assinatura do contrato referente a este processo de incorporação, posterior a sua devida pactuação pelo CIT.”

Medicamento	Apresentação	PMVG 18% (comprimido)	Preço Proposto submissão AbbVie (comprimido)	Novo preço proposto (comprimido)	Desconto concedido
Upadacitinibe	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R\$ 156,74	R\$ 40,00	R\$ 38,01	76%

*Considerando uso de 2 comprimidos de 15mg para composição de dose total de 30mg no momento da submissão AbbVie. Preço fábrica (PF) e Preço máximo de venda ao governo (PMVG) – Obtidos em lista de preço da CMED, em 10/07/2024. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

Figura 19. Nova proposta de preço: upadacitinibe.
Fonte: proposta comercial AbbVie.

- b. Também foram apresentadas sugestões para o modelo econômico e análise de impacto orçamentário, elas são apresentadas no **Quadro 36**.

Quadro 36. Contribuições da empresa AbbVie

Item	Sugestão	Comentário
Utilidade do cuidador	“(…)Cuidadores de pacientes leves e moderados reportam cerca de 9,5 horas semanais em média com o cuidado aos pacientes da dermatite atópica, apresentando um aumento de 5 a 10 horas adicionais para pacientes graves (63). Considerando esses pontos, o tratamento adequado dos sintomas de pacientes com dermatite atópica, por consequência, onera grandemente a qualidade de vida de seus cuidadores. De forma a considerar a qualidade de vida desses cuidadores no modelo, foi proposto o cenário considerando os anos de vida ajustados pela qualidade dos cuidadores de forma aditiva ao dos pacientes.”	Não acatado. O impacto na qualidade de vida dos cuidadores é reconhecido, mas pela perspectiva adotada (SUS pagador), não é possível considerar esse parâmetro na análise
Uso de recursos	“De acordo com dados da literatura, sobre utilização de recursos em saúde no tratamento de pacientes com DA (52-55), foram encontradas informações sobre eventos de hospitalização, número de dias de internação, e números de visitas a emergência. Porém, por não se tratarem de estudos brasileiros e mitigar fragilidades, validamos com médico especialista associado à SBD a frequência dos eventos para pacientes com a doença moderada a grave, especialmente no caso de pacientes que não atingem o controle da doença “não respondedores”, onde detectou-se a necessidade de ajuste das frequências para assim, serem condizentes com a prática clínica, conforme apontado pelo especialista. Ainda, para refletir os custos reais despendidos pelo Ministério da Saúde, os valores obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), precisam ser ajustados por um fator de correção (2,8), refletindo dessa forma os valores praticados em todas as esferas do governo. ” “Dessa forma, alimentamos o modelo com a média ponderada dos valores dos medicamentos, conforme orientações dos manuais de consulta de preços no	Acatado. Na análise prévia, o levantamento dos recursos e a frequência de utilização foram baseados em literatura internacional, mas validados com especialista médico. Entendemos que a amostra de consulta com especialista é pequena, assim como a utilizada pela empresa. No entanto, os custos sugeridos pelo demandante foram considerados na análise

	Banco de Preços em Saúde, do Ministério da Saúde (4, 5). Também foi ajustado o custo de hospitalização para o valor R\$ 274,70 referente ao CID L20 (dermatite atópica), extraído do Sistema de Internações hospitalares (SIH) do SUS (58), que representa o custo médio de internações registrada”	
Parâmetros no cálculo da população elegível	“(…)foi estabelecida pela estimativa da população nacional publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que apesar de ser um dado oficial, está superestimado quando comparado com o último censo populacional atualizado e retificado que foi publicado pela mesma instituição em 2022 com o recenseamento correto apurado (69, 70). Dessa forma, utilizamos como base a população do Censo 2022 e aplicamos a taxa de crescimento populacional também publicada pelo IBGE.” “Quanto a população diagnosticada com DA moderada a grave, conforme apontado pelos especialistas é essencial atualizar a base de referência em publicação mais recente na perspectiva da população brasileira, vide estudo epidemiológico realizado por Miot et al. (2023), onde foi identificado que dentre os pacientes acometidos por DA no Brasil, 46% apresentam quadros moderados ou graves.”	Acatado. A população elegível foi recalculada

2. Sanofi

Um contribuinte Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, enviou um documento com estudos clínicos avaliando o dupilumabe em crianças e adolescentes. Os ensaios clínicos eram LIBERTY AD PRESCHOOL (6 meses a < 6 anos), LIBERTY AD PEDS (6 a 11 anos) e LIBERTY AD ADOL (12 a 18 anos). Todos esses estudos foram incluídos na revisão sistemática conduzida pelo NATS e já está descrito no relatório preliminar.

- a. Também foi enviada uma nova proposta de preço para a incorporação do dupilumabe para o tratamento de pacientes com dermatite atópica no SUS.

De acordo com a proposta da empresa: “...tendo em vista a avaliação deste medicamento para o tratamento de crianças, adolescentes e adultos com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica pelo SUS, ante todos os debates públicos sobre o tema e este pleito da CONITEC, a Sanofi propõe um desconto adicional de 14,27% (quatorze vírgula vinte e sete por cento) em relação ao proposto anteriormente, resultando na concessão de um novo desconto comercial atual de 50,02% (cinquenta vírgula zero dois por cento) sobre o Preço Fábrica ICMS 18% registrado na CMED, para as apresentações de 200mg e 300mg seringa preenchida com sistema de segurança. Em termos práticos e exemplificativo a nova proposta de desconto representa em reais o valor equivalente a R\$4.923,93 (quatro mil novecentos e vinte e três reais e noventa e três centavos) por caixa, tomando por base o preço CMED atual (julho de 2024)”.

- b. No documento, apresentam informações divididas em duas partes distintas: Parte 1: Dupilumabe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em crianças (de 6 meses a 11 anos); Parte 2: Dupilumabe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adolescentes (de 12 anos a menores de 18 anos). Por entenderem que – apesar da população de crianças e adolescentes ter sido agrupadas em um relatório – as tecnologias para o tratamento dessas populações são distintas, dessa forma, passíveis de receber diferentes decisões.

Alguns pontos destacados no documento são:

- Ausência de opção de tratamento sistêmico de manutenção, licenciado e aprovado no SUS para pacientes menores de 12 anos com dermatite atópica grave não controlada;
- Mecanismo de ação;
- Monitoramento: “O monitoramento laboratorial, antes e durante o tratamento, não é necessário com dupilumabe, facilitando o acompanhamento clínico dos pacientes, além de gerar custos relevantes de acompanhamento para o sistema de saúde.”

Mais detalhes das contribuições recebidas, são apresentadas no **Quadro 37**.

Quadro 37. Contribuições da empresa Sanofi

Parte 1		
Item	Sugestão	Comentário
Prevalência	“A prevalência na população está em linha com o observado pelo Global Burden of Disease, onde, no Brasil, a prevalência de dermatite atópica seria de 1,9% a 6,9% em crianças, de acordo com a faixa etária. Contudo é importante salientar que a doença em crianças costuma ser leve, com uma baixa proporção de pacientes apresentando dermatite atópica grave. Em específico para a faixa etária pediátrica, foram observadas proporções da forma grave da doença de 6,1% e 7,4% para pacientes entre 6 meses a menores de 6 anos e 6 anos a menores de 12 anos, respectivamente. Em contraste, no modelo de impacto orçamentário apresentado pela CONITEC, a estimativa de crianças com doença moderada a grave foi de 48,5%. Dessa forma, priorizando-se essa população em específico, o impacto orçamentário seria aproximadamente 85% inferior, resultando em valores incrementais mais sustentáveis para o SUS.”	Acatado. O impacto orçamentário foi recalculado para considerar apenas crianças com dermatite atópica grave.
Avaliação econômica		
Uso do EASI-75 como parâmetro de resposta clínica	“Foram considerados como respondedores apenas aqueles que atingiram EASI-75. A obtenção do EASI-50 (redução de 50% dos sintomas), em especial na doença grave, é considerada métrica de sucesso, sendo critério definido por agências como o NICE para a continuidade do tratamento, além de ser a métrica definida para continuidade do tratamento no contexto da saúde suplementar brasileira.	Não acatado. A fim de possibilitar a comparabilidade entre as três tecnologias destinada a adolescentes, foram construídos modelos com os mesmos parâmetros. O EASI-75 foi utilizado, uma vez que, para alguns dos medicamentos, não havia estudos que avaliassem outros desfechos (EASI-50 e

	Ademais, no modelo de adultos, o modelo considerava resposta como EASI-50.”	EASI-90). Para além da parte prática, o EASI-75 foi utilizado como desfecho primário em todos os ensaios clínicos avaliados (crianças e adolescentes). Ainda, pelo consenso brasileiro descrito no relatório, o EASI-50 é objetivo de tratamento apenas até 3 meses. A partir de 6 meses, o objetivo é o EASI-75
Probabilidade de resposta com dupilumabe	“Foi considerada taxa de resposta variando de 53% a 74,6% no modelo, além de taxa de descontinuação de 6% ao ano, que resulta em perda de efetividade ao longo do tempo. Estudo de extensão na população pediátrica – de forma consistente à de adultos e de adolescentes – mostra não somente a manutenção da resposta observada em 16 semanas, mas potencial aumento no número de respondedores ao longo das 52 semanas de tratamento. a taxa de resposta seria de até 97,3% se fosse considerado o EASI-50, de forma análoga ao utilizado no modelo de adultos.”	Parcialmente acatado. A probabilidade de resposta clínica foi baseada no EASI-75, como explicado acima. Embora a avaliação do ensaio clínico tenha sido feita em 16 semanas, utilizou-se o pressuposto de manutenção da resposta até 52 semanas, uma fragilidade do modelo que pode ter superestimado a efetividade do medicamento (e não subestimado). A taxa de descontinuação foi utilizada somente a partir do primeiro ano. Assumiu-se, no entanto, uma grande fragilidade sobre a descontinuação após 52 semanas. Isso foi feito, no entanto, por falta de dados clínicos na literatura. Os dados de descontinuação do medicamento foi revisto
Não foram considerados ganhos de utilidade e economias com comorbidades	“O modelo farmacoeconômico é baseado apenas no ganho de utilidade com a transição de um estado sem controle da dermatite atópica, para estado onde se obtém melhora dos sintomas (de acordo com pontos de corte para o EASI). Importante destacar que a dermatite atópica faz parte da tríade atópica (dermatite atópica, rinite alérgica e asma) que pode começar simultaneamente ou em sucessão no que é conhecido como "marcha atópica". O melhor controle das comorbidades nesses pacientes resultaria em maior ganho de QALYs, além de menores custos para o SUS, incluindo custos com exacerbações e hospitalizações em asma. Em asma poderia ainda reduzir a necessidade de medicamentos de alto custo, uma vez que há imunobiológicos incorporados para o tratamento da asma grave no SUS.”	O impacto do dupilumabe na tríade atópica é reconhecido. No entanto, dados de asma e rinite alérgica não foram contabilizados no modelo, fragilizando a simulação dos benefícios clínicos do medicamento
Gravidade e características do caso-base	“O modelo considerou pacientes com dermatite atópica moderada e grave. Em nosso entendimento, o dupilumabe deveria ser restrito na população pediátrica àquelas com a doença grave, em linha com sua aprovação regulatória.”	Acatado. O modelo de custo-efetividade e o impacto orçamentário foram ajustados considerando apenas a população pediátrica grave
Impacto orçamentário		
Prevalência	“de acordo com o Global Burden of Disease, para sexo e idade (variando de 1,8% a 6,9%), o qual consideramos bastante adequado. Uma pequena consideração é que a estimativa epidemiológica parece estar considerando também crianças com idade inferior a 6 meses, para as quais o dupilumabe não possui indicação de uso.”	Acatado. O modelo foi ajustado para considerar apenas crianças a partir de 6 meses
Proporção de indivíduos com doença moderada ou grave	“Proporção de indivíduos com doença moderada ou grave, estimado em 48,5%. Esse número resultaria em 931.321 pacientes para 2025, que deveriam utilizar tratamento sistêmico para dermatite atópica.”	Acatado. Os impactos orçamentários foram ajustados para considerar pacientes adolescentes com dermatite atópica moderada a grave e crianças com a doença grave

Proporção de pacientes refratários ou inelegíveis ao uso de ciclosporina	“Proporção de pacientes refratários ou inelegíveis ao uso de ciclosporina, estimado em 29%, resultando em 222.399 crianças elegíveis ao dupilumabe. Não são considerados, nessa estimativa, pacientes que possam responder adequadamente ao tratamento tópico.”	Não acatado. A proporção de 29% pacientes refratários ou inelegíveis ao uso de ciclosporina foi utilizada apenas para adolescentes. Em crianças, foi utilizado estudo internacional sobre a proporção de pacientes elegíveis para o tratamento do dupilumabe. Entende-se que usar dados não brasileiros é uma fragilidade. No entanto, a proporção final de pacientes foi validada com especialista médico.
Interrupção do tratamento	“Considerar a interrupção do tratamento por ausência de resposta e/ou eventos adversos em parcela da população, o que levaria a menores custos.”	Já está considerado no modelo a descontinuação devido a eventos adversos ou ineficácia de 95,0% no primeiro ano e 90,0% nos anos subsequentes (Gori, 2024)
Economias clínico-assistenciais do controle	“Incluir economias clínico-assistenciais decorrentes de melhor controle da dermatite atópica”	O impacto da dermatite atópica fora os tratamentos considerados no modelo são reconhecidos, porém não foram considerados, apontando fragilidades nas avaliações conduzidas.
Economias clínico-assistenciais (comorbidades)	“Incluir economias clínico-assistenciais decorrentes de melhor controle de outras comorbidades que poderiam se beneficiar do tratamento com dupilumabe, como asma;”	O impacto do dupilumabe na tríade atópica é reconhecido. No entanto, dados de asma e rinite alérgica não foram contabilizados no modelo, fragilizando a simulação dos benefícios clínicos do medicamento
Outros itens		
População com dermatite atópica não possui diagnóstico	“Na análise atual, é considerado que todos os pacientes com dermatite atópica possuem diagnóstico, o que é pouco plausível para dermatite atópica. Apesar de não termos dados no Brasil, é esperado que o diagnóstico no SUS não seja maior do que a taxa norte americana, assim, o uso desse parâmetro seria conservador para a análise.”	Não acatado. O dado do estudo é: Um total de 7.952 indivíduos (37,1% da subpopulação sintomática) relataram um diagnóstico médico de uma condição eczematosa (eczema, dermatite seborreica, dermatite de contato ou dermatite atópica). Os dados, portanto, não são específicos para a condição avaliada. Além disso, em uma carta ao editor (Miot, 2022. The (one-year) prevalence of atopic dermatitis in Brazil: A population-based telephone survey. DOI: 10.1111/jdv.19071), é estimado que a prevalência ajustada por idade de DA relatada no Brasil varia de 2,03% a 2,51%. Esse dado é baseado em entrevista que considera diagnóstico médico da dermatite e está condizente com o estimado na análise de impacto orçamentário.
Parte da população com dermatite atópica não está em acompanhamento para a doença	“Considerar que parte da população com dermatite atópica não está em acompanhamento para a doença. Entendemos a existência de barreira de acesso a acompanhamento adequado no Brasil, tanto pela indisponibilidade de dermatologistas e alergologistas no SUS, quanto pelo pouco conhecimento sobre dermatite atópica pela grande maioria dos médicos não especialistas. No Brasil, Solè e colaboradores	Não acatado. A referência de 53% com assistência média é sobre possuir plano de saúde: “Cinquenta e três por cento afirmaram terem plano de saúde.” Em uma perspectiva SUS, esse fator não deve ser considerado

	realizaram inquérito com 200 adultos de 11 capitais brasileiras, com diagnóstico médico de dermatite atópica moderada ou grave. Nesse estudo, estimam em 53% a proporção de pacientes com diagnóstico médico de dermatite atópica que possuem acompanhamento médico.”	
Uso de estimativas mais adequadas para a gravidade da doença	“Uso de estimativas mais adequadas para a gravidade da doença, considerando em especial, a população com dermatite atópica grave. Digno de nota, o dupilumabe não possui aprovação regulatória para o uso em crianças com dermatite atópica moderada. Nesse caso sugerimos as estimativas a partir do estudo de Silverberg 2021, utilizadas anteriormente em análise da CONITEC. Em específico para a faixa etária pediátrica, foram observadas proporções da forma grave da doença de 6,1% e 7,4% para pacientes entre 6 meses a menores de 6 anos e 6 anos a menores de 12 anos, respectivamente.”	Acatado. Os modelos foram corrigidos para considerar apenas a população pediátrica com dermatite atópica grave
Revisar estimativa de resposta a ciclosporina	“Revisar estimativas de resposta a ciclosporina sistêmica. Sugerimos o uso de taxa de falha de 34,4%, baseado em estudo de coorte retrospectivo realizado por Garritsen e colaboradores. Nesse estudo, com a experiência de dois centros ao longo de 10 anos, foram avaliados dados de 267 pacientes em uso de ciclosporina, por um tempo mediano de tratamento de 8,5 meses.85 Destes, 57 (21,3%) descontinuaram devido a eventos adversos e 35 (13,1%) devido a ineficácia terapêutica. Essa estimativa é a mesma que sugerimos para a população adulta, para consistência das análises; além disso é superior a estimativa de 29% utilizada com base na submissão do demandante do abrocitinibe para adolescentes. Salientamos que – apesar de constar no PCDT vigente – o uso da ciclosporina não possui indicação em bula para crianças, então optaríamos por essa estimativa mais conservadora.”	Parcialmente acatado. Esse dado iria superestimar a população com indicação para utilização dos medicamentos avaliados em adolescentes (foi utilizada a proporção de 29%). Entre crianças, o modelo já não havia considerado a utilização da ciclosporina. No entanto, as análises para adolescentes e adultos foram corrigidas considerando a proporção de 24,1% da população fazendo uso de ciclosporina
Pacientes que possuem resposta adequada com tratamento tópico ofertado no SUS	“seria possível considerar que proporção importante de pacientes possui resposta adequada com tratamento tópico ofertado no SUS. Atualmente o único tratamento ofertado pelo SUS são os corticosteroides, com outros medicamentos – como o tacrolimos e a mometasona – estando atualmente em avaliação, o que reduziria ainda mais a necessidade de tratamento sistêmico. De forma a avaliar a taxa de respondedores ao tratamento tópico, identificamos estudos clínicos da literatura que avaliaram crianças e adolescentes com dermatite atópica moderada ou grave. A partir da revisão sistemática de Zhao e colaboradores (2023), foram selecionados os artigos que avaliaram pacientes com doença grave ou moderada a grave, na faixa etária de interesse, e com no mínimo 100 pacientes. A estimativa de falha ao tratamento tópico foi realizada a partir do cálculo da mediana de resposta destes estudos, que avaliaram as intervenções tacrolimus, metilprednisolona, fluticasona e hidrocortisona. O cálculo resultou numa estimativa de falha de 32,15%”	Não acatado. Só há, no SUS, corticosteroides tópicos de baixa potência. Outros medicamentos tópicos estão em avaliação e não é possível considerá-los nas análises.
Parte 2		
População	“Apesar de ser importante a oferta de tratamentos efetivos para dermatite atópica moderada e grave, e os medicamentos avaliados possuírem aprovação regulatória para tal objetivo, entendemos que – tendo em vista à busca por maior eficiência e sustentabilidade econômica do SUS – a população que deveria ser priorizada nesse momento seriam pacientes com	A análise de impacto orçamentário já considerou esses parâmetros.

	dermatite atópica grave somente, com indicação de tratamento sistêmico e que apresentem falha, intolerância ou contraindicação a terapia convencional.”	
Avaliação econômica		
Custos da tecnologia	“Em relação aos custos da tecnologia, enquanto para abrocitinibe e para upadacitinibe foram utilizados valores propostos para incorporação; para o dupilumabe foi utilizado os valores atualmente praticados em compras públicas. Adicionado a isso, também é importante contabilizar os maiores custos com eventos adversos decorrentes do uso dos iJAKs, e potenciais economias no tratamento de pacientes com comorbidades atópicas, para as quais o dupilumabe possui aprovação regulatória.”	Os valores dos custos de tratamentos foram ajustados após desconto oferecidos pelas empresas. Outros custos, no entanto, não foram considerados, como de eventos adversos e comorbidades, fragilizando o modelo apresentado.
Uso do EASI-75 como parâmetro de resposta clínica	“Foram considerados como respondedores apenas aqueles que atingiram EASI-75. A obtenção do EASI-50 (redução de 50% dos sintomas), em especial na doença grave, é considerada métrica de sucesso, sendo critério definido por agências como o NICE para a continuidade do tratamento. Ademais, no modelo de adultos, o modelo considerava resposta como EASI-50.”	Não acatado. A fim de possibilitar a comparabilidade entre as três tecnologias destinada a adolescentes, foram construídos modelos com os mesmos parâmetros. O EASI-75 foi utilizado, uma vez que, para alguns dos medicamentos, não havia estudos que avaliassem outros desfechos (EASI-50 e EASI-90). Para além da parte prática, o EASI-75 foi utilizado como desfecho primário em todos os ensaios clínicos avaliados (crianças e adolescentes). Ainda, pelo consenso brasileiro descrito no relatório, o EASI-50 é objetivo de tratamento apenas até 3 meses. A partir de 6 meses, o objetivo é o EASI-75
Probabilidades de resposta do com dupilumabe, iJAKs e cuidados usuais	“Esse ponto é bastante relevante pois, diferentemente do anterior, penaliza de forma assimétrica o dupilumabe frente aos demais comparadores. Apesar do dupilumabe provavelmente ter uma maior eficácia clínica, no modelo foi considerado como sendo o menos efetivo.” “Ademais, um aspecto que chama atenção é que os cuidados usuais possuem diferentes taxas de resposta em relação aos diferentes comparadores. Entendemos as dificuldades de padronizar os parâmetros em modelagem econômica, contudo, esse fator reduz a comparabilidade dos resultados entre as diferentes tecnologias. Partindo-se do princípio de que os cuidados usuais são iguais no SUS, independente de qual seria a intervenção proposta, o uso de diferentes taxas de resposta para os comparadores implica em risco de viés.”	Não acatado. Não foram utilizados os mesmos dados dos comparadores nos modelos de adolescentes. Isso porque não é possível uma análise indireta por falta de estudos publicados na literatura. Em outras palavras, as comparações foram baseadas nos estudos de cada medicamento. Dessa forma, não é possível afirmar que uma tecnologia é superior a outra entre a população de adolescentes. Infelizmente, a limitação de evidências clínicas e de comparações indiretas reflete nos resultados de efetividade dos modelos. Não há, no entanto, como conduzir a avaliação de outra forma que não separada entre as tecnologias.
Descontinuação	“No modelo da CONITEC, foi considerada uma taxa anual de descontinuação de 9,5%, por falta de eficácia, não condizente com o observado clinicamente. Dessa forma, no modelo, ao completar 18 anos de idade (horizonte temporal de seis anos), apenas 18,2% dos pacientes com dupilumabe manteriam a resposta clínica. Apesar do estudo de extensão em adolescentes ter apenas 52 semanas, dados da população adulta com cinco anos de seguimento mostram permanência da resposta ao longo desse período.”	Parcialmente acatados. Os dados de descontinuação foram baseados em estudos de extensão do dupilumabe, o qual só avalia a população até 52 semanas. Apesar de frágil, porque pode não refletir a população de adultos, as análises foram refeitas considerando a permanência de 95% no primeiro ano e 90% no segundo ano para todas as tecnologias.

Ganhos de utilidade e economias	<p>“Não foram considerados ganhos de utilidade e economias com comorbidades presentes na dermatite atópica, para as quais o dupilumabe tem comprovação de benefício, como asma”</p> <p>“Entendemos que esse ganho de qualidade de vida e economia assistencial refletem em benefícios exclusivos do dupilumabe, e a sua não inclusão no modelo desfavorece a custo efetividade do dupilumabe. Dessa forma, entendemos que esse aspecto deva ser considerado na análise de custo-efetividade.”</p>	Outros benefícios clínicos fora a dermatite atópica não foram considerados, fragilizando o modelo apresentado.
Perdas de utilidade e economias com eventos adversos	<p>“Outro aspecto relevante é pontuar as potenciais consequências negativas eventos adversos das tecnologias sob avaliação. Os eventos adversos relacionados ao dupilumabe são leves e raramente levam a descontinuação de tratamento, enquanto os eventos adversos com iJAKs são mais relevantes, incluindo, por exemplo, reativação de tuberculose e herpes zoster. No modelo de custo-efetividade, entendemos que seria importante considerar a perda de utilidade e os custos decorrente desses eventos adversos relevantes, assim como custos decorrentes da necessidade de monitoramento, incluindo exames laboratoriais e visitas clínicas ocorrendo antes, durante e depois do uso dos medicamentos. Desconsiderar esses fatores pode levar a uma superestimação da custo-efetividade para os iJAKs (menor razão de custo-efetividade incremental do que a real), mantendo um efeito neutro para dupilumabe.”</p>	Os custos com eventos adversos não foram considerados, fragilizando o modelo apresentado.
Gravidade e características do caso-base	<p>“O modelo considerou pacientes com dermatite atópica moderada e grave, o que está em linha com a questão de pesquisa proposta pelos demandantes das tecnologias avaliadas. Em nosso entendimento, as intervenções que estão sendo avaliadas deveriam ser priorizadas para pacientes com dermatite atópica grave.”</p>	Não acatado. A avaliação de adolescentes e adultos consideraram a indicação de bula para moderada a grave. Não é possível alterar a população da pergunta de pesquisa. A avaliação de crianças, no entanto, foi ajustada apenas para considerar aquelas com dermatite atópica grave
Impacto orçamentário		
Prevalência e Proporção de pacientes refratários ou ineleáveis ao uso de ciclosporina	<p>“Prevalência, de acordo com o Global Burden of Disease, para sexo e idade (variando de 1,7% a 3,9%), o qual consideramos bastante adequado. Importante salientar que esse número leva em consideração que todos os pacientes com a doença são diagnosticados e estão em acompanhamento clínico. Ressaltamos que – apesar das incertezas sobre essas parâmetro – não é plausível assumir que 100% dos pacientes com a dermatite atópica estejam diagnosticados e em acompanhamento para essa condição. Assim, essa premissa leva a uma superestimação do impacto orçamentário.”</p> <p>“Proporção de pacientes refratários ou ineleáveis ao uso de ciclosporina, estimado em 29%, resultando em 69.769 adolescentes elegíveis ao dupilumabe ou aos iJAKs. Não são considerados, nessa estimativa, pacientes que possam responder adequadamente ao tratamento tópico.”</p>	Parcialmente acatado. Os dados de prevalência são baseados em estudos que avaliaram a dermatite atópica, não sendo possível estimar o subdiagnóstico. No entanto, foram feitos ajustes para a população que utilizou ciclosporina (adolescentes e adultos) e para a gravidade da população de crianças
Interrupção do tratamento por ausência de resposta e/ou eventos adversos	<p>“Considerar a interrupção do tratamento por ausência de resposta e/ou eventos adversos em parcela da população, o que levaria a menores custos. Alternativamente, pode-se considerar no modelo, no caso de mais de uma tecnologia incorporada, que haverá troca terapêutica no caso de falha ou de interrupção por eventos adversos;”</p>	Esse dado já foi considerado na análise de impacto orçamentário

Economias clínico-assistenciais da condição	“Incluir economias clínico-assistenciais decorrentes de melhor controle da dermatite atópica”	A economia de custos com tratamentos evitados não foi considerada, fragilizando o modelo apresentado.
Economias clínico-assistenciais (comorbidades)	“Incluir economias clínico-assistenciais decorrentes de melhor controle de outras comorbidades que poderiam se beneficiar do tratamento com dupilumabe, como asma;”	A economia de custos com o controle das comorbidades pelo dupilumabe não foi considerada, fragilizando o modelo apresentado.
Custos referentes a eventos adversos	“Incluir custos referentes a eventos adversos, em especial eventos de maior custo como infecções que não estão diretamente relacionados ao dupilumabe, além dos custos associados a monitoramento e acompanhamento clínico, importante para o cenário de avaliação dos iJAKs.”	Os custos com eventos adversos não foram considerados, fragilizando o modelo apresentado.
Pacientes que possuem resposta adequada com o tratamento tópico disponível no SUS	“considerar que proporção importante de pacientes possui resposta adequada com tratamento tópico ofertado no SUS.”	Não acatado. O modelo foi recalculado considerando os pacientes que fizeram uso de ciclosporina (adolescentes) e que tinha indicação a terapia sistêmica (crianças). As respostas a corticosteroides tópicos de baixa potência não foram consideradas.

3. Pfizer

Um contribuinte, enviou um documento “Abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave em adolescentes” da Farmacêutica Pfizer Brasil Ltda com contribuições ao relatório.

No documento, a empresa discorda do posicionamento preliminar desfavorável à incorporação do abrocitinibe. Além disso:

- a. Apresenta novo preço de incorporação.

No documento, a empresa esclarece que, caso a aquisição ocorra por meio de importação direta da Pfizer internacional, como ocorre em outras aquisições de produtos da empresa incorporado no SUS, principalmente nos medicamentos com PCDT e compra centralizada pelo CEAF, o preço unitário do abrocitinibe é de R\$ 55,01, sendo sugerido que tal preço unitário seja utilizado nos modelos econômicos elaborados pelo NATS. No entanto, se alguma aquisição ocorrer por meio da Pfizer Brasil, devem ser aplicados os respectivos impostos (ICMS e Pis/Cofins), o que corresponderá ao preço unitário onerado de R\$ 77,21.

Quadro 14. Nova proposta de preço para incorporação do abrocitinibe no SUS com e sem impostos.

Apresentação	Preços unitários				
	Preço com imposto				Preço sem imposto*
	PF18%	PMVG18%	Preço para incorporação (dossiê original)	Preço para incorporação (CP)	Preço para incorporação (CP)
Abrocitinibe, comprimido revestido 200mg	R\$ 288,53	R\$ 226,41	R\$ 110,00	R\$ 77,21	R\$ 55,01

Legenda: CP: Consulta pública; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo na alíquota de ICMS 18%, considerando-se a aplicação de 21,53% sobre o Preço Fábrica publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em julho de 2024. * Preço sem os impostos, mas válido somente se o medicamento for incorporado e adquirido pela Pfizer internacional, como explicado acima

Figura 20. Nova proposta de preço: abrocitinibe.

Fonte: proposta comercial Pfizer.

Constam outras considerações, que são detalhadas no **Quadro 38**.

Quadro 38. Contribuições da empresa Pfizer

Item	Consideração/sugestão	Comentário
Evidências clínicas		
Evidências consideradas	“Ao analisar o relatório de recomendação preliminar, verificou-se que o NATS priorizou, no Parecer Técnico Científico (PTC), a utilização de ECR pontuais em detrimento da síntese da evidência, ou seja, foram incluídos oito ECR individuais conduzidos com os três medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe, ao invés da revisão sistemática com meta análise em rede (NMA) publicada por Drucker et al., (2023). Como em cada ECR os resultados do braço placebo foram completamente diferentes, favorecendo os estudos conduzidos com o dupilumabe e upadacitinibe em relação ao abrocitinibe, as conclusões do PTC estão enviesadas e equivocadas do ponto de vista metodológico. Assim, a empresa sugere que seja utilizada a 3 evidência disponível no Drucker et al., (2023) para a população de adolescentes e que seja reduzida a qualidade da evidência em um nível (<i>downgrade</i>) por evidência indireta.”	Não acatado. A meta-análise em rede publicada por Drucker et al. (2023) considerou apenas pacientes adultos. Segundo os autores, não é possível realizar a mesma análise para a população de adolescentes por não haver estudos suficientes na literatura. Dessa forma, é inadequada a utilização da referência para a avaliação de adolescentes e, por não haver dados em literatura, não é possível comparar as tecnologias entre si para essa população.
Comparador/ciclosporina	Expõe os motivos pelos quais o placebo foi utilizado como comparador na submissão da empresa; Além disso, uma consideração feita no documento “...a empresa sugere que a ciclosporina seja excluída como comparador em todo o relatório de recomendação, incluído os anexos dos estudos de ATS, e que as análises considerem somente as comparações entre os medicamentos específicos (isto é, abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe), melhor cuidado de suporte e o placebo.”	Não acatado. Em todas as populações e para todas as tecnologias, foi considerado o placebo como comparador, inclusive na aplicação do GRADE. Na população de adultos, a ciclosporina foi considerada para fornecer maiores subsídios para a tomada de decisão e por ser a única tecnologia sistêmica disponível no SUS. Na população de adolescentes e crianças a avaliação frente à ciclosporina não foi realizada
estudo JADE TEEN	“A propósito, é importante destacar que o JADE TEEN (5) foi incluído na revisão sistemática (RS) com meta-análise em rede (NMA) publicada por Drucker et al., (2022) (6) e Drucker et al., (2023) (7), mas que acabou não sendo utilizada com evidência principal no PTC e nos modelos econômicos desenvolvidos pelo NATS.”	Não acatado. Não só o JADE TEEN foi considerado para os dados de probabilidade de atingir EASI-75, como todo o conjunto de evidências sobre o abrocitinibe na população de adolescentes (verificar a tabela 28 e figuras 4 e 5 do relatório preliminar)
Priorização do desfecho clínico	“...a significância clínica de um medicamento em DA é melhor estabelecida pela resposta ao conjunto de desfechos importantes para a	Não acatado. Para a definição do que seria avaliado, foi realizada hierarquização de desfechos com

	tomada de decisão, sendo eles, EASI, PP-NRS, POEM e CDLQI. Pôde ser observado no relatório de recomendação preliminar elaborado pelo NATS que não foi realizado nenhuma discussão sobre a relevância clínica dos produtos, além da estatística (...), dos medicamentos avaliados, bem como a falta de um <i>cutoff</i> . De forma adicional, o desfecho SCORAD, elencando pelo NATS-UNIFESP-D como o segundo desfecho mais importante (2), não é utilizado atualmente nos principais ECRs e nas revisões sistemáticas de DA (7), bem como nas recomendações de diretrizes clínicas, sendo um desfecho obsoleto atualmente (55–57).”	base na literatura científica e validação com especialistas (verificar página 34 do relatório preliminar). Não ficou claro outros aspectos levantados na discussão enviada pela empresa
GRADE	Apesar de serem priorizados, no PTC do NATS, os desfechos EASI (50, 75 e 90), PP-NRS, CDLQI e EA gerais, sérios e descontinuação por EA, a certeza da evidência foi avaliada somente para os desfechos EASI-75, CDLQI, EA graves e descontinuação por EA em 16 semanas. Sugere-se que todos os desfechos críticos para a tomada de decisão (EASI 50, EASI-75, EASI-90, PP-NRS e DLQI) sejam incluídos no GRADE”. Assim, “a empresa sugere que a significância clínica seja discutida de forma apropriada pelo NATS, bem como a avaliação da certeza da evidência seja realizada para todos os desfechos criticamente relevantes, incluindo o EASI-50 e EASI-90 (além do EASI-75), além da redução do prurido pela escala PP-NRS.”	No relatório foram considerados muitos desfechos, sendo que na avaliação da certeza geral da evidência, priorizou-se avaliar um desfecho de eficácia (EASI-75), qualidade de vida e desfecho de segurança. Foram aplicados o GRADE para os desfechos hierarquizados como mais importantes (verificar página 34 do relatório preliminar e orientações de aplicação do GRADE no site: https://training.cochrane.org/grade-approach)
Risco de viés	“há uma grande mistura do que é a evidência do relatório de recomendação preliminar de adultos (49), composta pela RS com NMA publicada por Drucker et al., (2023) (7), com a evidência sistematizada para o relatório preliminar de adolescentes/crianças (2), ou seja, oito ensaios clínicos individuais dos três medicamentos analisados, sendo abrocitinibe (5,12,33), dupilumabe (50) e upadacitinibe (51–53). O segundo ponto crítico é a utilização do RoB 1 para avaliar o risco de viés dos ECRs incluídos na síntese de evidência.” “(...)seria necessário refazer a análise de risco de viés com a ferramenta mais atual da Cochrane, ou seja, RoB 2.”	Não acatado. Os anexos descrevem as análises para as três populações. No entanto, os relatórios estão divididos entre (crianças + adolescentes) e adultos. Para crianças e adolescentes, os ECRs foram extraídos na revisão sistemática mais recente (Drucker 2023) e descritos de forma individual. Isso porque os autores não avaliaram as duas populações por falta de evidências clínicas para a condução de meta-análise (verificar página 37 do relatório preliminar). A versão original da ferramenta Risk of Bias (RoB) da Cochrane não é uma versão obsoleta e ainda utilizada na avaliação de vieses de estudos
AMSTAR	“De forma adicional, é importante salientar que o AMSTAR-2 não foi projetado para avaliar revisões sistemáticas com NMA (67), sendo uma importante limitação não	O AMSTAR-2 avalia a qualidade metodológica da revisão sistemática e não aspectos específicos na meta-análise em rede.

	discutida nas limitações do relatório de recomendação preliminar pelo NATS (2).”	
Avaliação econômica		
Análise de custo-utilidade	“Ao analisar o relatório de recomendação, verificou-se que a análise de custo-utilidade (ACU) desenvolvida pelo NATS não reflete a história natural da doença, ao não contemplar o manejo das principais comorbidades presentes nos pacientes com DA. Assim, a empresa sugere os seguintes ajustes à ACU desenvolvida pelo NATS: a) desenvolver modelagem similar para a população de adultos, sendo que as probabilidades de atingir o desfecho EASI na primeira avaliação de 16 semanas devam ser estimadas a partir da RS com NMA publicada por Drucker et al., (2023), ficando coerente com as sugestões ao PTC desenvolvido pelo NATS	Não acatado. A modelagem considerando comparador único foi possível apenas na população de adultos. Para as demais populações, não foi possível conduzir meta-análise em rede por falta de evidências disponíveis na literatura. Sobre adultos, as probabilidades do modelo já foram baseadas no estudo do Drucker (2023) (verificar página 89 do relatório preliminar) Como, para as três populações, não há dados comparativos para além de 16 semanas, o Markov foi baseado em dados de descontinuação dos medicamentos. As fragilidades dos dados clínicos de longo prazo para uma doença crônica e uso contínuo dos medicamentos impactam os resultados do modelo.
Análise de custo-utilidade	b) que essas probabilidades em 52 semanas sejam estimadas pela equação de Briggs, Claxton e Sculpher (2006) a partir do seguimento de 12 semanas;	Não acatado. Não fica clara qual é a equação de Briggs, Claxton e Sculpher (2006) que o demandante sugere ser utilizada. No entanto, a estimativa da probabilidade a partir do seguimento de 12 semanas poderia ser feita apenas em relação ao passado e não em relação ao futuro como sugerido. Não há dados de avaliação comparativa superiores a 12 semanas. Para essa avaliação, se faz necessária a publicação de estudos clínicos que avaliem, comparativamente, o abrocitinibe para dermatite atópica em um tempo superior. A fragilidade do modelo baseado em dados de descontinuação é reconhecida, mas limitada pelos dados disponíveis em literatura
Análise de custo-utilidade	c) inclusão dos desfechos EASI-50 e EASI-90, além do EASI-75 já incluídos no modelo;	Não acatado. A fim de possibilitar a comparabilidade entre as três tecnologias destinada a adolescentes, foram construídos modelos com os mesmos parâmetros. O EASI-75 foi utilizado, uma vez que, para alguns dos medicamentos, não havia estudos que avaliassem outros desfechos (EASI-50 e EASI-90). Para além da parte prática, o EASI-75 foi utilizado como desfecho primário em todos os ensaios clínicos avaliados

		(crianças e adolescentes). Ainda, pelo consenso brasileiro descrito no relatório, o EASI-50 é objetivo de tratamento apenas até 3 meses. A partir de 6 meses, o objetivo é o EASI-75
Análise de custo-utilidade	d) que horizonte temporal no caso-base seja lifetime (12 a 80 anos) e não somente de apenas sete anos (12 a 18 anos) como originalmente modelado; “Como a DA é uma doença crônica, a empresa sugere que o modelo alternativo seja o caso-base, pois seria necessário acompanhar os pacientes com DA moderada a grave até o final da vida (lifetime). Além disso, sugere-se que o caso-base atual seja excluído da análise.”	A sugestão feita já foi considerada na construção de cenário <i>lifetime</i> para adolescentes (verificar item 7.12 do relatório preliminar “Análise de sensibilidade e outros cenários”)
Análise de custo-utilidade	e) que os demais dados do modelo sejam obtidos por síntese das evidências e não dados pontuais, como utilidade média e taxa de descontinuação dos tratamentos.”	Os dados de utilidade foram baseados no único estudo de extensão que apresentou dados sobre qualidade de vida na avaliação em um ano.
Utilização de apenas um desfecho no modelo (EASI-75)	“a empresa entende que o NATS trabalhou de forma equivocada a limitação da evidência científica, pois os resultados do EASI-75 imputados no modelo, baseados em dados individuais dos ECRs de cada produto, sem a devida análise estatística, favorecem de sobremaneira o dupilumabe e o upadacitinibe em relação ao abrocitinibe”. “Ao optar apenas pelo desfecho EASI-75 dos ECRs individuais, o NATS UNIFESP-D enviesou o processo de tomada de decisão e favoreceu o dupilumabe e o upadacitinibe, principalmente quando se observa os resultados baseado em síntese de evidência quantitativa Drucker et al., (2023) (7), que sugerem justamente o contrário dos dados imputados no modelo.” “a empresa sugere que o NATS use a síntese de evidência do Drucker et al., (2023) (7) com downgrade por evidência indireta no modelo econômico de adolescentes. Além disso, é desejável que o NATS use o mesmo modelo para adultos em adolescentes, isto é, usar EASI-50, EASI-75 e EASI-90 ou a proporção de respondedores por qualquer EASI. Assim, o modelo vai refletir a história natural da doença da DA.”	Não acatado. Os resultados do Drucker (2023) são referentes à população de adultos, não adequado, portanto, para avaliar adolescentes.
Desfechos	“a empresa entende que os parâmetros de descontinuação devem seguir o mesmo racional do modelo de adultos, ou seja, utilizar os resultados publicados por Drucker et al., (2023) (7) para este parâmetro.”	Não acatado. Os resultados do Drucker (2023) são referentes à população de adultos, não adequado, portanto, para avaliar adolescentes. Além disso,
Custo do manejo de comorbidades	“sugere-se que o modelo do NATS considere os custos de manejo das comorbidades mais prevalentes em pacientes com DA como	Não acatado. O único medicamento em que pode se considerar o benefício do tratamento para

	realizado pela empresa em seu modelo econômico”	comorbidades é o dupilumabe. O abrocitinibe não foi avaliado e não está indicado para outras doenças e condições. Apesar da plausibilidade biológica, não é adequado inferir resultados para desfechos em saúde a partir da redução de eófinófilos
Tratamento subsequente	“a empresa sugere que o custo de tratamento subsequente de R\$ 1.130,32, estimado macrocusteio pelo NATS, seja revisado. Verificou-se que, basicamente, a frequência da maioria dos procedimentos, exames, consultas e internações que compõem o macrocusteio, foi obtido de um estudo transversal publicado na Dinamarca em 2019 (75); portanto, um dado pontual e não uma síntese da evidência.” Além disso, ao analisar o macrocusteio, verificou-se que não foram incluídos os custos de tratamento da asma que, como verificado na literatura, é uma comorbidade importante em pacientes com DA de acordo com a literatura (76,77) e pelos dados disseminados pelo DATASUS.”	Parcialmente acatado. Os custos dos tratamentos dos respondedores e não respondedores foram revistos. No entanto, não é adequado incluir no modelo do abrocitinibe a redução de custos com asma
Impacto orçamentário		
Superestimada	<p>“Da mesma forma, pelas justificativas e contribuições apresentadas, a empresa entende que a análise de impacto orçamentário (AIO) desenvolvida pelo NATS está superestimada, visto que, para a proporção de pacientes com a doença moderada a grave, empregou-se um dado pontual e não síntese da evidência; e que não foram empregadas variáveis importantes para a definição da população elegível, como perda de seguimento por óbito, taxa de persistência terapêutica e taxa de difusão compatível com a perspectiva do SUS”</p> <p>“Como utilizou-se a prevalência anual da doença, não faz sentido a inclusão de novos pacientes ano a ano, como apontado pelo NATS, ou seja, todos os casos prevalentes, em cada ano, já contemplam os casos incidentes.”</p>	Acatado. As análises para adolescentes e adultos foram corrigidas considerando a proporção de 24,1% da população fazendo uso de ciclosporina
População	“Nesse sentido, a empresa sugere que, assim como realizado pela empresa, o modelo do NATS ajuste a proporção da fração de pacientes com DA moderada a grave com a utilização do dado meta-analisado pela empresa (ver item b) da seção 4.1.3.1), uma taxa de persistência terapêutica, de perda de seguimento por óbito específico da DA e uma taxa de difusão compatível com a realidade do SUS e menor do que foi aplicado (20% a 60%).”	Parcialmente acatado. Dados de persistência terapêutica já foram considerados no modelo. O impacto orçamentário foi recalculado considerando uma taxa de difusão menor.

Comparador	“Considerando-se que a população elegível é composta por adolescentes com DA moderada a grave que não 46 responderam ao tratamento sistêmico prévio com a ciclosporina, sugere-se que o comparador seja o mesmo empregado na ACU, ou seja, a melhor prática clínica (hidrocortisona e dexametasona, ambas de uso tópico).”	Não acatada. Foi considerada uma proporção de 12,8% de pacientes fazendo o uso de ciclosporina, baseado no pressuposto de que, em um cenário sem a incorporação dos medicamentos avaliados, esses pacientes não estariam desassistidos. Os medicamentos tópicos já foram considerados nos custos do cenário atual. Excluir a ciclosporina do cenário atual pode, também, superestimar os resultados encontrados na análise de impacto orçamentário
Custos	“A empresa entende que a utilização desses custos subestima a redução dos custos para o SUS com a incorporação dos medicamentos em avaliação porque desconsidera todos os demais custos estimados na ACU, como por exemplo, a redução dos custos dos pacientes que não apresentam o controle da doença. A ACU mostrou que o abrocitinibe, por exemplo, reduz a taxa de pacientes que não responderam ao tratamento com a melhor prática clínica. Assim, sugere-se que os custos da AIO sejam aqueles oriundos dos anos 2 a 6 do modelo de Markov desenvolvido pelo NATS.”	Não ficou claro o que o participante quis dizer com “que o abrocitinibe, por exemplo, reduz a taxa de pacientes que não responderam ao tratamento com a melhor prática clínica”. Não ficou claro quais são os custos dos anos 2 a 6 do modelo
Aspectos gerais		
Estrutura dos relatórios	“a empresa sugere que sejam elaborados três relatórios distintos para cada população, pois, até mesmo do ponto de vista de consulta ao site da Conitec, o atual modelo (isto é, condensar o método e os resultados da síntese de evidência clínica e econômica de três populações distintas 29 em um mesmo documento) pode induzir futuros leitores ao erro.”	Os anexos descrevem as análises para as três populações. No entanto, os relatórios estão divididos entre (crianças + adolescentes) e adultos

- Ajustes na avaliação econômica após consulta pública

Foram realizadas novas avaliações de custo-efetividade considerando os preços submetidos pelos demandantes e as considerações sobre a metodologia descritas nas consultas públicas. Os seguintes parâmetros foram ajustados:

- 1) Para adolescentes, foi utilizado o dado de custo anual do respondedor e não respondedor submetido na consulta pública (R\$4.039 e R\$345). Para crianças, os mesmos ajustes foram considerados, totalizando os valores de não respondedores de 6 meses a 2 anos (R\$1.078); 2 a 6 anos (R\$ 1.180); 6 a 11 anos (R\$1.211) e de respondedores (R\$338)
- 2) Adolescentes: permanência de 95,0% (IC de 95%: 92,6%–96,6%) em 12 meses e 90,0% (IC de 95%: 86,1%–92,9%) em 24 meses (107);

3) Crianças: outros estudos sobre a utilização de dupilumabe foram consultados e os dados utilizados de descontinuação do medicamento no modelo eram inferiores àqueles dados observacionais (128-130). Por esse motivo, a taxa de descontinuação de 6% foi mantida, mas considerada apenas no primeiro ano, uma vez que não há dados na literatura para embasar a avaliação nos anos subsequentes.

4) Preços dos medicamentos:

	Upadacitinibe:	Dupilumabe				Abrocitinibe
		seringa de 200 mg		seringa de 300 mg		
Preços propostos na Consulta Pública	R\$38,01/comprimido	R\$4.923,93 por caixa (R\$2.461,97 por seringa)	por	R\$4.923,93 por caixa (R\$2.461,97 por seringa)	por	R\$77,21 (com impostos) R\$55,01 (sem impostos)

Os demais parâmetros foram os mesmos considerados no relatório preliminar.

Para crianças, houve uma redução significativa dos valores de RCEI em relação aos resultados divulgados no relatório preliminar. Para a população total de crianças, o valor encontrado da comparação do dupilumabe *versus* a melhor prática clínica foi de R\$131.044,56/QALY (**Tabela 50**), ainda superior ao limiar de custo-efetividade. Na análise de sensibilidade probabilística, 95% dos valores de RCEI estavam acima de R\$164.362,11 e nenhum estava abaixo ou era igual ao limiar de custo-efetividade de R\$40.000/QALY (**Figura 21**).

Para adolescentes, também houve uma redução significativa dos valores de RCEI em relação aos resultados divulgados no relatório preliminar para as três tecnologias avaliadas. Em relação à melhor prática clínica, as RCEIs encontradas foram R\$46.685,04/QALY (upadacitinibe), R\$ 128.964,58 (abrocitinibe) e R\$281.325,69 (dupilumabe) (**Tabela 51**). Apenas para o upadacitinibe, 8% dos valores de RCEI simulados eram iguais ou menores que o limiar de R\$40.000/QALY (**Figura 22**).

Considerando o preço do abrocitinibe sem impostos (R\$55,01), a RCUI encontrada foi de R\$ 88.216,53/QALY.

Na análise de cenário, considerando um horizonte temporal de vida toda para adolescentes, houve redução dos valores de RCEI para todos os medicamentos, mas apenas na avaliação do upadacitinibe, os valores estavam dentro do limiar de custo-efetividade (R\$39.588,49).

Tabela 50. Resultados da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) da comparação do dupilumabe com Melhor Prática Clínica (MPC) após consulta pública – crianças (horizonte temporal até 12 anos)

Sumário dos desfechos - Dupilumabe (população total)					
	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER
Dupilumabe	R\$ 228.741,03	6,446			
Melhor prática clínica	R\$ 9.450,39	4,772	1,673	R\$ 219.290,64	R\$131.044,56
Sumário dos desfechos - Dupilumabe (6 anos a 11 anos)					

	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER
Dupilumabe	R\$ 189.866,79	4,540			
Melhor prática clínica	R\$ 6.383,64	3,481	1,058	R\$ 183.483,15	R\$173.393,70
Sumário dos desfechos - Dupilumabe (6 meses até menos de 6 anos)					
	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER
Dupilumabe	R\$ 87.599,94	3,710			
Melhor prática clínica	R\$ 5.578,95	2,927	0,783	R\$ 82.020,99	R\$104.757,69

Figura 21. Resultados das análises de sensibilidade probabilísticas após consulta pública - crianças

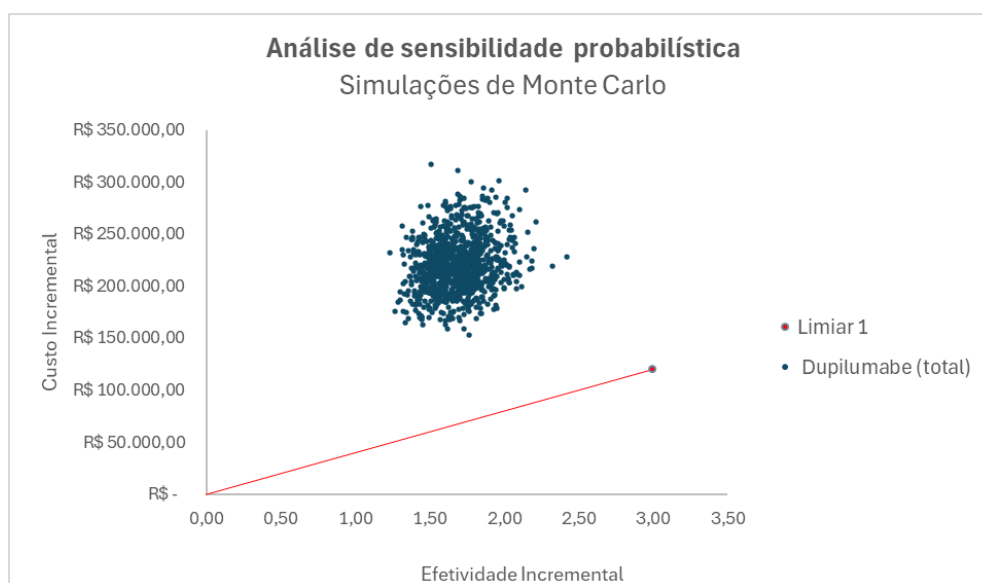
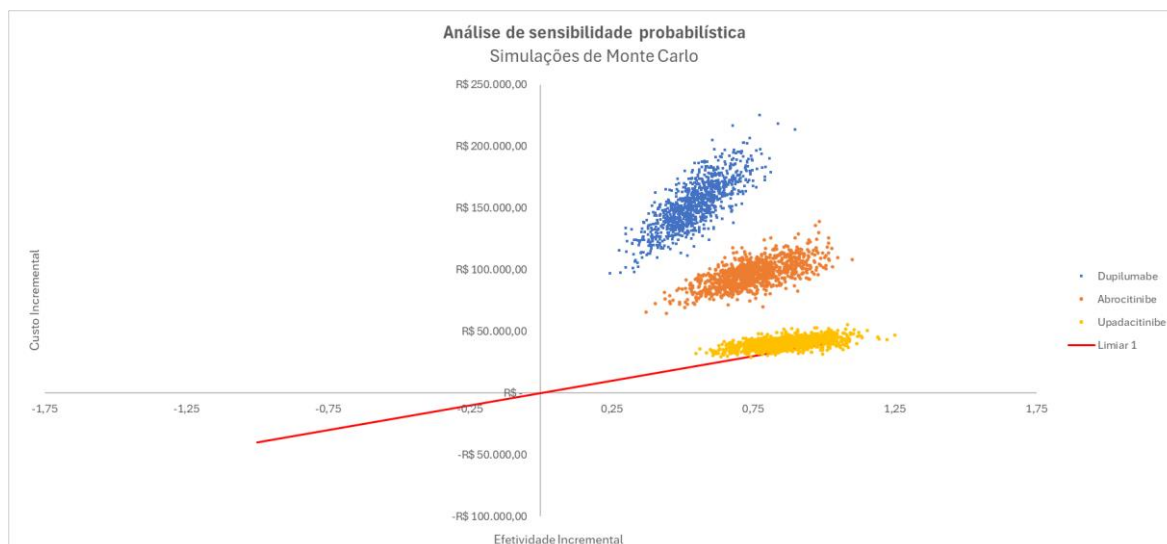


Tabela 51. Resultados da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) da comparação entre abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe com Melhor Prática Clínica (MPC) após consulta pública – adolescentes (horizonte temporal até 18 anos)

	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER (até 18 anos)
Dupilumabe vs Melhor Prática Clínica (MPC)					
Dupilumabe	R\$174.570,31	4,429	-	-	-
MPC	R\$ 22.653,88	3,889	0,540	R\$151.916,43	R\$281.325,69
Abrocitinibe vs Melhor Prática Clínica (MPC)					
Abrocitinibe	R\$116.687,11	4,811	-	-	-
MPC	R\$ 20.592,65	4,065	0,745	R\$ 96.094,46	R\$128.964,58
Upadacitinibe vs Melhor Prática Clínica (MPC)					
Upadacitinibe	R\$ 62.396,34	4,791	-	-	-
MPC	R\$ 22.207,97	3,930	0,861	R\$ 40.188,37	R\$ 46.685,04

Figura 22. Resultados das análises de sensibilidade probabilísticas após consulta pública – adolescentes (horizonte temporal até 18 anos)



Reconhecemos que o modelo tem muitas limitações, principalmente, relacionada com a falta de evidências científicas a longo prazo. Como apontadas na consulta pública, as principais limitações foram não considerar a redução da utilidade causada por eventos adversos e os recursos/custos associados às suas incidências e; não considerar a melhora clínica de comorbidades da dermatite atópica no tratamento com dupilumabe, único medicamento que possui indicação para os seus tratamentos.

- Ajustes nas análises de impacto orçamentário após consulta pública

Foram realizadas novas análises de impacto orçamentário considerando os preços submetidos pelos demandantes e as considerações sobre a metodologia descritas nas consultas públicas. Os seguintes parâmetros foram ajustados:

- Consideração apenas de crianças com dermatite atópica grave: 4,2% entre 6 meses e menor que 6 anos e 4,1% 6 a 12 anos (103);
- Exclusão de pacientes menores que 6 meses da análise;
- Para adolescentes, utilização da proporção de 24,1% da população fazendo uso de ciclosporina nos últimos 36 meses (12);
- Difusão das tecnologias: 10%; 20%; 30%; 40%; 50%.

Considerando os novos dados, a população elegível para o tratamento em 5 anos é:

	2025	2026	2027	2028	2029
Adolescentes	16.814	16.821	16.909	16.961	16.962
Crianças	18.818	18.739	18.609	18.498	18.384

Considerando a difusão das tecnologias entre 10% (2025) e 50% (2029) e os dados de descontinuação dos medicamentos:

	2025	2026	2027	2028	2029
Adolescentes	1.681	3.280	4.749	6.091	7.315
Crianças	1.882	3.654	5.221	6.630	7.907

Houve redução significativa do impacto para a população de crianças em comparação à análise do relatório preliminar, atingindo um impacto em cinco anos de R\$ 1 bilhão (**Tabela 52**).

Para a população de adolescentes, foram construídos três cenários:

- Incorporação de abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe: R\$ 909.067.862,60 em cinco anos (**Tabela 53**);
- Incorporação de dupilumabe e upadacitinibe: R\$ 925.935.939,85 em cinco anos (**Tabela 54**);
- Incorporação apenas do upadacitinibe: R\$ 326.351.551,76 em cinco anos (**Tabela 55**).

Reconhecemos que o modelo tem muitas limitações, principalmente, relacionadas com dados sobre dermatite atópica no contexto brasileiro. Como apontadas na consulta pública, as principais limitações foram não considerar a redução de custos de tratamento de eventos adversos e a redução dos custos de tratamentos das comorbidades no caso do dupilumabe, o único medicamento que tem indicação em bula para tratá-las.

Tabela 52. Impacto orçamentário da incorporação de dupilumabe para dermatite atópica em crianças após consulta pública

Impacto orçamentário da incorporação de dupilumabe para crianças (<12 anos) com dermatite atópica grave						
Esquema terapêutico		2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 2.858.827,15	R\$ 2.849.115,45	R\$ 2.830.538,03	R\$ 2.815.434,03	R\$ 2.799.800,38
Cenário proposto	Dupilumabe 200mg + 200 mg/4 semanas	R\$ 10.586.859,86	R\$ 20.450.219,08	R\$ 29.136.816,46	R\$ 36.835.013,85	R\$ 43.728.514,44
	Dupilumabe 300mg + 300 mg/4 semanas	R\$ 10.856.839,80	R\$ 20.971.728,66	R\$ 29.879.846,58	R\$ 37.774.358,92	R\$ 44.843.653,55
	Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas	R\$ 20.722.759,70	R\$ 38.872.713,16	R\$ 54.878.442,80	R\$ 69.403.449,36	R\$ 82.662.445,25
	Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas	R\$ 40.138.390,53	R\$ 76.673.874,25	R\$ 108.983.378,64	R\$ 138.276.802,85	R\$ 165.008.851,48
	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 2.572.944,43	R\$ 2.293.586,49	R\$ 2.036.311,93	R\$ 1.806.189,95	R\$ 1.595.310,27
Impacto orçamentário		R\$ 82.018.967,18	R\$ 156.413.006,20	R\$ 222.084.258,38	R\$ 281.280.380,89	R\$ 335.038.974,61
Impacto orçamentário em 5 anos						R\$ 1.076.835.587,25

Tabela 53. Impacto orçamentário da incorporação de abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para dermatite atópica em pacientes adolescentes após consulta pública

Impacto orçamentário da incorporação de medicamentos biológicos para pacientes adolescentes (>12 anos a <18 anos) com dermatite atópica moderada a grave						
Esquema terapêutico		2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 8.118.124,81	R\$ 8.121.105,54	R\$ 8.163.840,57	R\$ 8.188.687,88	R\$ 8.189.378,97
Cenário proposto	Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas	R\$ 16.116.104,14	R\$ 30.841.345,03	R\$ 44.353.256,30	R\$ 56.698.464,32	R\$ 67.953.914,06
	Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas	R\$ 21.103.535,91	R\$ 40.385.779,75	R\$ 58.079.206,29	R\$ 74.244.871,29	R\$ 88.983.531,80
	Upadacitinibe 15 mg/dia	R\$ 8.174.825,74	R\$ 15.946.913,30	R\$ 23.088.628,30	R\$ 29.615.190,88	R\$ 35.566.194,75
	Abrocitinibe 200 mg/dia	R\$ 22.480.770,79	R\$ 43.854.011,57	R\$ 63.493.727,83	R\$ 81.441.774,91	R\$ 97.807.035,56
	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 7.306.312,33	R\$ 6.537.475,05	R\$ 5.870.992,11	R\$ 5.247.710,01	R\$ 4.657.428,36
Impacto orçamentário		R\$ 67.063.424,11	R\$ 129.444.419,16	R\$ 186.721.970,26	R\$ 239.059.323,52	R\$ 286.778.725,55
Impacto orçamentário em 5 anos						R\$ 909.067.862,60

Tabela 54. Impacto orçamentário da incorporação de dupilumabe e upadacitinibe para dermatite atópica em pacientes adolescentes após consulta pública

Impacto orçamentário da incorporação de medicamentos biológicos para pacientes adolescentes (>12 anos a <18 anos) com dermatite atópica moderada a grave					
Esquema terapêutico	2025	2026	2027	2028	2029

Cenário atual	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 8.118.124,81	R\$ 8.121.105,54	R\$ 8.163.840,57	R\$ 8.188.687,88	R\$ 8.189.378,97
Cenário proposto	Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas	R\$ 24.198.354,57	R\$ 47.204.561,22	R\$ 68.344.798,01	R\$ 87.664.118,12	R\$ 105.279.723,18
	Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas	R\$ 31.686.990,86	R\$ 61.812.901,19	R\$ 89.495.382,16	R\$ 114.793.429,50	R\$ 137.860.515,11
	Upadacitinibe 15 mg/dia	R\$ 12.274.513,13	R\$ 23.944.314,26	R\$ 34.667.610,06	R\$ 44.467.253,57	R\$ 53.402.694,82
	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 7.306.312,33	R\$ 6.537.475,05	R\$ 5.870.992,11	R\$ 5.247.710,01	R\$ 4.657.428,36
Impacto orçamentário		R\$ 67.348.046,08	R\$ 131.378.146,18	R\$ 190.214.941,77	R\$ 243.983.823,32	R\$ 293.010.982,50
Impacto orçamentário em 5 anos						R\$ 925.935.939,85

Tabela 55. Impacto orçamentário da incorporação do upadacitinibe para dermatite atópica em pacientes adolescentes após consulta pública

Impacto orçamentário da incorporação de upadacitinibe para adolescentes (>12 anos a <18 anos) com dermatite atópica moderada a grave						
Esquema terapêutico		2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 8.118.124,81	R\$ 8.121.105,54	R\$ 8.163.840,57	R\$ 8.188.687,88	R\$ 8.189.378,97
Cenário proposto	Upadacitinibe 15 mg/dia	R\$ 24.549.026,25	R\$ 47.888.628,52	R\$ 69.335.220,12	R\$ 88.934.507,14	R\$ 106.805.389,63
	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 7.306.312,33	R\$ 6.537.475,05	R\$ 5.870.992,11	R\$ 5.247.710,01	R\$ 4.657.428,36
Impacto orçamentário		R\$ 23.737.213,77	R\$ 46.304.998,03	R\$ 67.042.371,66	R\$ 85.993.529,27	R\$ 103.273.439,02
Impacto orçamentário em 5 anos						R\$ 326.351.551,76

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

O Comitê de Medicamentos, na 20ª Reunião Extraordinária da Conitec do 23 de agosto de 2024, deliberou por maioria simples recomendar **a incorporação do dupilumabe para o tratamento de crianças com dermatite atópica grave** e **a incorporação do upadacitinibe para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica grave**, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e a **não incorporação do abrocitinibe e dupilumabe para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave**. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 928/2024.

Para o medicamento dupilumabe no tratamento de crianças com dermatite atópica grave, a mudança em relação a recomendação preliminar deu-se principalmente pelo impacto no crescimento e desenvolvimento desses pacientes. Para o tratamento de adolescentes, a mudança em relação a recomendação preliminar para o medicamento upadacitinibe deu-se para possibilitar uma opção de tratamento a adolescentes com dermatite atópica grave e por esse medicamento ter apresentado uma estimativa de impacto orçamentário menor comparada as demais tecnologias. Em relação aos medicamentos abrocitinibe e dupilumabe para o tratamento de adolescentes com a dermatite atópica moderada a grave a recomendação preliminar foi mantida.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 48, DE 3 DE OUTUBRO DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar o dupilumabe para o tratamento de crianças com dermatite atópica grave e o upadacitinibe para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e de não incorporar o abrocitinibe e dupilumabe para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.054505/2024-09.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE SUBSTITUTO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS: I - dupilumabe para o tratamento de crianças com dermatite atópica grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde; e II - upadacitinibe para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Parágrafo único. Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 2º Não incorporar, no âmbito do SUS, abrocitinibe e dupilumabe para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave. Parágrafo único. A matéria de que trata o caput deste artigo poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LEANDRO PINHEIRO SAFATLE

16. REFERÊNCIAS

1. National Institute for Health and Care Excellence. Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE. 2007.
2. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarn R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. 2021.
3. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2021;61(3):324-38.
4. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2020;101(10):590-8.
5. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014;70(2):338-51.
6. Avena-Woods C. Overview of Atopic Dermatitis. 2017.
7. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, Guttman-Yassky E, King B, Silverberg JI, 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.
8. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(1):91-101.
9. Bylund S, Lb K, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. Acta dermato-venereologica. 2020;100(12):adv00160-adv.
10. 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. British Journal of Dermatology. 2021;184(2):304-9.
11. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2021;126(4):417-28.e2.
12. 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 Invest Allergol Clin Immunol. 2021;31(3):236-45.
13. Orfali RL, Shimizu MM, Takaoka R, Zaniboni MC, Ishizaki AS, Costa AA, et al. Atopic dermatitis in adults: clinical and epidemiological considerations. Rev Assoc Med Bras (1992). 2013;59(3):270-5.
14. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2018;120(1):10-22.e2.
15. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. Allergologia et Immunopathologia. 2013;41(2):73-85.
16. Silverberg JI. Atopic dermatitis treatment: Current state of the art and emerging therapies. Allergy and asthma proceedings. 2017;38(4):243-9.
17. Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMM, Hirayama ADS, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. An Bras Dermatol. 2023;98(6):814-36.
18. 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 II. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018;32(6):850-78.

19. Portaria conjunta SAES/SECTICS nº 34, de 20 de dezembro de 2023 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatite Atópica., (2023).
20. Silverberg NB. Atopic dermatitis prevention and treatment. *Cutis*. 2017;100(3):173-7.
21. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409-31.
22. Anvisa ANDVS-. Bula do CIBINQO 2024 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351540303202144/?substancia=32081>].
23. Food and Drug Administration. Abrocitinib; 2023; Acesso em: 31 de jan 2024. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=213871>.
24. European Medicines Agency. Abrocitinib; 2024; Acesso em: 31 de jan 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cibinqo>.
25. ANVISA ANdVS-. Bula do Dupixent 2024 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351189487201920/?substancia=26064>].
26. Agency EM. Dupilumab 2023 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>].
27. Administration FaD. Dupilumab 2023 [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>].
28. Anvisa ANDVS-. Bula do RINVOQ 2024 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351057673201909/?substancia=26325>].
29. Administration FaD. Upadacitinib 2023 [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=211675>].
30. Agency EM. Upadacitinib 2023 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvog>].
31. Sanitária ANdV. Upadacitinibe 2023 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=198600017>].
32. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em: 12/12/2023 e 02/04/2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>.
33. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Listas de preços de medicamentos - CMED. Acesso em: 12/12/2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
34. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(10):1165-73.
35. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10246):255-66.
36. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(8):863-73.
37. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaci D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1101-12.
38. Schmitt J, Williams H. Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME). Report from the First International Consensus Meeting (HOME 1), 24 July 2010, Munich, Germany. *British Journal of Dermatology*. 2010;163(6):1166-8.
39. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(6):1389-98.
40. Silverberg JI, Hong HC, Calimlim BM, Lee WJ, Teixeira HD, Collins EB, et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: An Updated Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(10):2247-64.
41. 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.
42. Ayen-Rodriguez A, Pereyra-Rodriguez JJ, Navarro-Trivino FJ, Alcantara-Luna S, Dominguez-Cruz J, Galan-Gutierrez M, et al. Long-Term Effectiveness and Safety of Biologic and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2022;12(8).
43. Chen Q, Cui L, Hu Y, Chen Z, Gao Y, Shi Y. Short-term efficacy and safety of biologics and Janus kinase inhibitors for patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2023;9(11):e22014.

44. Chu AWL, Wong MM, Rayner DG, Guyatt GH, Diaz Martinez JP, Ceccacci R, et al. Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;152(6):1470-92.
45. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156(6):659-67.
46. Drucker AM, Lam M, Elsayi R, Prieto-Merino D, Malek R, Ellis AG, et al. Comparing binary efficacy outcomes for systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis in a living systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2024;190(2):184-90.
47. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2022;158(5):523-32.
48. Gao Q, Zhao Y, Zhang J. Efficacy and safety of abrocitinib and upadacitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2023;9(6):e16704.
49. Kouwenhoven TA, van Muijen ME, van de Kerkhof PCM, de Jong E, Kamsteeg M, Seyger MMB. Effectiveness of systemic treatments on pruritus associated with atopic dermatitis: A systematic review in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2024;41(1):34-40.
50. Lee KP, Plante J, Korte JE, Elston DM. Oral Janus kinase inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Skin Health Dis.* 2023;3(1):e133.
51. Li C, Sun X, Zhao K, Meng F, Li L, Mu Z, et al. Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology.* 2022;238(4):725-35.
52. Miao M, Ma L. The efficacy and safety of JAK inhibitors for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(4):1869-77.
53. Mostafa N, Phan K, Lai B, Smith SD. Comparing quality of life outcomes of JAK inhibitors and biological treatments for atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(11):1435-44.
54. Nusbaum KB, Fleischer S, Fleischer AB, Jr. Efficacy of biologics and oral small molecules for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(5):2534-44.
55. Pereyra-Rodriguez JJ, Alcantara-Luna S, Dominguez-Cruz J, Galan-Gutierrez M, Ruiz-Villaverde R, Vilar-Palomo S, et al. Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Life (Basel).* 2021;11(9).
56. 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:adv00764.
57. 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.
58. Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrback K, Mickle K, Cappelleri JC, Romero W, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(9):1797-810.
59. Tsai HR, Lu JW, Chen LY, Chen TL. Application of Janus Kinase Inhibitors in Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Pers Med.* 2021;11(4).
60. Yoon S, Kim K, Shin K, Kim HS, Kim B, Kim MB, et al. The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(1):52-61.
61. Zhang L, Wang L, Jiang X. The efficacy of Janus kinase inhibitors in patients with atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2021;34(5):e15098.
62. Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2021;76(4):1053-76.
63. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):44-56.

64. 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.
65. 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.
66. Katoh N, Ohya Y, Murota H, Ikeda M, Hu X, Ikeda K, et al. A phase 3 randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescent and adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Japan (Rising Up): An interim 24-week analysis. *JAAD Int*. 2022;6:27-36.
67. Paller AS, Siegfried EC, Thaci D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1282-93.
68. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10356):908-19.
69. 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:j4008.
70. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
71. Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, Hong HC, Papp KA, Reich K, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):877-84.
72. Thyssen JP, Thaci D, Bieber T, Gooderham M, de Bruin-Weller M, Soong W, et al. Upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: Stratified analysis from three randomized phase 3 trials by key baseline characteristics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(9):1871-80.
73. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Upadacitinibe (Rinvoq) [Bula]. Acesso em: 15 de Fevereiro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=RINVOQ>.
74. GRADE. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. 2024. Disponível em: <https://www.gradeworkinggroup.org/>.
75. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Diretrizes Metodológicas - Diretriz de Avaliação Econômica. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia. 2ª edição. Brasília – DF. 2014.
76. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis [Internet]. [cited 2023 Sep 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta814/resources/abrocitinib-tralokinumab-or-upadacitinib-for-treating-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-pdf-82613310355141>
77. Geng B, Nosbaum A, Boguniewicz M, Lazariciu I, Feeney C, Rebollo F, et al. Effect of Abrocitinib and Dupilumab on Eosinophil Levels in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis and With or Without Comorbid Asthma or Allergic Rhinitis: A Post Hoc Pooled Analysis of JADE COMPARE and JADE DARE. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023;151(2).
78. 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 Dermatol Venereol*. 2024;38(2):e152-e4.
79. Schlosser AR, Boeijsink N, Olydam J, Nijsten TEC, Hijnen D. Upadacitinib treatment in a real-world difficult-to-treat atopic dermatitis patient cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(2):384-92.
80. Tran V, Ross G. A real-world Australian experience of upadacitinib for the treatment of severe atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*. 2023;64(4):e352-e6.
81. Melgosa Ramos FJ, Gonzalez-Delgado V, Motilla JMS, Marta GP, Mateu Puchades A, Sergio SA. Upadacitinib effectiveness in moderate-to-severe atopic dermatitis: A real-life multicentre and retrospective study. *Australas J Dermatol*. 2023;64(4):e361-e4.
82. ICER. Institute for Clinical and Economic Review. Available from: <https://icer.org/>.
83. Estatística I-IBdGe. Projeção da população 2020 [Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>.

84. Romero Jimenez RM, Herranz Pinto P, Campos Dominguez M, Aceituno Mata S, Bellmunt A, Prades M, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Abrocitinib Compared with Other Systemic Treatments for Severe Atopic Dermatitis in Spain. *Pharmacoecon Open*. 2024;8(2):291-302.
85. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatology*. 2020;156(1):44-.
86. Atlas SJ BE, Fox G, Carlson JJ, Campbell JD, Agboola F, Hansen , RN PS, Rind DM. JAK Inhibitors and Monoclonal Antibodies for the Treatment of Atopic Dermatitis: Effectiveness and Value; Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, 2021 [Available from: https://icer.org/wp-content/uploads/2023/02/Atopic-Dermatitis_Final-Evidence-Report_Unmasked_02272023.pdf].
87. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, Simpson EL, Cork MJ, Weisman J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):365-83.
88. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Costanzo A, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(3):977-87 e14.
89. Cork MJ, Thaci D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol*. 2021;184(5):857-70.
90. Ali FM, Kay R, Finlay AY, Piguet V, Kupfer J, Dalgard F, et al. Mapping of the DLQI scores to EQ-5D utility values using ordinal logistic regression. *Qual Life Res*. 2017;26(11):3025-34.
91. Estatística I-IBdGe. Tábuas Completas de Mortalidade [Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>].
92. Estatística I-IBdGe. Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo e idade 2008 [Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/2657#resultado>].
93. Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Demographics, healthcare utilization and drug use in children and adults with atopic dermatitis in Denmark: a population-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(6):1133-42.
94. Chovatiya R, Begolka WS, Thibau IJ, Silverberg JI. The financial burden of out-of-pocket healthcare expenses on caregivers of children with atopic dermatitis in the United States. *Skin Health Dis*. 2023;3(1):e191.
95. Barak Levitt JA, Alemi S, Ollech A, Reiss-Huss S, Sah M, Renert-Yuval Y, et al. Treatment with Methotrexate in Infants and Toddlers with Atopic Dermatitis: A Retrospective Multi-Center Study. *J Clin Med*. 2023;12(16).
96. Flohr C, Rosala-Hallas A, Jones AP, Beattie P, Baron S, Browne F, et al. Efficacy and safety of ciclosporin versus methotrexate in the treatment of severe atopic dermatitis in children and young people (TREAT): a multicentre parallel group assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2023;189(6):674-84.
97. 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;389(10086):2287-303.
98. IHME. The Institute For Health Metrics And Evaluation. Hans Rosling Center for Population Health. University of Washington. Available from: <https://www.healthdata.org/>.
99. Miot HA, Aoki V, Orfali RL, Sole D, Mallozi MC, Rodrigues TC, et al. The (one-year) prevalence of atopic dermatitis in Brazil: A population-based telephone survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023.
100. Mesquita K. Unveiling atopic dermatitis burden in Brazil: a report from clinical assistance perspective. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2019;11(2):153-60.
101. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TeLEDdCe, Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília; 2012 [Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf].
102. Evaluation I-IfHMa. Healthdata - prevalência da dermatite atópica no Brasil por faixa etária e sexo 2024 [Available from: <https://vizhub.healthdata.org/epi/>].

103. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(4):417-28 e2.
104. Paller AS, Guttman-Yassky E, Schuttelaar MLA, Irvine AD, Baselga E, Kataoka Y, et al. Disease characteristics, comorbidities, treatment patterns and quality of life impact in children <12 years old with atopic dermatitis: Interim results from the PEDISTAD Real-World Registry. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(5):1104-8.
105. Ministério da S. Banco de Preços em Saúde (BPS). 2023.
106. Blauvelt A, Gooderham M, Foley P, Griffiths CEM, Cather JC, De Bruin-Weller M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids: A 1-year randomized, placebocontrolled phase 3 trial (chronos). *Internal Medicine Journal*. 2017;47:25-.
107. Gori N, Sernicola A, Tolino E, Mariano M, Galluzzo M, Moretta G, et al. Analysis of predictive factors influencing dupilumab continuation rate in adult patients with atopic dermatitis: results from an Italian multicenter study. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2230685.
108. Página inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em março de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>.
109. Página inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em abril de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>.
110. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em abril de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
111. Página inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em abril de 2024. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
112. Página inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em abril de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
113. Página inicial do FDA – Food Drug Administration [Internet]. Acessado em abril de 2024. Disponível em: www.fda.gov.
114. Página inicial do NICE – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em abril de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>.
115. CADTH. Canadian Journal of Health Technologies. Dupilumab (Dupixent). CADTH Reimbursement Recommendation. July 2018. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0533_cdr_complete_Dupixent_July_9_2018.pdf. Acesso em: 14 de março de 2024.
116. CADTH. Canadian Journal of Health Technologies. Dupilumab (Dupixent). CADTH Reimbursement Recommendation. April 2020. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0636%20Dupixent%20-%20CDEC%20Final%20%20Recommendation%20April%202024%2C%202020%20for%20posting.pdf>. Acesso em: 14 de março de 2024.
117. CADTH. Canadian Journal of Health Technologies. Dupilumab (Dupixent). CADTH Reimbursement Recommendation. February 2023; Volume 3; Issue 2. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SF0754REC-Dupixent-RfA.pdf>. Acesso em: 14 de março de 2024.
118. CADTH. Canadian Journal of Health Technologies. Dupilumab (Dupixent). CADTH Reimbursement Recommendation. October 2023; Volume 3; Issue 10. Disponível em: <https://www.cadth.ca/dupilumab-5>. Acesso em: 1 de fevereiro de 2024.
119. CADTH. Canadian Journal of Health Technologies. Abrocitinib (Cibinqo). CADTH Reimbursement Recommendation. September 2022; Volume 2; Issue 9. Disponível em: <https://www.cadth.ca/abrocitinib>. Acesso em: 1 de fevereiro de 2024.
120. CADTH. Canadian Journal of Health Technologies. Upadacitinib (Rinvoq). CADTH Reimbursement Recommendation. June 2022; Volume 2; Issue 6. Disponível em: <https://www.cadth.ca/abrocitinib>. Acesso em: 1 de fevereiro de 2024.
121. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. Technology appraisal guidance [TA534]. Published: 01 August 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/chapter/1-Recommendations>. Acesso em: 1 de fevereiro de 2024.

122. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Dupilumab for children with severe atopic dermatitis [TS ID 10434]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta11031>. Acesso em: 14 de março de 2024.
123. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis. Technology appraisal guidance [TA814]. Published: 03 August 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta814/chapter/1-Recommendations>. Acesso em: 1 de fevereiro de 2024.
124. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis. Technology appraisal guidance [TA681]. Published: 03 March 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta681/chapter/1-Recommendations>. Acesso em: 1 de fevereiro de 2024.
125. SMC. Scottish Medicines Consortium. Medicine: Dupilumab (brand name: Dupixent®) for moderate to severe atopic dermatitis. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-fullsubmission-smc2011/>. Acesso em: 1 de fevereiro de 2024.
126. SMC. Scottish Medicines Consortium. Medicine: Abrocitinib (brand name: Cibinqo®). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abrocitinib-cibinqo-full-smc2431/>. Acesso em: 1 de fevereiro de 2024.
127. SMC. Scottish Medicines Consortium. Medicine: Upadacitinib (brand name: Rinvoq®). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-ra-resub-smc2495/#:~:text=Medicine%20details&text=Indication%3A,or%20in%20combination%20with%20methotrexate>. Acesso em: 1 de fevereiro de 2024.
128. Mozhgan Hosseini-Ashrafi, Tim H Clayton, Michelle Herring, Nichola Herety, Peter D Arkwright, Real-world outcomes of children treated with dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: a single-centre retrospective observational UK study, *Clinical and Experimental Dermatology*, Volume 49, Issue 6, June 2024, Pages 578–583,
129. Simpson, E.L., Lockshin, B., Lee, L.W. et al. Real-World Effectiveness of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Atopic Dermatitis: 2-Year Interim Data from the PROSE Registry. *Dermatol Ther (Heidelb)* 14, 261–270 (2024). <https://doi.org/10.1007/s13555-023-01061-4>
130. Ciprandi G, Licari A, Tosca MA, Miraglia Del Giudice M, Belloni Fortina A, Marseglia GL. An updated reappraisal of dupilumab in children and adolescents with moderate-severe atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2024 Jun;35(6):e14181. doi: 10.1111/pai.14181. PMID: 38934228.

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Inibidores JAK (abrocitinibe, baricitinibe e upadacitinibe) e anticorpo monoclonal (dupilumabe) para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave

Abril de 2024

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação das evidências de eficácia e segurança dos medicamentos abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento de pacientes adultos, adolescentes e crianças com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e que tenham indicação à terapia sistêmica. Este Parecer Técnico Científico (PTC) foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NUD), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Para a realização desta análise, foi estabelecida as seguintes perguntas de pesquisas: “Qual é a eficácia e a segurança dos medicamentos abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica?”

Título/pergunta: Abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave

População-alvo: pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica

Tecnologia: Abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe (adultos); abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe (adolescentes) e; dupilumabe (crianças)

Comparador: Placebo e, quando pertinente, ciclosporina oral e abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foram encontradas 513 publicações nas plataformas MEDLINE (via Pubmed); EMBASE; Cochrane Library e LILACS (via BVS), em uma busca realizada em 04 de janeiro de 2024. Foram identificadas 24 revisões sistemáticas de estudos clínicos randomizados (ECRs) que atenderam às perguntas de pesquisa.

Síntese das evidências: Em **adultos** com dermatite atópica moderada a grave, quando comparadas a placebo, todas as tecnologias avaliadas (abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe) apresentaram maior redução dos sinais clínicos e da intensidade do prurido até a semana 16, com certeza das evidências variando entre moderada a alta. O upadacitinibe 30 mg/dia foi a tecnologia mais bem classificada no ranqueamento para os dois desfechos de eficácia nessa população, seguido do abrocitinibe 200mg/dia. Todas as tecnologias avaliadas, também, melhoraram a qualidade de vida quando comparadas ao placebo com certeza da evidência entre moderada a alta para abrocitinibe, baricitinibe e dupilumabe e baixa certeza na avaliação do upadacitinibe. Na comparação entre os tratamentos, o abrocitinibe 200mg/dia foi a tecnologia mais bem classificada na melhora da qualidade de vida. Para os dois desfechos de eficácia e de qualidade de vida, o baricitinibe apresentou a menor probabilidade de ser o mais eficaz. Não foram observadas diferenças significativas na avaliação de eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos na comparação de nenhum dos medicamentos com placebo. Na comparação entre as tecnologias, o abrocitinibe 100 mg foi a tecnologia que demonstrou mais chances de eventos adversos sérios em todas as comparações, com diferença apenas na comparação com o dupilumabe. Entre **adolescentes** com dermatite moderada a grave, quando comparadas a placebo, todas as tecnologias avaliadas (abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe) apresentaram maior redução dos sinais clínicos e da intensidade do prurido e melhora na qualidade de vida nas semanas 12 ou 16. A avaliação da certeza da evidência variou entre moderada a alta nos desfechos de sinais clínicos e qualidade de vida para todas as tecnologias. Não há dados na literatura que permitam a avaliação da qualidade específica da população de adolescentes para o medicamento upadacitinibe. Não foram relatadas diferenças em eventos adversos graves nos grupos de tratamentos em comparação ao placebo. Em **crianças** com dermatite moderada a grave, o dupilumabe foi mais eficaz na redução dos sinais clínicos e da intensidade do prurido e na melhora da qualidade de vida quando comparado ao placebo na semana 16 (evidência de certeza moderada). A incidência geral de EAET durante o período de tratamento de 16 semanas foi semelhante entre os grupos de tratamento

Qualidade do conjunto de evidências (GRADE):

1) Adultos

Abrocitinibe versus placebo

Sinais Clínicos – EASI-75	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Melhora na qualidade de vida	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa

Eventos adversos graves	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
-------------------------	----------	----------------	-----------	-----------------

Baricitinibe versus placebo

Sinais Clínicos – EASI-75	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Melhora na qualidade de vida	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Eventos adversos graves	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa

Dupilumabe versus placebo

Sinais Clínicos – EASI-75	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Melhora na qualidade de vida	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Eventos adversos graves	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa

Upadacitinibe versus placebo

Sinais Clínicos – EASI-75	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Melhora na qualidade de vida	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Eventos adversos graves	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa

2) Adolescentes

Abrocitinibe versus placebo

Sinais Clínicos – EASI-75	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Melhora na qualidade de vida	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Eventos adversos graves	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa

Dupilumabe versus placebo

Sinais Clínicos – EASI-75	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Melhora na qualidade de vida	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Eventos adversos graves	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa

Upadacitinibe versus placebo

Sinais Clínicos – EASI-75	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Melhora na qualidade de vida* <i>*não foi possível avaliar especificamente para adolescentes</i>	() Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Eventos adversos graves <i>*não foi possível avaliar especificamente para adolescentes</i>	() Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa

3) Crianças

Dupilumabe *versus* Placebo – de 6 meses a menos de 6 anos

Sinais Clínicos – EASI-75	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Melhora na qualidade de vida	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Eventos adversos graves	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa

Dupilumabe *versus* placebo– 6 anos a 11 anos

Sinais Clínicos – EASI-75	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Melhora na qualidade de vida	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Eventos adversos graves	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança dos medicamentos dupilumabe, upadacitinibe, baricitinibe e abrocitinibe para o tratamento de pacientes adultos, adolescentes e crianças com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e que tenham indicação à terapia sistêmica, visando avaliar a possibilidade de sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

No SUS, o PCDT direcionado para o tratamento da dermatite atópica foi publicado na portaria conjunta SAES/SECTICS nº 34, de 20 de dezembro de 2023 (1). Nesse documento, o tratamento farmacológico indicado para dermatite atópica inclui as seguintes opções terapêuticas: ciclosporina oral (cápsulas de 25 mg, 50 mg e 100 mg; solução oral de 100 mg/mL); dexametasona creme (1mg/g); acetato de hidrocortisona creme (10mg/g – 1%).

Os corticoides tópicos (hidrocortisona e dexametasona) são utilizados como primeira linha de tratamento da dermatite atópica leve. Podem, também, ser considerados como medicamento de resgate em casos graves (2). A ciclosporina é uma opção terapêutica sistêmica para o tratamento da dermatite atópica refratária ao tratamento tópico convencional ou como primeira linha de tratamento para pacientes com dermatite moderada a grave (3-5). A dose e duração do tratamento com ciclosporina deve considerar gravidade do paciente e outras morbidades (6) e, com o intuito de minimizar potenciais eventos adversos, a menor dose para controle efetivo da doença é recomendada (3). Pelo consenso sobre o manejo terapêutico da dermatite atópica da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), a relação risco-benefício esperada deve ser avaliada antes da introdução da ciclosporina e a recomendação de duração do tratamento é de até um ano, podendo ser estendida por um período maior, se bem tolerada (7).

Quando um paciente com DA não estiver bem controlado com terapias tópicas e sistêmicas convencionais (ciclosporina, metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetila e glicocorticoides sistêmicos), é indicada a introdução de terapias alvo, como imunobiológicos e inibidores da Janus-quinase (7). Com registro na Anvisa, estão disponíveis o imunobiológico dupilumabe e os inibidores da Janus-quinase (upadacitinibe, baricitinibe, abrocitinibe), todos com indicação para DA moderada a grave. Nenhum dos medicamentos são disponibilizados no SUS, não tendo, portanto, opções terapêuticas para aqueles pacientes com DA moderada a grave que apresentam falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina.

Por esse motivo, foram avaliadas a efetividade e a segurança dos quatro medicamentos (dupilumabe, upadacitinibe, baricitinibe, abrocitinibe) no tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave. As avaliações consideraram a comparação com as tecnologias disponíveis no SUS (ciclosporina oral, dexametasona creme e acetato de hidrocortisona creme), com placebo e entre os medicamentos avaliados.

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

5.1 Pergunta de pesquisa

Para estruturação deste Parecer Técnico-Científico (PTC), foram avaliadas as evidências científicas sobre as tecnologias (Abrocitinibe, Baricitinibe, Dupilumabe e Upadacitinibe) quanto a eficácia e a segurança no tratamento de pacientes adultos, adolescentes e crianças com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e que tenham indicação à terapia sistêmica. Dessa forma, foi elaborada uma pergunta a partir do acrônimo PICO, descrito no **Quadro 1** (Adultos), no **Quadro 2** (Adolescentes) e no **Quadro 3** (Crianças).

Perguntas de pesquisa:

“Qual é a eficácia e a segurança dos medicamentos abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica?”

“Qual é a eficácia e a segurança dos medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento de pacientes adolescentes com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica?”

“Qual é a eficácia e a segurança do medicamento dupilumabe para o tratamento de crianças com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica?”

Quadro 1. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparadores, "outcomes" [desfecho] e delineamento dos estudos – Adultos.

População	Adultos (a partir de 18 anos) com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica
Intervenção	Abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe
Comparadores	- Tecnologias sistêmicas disponíveis no SUS: ciclosporina oral de baixa dosagem (2,5-3 mg/kg/dia) e de alta dosagem (3-5 mg/kg/dia) - Placebo - Abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe
Desfechos (outcomes)	<p>Desfechos primários:</p> <p>(i) Melhora clínica avaliada por escala validada¹</p> <ul style="list-style-type: none"> EASI - Índice de Área e Gravidade do Eczema SCORAD - Índice de Pontuação de Dermatite Atópica IGA - Avaliação Global dos Investigadores Outras escalas de avaliação da melhora clínica <p>Desfechos Secundários:</p> <p>(V) Prurido¹</p> <ul style="list-style-type: none"> Escala de Avaliação Numérica de Pico de Prurido (PP-NRS) Prurido na Escala Visual Analógica (VAS) Outras escalas numéricas de avaliação de prurido <p>(VI) Qualidade de vida¹</p> <ul style="list-style-type: none"> Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI (adultos) Outros instrumentos de avaliação de qualidade de vida <p>(VII) Resultados de segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> Descontinuação por qualquer causa Quaisquer eventos adversos Quaisquer eventos adversos graves
Delineamento de estudo	Revisão sistemática de estudos clínicos randomizados ou estudos clínicos randomizados

Fonte: autoria própria. **Legenda:** DLQI: Dermatology Life Quality Index

Notas: **1)** quando um estudo relata duas ou mais medidas de eficácia (2 ou mais escalas), selecionamos o instrumento/escala/ferramenta mais alto na hierarquia

Quadro 2. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparadores, "outcomes" [desfecho] e delineamento dos estudos – Adolescentes.

População	Adolescentes (a partir de 12 anos) com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.
Intervenção	Abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe
Comparadores	- Tecnologias sistêmicas disponíveis no SUS: ciclosporina oral de baixa dosagem (2,5-3 mg/kg/dia) e de alta dosagem (3-5 mg/kg/dia) - Placebo - Abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe
Desfechos (outcomes)	<p>Desfechos primários:</p> <p>(i) Melhora clínica avaliada por escala validada¹</p> <ul style="list-style-type: none"> EASI - Índice de Área e Gravidade do Eczema SCORAD - Índice de Pontuação de Dermatite Atópica IGA - Avaliação Global dos Investigadores Outras escalas de avaliação da melhora clínica <p>Desfechos Secundários:</p> <p>(V) Prurido¹</p> <ul style="list-style-type: none"> Escala de Avaliação Numérica de Pico de Prurido (PP-NRS) Prurido na Escala Visual Analógica (VAS) Outras escalas numéricas de avaliação de prurido <p>(VI) Qualidade de vida¹</p> <ul style="list-style-type: none"> Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil - CDQLI (crianças) Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI (adultos) Outros instrumentos de avaliação de qualidade de vida <p>(VII) Resultados de segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> Descontinuação por qualquer causa Quaisquer eventos adversos Quaisquer eventos adversos graves
Delineamento de estudo	Revisão sistemática de estudos clínicos randomizados ou estudos clínicos randomizados

Fonte: autoria própria. **Legenda:** CDQLI: *Dermatology Life Quality Index* ou escore; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*

Notas: 1) quando um estudo relata duas ou mais medidas de eficácia (2 ou mais escalas), selecionamos o instrumento/escala/ferramenta mais alto na hierarquia

Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparadores, "outcomes" [desfecho] e delineamento dos estudos – Crianças.

População	Crianças (de 6 meses a 11 anos) com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.
Intervenção	Dupilumabe
Comparadores	- Tecnologias sistêmicas disponíveis no SUS: ciclosporina oral de baixa dosagem (2,5-3 mg/kg/dia) e de alta dosagem (3-5 mg/kg/dia) - Placebo
Desfechos (outcomes)	Desfechos primários: (i) Melhora clínica avaliada por escala validada ¹ <ul style="list-style-type: none"> EASI - Índice de Área e Gravidade do Eczema SCORAD - Índice de Pontuação de Dermatite Atópica IGA - Avaliação Global dos Investigadores Outras escalas de avaliação da melhora clínica Desfechos Secundários: (V) Prurido ¹ <ul style="list-style-type: none"> Escala de Avaliação Numérica de Pico de Prurido (PP-NRS) Prurido na Escala Visual Analógica (VAS) Outras escalas numéricas de avaliação de prurido (VI) Qualidade de vida ¹ <ul style="list-style-type: none"> Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil - IDQoL (≤4 anos) ou Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil - CDQLI (crianças) Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI (adultos) Outros instrumentos de avaliação de qualidade de vida (VII) Resultados de segurança <ul style="list-style-type: none"> Descontinuação por qualquer causa Quaisquer eventos adversos Quaisquer eventos adversos graves
Delineamento de estudo	Revisão sistemática de estudos clínicos randomizados ou estudos clínicos randomizados

Fonte: autoria própria. **Legenda:** CDLQI: *Dermatology Life Quality Index* ou *escore*; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; IDQoL: *Infants' Dermatitis Quality of Life Index*

5.2 População

5.2.1 Definição

A dermatite atópica, também conhecida como eczema ou eczema atópico, é uma condição crônica e inflamatória da pele que se desenvolve, na maioria dos casos, durante a infância (8). Pode ser caracterizada como dermatite atópica intrínseca, quando não associada à imunoglobulina E (IgE), e extrínseca, quando associada à IgE (3). Apresenta-se tipicamente como uma doença episódica e de remissão, com crises que podem ocorrer de 2 a 3 meses (8).

A fisiopatologia da dermatite atópica é multifatorial e pode envolver predisposição genética, disfunção da barreira epidérmica, desregulação imunobiológica e anormalidade dos microbiomas da pele e do sistema neuroimune (9). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da dermatite atópica são histórico familiar e mutações no gene da filagrina, localizado no cromossomo 1q21.3 (9). Essa mutação compromete a barreira epidérmica, que fica mais suscetível

a agentes externos. Nesse contexto, fatores ambientais como temperaturas médias mais baixas, maior aquecimento interno, menor umidade relativa e menor índice de UV podem aumentar a prevalência da dermatite atópica (9, 10).

Em relação à sintomatologia, o fenótipo clínico da dermatite atópica costuma variar de acordo com a idade do paciente e a gravidade da doença. O sintoma mais comum é o prurido, normalmente associado a lesões eritematosas e escamosas que podem se manifestar de forma aguda, como vesículas exsudativas ou pápulas eritematosas, subagudas ou crônicas, como placas liquenificadas, escoriadas e levemente pigmentadas (3, 10).

A DA segue um curso crônico e recidivante ao longo de meses a anos. A doença pode ser classificada como leve, moderada e grave de acordo com aspectos clínicos e psicossociais do paciente. Diversas escalas foram desenvolvidas para avaliação da gravidade da DA, incluindo o *Eczema Area and Severity Index* (EASI), o *Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD), a *Investigator Global Assessment* (IGA), a *Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* (vIGA-AD), o *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) e o *Patient-Oriented SCORAD* (PO-SCORAD), as duas últimas respondidas pelo paciente (8, 11, 12). As principais escalas estão descritas no **Quadro 4**.

Quadro 4. Ferramentas utilizadas para mensuração dos desfechos em estudos que avaliam tratamentos para dermatite atópica.

Escala	Descrição	Tipo
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i> (Índice de Gravidade do Eczema por Área)	Escala utilizada em ensaios clínicos para avaliar a gravidade e extensão da dermatite atópica
SCORAD	<i>Scoring Atopic Dermatitis</i> (Índice de Pontuação da Dermatite Atópica)	Ferramenta usada em pesquisa clínica para padronizar a avaliação da extensão, gravidade e sintomas da dermatite atópica
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i> (Avaliação Global do Investigador)	Escala de 5 pontos que fornece uma avaliação clínica global da dermatite atópica pelo investigador
POEM	<i>Patient -Oriented Eczema Measure</i> (Medida de eczema orientada pelo paciente)	Questionário usado em ensaios clínicos para avaliar os sintomas da doença em crianças e adultos com eczema
Prurido – NRS	<i>Numerical rating score</i> (Escala de avaliação numérica)	Ferramenta utilizada pelo paciente para relato da intensidade da coceira
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i> (Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia)	Questionário usado para avaliar seis diferentes aspectos que podem afetar a qualidade de vida dos pacientes em dermatologia
CDLQI	<i>Children Dermatology Life Quality Index</i> (Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil)	Questionário autoexplicativo, preenchido pela criança sozinha e/ou com ajuda dos pais ou responsável para medir a qualidade de vida de crianças com doenças de pele
EQ-5D	EuroQol 5-Dimensions	Instrumento genérico de qualidade de vida que tem sido aplicado a uma ampla gama de condições de saúde e tratamentos
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (Escala Hospitalar de Ansiedade e depressão)	Questionário relatado pelo paciente e desenvolvido para identificar transtornos de ansiedade e depressão em pacientes em instituições médicas não psiquiátricas

Fonte: consultado no relatório de recomendação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (13) de dermatite atópica e adaptado de Fishbein et al. (2020) (12) e Simpson et al. (2020) (11)

5.2.2 Aspectos epidemiológicos

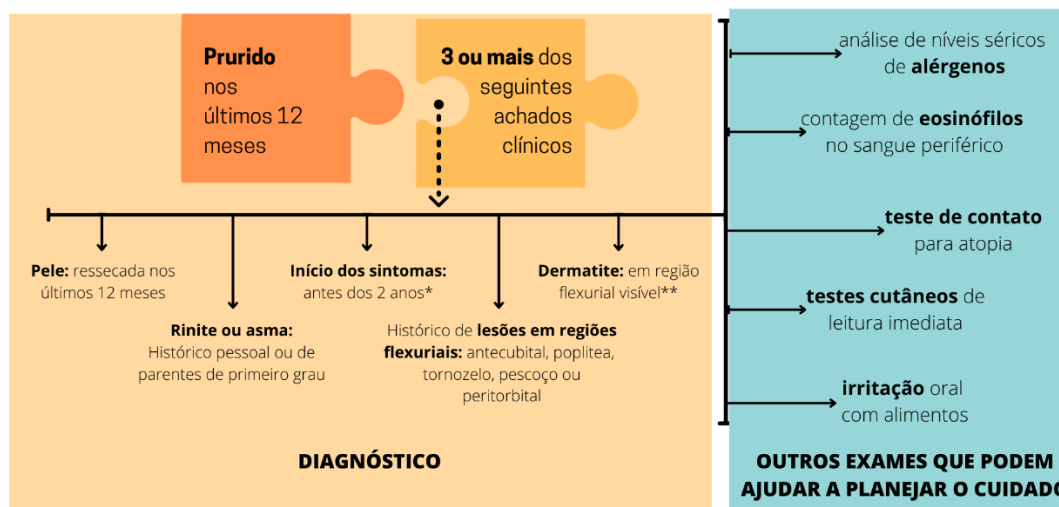
Diferenças na definição da dermatite atópica tornam heterogêneos os resultados de estudos de incidência e prevalência da doença. Uma revisão sistemática que inclui estudos epidemiológicos sobre dermatite atópica na Europa, na Ásia, na América do Norte, na América do Sul, na África e na Austrália, estimou que a prevalência pontual de sintomas de dermatite atópica em crianças e adultos variou entre 1,7% a 32,8% e 1,2% a 9,7%, respectivamente (14). Especificamente no Brasil, em um estudo sobre a carga da dermatite, foi relatada taxa de prevalência foi de 2.664,44 por 100.000 pessoas (Intervalo de Incerteza 95%: 2.563,06 – 2.778,40) (15). Na população pediátrica, o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) estimou prevalência global de dermatite atópica em 12 meses que variou entre 9,8% e 20,1%, em países da América do Norte, América Latina, Europa, Oriente Médio e Eurásia, Turquia, Emirados Árabes Unidos e Ásia Oriental, com a maior prevalência observada no Brasil (20,1%). Embora a prevalência da doença tenha sido geralmente semelhante entre as faixas etárias de cada país, diferenças incrementais na prevalência das faixas etárias mais baixas (6 meses a <6 anos) para as mais altas (6 anos a <12 anos e 12 a <18 anos) foram observadas para o Brasil (16).

Em relação à gravidade, entre crianças e adolescentes, foram observadas proporções de DA severa no Brasil de 6,1%, 7,4% e 8,2% para pacientes entre 6 meses a <6 anos, 6 anos a <12 anos e 12 anos a 18 anos, respectivamente (16). Entre pacientes adultos, os dados na literatura são escassos. Estudos brasileiros relatam proporção que variou entre 31% e 48% dos pacientes adultos classificados como tendo DA grave (17, 18). Esses dados, no entanto, provêm de estudos pequenos ou baseados em população hospitalar.

5.2.3 Aspectos diagnósticos

De forma geral, o diagnóstico da dermatite atópica é realizado por meio do quadro clínico apresentado e avaliação de características históricas, morfológicas e da distribuição de lesões de pele (3, 19). A coexistência de outras doenças de pele com sintomas semelhantes aos da dermatite atópica, como psoríase, dermatite seborreica e a dermatite de contato, pode dificultar o correto diagnóstico da doença (20). A avaliação diagnóstica deve considerar o tempo de início e gravidade da doença, resposta a tratamentos anteriores, possíveis fatores desencadeantes, histórico familiar e histórico alimentar (3). Um dos critérios diagnósticos mais utilizados para avaliação da dermatite atópica é o de Hanifin-Rajka que, apesar de abrangente, é muito extenso, o que dificulta sua utilização na prática clínica. Podem ainda ser utilizados testes cutâneos para identificar fatores desencadeantes e potencialmente alergênicos (3, 19). A combinação do diagnóstico clínico com exames laboratoriais para orientar o cuidado do paciente é descrito na **Figura 1**.

Figura 1. Diagnóstico e outros exames que podem ajudar no planejamento do cuidado da dermatite atópica.



*Também considerado antes dos 4 anos
 **Em menores de 4 anos, considerar região malar, fronte e superfície extensora de membros

Fonte: adaptado de Antunes et al 2017 (21).

5.2.4 Aspectos prognósticos

Os objetivos do tratamento são redução e alívio de sintomas, prevenção de exacerbações e otimização da prevenção à riscos terapêuticos, uma vez que não há cura para a dermatite atópica (3, 9, 10). As estratégias terapêuticas para a prevenção e o tratamento dos sintomas da dermatite atópica podem incluir o uso de produtos hidratantes (com misturas de lipídios fisiológicos e contendo ceramida) para combater a alteração da composição lipídica da derme e problemas associados a barreira e, dessa forma, diminuir a entrada de microrganismos (3, 9, 10, 22).

Entre as medidas não farmacológicas para o controle da dermatite atópica estão o apoio psicossocial aos pacientes, assim como prática de banho e limpeza, com o intuito da remoção de escamas, crostas, alérgenos e irritantes, e de diminuir a desidratação epidérmica associada ao banho (3, 8). Em pacientes com prurido difuso e não controlado com terapia tópica, outras opções de tratamento falharam ou são inadequadas, a fototerapia pode ser uma opção terapêutica para pacientes que não estejam em uso de ciclosporina (contraindicado o uso concomitante) (23).

As alternativas farmacológicas variam entre tratamento tópicos e sistêmicos. Os medicamentos tópicos englobam corticoides tópicos, considerados a base do tratamento da dermatite atópica, e inibidores tópicos da calcineurina, como tacrolimus e pimecrolimus, geralmente utilizados como agentes de segunda linha para pacientes com resposta inadequada aos corticoides tópicos. As opções orais variam entre anti-histamínicos e medicamento imunossupressores – incluindo inibidores de leucotrienos, ciclosporina, azatioprina, micofenolato e metotrexato (24).

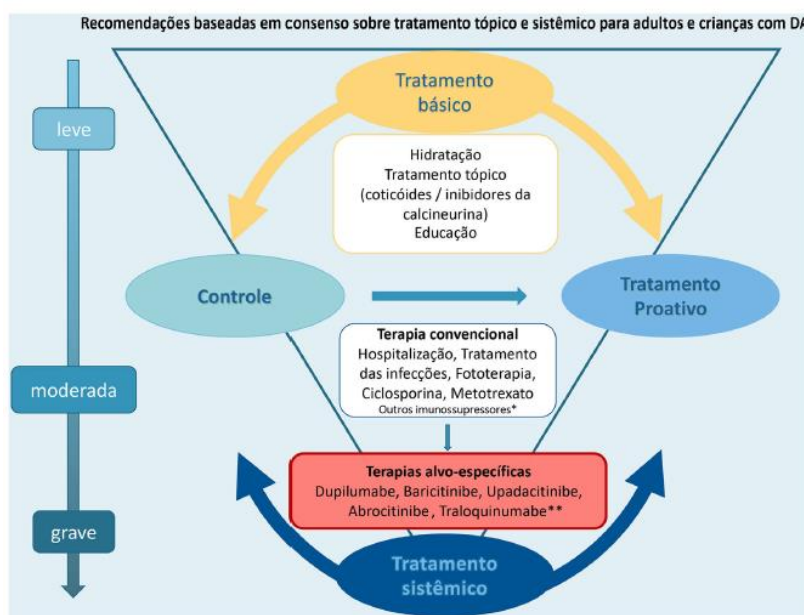
Quando um paciente com DA não estiver bem controlado com terapias tópicas e sistêmicas convencionais, é indicada a introdução de terapias com imunobiológicos (como dupilumabe) e inibidores da Janus-quinase (como upadacitinibe, baricitinibe, abrocitinibe) (7). As mudanças na terapia sistêmica devem ser feitas com base em tomadas de decisão e com cumprimento de metas para o tratamento. Pelo consenso da SBD, os objetivos iniciais aceitáveis do tratamento de pacientes com DA devem atingir, pelo menos (7):

- **Após 3 meses:** EASI-50 (redução 50% comparado com o valor basal); SCORAD-50; redução de pelo menos três pontos para o pico de prurido NRS (0-10); redução de pelo menos quatro pontos DLQI e; redução de pelo menos quatro pontos no POEM.
- **Após 6 meses:** EASI-75 (redução de 75% comparado com o valor basal) ou $EASI \leq 7$; SCORAD-75 ou $SCORAD \leq 24$; pico de prurido NRS (0 a 10) com escore absoluto de ≤ 4 ; DLQI com escore absoluto de ≤ 5 e; pontuação absoluta no POEM de ≤ 7 .

Tanto no consenso da SBD, quanto no *guideline* europeu para o tratamento de DA, não são feitas distinções de recomendações entre esses medicamentos ou sugestão de linhas de tratamentos (5, 7).

As recomendações do consenso brasileiro da SBD em relação às terapias tópicas e sistêmicas para adultos e crianças com DA estão descritas na **Figura 2**.

Figura 2. Terapêutica básica e sistêmica da Dermatite Atópica: panorama das recomendações com base em consenso dos especialistas da SBD para adultos e crianças.



Fonte: Extraído de Orfali et al, 2023 (7).

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

5.3 Intervenções

Foram avaliadas quatro tecnologias:

- **Dupilumabe:** é um anticorpo monoclonal (25). Seu mecanismo de ação ocorre por inibição da sinalização da interleucina-4 e interleucina-13 ligando-se à subunidade IL-4R α compartilhada pelos complexos de receptores IL-4 e IL-13. Dessa forma, inibe a sinalização da IL-4 através do receptor Tipo I (IL-4R α / γ c) e ambas as sinalizações IL-4 e IL-13 através do receptor Tipo II (IL-4R α /IL-13R α). A terapia possibilita a normalização do perfil de expressão de RNA de biópsias esofágicas, incluindo genes relacionados à inflamação tipo 2, eosinófilos e outras vias biológicas como proliferação celular, função de barreira, fibrose e remodelação) (25);
- **Upadacitinibe:** é um inibidor seletivo e reversível da Janus Quinases 1 (JAK1) (26). As JAKs são 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 patogênese da dermatite atópica é orquestrada por citocinas pró-inflamatórias (incluindo IL-4, IL-13, 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 mediadores que desencadeiam e melhoram os sinais e sintomas da dermatite atópica, entre eles, lesões cutâneas eczematosas e prurido (26);
- **Baricitinibe:** é um inibidor seletivo e reversível da JAK1 e JAK2 (27). Seu mecanismo de ação ocorre quando as enzimas JAK transmitem sinais intracelulares desencadeados pela interação entre citocinas e fatores de crescimento com receptores de superfície celular que estão envolvidos na hematopoiese, na inflamação e na função imunológica. Dessa forma, ocorre o impedimento da fosforilação e ativação de STATs (ativadores da transcrição), ou seja, que ativam a expressão do gene dentro da célula. Esse medicamento pode ser administrado por via oral (27).
- **Abrocitinibe:** O abrocitinibe é um inibidor da janus quinase (JAK). Seu mecanismo de ação envolve interrupções na barreira epidérmica e a inflamação cutânea devido à resposta excessiva do sistema imunológico. As JAKs transmitem sinais resultantes da interação do receptor da citocina ou fator de crescimento na membrana celular para influenciar os processos celulares da hematopoiese e a função imunológica das células. Os JAKs fosforilam e ativam Transdutores de Sinais e Ativadores de Transcrição (STATs), os quais modulam a atividade intracelular, inclusive a expressão gênica. Consequentemente, a inibição de JAK1 modula as vias de sinalização impedindo a fosforilação e ativação de STATs. Esse medicamento pode ser administrado por via oral (28).

Os quatro medicamentos possuem a mesma indicação quanto à gravidade da DA (moderada a grave), mas diferem quanto à faixa etária dos pacientes. Para a síntese de evidências, serão consideradas as populações indicadas nas bulas registradas na Anvisa para cada um deles. O **Quadro 5** resume a indicação por faixa etária dos medicamentos.

Quadro 5. Medicamentos avaliados em relação à faixa etária indicada em bula registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Crianças (6 meses a 5 anos)	Crianças (6 anos a 11 anos)	Adolescentes (a partir de 12 anos)	Adultos (a partir de 18 anos)
<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumabe 200mg + 200 mg/4 semanas - Dupilumabe 300mg + 300 mg/4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas - Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas - Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas - Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas - Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas - Upadacitinibe 15 mg - Abrocitinibe 100mg - Abrocitinibe 200 mg 	<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas - Upadacitinibe 15 mg - Upadacitinibe 30 mg - Baricitinibe 2mg - Baricitinibe 4mg - Abrocitinibe 100mg - Abrocitinibe 200 mg

5.4 Aspectos regulatórios

- Dupilumabe:

O Dupilumabe possui aprovação para uso pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) (29, 30). O medicamento Dupixent® oral foi aprovado pela agência brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa) em 2017 (25). O registro sanitário do Dupilumabe no Brasil está ativo para administração subcutânea do medicamento. Atualmente, a bula prevê que seu uso é indicado para pacientes com dermatite atópica, asma, rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN), Prurigo Nodular (PN) e Esofagite Eosinofílica (EEO), quando for necessária a terapia. Especificamente para dermatite atópica, o dupilumabe tem aprovação para o tratamento de crianças de 6 meses a 11 anos de idade, adultos e adolescentes. Outras informações sobre o dupilumabe estão listadas no **Quadro 6**.

Quadro 6. Ficha com a descrição técnica da tecnologia – Dupilumabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Dupilumabe
Nomes comerciais	Dupixent
Apresentação	Solução injetável 300 mg de dupilumabe (150 mg/mL) - Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 2 mL contendo 300 mg de dupilumabe

	Solução injetável 200 mg de dupilumabe (175 mg/mL) - Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 1,14 mL contendo 200 mg de dupilumabe
Fabricantes	Sanofi Medley Farmacêutica LTDA.
Indicação aprovada na Anvisa	Uso adulto e pediátrico – Tratamento de doenças inflamatórias do tipo 2: dermatite atópica moderada a grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados; asma caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada; Rinossinusite Crônica com pólipos nasal (RSCcPN) em adultos que falharam aos tratamentos prévios ou que são intolerantes ou com contraindicação à corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia; Prurigo Nodular (PN); e Esofagite Eosinofílica (EEo).
Indicação proposta	Tratamento da dermatite atópica moderada a grave (crianças de 6 meses a 11 anos, adolescentes e adultos).
Posologia e Forma de Administração	<p>Adultos: dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administrada uma vez a cada duas semanas (a cada 14 dias).</p> <p>Pacientes pediátricos e adolescentes (6 a 17 anos de idade) - 15 até menos de 30 kg: dose inicial de 600 mg (2 injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administrada uma vez a cada quatro semanas.</p> <p>Pacientes pediátricos e adolescentes (6 a 17 anos de idade) - 30 até menos de 60 Kg: dose inicial de 400 mg (2 injeções de 200 mg), seguida de 200 mg administrada uma vez a cada duas semanas.</p> <p>Pacientes pediátricos e adolescentes (6 a 17 anos de idade) - 60 Kg ou mais: dose inicial de 600 mg (2 injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administrada uma vez a cada duas semanas.</p> <p>Pacientes pediátricos (6 meses a 5 anos de idade) - 5 até menos de 15 Kg: dose inicial de 200 mg (1 injeção de 200 mg), seguida de 200 mg administrada uma vez a cada quatro semanas.</p> <p>Pacientes pediátricos (6 meses a 5 anos de idade) - 15 até menos de 30 Kg: dose inicial de 300 mg (1 injeção de 300 mg), seguida de 300 mg administrada uma vez a cada quatro semanas.</p> <p>O dupilumabe deve ser administrado através de injeção subcutânea pelo paciente, por um profissional de saúde ou administrado por um cuidador. Antes da administração, produtos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente para verificar a presença de partículas ou alterações de coloração. Se a solução está descolorida ou contém partículas visíveis, a solução não deve ser utilizada. Recomenda-se que o local da injeção seja rotativo para cada injeção. O medicamento não deve ser injetado em áreas sensíveis, machucadas ou que tenham hematomas ou cicatrizes.</p>
Contraindicações	O medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao dupilumabe ou a qualquer excipiente.
Cuidados e precauções	<p>Recomenda-se não usar o dupilumabe para tratar sintomas agudos de asma ou exacerbações, broncoespasmo agudo ou estado de mal asmático. Os corticosteroides sistêmicos, tópicos ou inalatórios devem ser descontinuados gradualmente e realizados sob a supervisão de um médico.</p> <p>Hipersensibilidade: Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade sistêmica, a administração deve ser descontinuada imediatamente e a terapia apropriada iniciada.</p> <p>Pacientes relataram distúrbios visuais - Alguns pacientes relataram distúrbios visuais (por exemplo, visão embaçada) associados à conjuntivite ou ceratite. Os pacientes devem reportar novos sintomas oculares ou agravamento destes ao seu médico. Já os pacientes tratados com dupilumabe que desenvolvem conjuntivite e esta não melhora com o tratamento padrão devem ser submetidos a exame oftalmológico.</p> <p>Dermatite atópica ou rinossinusite crônica com pólipos nasal (RSCcPN) em pacientes com asma como comorbidade- Os pacientes tratados com dupilumabe para dermatite atópica moderada a que também têm asma como comorbidade não devem ajustar ou parar os tratamentos para a asma sem recomendação médica. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados após a descontinuação de dupilumabe.</p>

	<p>Condições eosinofílicas: Casos de pneumonia eosinofílica e casos de vasculite consistentes com granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) foram notificados com o uso de dupilumabe em pacientes adultos que participaram no programa de desenvolvimento da asma. Foram notificados casos de vasculite consistentes com GEPA com dupilumabe e placebo em pacientes adultos com asma como comorbidade no programa de desenvolvimento de RSCcPN</p> <p>Pacientes com infecções helmínticas - Deve-se tratar pacientes com infecções helmínticas pré-existent antes de iniciar a terapia com dupilumabe. Se os pacientes contraírem a infecção durante o tratamento com dupilumabe e não responderem ao tratamento anti-helmíntico, o tratamento deve ser descontinuado até a resolução da infecção.</p> <p>Gestação - Dados disponíveis não identificaram um risco de defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou resultados adversos maternos ou fetais associado ao medicamento. Sabe-se que anticorpos IgG humanos atravessam a barreira placentária; portanto, o dupilumabe pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. O dupilumabe pertence à categoria B de risco na gravidez (não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica)</p> <p>Lactação - Não existem dados se o dupilumabe é excretado no leite materno, e seus efeitos na criança amamentada ou seus efeitos na produção de leite. No entanto, a terapia possui potencial de causar reações adversas graves em recém-nascidos/crianças lactentes. Recomenda-se considerar os benefícios da amamentação para o desenvolvimento da criança bem como a necessidade clínica da mãe em usar dupilumabe.</p>
Eventos adversos	As reações adversas comuns são: conjuntivite, conjuntivite alérgica, herpes oral, eosinofilia, artralgia e reações no local da injeção (incluindo eritema, edema, prurido, dor e inchaço). As reações adversas incomuns identificadas são: angioedema, prurido no olho, blefarite, ceratite, olho seco e erupção facial (rash). Já as raras são reações da doença do soro, reações semelhantes à doença do soro, reações anafiláticas e ceratite ulcerativa.
Patente	BR112013008366 (formulação; vigência prevista até 05/10/2031); BR122019023269 (formulação; vigência prevista até 20/08/2033); PI0719953 (produto- macromolécula; vigência prevista até 02/10/2027).*

Notas: * Para mais informações, consultar o apêndice

- Upadacitinibe:

O Upadacitinibe possui aprovação para uso pela Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicines Agency (EMA) (31, 32). O medicamento Rinvoq oral foi aprovado pela agência brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa) em 2020 (33). Além da dermatite atópica, a bula prevê que seu uso é indicado para pacientes com artrite reumatoide e psoriásica, espondilite anquilosante e axial não radiográfica. Outras informações sobre o Upadacitinibe estão listadas no **Quadro 7**.

Quadro 7. Ficha com a descrição técnica da tecnologia – Upadacitinibe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Upadacitinibe

Nomes comerciais	Rinvoq
Apresentação	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 15 mg em embalagem contendo 30 comprimidos.
Fabricantes	Abbvie Farmacêutica LTDA.
Indicação aprovada na Anvisa	<p>Uso adulto e pediátrico (acima de 12 anos) - Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com idade maior ou igual a 12 anos (adolescentes) com dermatite atópica moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica.</p> <p>Uso adulto - Tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave ou artrite psoriásica ativa que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes à drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARD). Também é indicado para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa, que não responderam adequadamente à terapia convencional; e pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica ativa com sinais objetivos de inflamação.</p>
Indicação proposta	Tratamento da dermatite atópica moderada a grave.
Posologia e Forma de Administração	<p>- Dermatite Atópica (Adultos): A dose recomendada é de 15 mg ou 30 mg, uma vez ao dia. Uma dose de 30 mg (equivalente a 2 comprimidos revestidos de liberação prolongada) pode ser apropriada para pacientes com alta carga de doença, ou pode ser apropriada para pacientes com resposta inadequada à dose de 15 mg, uma vez ao dia. A menor dose eficaz para manter a resposta deve ser utilizada. Para pacientes ≥ 65 anos, a dose recomendada é de 15 mg, uma vez ao dia.</p> <p>- Dermatite Atópica Pediátrica a partir de 12 anos com peso corporal de, no mínimo, 40 kg (adolescentes): A dose recomendada é de 15 mg uma vez ao dia. O upadacitinibe não foi estudado em pacientes pediátricos com idade igual ou maior a 12 anos e com peso corporal menor que 40 kg.</p> <p>O medicamento deve ser ingerido por via oral, com ou sem alimento, inteiro, com água, aproximadamente no mesmo horário todos os dias. O ideal é que não seja partido, aberto ou mastigado. Recomenda-se que Upadacitinibe não seja iniciado em pacientes com contagem absoluta de linfócitos (CAL) menor que 500 células/mm³, contagem absoluta de neutrófilos (CAN) menor que 1000 células/mm³ ou que possuam níveis de hemoglobina menores que 8 g/dL. Pode ser usado com ou sem o uso associado de corticosteroides tópicos. Inibidores da calcineurina tópicos podem ser usados em áreas sensíveis como rosto, pescoço, áreas intertriginosas e genitais. Deve-se considerar a interrupção do tratamento caso o paciente não demonstre evidência de benefício terapêutico após 12 semanas de tratamento.</p>
Contraindicações	O medicamento é contraindicado para 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 ou infecções graves ativas. É contraindicado para uso por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Cuidados e precauções	Infecções graves: foram relatadas infecções graves e algumas vezes fatais em pacientes recebendo upadacitinibe. As mais comuns incluíram pneumonia e celulite. Entre as infecções oportunistas, tuberculose, herpes zoster em múltiplos dermatômos, candidíase oral/esofágica e criptococos. Pacientes com uma infecção grave ativa, incluindo infecções localizadas, devem evitar o medicamento. Os riscos e benefícios do tratamento devem ser considerados antes de iniciar o uso de upadacitinibe em pacientes com infecção crônica ou recorrente; que foram expostos à tuberculose; com histórico de infecção grave ou oportunista; que residiram em áreas de tuberculose endêmica ou micoses endêmicas ou viajaram para tais áreas; ou com condições subjacentes que podem predispor-los à infecção.

	<p>Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de infecção durante e após tratamento com Upadacitinibe. Deve-se interromper o seu uso se houver desenvolvimento de uma infecção grave ou oportunista. O paciente deve ser submetido a um teste diagnóstico imediato e completo e a terapia antimicrobiana apropriada deve ser iniciada. Para pacientes com infecção crônica ou recorrente; expostos à tuberculose; com histórico de infecção grave ou oportunista; que residiram em áreas de tuberculose endêmica ou micoses endêmicas ou viajaram para tais áreas; ou com condições subjacentes que podem predispor-los à infecção, antes do início do tratamento deve-se considerar os riscos e benefícios. Não há dados disponíveis sobre a resposta à vacinação com vacinas vivas ou inativadas em pacientes que estão recebendo Upadacitinibe, porém o uso de vacinas vivas atenuadas durante ou imediatamente antes da terapia com Upadacitinibe não é recomendado. Recomenda-se a vacinação atualizada e em dia. O risco de malignidades, incluindo linfoma, é aumentado em pacientes com artrite reumatoide. Medicamentos imunomoduladores poderão aumentar o risco de malignidades, incluindo linfoma. Os dados clínicos são atualmente limitados e estudos de longo prazo estão em andamento. Exame periódico da pele é recomendado para pacientes que apresentam maior risco para o câncer de pele.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uso pediátrico: Para artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica não é recomendado o uso de Upadacitinibe em crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade. Já para dermatite atópica, o uso não é recomendado em crianças menores de 12 anos de idade ou com peso corporal menor que 40 kg. - Uso em idosos: Pacientes com 65 anos de idade ou mais podem ter maior risco de infecções, problemas cardíacos, incluindo ataque cardíaco e alguns tipos de câncer. Deve-se discutir se upadacitinibe é apropriado. - Gravidez: Os dados limitados em humanos com Upadacitinibe não são suficientes para informar o risco associado à droga sobre má formação ao nascimento e aborto espontâneo em gestantes. O upadacitinibe é classificado como categoria C, sendo contraindicado durante a gravidez devido ao potencial de afetar um feto em desenvolvimento. - Lactação: Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais demonstraram excreção de upadacitinibe no leite. Por isso, um risco aos neonatos/bebês não é descartado e não deve-se utilizar Upadacitinibe durante a amamentação. - Mulheres em idade fértil: Aconselha-se a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 4 semanas após a dose final de upadacitinibe. Pacientes pediátricas do sexo feminino e/ou seus pais/cuidadores devem ser informadas sobre a necessidade de contatar o médico pediatra assim que a paciente apresentar menarca enquanto estiver tomando upadacitinibe.
Eventos adversos	<ul style="list-style-type: none"> - Reações adversas muito comuns: infecções do trato respiratório superior (laringite, laringite viral, nasofaringite, dor orofaríngea, abscesso faríngeo, faringite, faringite estreptocócica, faringotonsilite, infecção do trato respiratório, infecção viral do trato respiratório, rinite, rinolaringite, sinusite, amigdalite, amigdalite bacteriana, infecção do trato respiratório superior, faringite viral, infecção do trato respiratório superior) e acne - Reações comuns: herpes simples (herpes genital, herpes simples genital, dermatite herpetiforme, herpes oftálmico, herpes simples, herpes nasal, herpes simples oftálmico, infecção por vírus de herpes, herpes oral), herpes zoster, foliculite, influenza, neutropenia, anemia, tosse, náusea, dor abdominal e dor abdominal superior, pirexia, fadiga, aumento de creatina fosfoquinase sérica (CPK), aumento de peso e dor de cabeça. - Reações incomuns: pneumonia, candidíase oral, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento de ALT, aumento de AST e urticária.
Patente	BR112012013349 (produto; vigência prevista até 01/12/2030); BR112015032330 (formulação; vigência prevista até 11/09/2033); PI0915374 (produto; vigência prevista até 09/06/2029); BR 12 2022 024891 (formulação, vigência prevista até 17/10/2016); BR122022024919 (formulação, vigência prevista até 17/10/2016); BR122022024925 (formulação, vigência prevista até 17/10/2016) e BR122022024934 (formulação, vigência prevista até 17/10/2016)*.

Notas: * Para mais informações, consultar o apêndice

- **Abrocitinibe:**

O abrocitinibe possui aprovação para uso pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) (34, 35). O medicamento CIBINQO® oral foi aprovado pela agência brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa) em 2023 (28). O registro sanitário do abrocitinibe no Brasil está ativo para administração oral do medicamento. Atualmente, a bula prevê que seu uso é indicado para pacientes com dermatite atópica moderada a grave, candidatos à terapia sistêmica a partir de 12 anos (28). Outras informações sobre o abrocitinibe estão listadas no **Quadro 8**.

Quadro 8. Descrição técnica da tecnologia – Abrocitinibe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Abrocitinibe
Nomes comerciais	CIBINQO
Apresentação	Comprimidos revestidos de 50 mg, 100 mg ou 200 mg em embalagem contendo 30 comprimidos.
Fabricantes	Pfizer Brasil LTDA.
Indicação aprovada na Anvisa	Uso adulto e pediátrico – Tratamento de dermatite atópica moderada a grave, em adultos e adolescentes acima de 12 anos, candidatos à terapia sistêmica, podendo ser utilizado com ou sem a associação de terapias tópicas para tratamento da dermatite atópica.
Indicação proposta	Tratamento da dermatite atópica moderada a grave.
Posologia e Forma de Administração	<p>Adultos e adolescentes - A dose inicial recomendada de abrocitinibe é de 100 mg ou 200 mg uma vez ao dia com base nas características individuais do paciente: Uma dose inicial de 100 mg uma vez ao dia é recomendada para pacientes com maior risco de tromboembolismo venoso (TEV), evento cardiovascular adverso maior (MACE) e malignidade. Se o paciente não responder adequadamente a 100 mg uma vez ao dia, a dose pode ser aumentada para 200 mg uma vez ao dia. Uma dose de 200 mg uma vez ao dia pode ser apropriada para pacientes que não apresentam maior risco de TEV, MACE e malignidade ou para pacientes com uma resposta inadequada a 100 mg uma vez ao dia. Após o controle da doença, a dose deve ser reduzida para 100 mg uma vez ao dia. Se o controle da doença não for mantido após a redução da dose, o novo tratamento com 200 mg uma vez ao dia pode ser considerado. A dose efetiva mais baixa para manutenção deve ser considerada. A descontinuação do tratamento deve ser considerada em pacientes que não apresentam evidência de benefício terapêutico após 24 semanas. O abrocitinibe pode ser usado com ou sem terapias tópicas medicamentosas para dermatite atópica.</p> <p>Interações medicamentosas: Quando a dose recomendada for de 100 mg ou 200 mg de abrocitinibe uma vez ao dia, a dose deverá ser reduzida em 50% para 50 mg ou 100 mg uma vez ao dia, respectivamente, em pacientes que estejam tomando fortes inibidores do citocromo P450 (CYP) 2C19. O uso de abrocitinibe não é recomendado concomitantemente com indutores moderados ou fortes das enzimas CYP2C19/CYP2C9.</p> <p>Pacientes com insuficiência renal - Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com</p>

	<p>insuficiência renal leve, ou seja, taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) de 60 a < 90 mL/min. Já em pacientes com insuficiência renal moderada (eGFR 30 a < 60 mL/min), a dose recomendada de abrocitinibe deve ser reduzida pela metade para 100 mg ou 50 mg uma vez ao dia. Pacientes com insuficiência renal grave (eGFR < 30 mL/min), 50 mg uma vez ao dia é a dose inicial recomendada, e a dose diária máxima é de 100 mg.</p> <p>Pacientes com insuficiência hepática - Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh A) ou moderada (Child Pugh B).</p> <p>Pacientes idosos - A dose inicial recomendada para pacientes com idade ≥ 65 anos é de 100 mg uma vez por dia.</p> <p>Pacientes pediátricos - A segurança e a eficácia de abrocitinibe em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas.</p>
Contraindicações	<p>O medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao abrocitinibe ou a qualquer componente da fórmula.</p>
Cuidados e precauções	<p>O tratamento com abrocitinibe não deve ser iniciado em pacientes com contagem de plaquetas < 150 × 103/mm3, contagem absoluta de linfócitos (ALC) < 0,5 × 103/mm3, contagem absoluta de neutrófilos (ANC) < 1 × 103/mm3 ou valor de hemoglobina < 8 g/dL.</p> <p>Pacientes com infecções - Deve-se considerar os riscos e benefícios do tratamento com abrocitinibe em pacientes com infecção crônica ou recorrente (expostos à tuberculose ou com histórico de infecção grave ou oportunista). Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados em relação ao desenvolvimento de sinais e sintomas de infecção durante e após o tratamento. Um paciente que desenvolve uma nova infecção durante o tratamento deve ser submetido a um teste diagnóstico imediato e completo e a terapia adequada deve ser iniciada. O paciente deverá ser monitorado de perto e a terapia deverá ser interrompida se o paciente não responder à terapia padrão.</p> <p>Pacientes com tuberculose (TB) - O abrocitinibe não deve ser administrado a pacientes com TB ativa. Para pacientes com novo diagnóstico de TB latente ou TB latente prévia não tratada, deve ser iniciada terapia preventiva para TB latente antes do início do abrocitinibe.</p> <p>Reativação viral - Caso o paciente desenvolva herpes-zóster, a interrupção temporária do tratamento pode ser considerada até que o episódio se resolva. A triagem de hepatite viral deve ser realizada de acordo com as diretrizes clínicas antes de se iniciar a terapia e durante a terapia com abrocitinibe.</p> <p>Vacinação - Não há dados disponíveis sobre a resposta à vacinação. O uso de vacinas vivas atenuadas deve ser evitado durante ou imediatamente antes do tratamento. Antes de iniciar, recomenda-se que os pacientes sejam atualizados sobre todas as imunizações, incluindo vacinações profiláticas contra herpes-zóster, de acordo com as diretrizes atuais de imunização.</p> <p>Tromboembolismo venoso (TEV) - O abrocitinibe deve ser usado com cautela em pacientes com risco de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). Os pacientes devem ser reavaliados periodicamente durante o tratamento com abrocitinibe para avaliar alterações no risco de TEV.</p> <p>Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) - O abrocitinibe deve ser usado com cautela em pacientes com 65 anos de idade ou mais, pacientes que são fumantes atuais de longo tempo ou ex-fumantes por longo tempo e pacientes com histórico de doença cardiovascular aterosclerótica ou outros fatores de risco cardiovascular.</p> <p>Maligância (excluindo câncer de pele não melanoma) - Em pacientes com 65 anos de idade ou mais, pacientes que são fumantes atuais de longo tempo ou ex-fumantes por longo tempo, ou</p>

	<p>com outros fatores de risco de malignidade (por exemplo, malignidade atual ou histórico de malignidade), o abrocitinibe deve ser usado com cautela.</p> <p>Câncer de pele não melanoma - O exame periódico da pele é recomendado para todos os pacientes, particularmente aqueles com risco aumentado de câncer de pele.</p> <p>Anomalias hematológicas - O tratamento com abrocitinibe não deve ser iniciado em pacientes com contagem de plaquetas $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, contagem absoluta de neutrófilos (ANC) $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ ou valor de hemoglobina $< 8 \text{ g/dL}$. Hemograma completo deve ser monitorado 4 semanas após o início da terapia e, posteriormente, de acordo com o tratamento de rotina do paciente.</p> <p>Condições lipídicas - Os parâmetros lipídicos devem ser avaliados aproximadamente 4 semanas após o início da terapia com abrocitinibe e, posteriormente, de acordo com o risco de doença cardiovascular. Pacientes com parâmetros lipídicos anormais devem ser monitorados e tratados de acordo com as diretrizes clínicas, devido aos riscos cardiovasculares conhecidos associados à hiperlipidemia. Se o abrocitinibe for escolhido, as intervenções para controlar as concentrações lipídicas devem ser implementadas de acordo com as diretrizes clínicas.</p> <p>Condições imunossupressoras ou uso de medicamentos imunossupressores - Não há informações suficientes disponíveis. No entanto, o uso concomitante de outros medicamentos com abrocitinibe não é recomendado, pois não pode ser excluído o risco de imunossupressão aditiva.</p> <p>Portadores de diabetes - O abrocitinibe contém açúcar, por isso deve ser usado com cautela.</p> <p>Uso em pacientes com 65 anos de idade ou mais - Deve ser usado com cautela devido o risco aumentado de MACE, malignidades, infecções graves e mortalidade por todas as causas em pacientes com 65 anos de idade ou mais.</p> <p>Fertilidade - Mulheres com potencial reprodutivo devem ser alertadas a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por um mês após a dose final de abrocitinibe.</p> <p>Gestação - Dados disponíveis não são suficientes para avaliar o risco de defeitos congênitos importantes ou aborto espontâneo associado ao medicamento. Não se recomenda o uso do abrocitinibe durante a gestação. O abrocitinibe pertence à categoria C de risco na gravidez (não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica).</p> <p>Lactação - Não existem dados se o abrocitinibe é excretado no leite humano, nos efeitos sobre o bebê amamentado ou no efeito sobre a produção de leite. No entanto, não se pode excluir riscos a recém-nascidos/bebês e abrocitinibe não deve ser usado durante a lactação.</p>
Eventos adversos	<p>As reações adversas muito comuns são: náusea. As reações adversas comuns identificadas são: herpes simples (herpes oral, herpes simples oftálmica, herpes genital e dermatite por herpes), herpes-zóster, trombocitopenia, cefaleia, tontura, vômitos, dor abdominal superior, acne e creatinofosfoquinase sérica elevada. Já as incomuns são reações da pneumonia, linfopenia, hiperlipidemia (dislipidemia e hipercolesterolemia) e tromboembolismo venoso (embolia pulmonar e trombose venosa profunda).</p>
Patente	BR112012008823 (produto; vigência prevista até 11/02/2034).*

Fonte: Bula do medicamento (28); **Notas:** * Para mais informações, consultar o apêndice

- **Baricitinibe:** (27).

O baricitinibe possui aprovação para uso pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) (36, 37). O medicamento Olumiant® oral foi aprovado pela agência brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa) em 2018 (27). O registro sanitário do baricitinibe no Brasil está ativo para administração oral. Atualmente, a bula prevê que seu uso é indicado para pacientes com dermatite atópica, artrite reumatoide, doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) e alopecia areata, quando for necessária a terapia. Especificamente para dermatite atópica, o baricitinibe tem aprovação para o tratamento somente na população adulta. Outras informações sobre o baricitinibe estão listadas no **Quadro 9**.

Quadro 9. Descrição técnica da tecnologia – Baricitinibe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Baricitinibe
Nomes comerciais	Olumiant
Apresentação	Comprimidos revestidos de 2 mg ou 4 mg em embalagem contendo 30 comprimidos.
Fabricantes	Eli Lilly do Brasil Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	Uso adulto – Tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs não biológicos e biológicos); dermatite atópica moderada a grave, que são candidatos à terapia sistêmica; tratamento da COVID-19 em pacientes adultos hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva; alopecia areata grave.
Indicação proposta	Tratamento da dermatite atópica moderada a grave.
Posologia e Forma de Administração	O medicamento é administrado por via oral, com ou sem alimento, e seu uso deve ser contínuo. Não deve ser partido, aberto ou mastigado. Adultos com dermatite atópica: a dose recomendada é de 4 mg uma vez ao dia. Para alguns pacientes, a dose de 2 mg uma vez ao dia pode ser apropriada, como aqueles de 75 anos de idade ou mais e pacientes com histórico de infecções crônicas ou recorrentes. Uma dose de 2 mg uma vez ao dia também pode ser considerada para pacientes que obtiveram controle prolongado da atividade da doença com a dose de 4 mg, uma vez ao dia, e são elegíveis para redução da dose. Em pacientes com dermatite atópica pode ser usado como monoterapia ou em combinação com corticosteroides tópicos.

	<p>Uso geriátrico (≥ 75 anos): Em pacientes com artrite reumatoide, alopecia areata e dermatite atópica, a dose inicial recomendada nesses pacientes é de 2 mg.</p> <p>Uso pediátrico: a segurança e eficácia em crianças e adolescentes não foram estabelecidas.</p>
Contraindicações	<p>O medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao baricitinibe ou a qualquer um de seus componentes da fórmula e em mulheres grávidas.</p>
Cuidados e precauções	<p>Pacientes com infecções - Deve ser usado com cautela em pacientes com infecção ativa, recorrente ou crônica clinicamente importante. Se uma infecção se desenvolver, monitorar cuidadosamente e interromper o tratamento, caso o paciente não responda ao tratamento padrão; não retomar o uso até que a infecção se resolva. Os pacientes devem ser examinados para detectar tuberculose (TB) antes de iniciar o tratamento com baricitinibe. Não deve ser administrado a pacientes com TB ativa. Considerar terapia anti-TB antes do início de baricitinibe em pacientes com TB latente não tratada anteriormente.</p> <p>Pacientes com neutropenia - Evitar o início ou interromper o tratamento em pacientes com contagem absoluta de neutrófilos (CAN) < 1.000 células/mm³.</p> <p>Paciente com Linfopenia - Evitar o início ou interromper o tratamento em pacientes com contagem absoluta de linfócitos (CAL) < 500 células/mm³.</p> <p>Reativação viral - Caso o paciente desenvolva herpes zoster, o tratamento deve ser interrompido até que o episódio se resolva. Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser examinados para detectar hepatite viral.</p> <p>Imunizações - O uso de baricitinibe com vacinas vivas atenuadas não é recomendado.</p> <p>Hemoglobina - Diminuição dos níveis de hemoglobina para < 8 g/dL foram incomumente reportadas com o tratamento de baricitinibe, porém deve-se evitar o uso em pacientes com hemoglobina < 8 g/dL.</p> <p>Elevação dos lipídeos - Deve-se avaliar os parâmetros lipídicos aproximadamente 12 semanas após o início da terapia com baricitinibe devido aos aumentos nos parâmetros de lipídeos, incluindo colesterol total, LDL, HDL e triglicérides. Dessa forma, deve-se gerenciar os pacientes de acordo com os guias clínicos aplicáveis para o tratamento de hiperlipidemia. As elevações no colesterol LDL diminuíram para os níveis de pré-tratamento em resposta à terapia com estatinas.</p> <p>Aminotransferases - Se o paciente apresentar aumento na ALT ou AST for observado, e houver suspeita de lesão hepática induzida pelo medicamento, o baricitinibe deve ser interrompido até que o diagnóstico seja excluído.</p> <p>Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) - O baricitinibe deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de risco para eventos cardiovasculares adversos maiores.</p> <p>Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade - Devido ao risco de malignidade, incluindo linfoma, deve-se considerar os benefícios e os riscos para cada paciente antes de iniciar ou continuar a terapia com baricitinibe.</p> <p>Tromboembolismo venoso - Se as características clínicas da trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) ocorrerem, o tratamento com baricitinibe deve ser interrompido, e o paciente deve ser avaliado prontamente. Um tratamento adequado para o quadro deve ser estabelecido.</p> <p>Perfurações gastrointestinais - O baricitinibe deve ser usado com cautela em pacientes que possam ter o risco aumentado para perfuração gastrointestinal. Pacientes com sintomas abdominais de início recente devem ser avaliados prontamente para identificação precoce da perfuração gastrointestinal.</p>

	<p>Pacientes com insuficiência hepática - Não há dados sobre o uso de baricitinibe em pacientes com comprometimento hepático grave e, portanto, não é recomendado para esses pacientes.</p> <p>Pacientes com insuficiência renal - O baricitinibe não é recomendado para utilização em pacientes com TFG estimada de < 30 mL/min/1,73 m².</p> <p>Uso pediátrico - a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.</p> <p>Uso geriátrico - Uma vez que pacientes idosos são mais propensos a apresentar redução da função renal, deve-se ter cuidado na seleção da dose e o monitoramento da função renal pode ser útil, visto que o baricitinibe é substancialmente excretado pelos rins, e o risco de reações adversas a esta droga pode ser maior em pacientes com função renal comprometida.</p> <p>Gestação - Os efeitos no desenvolvimento fetal humano não são conhecidos. No entanto, deve-se alertar mulheres com potencial reprodutivo que elas devem evitar engravidar enquanto estiverem recebendo baricitinibe. Caso engravide, informar a paciente sobre o risco potencial de dano fetal. O baricitinibe pertence à categoria C de risco na gravidez (não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica).</p> <p>Lactação - Não existem dados se o baricitinibe é excretado no leite materno, e seus efeitos na criança amamentada ou seus efeitos na produção de leite. No entanto, a terapia possui potencial de causar reações adversas graves em recém-nascidos/crianças lactentes. Não recomenda-se a amamentação durante o tratamento com baricitinibe.</p> <p>Medicamentos imunossupressores - Na artrite reumatoide, não é recomendada a combinação com DMARDs biológicos ou outros inibidores da JAK, uma vez que não se pode excluir o risco de efeito aditivo de imunossupressão. Na dermatite atópica e na alopecia areata, a associação com imunomoduladores biológicos, outros inibidores da JAK, ciclosporina ou outros imunossupressores potentes não foi estudada e não é recomendada, uma vez que não se pode excluir o risco de efeito aditivo de imunossupressão.</p>
Eventos adversos	<p>As reações adversas muito comuns são: Infecções do trato respiratório superior, colesterol LDL ≥ 130 mg/dL (≥ 3,36 mmol/L). As reações adversas comuns identificadas são: náusea, dor abdominal, gastroenterite, infecções do trato urinário, herpes simples, herpes zoster, dor de cabeça, acne, creatina fosfoquinase > 5, ALT ≥ 3, trombocitose > 600.000 células/mm, distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos (erupção cutânea (rash), dermatite, dermatite de contato, eczema, dermatite alérgica, exantema maculopapular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea pustular, erupção medicamentosa, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular). Já as incomuns são reações de ganho de peso, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, triglicérides ≥ 500 mg/dL (≥ 5,65 mmol/L), AST ≥ 3 e neutropenia < 1.000 células/mm, distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos (edema facial e urticária).</p>
Patente	<p>PI0909040 (produto; vigência prevista até 10/03/2029).*</p>

Fonte: Bula do medicamento (27); **Notas:** * Para mais informações, consultar o apêndice

5.4.1 Preço disponível para a tecnologia

O **Quadro 10** descreve os preços tabelados pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) e no Banco de Preços em Saúde (BPS).

Quadro 10. Apresentação de preços disponíveis para as tecnologias.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18% ¹	Preço praticado em compras públicas	Preço proposto pela empresa
Abrocitinibe 50 mg em frasco contendo 30 comprimidos revestidos	R\$ 2.249,80	Nenhum registro encontrado	-
Abrocitinibe 100 mg em frasco contendo 30 comprimidos revestidos	R\$ 4.499,62	Nenhum registro encontrado	Preço para 1 comprimido: R\$98,33 Preço da apresentação: R\$ 2.949,90
Abrocitinibe 200 mg em frasco contendo 30 comprimidos revestidos	R\$ 6.499,74	Nenhum registro encontrado	Preço para 1 comprimido: R\$110,00 Preço da apresentação: R\$ R\$ 3.300,00
Baricitinibe 2 mg em embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de blister de alumínio e alumínio ²	R\$ 2.843,25	Nenhum registro encontrado	Preço para 1 comprimido: R\$ 38,49 Preço da apresentação: R\$ 1.154,70
Baricitinibe 4 mg em embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de blister de alumínio e alumínio ²	R\$ 4.499,64	R\$ 4.201,80	Preço para 1 comprimido: R\$38,49 Preço da apresentação: R\$ 1.154,70
Dupilumabe 150 mg/mL de solução injetável em embalagens contendo 2 seringas preenchidas com sistema de segurança de uso único com 2 mL	R\$ 7.397,81	R\$ 7.005,50	-
Dupilumabe 175 mg/mL de solução injetável em embalagens contendo 2 seringas preenchidas com sistema de segurança de uso único com 1,14 mL	R\$ 7.397,81	R\$ 6.908,33	-
Dupilumabe 150 mg/mL de solução injetável em embalagens contendo 2 seringas preenchidas com sistema de segurança de uso único com 0,67 mL ¹	R\$ 7.397,81	Nenhum registro encontrado	-
Upadacitinibe 15 mg em embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada	R\$ 4.499,62	R\$ 4.260,90	Preço para 1 comprimido: R\$40,00 Preço da apresentação: R\$1.200,00

Fontes: 1) Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED): média do preço de dupilumabe nas apresentações de produtos indicadas. Acesso em 12/12/2023 2) Banco de Preços em Saúde: considerou-se o preço unitário da última compra pública de uma seringa de R\$ 3502,75 em 29/03/2023 referente aos 18 meses anteriores e multiplicou o valor pela quantidade de itens contidos na embalagem. 3) Banco de Preços em Saúde: considerou-se o preço unitário da última compra pública de uma seringa de R\$3.454,17 em 02/03/2023 referente aos 18 meses anteriores e se multiplicou o valor pela quantidade de itens contidos na embalagem. Acesso ao BPS em 12/12/2023 4) Apresentação ativa, mas não comercializada em 2022. 5) Banco de Preços em Saúde: considerou-se o preço unitário da última compra pública de um comprimido R\$ 142, 03 em 05/04/2023 referente aos 18 meses anteriores e se multiplicou o valor pela quantidade de itens contidos na embalagem. Acesso ao BPS em 12/12/2023; 6) para as duas dosagens do baricitinibe, há as apresentações com 15 comprimidos com preços proporcionais a quantidade de comprimidos. Ambas não tiveram comercialização em 2022; 7) Banco de Preços em Saúde: considerou-se o preço unitário da última compra pública de um comprimido de R\$140,06 em 28/12/2022 referente aos 18 meses anteriores e se multiplicou o valor pela quantidade de itens contidos na embalagem⁶. Acesso ao BPS em 02/02/2024

5.4.2 Disponibilidade no SUS

O upadacitinibe foi avaliado pela CONITEC para artrite reumatoide ativa e teve recomendação favorável à incorporação no SUS em fevereiro de 2021 (38). Pelo PCDT, publicado em setembro do mesmo ano, o upadacitinibe é direcionado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (DMARD) (39).

O baricitinibe teve recomendação favorável à incorporação no SUS, em março de 2020, para o tratamento da artrite reumatoide ativa, moderada a grave para tratamento de pacientes com artrite reumatoide estabelecida, moderada ou grave, com resposta insuficiente ou intolerância a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença não biológicos e biológicos. O medicamento está disponível a partir da segunda etapa de tratamento da artrite reumatoide (39). O baricitinibe teve, também, recomendação favorável à incorporação no SUS, em abril de 2022, para o tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva (40). As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 (Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso), que consta o baricitinibe, foi publicada em dezembro de 2022 (41).

Os medicamentos abrocitinibe e dupilumabe não tiveram nenhuma avaliação pela CONITEC e não estão incorporados no SUS para nenhuma doença.

5.4.3 Disponibilidade na Saúde Suplementar

Os medicamentos upadacitinibe, baricitinibe e abrocitinibe não foram avaliados pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) em nenhum momento. Por se tratar de medicamentos de uso oral, não se espera que eles sejam incorporados para nenhuma das condições a que são direcionados.

Na saúde suplementar, o dupilumabe está incorporado para dermatite atópica grave, com indicação de tratamento sistêmico e que apresentem falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina, desde fevereiro de 2023. Ainda, está incorporado para asma eosinofílica grave e asma alérgica grave quando não controladas, apesar do uso de corticoide inalatório associado a β 2-agonista de longa duração.

5.5 Comparador

No SUS, como mencionado anteriormente, a ciclosporina é o único tratamento sistêmico disponível para pacientes com dermatite atópica moderada a grave. Não há, ainda, opção terapêutica para aqueles pacientes que não

possuem indicação para ciclosporina ou são refratários ao tratamento. Além disso, o uso prolongado do medicamento não é, em geral, indicado, não havendo opções terapêuticas com possibilidade de utilização em maior longo prazo. Sendo assim, foram considerados tanto o placebo quanto a ciclosporina como comparadores.

Os medicamentos em avaliação foram, também, comparados entre si a depender da faixa etária a que estão indicados. Para a população adulta (a partir de 18 anos), o dupilumabe, o upadacitinibe, o baricitinibe e o abrocitinibe foram comparados entre si. Para adolescentes (a partir de 12 anos), o dupilumabe, o upadacitinibe e o abrocitinibe foram comparados. Para crianças de 6 meses a 11 anos, apenas o dupilumabe foi considerado na avaliação.

5.6 Desfechos

Foi realizada consulta à iniciativa *Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials* (COMET), em 01 de junho de 2023. Foram identificados três estudos publicados que avaliaram desfechos para dermatite atópica (7, 42, 43), incluindo o consenso brasileiro da SBD. Os desfechos e principais instrumentos principais indicados para serem utilizados em estudos clínico, são: Sinais relatados pelo médico (EASI); Sintomas relatados pelo paciente (POEM e NRS-11 nas últimas 24h) e; Qualidade de Vida - DLQI (adultos), CDLQI (crianças), IDQoL (lactentes).

Os desfechos e principais instrumentos principais indicados para serem utilizados em estudos clínico, são: Sinais relatados pelo médico (EASI); Sintomas relatados pelo paciente (POEM e NRS-11 nas últimas 24h) e; Qualidade de Vida - DLQI (adultos), CDLQI (crianças), IDQoL (lactentes). Com base em uma discussão cuidadosa com especialistas clínicos e metodologistas, elaboramos e pré-especificamos uma hierarquia dos instrumentos/escalas/ferramentas. A hierarquização das escalas foi validada por especialistas e considerou o EASI - *Eczema Area and Severity Index* como o principal instrumento e o SCORAD - *Scoring Atopic Dermatitis Index* como segundo para avaliação de sinais clínicos. No caso de não haver meta-análise utilizando especificamente essas escalas, foram considerados os desfechos avaliados por qualquer escala.

5.7 Tipos de estudos

Para inclusão dos estudos, foi seguida a hierarquia dos níveis de evidência. Uma vez existindo uma ou mais revisões sistemáticas recentes e que contemplassem o PICO deste PTC, os resultados do PTC seriam embasados em revisões sistemáticas que fizessem todas as comparações de interesse, que incluíssem maior número de estudos primários, que considerassem a dose recomendada em bula para avaliação dos resultados e que apresentassem a busca mais recente na literatura. Caso a busca ultrapasse seis meses, a revisão sistemática seria atualizada. Na ausência de

revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICO e os critérios de elegibilidade deste PTC, seriam considerados os resultados dos ensaios clínicos randomizados identificados por busca manual das revisões sistemáticas incluídas.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

A partir da pergunta PICO, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed); EMBASE (via Elsevier); Cochrane Reviews; e LILACS. A busca foi feita em 4 de janeiro de 2024, sendo identificado um total de 513 estudos. O **Quadro 11**, detalha as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências para este PTC e o número de publicações encontradas.

Quadro 11. Estratégia de busca de acordo com cada base de dados.

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (via PubMed)	((("Dermatitis, Atopic"[Mesh] OR (Dermatitis, Atopic) OR (Atopic Dermatitis) OR (Atopic Dermatitis) OR (Dermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Atopic) OR (Atopic Neurodermatitides) OR (Atopic Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Disseminated) OR (Disseminated Neurodermatitides) OR (Disseminated Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Disseminated) OR (Eczema, Atopic) OR (Atopic Eczema) OR (Eczema, Infantile) OR (Infantile Eczema)) OR ("Eczema"[Mesh] OR (Eczema) OR (Eczemas) OR (Dermatitis, Eczematous) OR (Dermatitides, Eczematous) OR (Eczematous Dermatitides) OR (Eczematous Dermatitis))) AND (((("dupilumab" [Supplementary Concept] OR (dupilumab) OR (SAR231893) OR (SAR-231893) OR (Dupixent) OR (REGN668) OR (REGN-668)) OR ("upadacitinib" [Supplementary Concept] OR (upadacitinib) OR ((3S,4R)-3-ethyl-4-(3H-imidazo(1,2-a)pyrrolo(2,3-e)pyrazin-8-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-pyrrolidinecarboxamide) OR (ABT-494) OR (Rinvoq))) OR ("Janus Kinase Inhibitors"[Mesh] OR (Janus Kinase Inhibitors) OR (Inhibitors, Janus Kinase) OR (Kinase Inhibitors, Janus) OR (JAK Inhibitors) OR (Inhibitors, JAK) OR (Janus Kinase Inhibitor) OR (Inhibitor, Janus Kinase) OR (Kinase Inhibitor, Janus) OR (JAK Inhibitor) OR (Inhibitor, JAK))) OR ("baricitinib" [Supplementary Concept] OR (baricitinib) OR (3-azetidineacetonitrile, 1-(ethylsulfonyl)-3-(4-(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-) OR (INCB-28050) OR (Olaniant) OR (baricitinib phosphate) OR (baricitinib phosphate salt) OR (3-azetidineacetonitrile, 1-(ethylsulfonyl)-3-(4-(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-, phosphate (1:1)) OR (INCB028050) OR (INCB-028050) OR (LY3009104) OR (LY-3009104))) OR ("abrocitinib" [Supplementary Concept] OR (abrocitinib) OR (N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-1-propanesulfonamide) OR (N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-propane-1-sulfonamide) OR (1-Propanesulfonamide, N-(cis-3-(methyl-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-ylamino)cyclobutyl)-) OR (PF-04965842) OR (CIBINQO))) OR ("Cyclosporine"[Mesh] OR (Cyclosporine A) OR (Cyclosporin A) OR (Ciclosporin) OR (Cyclosporin) OR (Neoral) OR (Sandimmun Neoral) OR (CyA-NOF) OR (CyA NOF) OR (Sandimmune) OR (Sandimmun) OR (CsA-Neoral) OR (CsA Neoral) OR (CsAneoral) OR (OL 27-400) OR (OL 27 400) OR (OL 27400) OR (Cyclosporine) OR (Ciclosporine) OR (ciclosporin))) OR ("Methotrexate"[Mesh] OR (Methotrexate) OR (Amethopterin) OR (Methotrexate, (D)-Isomer) OR (Methotrexate, (DL)-Isomer) OR (Mexate) OR (Methotrexate Sodium) OR (Sodium, Methotrexate) OR (Methotrexate, Sodium Salt) OR (Methotrexate, Disodium Salt) OR (Methotrexate Hydrate) OR (Hydrate, Methotrexate) OR (Methotrexate, Dicesium Salt) OR (Dicesium Salt Methotrexate))) AND (systematic [sb])	115

EMBASE (via Elsevier)	<p>((('atopic dermatitis'/exp OR 'atopic constitutional neurodermatitis' OR 'atopic dermatitis' OR 'atopic eczema' OR 'atopic neurodermatitis' OR 'coca sulzberger disease' OR 'coca sulzberger syndrome' OR 'dermatitis, atopic' OR 'eczema atopica' OR 'eczema endogenous' OR 'endogenous eczema' OR 'neurodermatitis constitutionalis' OR 'neurodermatitis disseminata' OR 'neurodermatitis, atopic constitutional') OR ('eczema'/exp OR 'baker eczema' OR 'eczema' OR 'eczematoid syndrome' OR 'eczematous dermatitis' OR 'eczematous eruption' OR 'eczematous skin')) AND (('dupilumab'/exp OR 'bat 2406' OR 'bat2406' OR 'dupilumab' OR 'dupixent' OR 'regn 668' OR 'regn668' OR 'sar 231893' OR 'sar231893') OR ('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' OR 'upadacitinib 2, 3 dihydroxybutanedioate' OR 'upadacitinib hemihydrate' OR 'upadacitinib hydrate' OR 'upadacitinib tartrate') OR ('janus kinase inhibitor'/exp OR 'jak inhibitor' OR 'janus kinase inhibitor' OR 'janus kinase inhibitors' OR 'janus tyrosine kinase inhibitor') OR ('baricitinib'/exp OR '1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h 1 pyrazolyl] 3 azetidineacetoneitrile' OR '1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h 1 pyrazolyl] 3 azetidineacetoneitrile' OR '2 (3 [4 (3h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h 1 pyrazolyl] 1 (ethylsulfonyl) 3 azetidinyl) acetoneitrile' OR '2 (3 [4 (3h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h 1 pyrazolyl] 1 (ethylsulfonyl) 3 azetidinyl) acetoneitrile' OR '2 (3 [4 (3h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h 1 pyrazolyl] 1 (ethylsulfonyl) 3 azetidinyl) acetoneitrile' OR '1 (ethanesulfonyl) 3 [4 (7 hydroxy pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1 hydroxypyrazol 1 yl] azetidin 3 yl] ethanenitrile' OR '1 (ethanesulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h 1 pyrazolyl] 3 azetidinyl] ethanenitrile' OR '1 (ethanesulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h 1 pyrazolyl] 3 azetidinyl] ethanenitrile' OR '1 (ethanesulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h 1 pyrazolyl] 3 azetidinyl] ethanenitrile' OR '1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (1h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h 1 pyrazolyl] 3 azetidinyl] acetoneitrile' OR '1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (1h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h 1 pyrazolyl] 3 azetidinyl] acetoneitrile' OR '1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (1h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h 1 pyrazolyl] 3 azetidinyl] acetoneitrile' OR '1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h 1 pyrazolyl] 3 azetidinyl] ethanenitrile' OR '1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h 1 pyrazolyl] 3 azetidinyl] ethanenitrile' OR '1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h 1 pyrazolyl] 3 azetidinyl] ethanenitrile' OR 'baricitinib' OR 'incb 028050' OR 'incb 28050' OR 'incb028050' OR 'incb28050' OR 'ly 3009104' OR 'ly3009104' OR 'olumiant' OR 'abrocitinib'/exp OR 'abrocitinib' OR 'cibinqo' OR 'n [3 (methyl 7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl amino) cyclobutyl] 1 propanesulfonamide' OR 'n [3 (methyl 7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl amino) cyclobutyl] 1 propanesulfonamide' OR 'n [3 (methyl 7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl amino) cyclobutyl] 1 propanesulfonamide' OR 'n [3 (methyl 7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl amino) cyclobutyl] 1 propanesulfonamide' OR 'pf 04965842' OR 'pf 4965842' OR 'pf04965842' OR 'pf4965842') OR ('cyclosporine'/exp OR '30 ethyl 33 (1 hydroxy 2 methyl 4 hexen 1 yl) 6, 9, 18, 24 tetraisobutyl 3, 21 diisopropyl 1, 4, 7, 10, 12, 15, 19, 25, 28 nonamethyl 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31 tetracaazacyclotritriacontane 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32 undecone' OR 'adi 628' OR 'adi628' OR 'atopica' OR 'capimune' OR 'capsorin' OR 'cequa' OR 'cgc 1072' OR 'cgc1072' OR 'ciclograft' OR 'ciclomulsion' OR 'cicloral' OR 'ciclosporin' OR 'ciclosporin a' OR 'ciclosporine' OR 'cipol' OR 'cipol-n' OR 'ciqorin' OR 'consupren' OR 'cyclaid' OR 'cyclasol' OR 'cyclic [alanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl (6, 7 didehydro 3 hydroxy n, 4 dimethyl 2 aminooctanoyl) 2 aminobutanoyl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucyl]' OR 'cyclo [(3 hydroxy 4 methyl 2 (methylamino) 6 octenoyl) 2 aminobutyryl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucylalanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl]' OR 'cyclo [alanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl (6, 7 didehydro 3 hydroxy n, 4 dimethyl 2 aminooctanoyl) 2 aminobutanoyl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucyl]' OR 'cyclokat' OR 'cyclosporin' OR 'cyclosporin a' OR 'cyclosporin neoral' OR 'cyclosporine' OR 'cyclosporine a' OR 'de 076' OR 'de076' OR 'deximune' OR 'equoral' OR 'gengraf' OR 'ikervis' OR 'iminoral' OR 'immunospirin' OR 'implanta' OR 'imunofar' OR 'imusporin' OR 'lx 201' OR 'lx201' OR 'mc2 03' OR 'mc203' OR 'menelri' OR 'mitogard' OR 'mtd 202' OR 'mtd202' OR 'neciclopin' OR 'neoimmun' OR 'neoplanta (drug)' OR 'neoral' OR 'neoral-sandimmun' OR 'neuro-stat (drug)' OR 'neurostat (drug)' OR 'nm 0133' OR 'nm 133' OR 'nm0133' OR 'nm133' OR 'nova 22007' OR 'nova22007' OR 'ol 27400' OR 'ol27400' OR 'olo 400' OR 'olo500' OR 'opph 088' OR 'opph088' OR 'opsiporin' OR 'optimmune' OR 'otx 101' OR 'otx101' OR 'p 3072' OR 'p3072' OR 'padciclo' OR 'papilock' OR 'pulminiq' OR 'ramihyphin a' OR 'restasis' OR 'restaysis' OR 'sanciclo' OR 'sandimmun' OR 'sandimmun neoral' OR 'sandimmun optoral' OR 'sandimmune' OR 'sandimmune neoral' OR 'sandimun' OR 'sandimun neoral' OR 'sandimune' OR 'sang 35' OR 'sang35' OR 'sangcya' OR 'seciera' OR 'sp 14019' OR 'sp14019' OR 'sporilen' OR 'sti 0529' OR 'sti0529' OR 't 1580' OR 't1580' OR 'vanquoral' OR 'vekacia' OR 'verkazia' OR 'vevye' OR 'zinograf me') OR ('methotrexate'/exp OR '2 [4 [[(2, 4 diamino 6 pteridiny) methyl] (methyl) amino] benzoyl] amino] pentanedioic acid' OR '2 [4 [[(2, 4 diamino 6 pteridiny) methyl] (methyl) amino] phenyl] formamido] pentanedioic acid' OR '2 [4 [[(2, 4 diamino 6 pteridiny) methyl] (methyl) amino] benzoyl] amino] pentanedioic acid' OR '2 [4 [[(2, 4 diamino 6 pteridiny) methyl] (methyl) amino] phenyl] formamido] pentanedioic acid' OR '2 [4 [[(2, 4 diamino 6 pteridiny) methyl] (methyl) amino] benzamido] pentanedioic acid' OR '2 [4 [[(2, 4 diamino 6 pteridiny) methyl] (methyl) amino] benzamido] pentanedioic acid' OR '4 amino 10 methylfolic acid' OR '4 amino 10 methylpteroylglutamic acid' OR '4 amino n10 methylpteroylglutamic acid' OR 'mtx' OR 'a methopterine' OR 'abitestrate' OR 'abitestrate' OR 'adx 2191' OR 'adx2191' OR 'amethopterin' OR 'amethopterin' OR</p>	298
--------------------------------------	--	-----

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

#14	Disseminated Neurodermatitides	0	
#15	Eczema, Infantile	105	
#16	Infantile Eczema	105	
#17	MeSH descriptor: [Eczema] explode all trees	1551	
#18	Dermatitis, Eczematous	214	
#19	Eczematous Dermatitides	1	
#20	Eczematous Dermatitis	214	
#21	Dermatitides, Eczematous	1	
#22	Eczemas	216	
#23	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	7360	
#24	dupilumab	1079	
#25	Dupixent 30		
#26	upadacitinib	719	
#27	Rinvoq	7	
#28	MeSH descriptor: [Janus Kinase Inhibitors] explode all trees	159	
#29	JAK Inhibitor	1382	
#30	JAK Inhibitors	675	
#31	Janus Kinase Inhibitor	1715	
#32	Inhibitor, JAK	1382	
#33	Kinase Inhibitor, Janus	1715	
#34	Inhibitors, Janus Kinase	611	
#35	Inhibitors, JAK	675	
#36	Kinase Inhibitors, Janus	611	
#37	Inhibitor, Janus Kinase	1715	
#38	baricitinib	716	
#39	Olumiant 37		
#40	abrocitinib	132	
#41	Cibinqo	0	
#42	MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees	3058	
#43	CyA NOF 2		
#44	Sandimmun Neoral 120		
#45	CyA-NOF 2		
#46	Neoral	673	
#47	OL 274002		
#48	OL 27 400	17	
#49	Sandimmun	177	
#50	Sandimmune	121	
#51	Cyclosporin A	2660	
#52	Cyclosporin	2849	
#53	Cyclosporine A	5759	
#54	Ciclosporin	676	
#55	CsA Neoral	109	
#56	CsA Neoral	4	
#57	CsA-Neoral	22	
#58	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	4818	
#59	Methotrexate Sodium	174	
#60	Methotrexate, Sodium Salt	8	
#61	Sodium, Methotrexate	174	
#62	Methotrexate, Disodium Salt 3		
#63	Dicesium Salt Methotrexate	2	
#64	Methotrexate, Dicesium Salt 2		
#65	Hydrate, Methotrexate	4	
#66	Methotrexate Hydrate	4	
#67	Amethopterin	11	
#68	Mexate	15	
#69	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68	16958	
#70	#23 AND #69	1126	
	Cochrane reviews: 49		

LILACS (via BVS)	((((dupilumabe) OR (dupilumab) OR (dupixent)) OR ((upadacitinibe) OR (upadacitini) OR (Rinvoq)) OR (mh:"Janus Kinase Inhibitors" OR (Inibidores de Janus Quinases) OR (Inhibidores de las Cinasas Janus) OR (Janus Kinase Inhibitors) OR (Inibidor de Janus Quinases) OR (Inibidor de Janus Quinase) OR (Inibidor de JAK) OR (Inibidores de JAK) OR mh:D27.505.519.389.755.500\$) OR ((baricitinib) OR (baricitinibe) OR (Olumiant)) OR ((abrocitinib) OR (abrocitinibe) OR (Cibinqo)) OR (mh:"Cyclosporine" OR (Ciclosporina) OR (Cyclosporine) OR (Ciclosporina A) OR mh:D04.345.566.235.300\$ OR mh:D12.644.641.235.300\$) OR (mh:"Methotrexate" OR (Metotrexato) OR (Metotrexato) OR (Methotrexate) OR (Ametopterina) OR mh:D03.633.100.733.631.192.500\$)) AND (mh:"Dermatitis, Atopic" OR (Dermatite Atópica) OR (Dermatitis Atópica) OR (Dermatitis, Atopic) OR (Neurodermite Disseminada) OR (Neurodermite Atópica) OR (Eczema Atópico) OR (Eczema Infantil) OR mh:C16.320.850.210\$ OR mh:C17.800.174.193\$ OR mh:C17.800.815.193\$ OR mh:C17.800.827.210\$ OR mh:C20.543.480.343\$ OR mh:"Eczema" OR (Eccema) OR (Eczema) OR (Dermatite Eczematosa) OR mh:C17.800.174.620\$ OR mh:C17.800.815.620\$)	51
Total		513

6.2 Seleção de estudos

6.2.1 Critérios de inclusão

Foram considerados como critérios de inclusão para este PTC: Revisões sistemáticas de ECRs com meta-análise; Estudos sobre a eficácia e segurança do uso de Abrocitinibe, Baricitinibe, Dupilumabe e Upadacitinibe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave; Pacientes em todas as faixas etárias (crianças, adolescentes e adultos); Estudos com comparação direta ou indireta entre os medicamentos em avaliação e/ou entre ciclosporina; Estudos que descrevem nos resultados pelo menos um dos desfechos de interesse; e Estudos nos idiomas português, espanhol e inglês.

6.2.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão estabelecidos são: Estudos com delineamento diferente do que foi definido nos critérios de inclusão; Outros tipos de revisões e que não englobam meta-análise; Revisões que incluem estudos observacionais; Estudos que não incluem as tecnologias de interesse; Estudos que contenham apenas comparação das tecnologias com o placebo; Estudos que não avaliaram os desfechos de interesse citados; Resumos de congressos e cartas para editores; e Estudos redigidos em idiomas diferentes do português, espanhol e inglês.

6.3 Caracterização dos estudos selecionados

Por meio das estratégias de buscas definidas (**Quadro 11**) foram identificadas 513 referências. Após exclusão das duplicatas (n = 23) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 57 referências foram selecionadas para avaliação por texto

completo. Destas, (n = 1) o texto completo não foi identificado. Após a leitura dos textos completos, foram excluídas 32 revisões sistemáticas (Motivos de exclusão dos estudos: Tipo de publicação; Tipo de estudo; Comparador; Intervenção; População e Idioma) e identificadas 24 revisões sistemáticas elegíveis. A **Figura 3** resume os resultados do processo de elegibilidade e no **Quadro 12** estão disponíveis as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e seus motivos de exclusão.

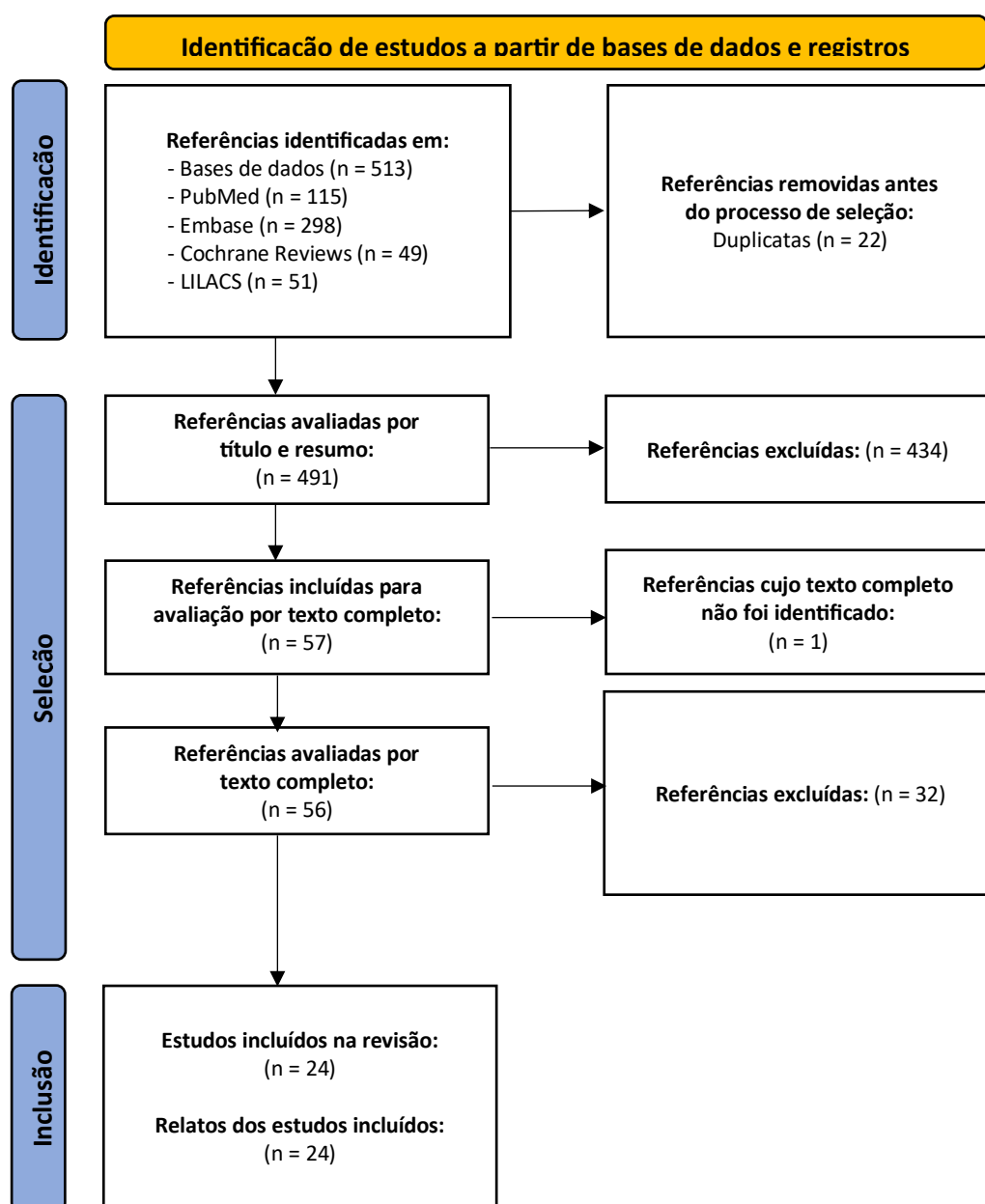


Figura 3. Fluxograma com resultados da busca e seleção dos estudos incluídos neste Parecer Técnico-Científico (PTC).

Quadro 12. Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com a razão de exclusão.

Tipo de publicação: resumo de congresso ou carta ao editor sem acréscimo de informações
1. Arora CJ, Shumack S. The efficacy of Janus Kinase (JAK) inhibitors in treating atopic dermatitis: A systematic review. <i>Australasian Journal of Dermatology</i> . 2021;62(SUPPL 1):23-4.
2. Chen J, Cheng J, Yang H, Tu W, Zhang Y, Luo X, et al. The efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2022;87(2):495-6.
3. Chen YT, Chiu HY. Short-term risks of major adverse cardiovascular events associated with Janus kinase inhibitors in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2023.
4. Chi CC, Chen TL. Risk of incident venous thromboembolism associated with atopic dermatitis and treatment with janus kinase inhibitors: A systematic review and meta-analysis. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> . 2022;31:428-9.
5. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: A living systematic review and network meta-analysis. <i>Acta Dermato-Venereologica</i> . 2021;101(SUPPL 221):28.
6. Ertus C, Scailteux LM, Lescoat A, Berthe P, Auffret V, Dupuy A, et al. Major adverse cardiovascular events in patients with atopic dermatitis treated with oral Janus kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. <i>Br J Dermatol</i> . 2023;189(4):368-80.
7. Han Y, Chen Y, Liu X, Zhang J, Su H, Wen H, et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2017;140(3):888-91.e6.
8. Michelen-Gomez EA, Fuxench ZCC. The risk of herpetic and nonherpetic cutaneous infections in adult patients with atopic dermatitis treated with oral Janus kinase inhibitors: A systematic review and meta-estimate of randomized clinical trial data. <i>British Journal of Dermatology</i> . 2022;187(3):e131-e2.
9. Morra DE, Ellis AG, Mashayekhi S, Yiu ZZ, Rochweg B, Giorgio SD, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients with Atopic Dermatitis - Update of a Living Network Meta-analysis. <i>Journal of Cutaneous Medicine and Surgery</i> . 2021;25(1 SUPPL):29S-30S.
10. Schneider S, Rytting L, Nikodem M, Panek M, Chudzik K, Damentko M, et al. INCREMENTAL RISK OF ADVERSE EVENTS WITH ORAL JANUS KINASE INHIBITOR USE IN ATOPIC DERMATITIS AND OTHER INDICATIONS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. <i>Acta Dermato-Venereologica</i> . 2023;103:34.
11. Sedeh F. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and JAK inhibitors used in moderate-to- severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2023;78:376.
12. Silverberg J, Hong H, Thyssen J, Calimlim B, Joshi A, Teixeira H, et al. Comparison of efficacy of targeted therapies without topical corticosteroids for moderate to severe atopic dermatitis at different timepoints: systematic review and network meta-analysis. <i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> . 2021;27(10-B SUPPL):S87.
13. Silverberg JI, Hong HC, Thyssen JP, Calimlim BM, Joshi AD, Teixeira HD, et al. Comparison of efficacy of targeted therapies without topical corticosteroids for moderate-to-severe atopic dermatitis: Systematic review and network meta-analysis. <i>British Journal of Dermatology</i> . 2021;185(3):e130-e1.

14. Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrbach K, Mickle K, Cappelleri JC, Romero W, et al. 27533 Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in adult and adolescent moderate-to-severe atopic dermatitis (AD): A systematic literature review (SLR) and network meta-analysis (NMA). Journal of the American Academy of Dermatology. 2021;85(3):AB34.
15. Sood S, Akuffo-Addo E, Georgakopoulos JR, Mufti A, Maliyar K, Yeung J. Treatment outcomes of biologics and small molecules for chronic hand eczema: An evidence-based systematic review. JAAD International. 2023;13:53-5.
16. Suntres E, Manzar D, Nair N, Patel Y, Abu-Hilal M. Prevalence of creatine phosphokinase elevation in patients receiving immunomodulatory therapies for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Acta Dermato-Venereologica. 2023;103:34-5.
Tipo de estudo: revisão narrativa, revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados sem metanálise ou revisão sistemática com estudos observacionais
17. Chen TL, Lee LL, Huang HK, Chen LY, Loh CH, Chi CC. Association of Risk of Incident Venous Thromboembolism With Atopic Dermatitis and Treatment With Janus Kinase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2022;158(11):1254-61.
18. Ertus C, Scailteux LM, Lescoat A, Berthe P, Auffret V, Dupuy A, et al. Major adverse cardiovascular events in patients with atopic dermatitis treated with oral Janus kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2023;189(4):368-80.
19. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health Technol Assess. 2000;4(37):1-191.
20. Kulkarni VA, Mojica I, Gamsarian V, Tahjian M, Liu D, Grewal T, et al. Integrative Approaches to Sleep Management in Skin Disease: Systematic Review. JMIR Dermatol. 2023;6:e48713.
21. Mobasher P, Heydari Seradj M, Raffi J, Juhasz M, Atanaskova Mesinkovska N. Oral small molecules for the treatment of atopic dermatitis: a systematic review. J Dermatolog Treat. 2019;30(6):550-7.
22. Zhou S, Qi F, Gong Y, Zhang J, Zhu B. Biological Therapies for Atopic Dermatitis: A Systematic Review. Dermatology. 2021;237(4):542-52.
23. Xu Y, Guo L, Li Z, Wu S, Jiang X. Efficacy and safety profile of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. Pediatric Dermatology. 2023;40(5):841-50.
Comparador
24. Arora CJ, Khattak FA, Yousafzai MT, Ibitoye BM, Shumack S. The effectiveness of Janus kinase inhibitors in treating atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. Dermatol Ther. 2020;33(4):e13685.
25. Tarafdar N, Sachdeva M, Dubale NM, Smythe C, Lytvyn Y, Maliyar K, et al. The Rate of Infections With Janus Kinase Inhibitor Treatment for Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cutan Med Surg. 2023;12034754231211805.
26. Zheng Y. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. British Journal of Dermatology. 2019;181:72.
27. Zheng YI, Li C. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. Journal of the Dermatology Nurses' Association. 2020;12(2).
28. Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu LR, Mao H, Luo FM. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. J Dermatol Sci. 2018;90(2):190-8.
29. Xu X, Zheng Y, Zhang X, He Y, Li C. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. Oncotarget. 2017;8(65):108480-91.
Intervenção
30. Sadeghi S, Mohandesi NA. Efficacy and safety of topical JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis in paediatrics and adults: A systematic review. Exp Dermatol. 2023;32(5):599-610.
População

31. Mysler E, Burmester GR, Saffore CD, Liu J, Wegrzyn L, Yang C, et al. Safety of Upadacitinib in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Systematic Literature Review of Indirect and Direct Treatment Comparisons of Randomized Controlled Trials. Adv Ther. 2024.

Idioma

32. Wang S, Pan X, Li Y, Li W. Efficacy and safety of new systemic therapies in moderate to severe atopic dermatitis in the elderly: metanalysis. National Medical Journal of China. 2023;103(32):2509-15.

6.3.1 Caracterização dos estudos incluídos

No **apêndice 1**, estão descritos os estudos avaliados. Todos foram revisões sistemáticas de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs), com meta-análise em rede. Os anos de publicação dos estudos selecionados variaram entre 2020 (44) e 2024 (45).

A população predominante dos estudos incluídos era adulta (n = 18) (44, 46-61) depois adolescentes (n = 12) (44, 47-53, 55, 58, 60, 62) e por último crianças (n = 6) (44, 49-51, 58, 62). Algumas publicações não tiveram restrições quanto a idade dos participantes (n = 5) (45, 63-66). E apenas uma publicação específica para população pediátrica (adolescentes e crianças) (62). A maioria dos estudos definiram a gravidade da doença, como dermatite atópica moderada a grave, apenas 2 não definiram (62, 65). Grande variação entre o número de ECRs que foram adicionadas nos estudos, sendo que o maior número de ECRs incluídas foi 149 (49) e o menor foi 3 (52), mais informações dos estudos estão disponíveis no **apêndice 1**.

Entre as tecnologias analisadas nas referências incluídas o Dupilumabe (n = 15) (44, 46-50, 54-60, 62) o Upadacitinibe (n = 22) (45-60, 62-66) o Abrocitinibe (n = 23) (44-57, 59-66) e o Baricitinibe (n = 21) (44-51, 53-56, 58-61, 63-66), dessa forma o Abrocitinibe, foi o medicamento mais prevalente nos estudos selecionados. Além das tecnologias de interesse, alguns outros medicamentos foram avaliados, como imunossupressores e corticosteroides. O tempo de avaliação em até 16 semanas (n = 15) (46, 48, 49, 53, 55-62, 64, 66) e acima de 16 semanas (n = 9) (44, 45, 47, 50-52, 54, 63, 65). Todos os estudos incluídos avaliaram um ou mais desfechos primários/ secundários da pergunta PICO, sendo eles (**apêndice 1**):

- **Melhora clínica avaliada por escala validada:** EASI - Índice de Área e Gravidade do Eczema (n = 21) (44, 46-61, 64-66); SCORAD - Índice de Pontuação de Dermatite Atópica (n = 3) (56, 58, 60) e IGA - Avaliação Global dos Investigadores (n = 14) (46-48, 50, 53, 56-61, 64, 66).
- **Intensidade do prurido:** Pruritus NRS - Escala Numérica de Avaliação de Prurido (n = 12) (46-49, 53, 58, 59, 61, 62, 65, 66); PP-NRS - Escala de avaliação numérica de pico de prurido (n = 7) (44, 51, 52, 54, 55, 60, 62); VAS - Escala Visual Analógica (n = 3) (57, 58, 62); PP-NRS4 - Escala de avaliação numérica de pico de prurido em pacientes com ≥ 4 pontos de melhora (n = 1) (62) ; WP-NRS/NRS (n = 3) (56, 57, 62).

- **Efeito das intervenções na vida diária e no bem-estar do paciente:** POEM - Medida de eczema orientada ao paciente (n = 8) (44, 49, 51, 52, 54, 57, 58, 60); HADS - Escala hospitalar de ansiedade e depressão (n = 2) (54, 60).
- **Resultados de segurança e atividade da doença:** Eventos adversos (n = 10) (45, 47-49, 52, 53, 58, 60, 61, 63).
- **Qualidade de vida:** DLQI - Índice de Qualidade de Vida para Dermatologia (n = 9) (44, 47, 49, 51, 54, 55, 57, 58, 60).

A revisão sistemática, publicada por Drucker et al. (44, 50, 51), possuía a busca mais recente e, portanto, foi eleita para a descrição mais detalhada dos resultados. Esse estudo é uma revisão sistemática viva (LSR - *living systematic review*) que avalia a associação de terapias imunomoduladoras sistêmicas para dermatite atópica moderada a grave com desfechos sobre mudança nos sinais clínicos, sintomas relatados pelo paciente, qualidade de vida relacionada à saúde e gravidade da coceira. Os resultados são disponibilizados no sítio eletrônico: <https://eczematherapies.com/research/>. Todas as análises de eficácia, qualidade de vida e segurança foram separadas em subgrupos de acordo com a população e tecnologias avaliadas.

6.3.1.1 Para crianças

Para crianças, Drucker et al (2022) (51) descreveram dois ECRs que avaliaram o dupilumabe, único medicamento dentro os avaliados que possui indicação em bula para essa população no Brasil.

Um dos estudos incluiu crianças de 6 a 11 anos (LIBERTY AD PEDS - NCT03345914) e o outro crianças entre 6 meses e menos de 6 anos de idade (Liberty AD PRESCHOOL - NCT0334643). Na **Quadro 13**, estão descritas as principais características dos estudos.

Paller et. al (2020) (67) relatou o estudo LIBERTY AD PEDS ([NCT03345914](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03345914)), um ECR de fase 3, duplo-cego e controlado por placebo. Este estudo foi conduzido em 61 regiões e em 6 países diferentes (Canadá, República Tcheca, Alemanha, Polônia, Estados Unidos e Reino Unido). Foram incluídos 367 pacientes de ≥ 6 a <12 anos de idade com dermatite atópica grave, com histórico de resposta inadequada à terapia tópica. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente na proporção de 1:1:1, em 3 grupos, são eles:

- **Grupo 1:**
 - Pacientes com peso entre 15kg e <30 kg: dose de ataque de 200mg de dupilumabe seguida de 100mg de dupilumabe a cada 2 semanas);

- Pacientes com peso ≥ 30 kg: dose de ataque de 400mg de dupilumabe seguida de 200mg de dupilumabe a cada 2 semanas);

- **Grupo 2:** Dose de ataque de 600mg de dupilumabe seguida de 300mg de dupilumabe a cada 4 semanas;
- **Grupo 3:** Placebo.

Para todos os grupos, corticosteroides tópicos foram permitidos. Os desfechos primários analisados, na semana 16, foram a proporção de pacientes que: atingiram escore de IGA de 0 ou 1 (em uma escala de 5 pontos); e EASI 75.

Paller et. al (2022) (68), relatou o estudo clínico randomizado Liberty AD PRESCHOOL (NCT0334643), de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos. Este ensaio clínico foi realizado em 31 hospitais, clínicas e instituições acadêmicas na Europa e na América do Norte. Os participantes elegíveis tinham idade entre 6 meses e menos de 6 anos, diagnosticados com dermatite atópica moderada a grave (pontuação entre 3 e 4 de IGA) e que apresentavam resposta inadequada ao tratamento tópico com corticosteroides. A randomização de 162 pacientes foi na proporção de 1:1 e de acordo com o peso corporal. Todos os tratamentos envolviam corticosteroides tópicos de baixa potência, como hidrocortisona acetato 1% creme, e em um período de 16 semanas. Além disso, a randomização foi estratificada por idade, peso corporal e região geográfica. Os principais desfechos avaliados na semana 16 foram: EASI 75; e a proporção de pacientes com escore IGA de 0 a 1 (pele limpa ou quase limpa). Para mais informações sobre os Estudos Clínicos incluídos em crianças na revisão sistemática Drucker e colaboradores, veja o **Quadro 12** abaixo.

De acordo com a ANVISA, para o tratamento de dermatite atópica em crianças de 6 meses a 5 anos de idade, a dose recomendada está relacionada com o peso corporal. Para crianças com: 5 até menos de 15 Kg a dose inicial é de 200 mg (1 injeção de 200 mg) e as doses subsequentes são de 200 mg a cada 4 semanas; 15 até menos de 30 Kg a dose inicial é de 300 mg (1 injeção de 300 mg) e as doses subsequentes são de 300 mg a cada 4 semanas (69). O relato dos resultados dos estudos será feito de acordo com as doses preconizadas na ANVISA para a população.

Quadro 13. Características dos Estudos Clínicos incluídos em crianças na revisão sistemática Drucker e colaboradores.

Autor, ano	Delineamento do estudo	Participantes	Tratamento	Comparador	Desfechos	Colaboradores e Investigadores
Estudos Clínicos incluídos na revisão sistemática Drucker e colaboradores						
Paller, 2020 (67)	Ensaio clínico randomizado	Crianças de 6 a 11 anos com Dermatite atópica grave, inadequadamente controlada com terapias tópicas	<p>Grupo 1 Dupilumabe + corticosteroides tópicos 15 a <30 kg: Dose inicial de 200mg seguida de 100mg, a cada 2 semanas ≥ 30kg: Dose inicial de 400mg seguida de 200mg, a cada 2 semanas</p> <p>Grupo 2</p>	Placebo + corticosteroides tópicos	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, SCORAD, IGA, BSA; Melhora no prurido: NRS; Controle de sintomas: POEM, DFI, PROMIS; Qualidade de vida: CDLQI; Segurança: Eventos adversos. <p>Desfechos avaliados na semana 16</p>	Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals

			Dupilumabe + corticosteroides tópicos Dose inicial de 600mg seguida de 300mg, a cada 4 semanas			
Paller, 2022 (68)	Ensaio clínico randomizado	Crianças entre 6 meses e menos de 6 anos de idade com Dermatite atópica moderada a grave e que tem uma resposta inadequada ao tratamento com corticosteroides tópicos	Dupilumabe ≥5 kg a <15 kg: 200 mg, a cada 4 semanas ≥15 kg a <30 kg: 300 mg, a cada 4 semanas	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, SCORAD, IGA, BSA; Melhora no prurido: NRS; Qualidade de vida: QOL; Segurança: Eventos adversos. Desfechos avaliados na semana 16	Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals

6.3.1.2 Para adolescente

Na revisão sistemática vida, publicada por Drucker (2022) (51), foram descritos sete ensaios clínicos randomizados (ECRs) que incluíram a população de adolescentes: um para o dupilumabe (Simpson, 2020); três para upadacitinibe (Guttman-Yassk, 2021; Reich, 2021; Katoh, 2022) e três para abrocitinibe (Simpson, 2020; Silverberg, 2020; Eichenfield, 2021). Os ECRs do upadacitinibe e do abrocitinibe incluíram pacientes adolescentes e adultos. Apenas o ECR do dupilumabe fez a avaliação apenas da população de adolescentes (≥12 a <18 anos de idade). Na **Quadro 14**, estão descritas as principais características dos estudos para os três medicamentos.

- Dupilumabe:

A publicação Simpson et. al (2020) (70) relatou o estudo clínico de fase 3 (NCT03054428), randomizado, duplo-cego e de grupos paralelos. Este ensaio foi conduzido em 45 centros clínicos nos EUA e do Canadá. Foram incluídos 251 pacientes adolescentes (≥12 a <18 anos de idade) com diagnóstico de dermatite atópica moderada a grave, com resposta inadequada ou contraindicada a medicamentos tópicos. A randomização foi em uma proporção de 1:1:1, os pacientes receberam tratamento em 16 semanas com dupilumabe 200 mg (n = 43 e peso basal <60 kg), dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas (n = 39 e peso basal ≥ 60 kg); dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas (n = 84); ou placebo (n = 85). Os desfechos avaliados, na semana 16, foram melhoria de 75% ou mais em comparação à linha de base no Índice de Área e Gravidade do Eczema (EASI 75) e na Avaliação Global do Investigador (vIGA-AD) de 0 ou 1 em uma escala de 5 pontos.

Conforme a recomendação da ANVISA, para o tratamento de dermatite atópica em pacientes pediátricos de 6 a 17 anos de idade, a dose para a administração subcutânea é de acordo com o peso corporal. Assim, de 15 até menos de

30 Kg é recomendada dose inicial de 600 mg (2 injeções de 300 mg) e doses subsequentes de 300 mg a cada 4 semanas; de 30 até menos de 60 Kg dose inicial de 400 mg (2 injeções de 200 mg) e doses subsequentes de 200 mg a cada 2 semanas; e de 60 Kg ou mais dose inicial de 600 mg (2 injeções de 300 mg) e doses subsequentes de 300 mg a cada 2 semanas (69). O dupilumabe pode ser utilizado com ou sem tratamento tópico. O relato dos resultados dos estudos será feito de acordo com as doses preconizadas na ANVISA para a população.

- Upadacitinibe:

O estudo de Guttman-Yassky et. al (2021) (71), relatou sobre dois ensaios clínicos de fase 3 (Measure Up 1 e Measure Up 2), multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. O Measure Up 1 ([NCT03569293](#)) foi conduzido em 151 centros clínicos em 24 países da Europa, América do Norte e do Sul, Oceania e região Ásia-Pacífico. Já o Measure Up 2 ([NCT03607422](#)), em 154 centros clínicos em 23 países da Europa, América do Norte, Oceania e região Ásia-Pacífico. Os estudos incluíram uma população mista, de adolescentes (≥ 12 a 17 anos) e adultos (≥ 18 a 75 anos) com dermatite atópica moderada a grave. Além disso, todos os pacientes elegíveis deveriam apresentar resposta inadequada ou tratamento contraindicado para outros medicamentos tópicos ou sistêmicos no tratamento da dermatite atópica. Os indivíduos foram randomizados na proporção de 1:1:1, sendo assim, upadacitinibe 15mg via oral, upadacitinibe 30mg via oral ou placebo uma vez ao dia por 16 semanas, respectivamente. No total dos dois estudos, 180 participantes adolescentes foram incluídos. A randomização foi estratificada pela gravidade inicial da dermatite atópica moderada (vIGA-AD 3) e grave (vIGA-AD 4), e por localidade.

O estudo foi desenvolvido por quatro períodos: 35 dias de triagem, 16 semanas de tratamento duplo-cego, 260 semanas de extensão cega e 30 dias de visitas de acompanhamento. Os desfechos primários avaliados foram a proporção de participantes que: atingiram uma redução de 75% na pontuação de EASI em comparação com a linha de base na semana 16, e alcançaram redução de dois graus de vIGA-AD (de 0 ou 1) em relação ao valor basal na semana 16.

Reich et. al (2021) (72), descreveu o estudo de fase 3 AD Up ([NCT03568318](#)), randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido em 171 centros clínicos em 22 países da região Ásia-Pacífico, Europa, Oriente Médio, América do Norte e Oceania. Foram incluídos 785 pacientes adultos (≥ 18 a 75 anos) e 116 adolescentes (≥ 12 a 17 anos) com dermatite atópica moderada a grave. Os indivíduos foram randomizados (1:1:1) em Upadacitinibe 15 mg, Upadacitinibe 30 mg ou placebo uma vez ao dia, todos em combinação com corticosteroides tópicos por 16 semanas. A randomização foi estratificada pela gravidade da doença de base, região geográfica e idade dos pacientes. Os desfechos primários do estudo foram a proporção de participantes que atingiram uma resposta vIGA-AD (de 0 ou 1) e EASI-75 na semana 16.

Katoh et. al (2022) (73), relatou o estudo de fase 3 Rising Up (NCT03661138) duplo-cego, multicêntrico (em centros clínicos no Japão), randomizado e controlados por placebo. O estudo foi conduzido com uma população mista japonesa, de adultos (com idade entre 18 e 75 anos) e adolescentes (com idade entre 12 e 17 anos e peso ≥ 40 kg) com dermatite atópica moderada a grave. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1, para receber Upadacitinibe 15 mg, Upadacitinibe 30 mg ou placebo, e todos em combinação com corticosteróides tópicos. A randomização foi estratificada por idade (menor de 18 anos, de 18 a 40 anos e menor de 40 anos) e gravidade basal da dermatite atópica moderada (VIGA-AD = 3) e grave (VIGA-AD = 4). Foram randomizados e tratados 272 pacientes (243 adultos e 29 adolescentes). Os desfechos primários foram: EASI 50, EASI 75 e/ou EASI 90; pacientes que atingiram ≥ 2 graus a menos de VIGA-AD (de 0 ou 1); e pacientes que reduziram ≥ 4 pontos ou uma alteração média nas pontuações de Worst Pruritus NRS.

A dose recomendada pela ANVISA, para o Upadacitinibe no tratamento de dermatite atópica, é de 15 mg uma vez ao dia em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos (adolescentes) e com peso corporal mínimo de 40 kg (74). Os resultados dos estudos foram descritos mais adiante.

- Abrocitinibe:

Na publicação de Simpson et. al (2020) (75), foi relatado o estudo de fase 3 JADE Mono-1 ([NCT03349060](#)) randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo. Os participantes incluídos tinham idade de 12 anos ou mais e peso corporal mínimo de 40 kg. O estudo foi conduzido em 69 centros na Austrália, Canadá, Europa e EUA. A randomização de 387 pacientes ocorreu em 2:2:1, para receber Abrocitinibe 100 mg via oral, Abrocitinibe 200 mg via oral ou placebo uma vez ao dia por 12 semanas. A randomização foi estratificada pela gravidade da doença analisada e a idade dos participantes do estudo. Os desfechos primários avaliados na semana 12 foram EASI 75; e VIGA-AD com redução de ≥ 2 graus em relação ao valor basal (de 0 ou 1).

Silverberg et. al (2020) (76), relatou sobre o ensaio clínico randomizado JADE Mono-2 (NCT03575871) de fase 3, controlado por placebo e de grupos paralelos. Este estudo incluiu participantes com idade ≥ 12 anos com dermatite atópica moderada. Foi conduzido em 115 centros clínicos na Austrália, Bulgária, Canadá, China, República Tcheca, Alemanha, Hungria, Japão, Coreia do Sul, Letônia, Polónia, Reino Unido e Estados Unidos. Os 391 indivíduos, randomizados em 2:2:1, receberam Abrocitinibe 100 mg via oral, Abrocitinibe 200 mg via oral ou placebo uma vez ao dia por 12 semanas. Os desfechos primários envolviam a proporção de pacientes que apresentaram melhora na resposta de VIGA-AD (de 0 ou 1) com redução ≥ 2 graus em comparação ao valor de base e EASI 75.

Eichenfield et.al (2021) (77), descreveram o ensaio clínico de fase 3 JADE TEEN (NCT03796676), randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido em centros clínicos de diferentes países da região Ásia-Pacífico, Europa

e América do Norte. Os pacientes inscritos tinham ≥ 12 a 17 anos e eram diagnosticados com dermatite atópica moderada a grave. Os 285 adolescentes foram randomizados na proporção de 1:1:1, para Abrocitinibe 100 mg via oral, Abrocitinibe 200 mg via oral ou placebo uma vez ao dia por 12 semanas, e todos em combinação com terapia tópica. Os desfechos primários foram pacientes que atingiram melhoria de ≥ 2 na pontuação de vIGA-AD (de 0 ou 1) em relação à linha de base e EASI 75 na semana 12. O **Quadro 13** contempla mais informações sobre os ECRs.

Conforme a ANVISA, o Abrocitinibe é indicado para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave, em adolescentes com idade igual ou acima de 12 anos, de 100 mg ou 200 mg via oral uma vez ao dia. O Abrocitinibe pode ser utilizado com ou sem a associação de medicamentos tópicos para tratamento da dermatite atópica (78). O relato dos resultados dos estudos será feito de acordo com as doses preconizadas na Anvisa para a população.

Quadro 14. Características dos Estudos Clínicos incluídos em adolescentes na revisão sistemática Drucker e colaboradores

Autor, ano	Delineamento do estudo	Participantes	Tratamento	Comparador	Desfechos	Colaboradores e Investigadores
Estudos Clínicos incluídos na revisão sistemática Drucker e colaboradores						
Simpson, 2020 (70)	Ensaio clínico randomizado	Adolescentes (≥ 12 a < 18 anos de idade) com Dermatite atópica moderada a grave inadequadamente controlada com medicamentos tópicos ou que terapia tópica era contraindicada	<p>Grupo 1 Dupilumabe <60 kg: Dose inicial de 400 mg seguida de 200 mg, a cada 2 semanas ≥ 60 kg: Dose inicial de 600 mg seguida de 300mg, a cada 2 semanas</p> <p>Grupo 2 Dupilumabe Dose inicial de 600 mg seguida de 300mg, a cada 4 semanas</p>	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, SCORAD, IGA, BSA; Melhora no prurido: NRS; Controle de sintomas: POEM; Qualidade de vida: CDLQI; Segurança: Eventos adversos. <p>Desfechos avaliados na semana 16</p>	Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals
Guttman-Yassk, 2021 (71)	Ensaio clínico randomizado	População mista: adolescentes (com idade entre 12 e 17 anos) e adultos (com idade entre 18 e 75 anos) com Dermatite atópica moderada a grave	<p>Grupo 1 Upadacitinibe 15mg via oral uma vez ao dia</p> <p>Grupo 2 Upadacitinibe 30mg via oral uma vez ao dia</p>	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, SCORAD, IGA, BSA; Melhora no prurido: NRS; Controle de sintomas: POEM, HADS-D, HADS-A, ADerm-SS, ADerm-IS, PGIS, PGIC, PGIT; Qualidade de vida: CDLQI; Segurança: Eventos adversos. <p>Desfechos avaliados na semana 16</p>	AbbVie

Reich, 2021 (72)	Ensaio clínico randomizado	População mista: adultos (≥18 a 75 anos) e adolescentes (≥12 a 17 anos) com Dermatite atópica moderada a grave	<p>Grupo 1 Upadacitinibe 15 mg + corticosteroides tópicos uma vez ao dia</p> <p>Grupo 2 Upadacitinibe 30 mg + corticosteroides tópicos uma vez ao dia</p>	Placebo+ corticosteroides tópicos	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, SCORAD, IGA, BSA; Melhora no prurido: NRS; Controle de sintomas: POEM, HADS-D, HADS-A, ADerm-SS, ADerm-IS, PGIS, PGIC, PGIT; Qualidade de vida: CDLQI; Segurança: Eventos adversos. <p>Desfechos avaliados na semana 16</p>	AbbVie
Katoh, 2022 (73)	Ensaio clínico randomizado	População mista: adolescentes (com idade entre 12 e 17 anos; peso ≥40 kg) ou adultos (com idade entre 18 e 75 anos) que apresentavam Dermatite atópica moderada a grave há 3 anos ou mais, com resposta inadequada a tratamentos tópicos ou sistêmicos dentro de 6 meses	<p>Grupo 1 Upadacitinibe 15 mg + corticosteroides tópicos uma vez ao dia</p> <p>Grupo 2 Upadacitinibe 30 mg + corticosteroides tópicos uma vez ao dia</p>	Placebo+ corticosteroides tópicos	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, IGA; Melhora no prurido: NRS; Segurança: Eventos adversos. <p>Desfechos avaliados na semana 16</p>	AbbVie
Simpson, 2020 (75)	Ensaio clínico randomizado	Adolescentes (idade ≥12 anos) diagnosticados com Dermatite atópica moderada a grave, com peso corporal de 40 kg ou mais	<p>Grupo 1 Abrocitinibe 100 mg uma vez ao dia, durante 12 semanas</p> <p>Grupo 2 Abrocitinibe 200 mg uma vez ao dia, durante 12 semanas</p>	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, SCORAD, IGA, BSA; Melhora no prurido: NRS, PSAAD; Controle de sintomas: POEM, HADS, PtGA; Qualidade de vida: CDLQI; Segurança: Eventos adversos. <p>Desfechos avaliados na semana 12</p>	Pfizer
Silverberg, 2020 (76)	Ensaio clínico randomizado	Adolescentes 12 anos ou mais (<18 ou ≥18 anos) diagnosticados com Dermatite atópica moderada a grave, com peso corporal de 40 kg ou mais	<p>Grupo 1 Abrocitinibe 100 mg uma vez ao dia, durante 12 semanas</p> <p>Grupo 2 Abrocitinibe 200 mg uma vez ao dia, durante 12 semanas</p>	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, SCORAD, IGA, BSA; Melhora no prurido: NRS, PSAAD; Segurança: Eventos adversos. <p>Desfechos avaliados na semana 12</p>	Pfizer
Eichenfield, 2021 (77)	Ensaio clínico randomizado	Adolescentes (entre ≥12 e 17 anos) com Dermatite atópica moderada a grave	<p>Grupo 1 Abrocitinibe 100 mg uma vez ao dia, durante 12 semanas</p> <p>Grupo 2 Abrocitinibe 200 mg uma vez ao dia</p>	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença: EASI, SCORAD, IGA, BSA; Melhora no prurido: NRS, PSAAD; Controle de sintomas: POEM, HADS, PtGA, DFI; 	Pfizer

			dia, durante 12 semanas		<ul style="list-style-type: none"> Qualidade de vida: CDLQI; Segurança: Eventos adversos. Desfechos avaliados na semana 12	
--	--	--	-------------------------	--	---	--

6.3.1.3 Para Adultos

Para avaliação dos efeitos das tecnologias dupilumabe, upadacitinibe, baricitinibe, abrocitinibe e ciclosporina em adultos, foram descritas as características e os resultados atualizados das publicações de 2022 e 2023, referentes a revisão sistemática viva com meta-análise em rede, de Drucker e colaboradores (50, 51). O estudo foi financiado pelo UK *National Institute for Health Research* (NIHR) e teve como objetivo avaliar terapias imunomoduladoras sistêmicas para dermatite atópica moderada a grave.

Por se tratar de uma revisão sistemática viva, as buscas por novas publicações são realizadas a cada 4 meses, sendo a última realizada em 6 de julho de 2023. Foram considerados ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram populações adultas e pediátricas com dermatite atópica moderada a grave, tratados por um período mínimo de 8 semanas ou mais, com uma abordagem terapêutica de pelo menos duas doses de medicamentos imunomoduladores sistêmicos, combinados ou não à terapia tópica anti-inflamatória.

Foram incluídos 86 ECR, totalizando 23.178 pacientes. Destes, 8 estudos avaliaram o uso de ciclosporina (população adulta: n = 5; pediátrica: n = 2; mista: n = 1), 17 avaliaram dupilumabe (população adulta: n = 14; pediátrica: n = 3), 6 avaliaram upadacitinibe (população adulta: n = 2; mista: n = 4), 6 avaliaram abrocitinibe (população adulta: n = 3; pediátrica: n = 1; mista: n = 2) e 6 avaliaram baricitinibe, exclusivamente na população adulta.

Os ECR consideraram diferentes esquemas posológicos de medicamentos imunomoduladores sistêmicos. Para análise de dados, foi considerado um esquema de dupilumabe com dose de ataque de 600mg acrescido de 300mg a cada duas semanas, conforme previsto em bula. Também foram considerados os esquemas de administração de 1 dose diária de abrocitinibe (100 e 200 mg), baricitinibe (2 e 4 mg), upadacitinibe (15 e 30 mg) e ciclosporina (alta dosagem: 300 mg, 4-5 mg/kg; baixa dosagem: 150mg, ≤3 mg/kg).

Os desfechos avaliados foram melhora dos sinais clínicos (escala EASI - *Eczema Area and Severity Index*), melhora de sintomas (escala POEM - *Patient-Oriented Eczema Measure*), melhora no prurido (PP-NRS - *Peak Pruritus Numerical Rating Score*), qualidade de vida (escala DLQI - *Dermatology Life Quality Index*) e segurança (eventos adversos graves e que levaram à descontinuação). Para todos os desfechos foram considerados tempos de seguimento de curto (de 8 a 16 semanas) e longo prazo (superior a 16 semanas).

Para avaliação dos desfechos de adultos, a meta-análise foi realizada considerando tratamento de até 16 semanas. Para crianças, não foram encontrados dados suficientes para realizar a meta-análise.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E RISCO DE VIÉS

A qualidade metodológica ou o risco de viés foram avaliados para todos os estudos incluídos. A revisão sistemática viva de Drucker et al (2022 e 2023) (50, 51) foi analisada a partir da segunda versão do instrumento *MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR-2) (79), enquanto os ensaios clínicos randomizados pela versão original da ferramenta *Risk of Bias* (RoB) da Cochrane (80). As avaliações estão apresentadas no **Quadro 15** e no **Quadro 16** e indicam que todos os estudos tiveram poucos ou nenhum problema metodológico. A revisão sistemática de Drucker et al. (2022 e 2023) (50, 51) não atendeu aos domínios relacionados à lista de estudos excluídos (**item 7**) e à avaliação de viés de publicação dos estudos primários (**item 15**). No entanto, esses domínios não foram considerados críticos na avaliação uma vez que se trata de uma revisão sistemática viva, ou seja, em atualização periódica da busca da literatura. A avaliação de risco de viés para todos os desfechos primários dos ensaios clínicos randomizados incluídos neste PTC está apresentada no **Quadro 16**.

Drucker et al. (2022 e 2023) (50, 51) fizeram a avaliação do risco de viés dos estudos primários incluídos na revisão. Foi utilizada a primeira versão da ferramenta RoB e os resultados para os estudos que avaliaram dupilumabe estão presentes nos **Quadros 17, 18 e 19**. Apenas um estudo teve mais de uma incerteza verificada nos domínios da ferramenta, os demais apresentaram uma ou nenhuma, demonstrando baixo risco na maior parte dos domínios.

Quadro 15. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2

Domínio	Drucker et al., 2022 e 2023 (50, 51)
17- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim
18- A 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
19- Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Parcialmente sim
20- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?*	Sim
21- Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim
22- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim
23- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	Não
24- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim
25- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?*	Sim
26- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim

27- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?*	Sim
28- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Parcialmente sim
29- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim
30- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Parcialmente sim
31- 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?	Não
32- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim
Avaliação Geral	Alta qualidade

Fonte: elaboração própria. *Domínios críticos (27) – os demais domínios não foram considerados críticos.

Quadro 16. Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados, de acordo com a ferramenta RoB, considerando 16 semanas de acompanhamento para cada desfecho** - Dupilumabe

Estudo	Geração da sequência de randomização	Sigilo de alocação	Mascaramento dos participantes e equipe	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Dados incompletos dos desfechos	Relato seletivo dos desfechos	Outros vieses
Dupilumabe em adultos							
Beck 2014 (81)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Blauvelt 2017 (82)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Blauvelt 2019 (83)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto ^a	Baixo risco	Baixo risco
de Bruin-Weller 2018 (84)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Guttman-Yassky 2019 (85)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto ^b	Baixo risco	Baixo risco
Simpson 2016 SOLO1 (86)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Simpson 2016 SOLO2 (86)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Thaci Germany 2016 (87)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Bieber Germany 2021 JADE COMPARE (88)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Zhao 2021 (89)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Blauvelt 2021 Heads Up (90)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Reich 2022 JADE DARE (91)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Merola 2022 DUPISTAD (92)	Incerto ^c	Incerto ^c	Baixo risco	Baixo risco	Incerto ^c	Incerto ^d	Baixo risco
Numerickaya 2022 (93)	Incerto ^c	Alto risco ^c	Alto risco ^e	Alto risco ^e	Incerto ^c	Incerto ^f	Incerto ^g
Dupilumabe em adolescentes							
Simpson 2020 (70)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Dupilumabe em crianças							
Paller 2020 (67)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Paller 2022 (68)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Notas: a) Os dados de eficácia foram considerados ausentes após o tratamento de resgate ter sido utilizado ou um paciente ter descontinuado; b) Os valores faltantes para variáveis contínuas primárias e secundárias foram imputados usando o método da última observação transportada, enquanto os dados foram definidos como faltantes após a medicação de resgate; c) Detalhes não foram suficientemente fornecidos; d) Apenas o resumo foi publicado até o momento; e) nenhuma menção de cegamento; f) o protocolo não foi citado; g) Fonte de financiamento não mencionada

Quadro 17. Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados, de acordo com a ferramenta RoB, considerando 16 semanas de acompanhamento para cada desfecho** - Upadacitinibe

Estudo	Geração da sequência de randomização	Sigilo de alocação	Mascaramento dos participantes e equipe	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Dados incompletos dos desfechos	Relato seletivo dos desfechos	Outros vieses
Upadacitinibe em adultos							
Guttman-Yassky 2019 (94)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco ^a	Baixo risco
Blauvelt 2021 (90)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Upadacitinibe em adultos e adolescentes							
Guttman 2021 MEASURE UP 1 (71)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto ^b	Baixo risco	Baixo risco
Guttman 2021 MEASURE UP 2 (71)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto ^b	Baixo risco	Baixo risco
Reich Germany 2021 AD Up (72)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto ^b	Incerto ^c	Baixo risco
Katoh 2022 (73)	Incerto ^d	Incerto ^d	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto ^e	Baixo risco

Notas: a) DLQI não foi reportado; b) Para alguns resultados, n é consideravelmente menor do que no diagrama CONSORT; c) Principais resultados secundários, todos relatados, mas DLQI e POEM não relatados no conjunto de resultados principais; d) Detalhes não foram suficientemente fornecidos; e) CT.gov especifica apenas resultados de segurança; não está claro se a qualidade de vida e o POEM foram medidos e não relatados.

Quadro 18. Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados, de acordo com a ferramenta RoB, considerando 16 semanas de acompanhamento para cada desfecho** - Abrocitinibe

Estudo	Geração da sequência de randomização	Sigilo de alocação	Mascaramento dos participantes e equipe	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Dados incompletos dos desfechos	Relato seletivo dos desfechos	Outros vieses
Abrocitinibe em adultos							
Gooderham Canada 2019 (95)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco ^a	Incerto ^b	Baixo risco
Bieber Germany 2021 JADE COMPARE (88)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Reich 2022 JADE DARE (91)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Abrocitinibe em adolescentes e adultos							
Simpson 2020 (75)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Silverberg 2020 JADE MONO-2 (76)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto ^c	Baixo risco	Baixo risco
Abrocitinibe em adolescentes							
Eichenfield 2021 JADE TEEN (77)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Notas: a) 267 pacientes foram randomizados, mas apenas 245 pacientes foram analisados quanto aos desfechos de eficácia; b) proporção de pacientes que alcançaram SCORAD50 e SCORAD75 não relatada (descrito no protocolo do estudo como resultado secundário, página 35); c) Desistência baixa, mas 1/3 desistiu no grupo placebo; técnicas de imputação apropriadas

Quadro 19. Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados, de acordo com a ferramenta RoB, considerando 16 semanas de acompanhamento para cada desfecho – Baricitinibe

Estudo	Geração da sequência de randomização	Sigilo de alocação	Mascaramento dos participantes e equipe	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Dados incompletos dos desfechos	Relato seletivo dos desfechos	Outros vieses
Baricitinibe em adultos							
Guttman-Yassky 2018 (96)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Reich Germany 2020 BREEZE-AD7 (97)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Simpson 2020 BREEZE-AD1 (98)	Incerto ^a	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto ^b	Baixo risco	Baixo risco
Simpson 2020 BREEZE-AD2 (98)	Incerto ^a	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto ^b	Baixo risco	Baixo risco
Simpson 2021 BREEZE-AD5 (99)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco ^c	Baixo risco	Baixo risco
Bieber Germany 2022 BREEZE-AD4 (100)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto ^d	Baixo risco	Baixo risco

Notas: a) Detalhes não foram suficientemente fornecidos; b) Dados faltantes significativos na semana 16 em clinicaltrials.gov e discrepantes dos relatórios do artigo; c) O tamanho da amostra em ct.gov para todos os resultados é baixo - foram utilizadas técnicas estatísticas apropriadas, mas ainda havia muitos dados faltantes; d) Dados faltantes para resultados POEM e DLQI.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

8.1. Eficácia – Sinais Clínicos

8.1.1 Adultos

Os resultados apresentados a seguir foram relatados de acordo com as comparações avaliadas (placebo, ciclosporina e tecnologias em avaliação) e baseados nos estudos publicados por Drucker e colaboradores, em 2022 e 2023 (50, 51).

- Comparação com placebo:

O **Quadro 20** apresenta as estimativas de efeito relativo, resultantes da meta-análise em rede, das alterações nos sinais clínicos em até 16 semanas de tratamento em adultos. Para todas as tecnologias avaliadas (dupilumabe, upadacitinibe, baricitinibe e abrocitinibe), a redução média dos sinais clínicos foi favorecida em relação ao placebo. Para a avaliação dos sinais clínicos, os autores utilizaram os resultados relatados pelo investigador, priorizando a escala EASI. Foi, no entanto, permitida a utilização de outras escalas que avaliavam o desfecho.

Especificamente para a escala EASI, os resultados estão demonstrados no **Quadro 21**. Entre os medicamentos avaliados, Drucker e colaboradores (2022) (51) demonstraram que o uso de upadacitinibe 30 mg/dia promoveu uma maior redução dos sinais clínicos avaliados pela escala EASI, quando comparado ao placebo; apresentando uma diferença média (DM) igual a -13,5 e intervalo de credibilidade de 95% (ICr95%) variando entre -15,2 a -11,9. Os resultados mais recentes foram publicados em novembro de 2022.

Quadro 20. Estimativas de efeito relativo das alterações nos sinais clínicos em até 16 semanas de tratamento em adultos – Comparação com placebo. Os resultados apresentados correspondem a diferença média padronizada com seus respectivos intervalos de credibilidade de 95% (ICr95%)

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Placebo	4	-0,8 (-0,9 a -0,6)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Placebo	4	-1,2 (-1,3 a -1)
Baricitinibe 2 mg/dia	Placebo	5	-0,4 (-0,5 a -0,2)
Baricitinibe 4 mg/dia	Placebo	4	-0,5 (-0,7 a -0,4)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Placebo	7	-0,9 (-1 a -0,8)
Upadacitinibe 15 mg/dia	Placebo	4	-1,1 (-1,3 a -1)
Upadacitinibe 30 mg/dia	Placebo	4	-1,4 (-1,5 a -1,3)

Fonte: Drucker, 2022 (51).

Notas: As estimativas de efeito com valores negativos favorecem o tratamento listado na coluna de intervenção e as estimativas de efeito com valores positivos favorecem o comparador.

Quadro 21. Estimativas de efeito relativo das alterações nos sinais clínicos em até 16 semanas de tratamento em adultos – Comparação com placebo. Os resultados apresentados correspondem as alterações no escore observadas na escala EASI (*Eczema area and severity index*), com seus respectivos intervalos de credibilidade de 95% (ICr95%)

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Placebo	4	-8,6 (-10,4 a -6,8)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Placebo	4	-13 (-14,8 a -11,1)
Baricitinibe 2 mg/dia	Placebo	5	-5,1 (-6,9 a -3,4)
Baricitinibe 4 mg/dia	Placebo	4	-7,5 (-9,4 a -5,6)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Placebo	7	-10,8 (-12,3 a -9,5)
Upadacitinibe 15 mg/dia	Placebo	4	-11 (-12,7 a -9,3)
Upadacitinibe 30 mg/dia	Placebo	4	-13,5 (-15,2 a -11,9)

Fonte: Drucker, 2022 – os dados atualizados foram consultados no sítio eletrônico da revisão sistemática vida: <https://eczematherapies.com/research/>. Acesso em 16/02/2024 (51).

Notas: As estimativas de efeito com valores negativos favorecem o tratamento listado na coluna de intervenção e as estimativas de efeito com valores positivos favorecem o comparador.

- Comparação com ciclosporina:

O **Quadro 22** apresenta os resultados referentes as comparações das tecnologias avaliadas em relação à ciclosporina de baixa e alta dosagem na população adulta, em até 16 semanas de tratamento. A diferença média padronizada (DMP) do baricitinibe de 2 mg em comparação à ciclosporina em altas dosagens foi de 0,7 (IC95%: 0 a 1,3), favorecendo o uso da ciclosporina. O tratamento com ciclosporina de alta dosagem apresentou uma redução média nos sinais clínicos maior que o tratamento com o abrocitinibe 100 mg, o baricitinibe 2 mg e 4 mg e o dupilumabe, com os intervalos de credibilidade de todas as comparações cruzando a linha de nulidade. Em relação ao uso de baixas dosagens de ciclosporina, houve favorecimento na melhora dos sinais clínicos com o uso da ciclosporina em comparação ao baricitinibe 2 mg e baricitinibe 4 mg, também sem diferença estatística. Foram observadas maiores reduções médias nos sinais clínicos da dermatite atópica com upadacitinibe 15 mg/dia e 30 mg/dia em comparação com as duas dosagens de ciclosporina, também sem diferença estatística

Quadro 22. Estimativas de efeito relativo das alterações nos sinais clínicos em até 16 semanas de tratamento em adultos – Comparação com ciclosporina. Os resultados apresentados correspondem a diferença média padronizada com seus respectivos intervalos de credibilidade de 95% (ICr95%)

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Ciclosporina (alta dosagem)	0	0,3 (-0,4 a 0,9)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	0 (-0,7 a 0,6)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Ciclosporina (alta dosagem)	0	-0,1 (-0,8 a 0,5)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	-0,4 (-1,1 a 0,2)
Baricitinibe 2 mg/dia	Ciclosporina (alta dosagem)	0	0,7 (0 a 1,3)
Baricitinibe 2 mg/dia	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	0,4 (-0,3 a 1)
Baricitinibe 4 mg/dia	Ciclosporina (alta dosagem)	0	0,5 (-0,1 a 1,1)
Baricitinibe 4 mg/dia	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	0,2 (-0,4 a 0,9)

Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Ciclosporina (alta dosagem)	0	0,2 (-0,5 a 0,8)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	-0,2 (-0,8 a 0,5)
Upadacitinibe 15 mg/dia	Ciclosporina (alta dosagem)	0	-0,1 (-0,7 a 0,5)
Upadacitinibe 15 mg/dia	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	-0,4 (-1 a 0,2)
Upadacitinibe 30 mg/dia	Ciclosporina (alta dosagem)	0	-0,4 (-1 a 0,3)
Upadacitinibe 30 mg/dia	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	-0,7 (-1,3 a 0)

Fonte: Drucker, 2022 (51).

Notas: As estimativas de efeito com valores negativos favorecem o tratamento listado na coluna de intervenção e as estimativas de efeito com valores positivos favorecem o comparador.

- Comparação entre as tecnologias avaliadas:

O **Quadro 23** apresenta as estimativas de efeito relativo das comparações entre os medicamentos em avaliação obtidas em até 16 semanas de tratamento na população adulta. O uso de upadacitinibe 30 mg foi favorecido na redução média dos sinais clínicos em todas as comparações. O upadacitinibe 15 mg também foi favorecido em relação a melhora dos sinais clínicos em todas as comparações, exceto em relação ao abrocitinibe 200 mg, onde não foi encontrada diferença clínica estatisticamente significativa (DMP: 0; IC95%: -0,2 a 0,2).

Todas as comparações desfavoreceram o uso de baricitinibe de 2 mg e 4 mg, que apresentaram uma menor redução média nos sinais clínicos. O uso de dupilumabe foi favorecido em comparação ao abrocitinibe 100 mg para redução dos sinais clínicos (DMP: 0,1; IC95%: 0 a 0,3). Ao contrário, o dupilumabe foi desfavorecido na redução dos sinais clínicos em relação ao abrocitinibe 200 mg (DMP: -0,3; IC95%: -0,4 a -0,1).

Quadro 23. Estimativas de efeito relativo das alterações nos sinais clínicos em até 16 semanas de tratamento em adultos – Comparação entre os medicamentos em avaliação. Os resultados apresentados correspondem a diferença média padronizada com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Abrocitinibe 200 mg/dia	4	0,4 (0,3 a 0,6)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	-0,4 (-0,6 a -0,2)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	-0,3 (-0,5 a 0)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	0,1 (0 a 0,3)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,4 (0,2 a 0,6)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,6 (0,4 a 0,8)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	-0,8 (-1 a -0,6)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	-0,7 (-0,9 a -0,5)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	-0,3 (-0,4 a -0,1)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0 (-0,2 a 0,2)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,2 (0 a 0,4)
Baricitinibe 2 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	4	0,1 (0 a 0,3)

Baricitinibe 2 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	0,5 (0,3 a 0,7)
Baricitinibe 2 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,8 (0,6 a 1)
Baricitinibe 2 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1 (0,8 a 1,2)
Baricitinibe 4 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	0,4 (0,2 a 0,6)
Baricitinibe 4 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,6 (0,4 a 0,8)
Baricitinibe 4 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,9 (0,7 a 1,1)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,2 (0,1 a 0,4)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,5 (0,3 a 0,7)
Upadacitinibe 15 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	4	0,3 (0,1 a 0,4)

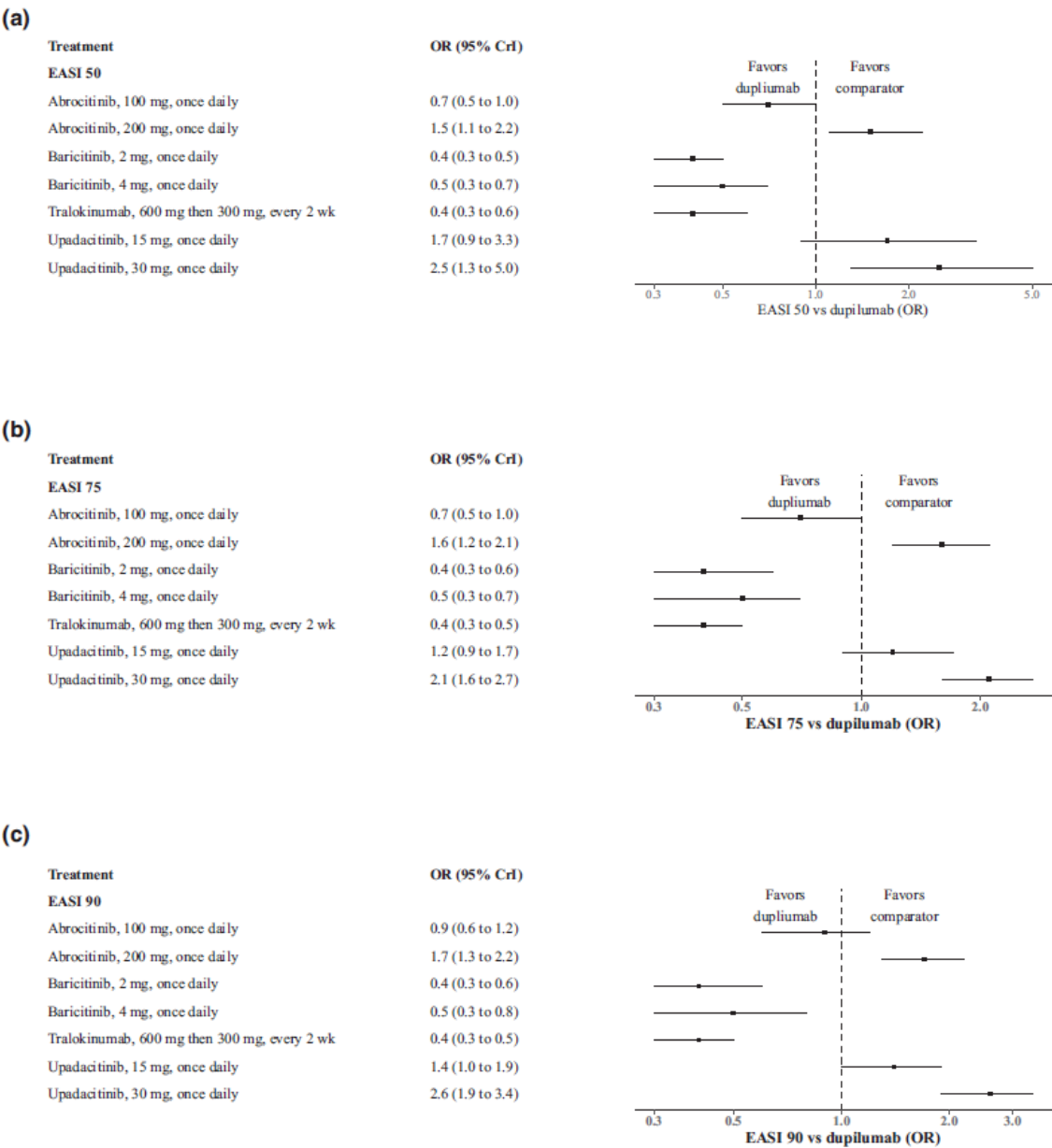
Fonte: Drucker, 2022 (51).

Notas: As estimativas de efeito com valores negativos favorecem o tratamento listado na coluna de intervenção e as estimativas de efeito com valores positivos favorecem o comparador.

As estimativas de eficácia observadas na redução dos sinais clínicos são condizentes com os resultados observados em uma publicação mais recente de Drucker e colaboradores, em 2023 (50). Os autores compararam os desfechos de eficácia binários dos tratamentos imunomoduladores, incluindo a proporção de pacientes que alcançaram pelo menos 50%, 75% e 90% de melhoria no Índice de Área e Gravidade do Eczema (EASI 50, EASI 75 e EASI 90, respectivamente).

Os resultados apresentados evidenciaram que o upadacitinibe 30 mg/dia tem a maior probabilidade de ser o mais eficaz entre os tratamentos avaliados de acordo com as na avaliação da *Surface Under the Cumulative Ranking* (SUCRA), seguido do abrocitinibe 200 mg/dia, upadacitinibe 15 mg/dia, dupilumabe (600 mg/dia + 300 mg/2 semanas) e abrocitinibe 100 mg/dia. Os tratamentos com baricitinibe de 4 mg e 2 mg/dia tiveram a menor probabilidade de serem mais eficazes dentre os tratamentos avaliados. Na **Figura 4** estão apresentados os resultados da meta-análise em rede, com todas as comparações avaliadas na população adulta. Nos **apêndices 2, 3 e 4**, estão apresentadas a classificação dos resultados da meta-análise para a proporção de pacientes que alcançaram uma melhora clínica de 50%, 75% e 90% avaliada pela escala EASI, respectivamente. Todos os medicamentos se mostraram mais eficazes que o placebo para os três desfechos. O medicamento com melhor classificação na avaliação da *Surface Under the Cumulative Ranking* (SUCRA) foi o upadacitinibe 30 mg, seguido do upadacitinibe 15 mg ou do abrocitinibe 200 mg.

Figura 4. Forest Plot dos resultados da meta-análise em rede de adultos tratados entre 8 e 16 semanas para a proporção de pacientes que alcançaram **(a)** pelo menos uma melhora de 50% no Índice de Área e Gravidade do Eczema (EASI 50), **(b)** pelo menos um 75% de melhora no EASI (EASI 75), **(c)** pelo menos 90% de melhora no EASI (EASI 90).



Nota: OR > 1 indicam que o comparador está associado a maiores chances de alcançar o desfecho de eficácia comparado ao dupilumabe. OR < 1 indicam que o comparador está associado a menores chances de alcançar o desfecho de eficácia comparado ao dupilumabe. Os resultados estão apresentados como *Odds Ratio* (OR), com intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para diferentes medicamentos em comparação com o dupilumabe.

Fonte: Drucker, 2023 (50).

8.1.2 Adolescentes

Para a população adolescente, os dados apresentados a seguir foram relatados de acordo com os medicamentos avaliados (dupilumabe, upadacitinibe e abrocitinibe) e seus respectivos estudos, extraídos da publicação de Drucker e

colaboradores (2022) (51). Os resultados sobre a eficácia nos sinais clínicos da dermatite atópica moderada a grave, referente ao dupilumabe, foram baseados no ECR NCT03054428, de Simpson (2020) (70). Em relação ao upadacitinibe, foram descritos os resultados de eficácia clínica dos ECRs NCT03569293/03607422 de Guttman (2021) (71) e NCT03568318 de Reich (2021) (72). O ECR NCT03661138 de Katoh (2022) (73) é um estudo de fase 3 que faz a avaliação apenas da segurança do upadacitinibe em adolescentes. Para o abrocitinibe, os resultados de eficácia nos sinais clínicos foram baseados nos ECR NCT03349060, de Simpson (2020) (75), NCT03575871 de Silverberg (2020) (76) e NCT03796676 de Eichenfield (2021) (77). Entre os estudos que avaliaram o abrocitinibe, os ECR de Silverberg (2020) (76) e Simpson (2020) (75) apresentaram os resultados de forma conjunta para participantes adolescentes e adultos.

- Dupilumabe:

○ Simpson, 2020 (NCT03054428) (70)

Em adolescentes com dermatite moderada a grave, o uso de dupilumabe em até 16 semanas de tratamento demonstrou melhorias estatisticamente significativas nos sinais clínicos em relação ao placebo. A proporção de pacientes que alcançaram melhores pontuações nas escalas EASI-50, EASI-75 e EASI-90 foi semelhante nos grupos que utilizaram dupilumabe, mas foi superior no grupo que utilizou 200 mg ou 300 mg de dupilumabe a cada 2 semanas (**Quadro 24**).

Quadro 24. Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes tratados com dupilumabe em até 16 semanas

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI	
Desfecho avaliado	Resultados
EASI-50 ^a	Proporção de pacientes com redução de escore: n (%) Grupo 1: 46 (54,8) - Diferença da porcentagem vs placebo: 41,8 (IC95%: 29,0 a 54,6) Grupo2: 50 (61,0) - Diferença da porcentagem vs placebo: 48,0 (IC95%: 35,3 a 60,8) Placebo: 11 (12,9)
EASI-75 ^b	Proporção de pacientes com redução de escore: n (%) Grupo 1: 32 (38,1) - Diferença da porcentagem vs placebo: 29,9 (IC95%: 17,9 a 41,8) Grupo 2: 34 (41,5) - Diferença da porcentagem vs placebo: 33,2 (IC95%: 21,1 a 45,4) Placebo: 7 (8,2)
EASI-90 ^c	Proporção de pacientes com redução de escore: n (%) Grupo 1: 16 (19,0) - Diferença da porcentagem vs placebo: 16,7 (IC95%: 7,7 a 25,7) Grupo 2: 19 (23,2) - Diferença da porcentagem vs placebo: 20,8 (IC95%: 11,1 a 30,5) Placebo: 2 (2,4)
Mudança no EASI	Redução percentual do baseline até a semana 16 - Média de mínimos quadrados: % (EP) Grupo 1: -64,8 (4,5) - Diferença vs placebo: -41,2 (IC95%: -54,4 a -28,0)

	Grupo 2: -65,9 (4,0) - Diferença vs placebo: -42,3 (IC95%: -55,6 a -29,0) Placebo: -23,6 (5,5)
--	--

Notas: Grupo 1: dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas; Grupo 2: dupilumabe 200 mg ou 300 mg a cada 2 semanas;

EASI: *Eczema Area and Severity Index*; EP: erro padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%

^a Proporção de pacientes que alcançaram 50% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-50)

^b Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)

^c Proporção de pacientes que alcançaram 90% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-90)

- Upadacitinibe:

o Guttman, 2021 (MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2) (71)

Nesses estudos, foram incluídos pacientes adultos e adolescentes. Foram randomizados 75 adolescentes (13,5% do total de 557 participantes) no grupo upadacitinibe 15 mg, 77 adolescentes (13,6 % do total de 567 participantes) no grupo upadacitinibe 30 mg e 76 adolescentes (13,6% do total de 559 participantes) no grupo do placebo. Os resultados abaixo foram relatados especificamente para a população de adolescentes, os quais foram publicados por Thyssen e colaboradores (2022) (101).

Os resultados do uso de upadacitinibe em adolescentes tratados até 16 semanas demonstraram melhoras estatisticamente significativas nos sinais clínicos em relação ao placebo. A proporção de pacientes que apresentaram melhor pontuação nas escalas EASI-75 e EASI-90 foi maior em pacientes tratados com upadacitinibe 30 mg/dia comparado ao uso de upadacitinibe 15 mg/dia (**Quadro 25**). Ressalta-se que, para adolescentes, apenas a dose de 15 mg do upadacitinibe está aprovada em bula da ANVISA (74).

Quadro 25. Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI dos ensaios clínicos randomizados MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2 em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas.

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI	
Desfecho avaliado	Resultados integrados (MEASURE UP 1 MEASURE UP 2)
EASI-75 ^a	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Grupo 1: 52/75 (69,3) - Diferença da porcentagem vs placebo: 58,3 (IC95%: 45,8 a 70,7) Grupo 2: 61/77 (79,3) - Diferença da porcentagem vs placebo: 68,3 (IC95%: 56,9 a 79,7) Placebo: 8/76 (11,0)
EASI-90 ^b	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Grupo 1: 33/75 (44,0) - Diferença da porcentagem vs placebo: 42,5 (IC95%: 31,0 a 54,0) Grupo 2: 54/77 (69,9) - Diferença da porcentagem vs placebo: 68,4 (IC95%: 57,9 a 78,8) Placebo: 1/76 (1,4)

Notas: Grupo 1: upadacitinibe 15 mg/dia; Grupo 2: upadacitinibe 30 mg/dia; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; EP: erro padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%

^a Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)

^b Proporção de pacientes que alcançaram 90% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-90)

^c Consulta dos resultados publicados no <https://classic.clinicaltrials.gov/>. Acesso: 16/02/2024

○ Reich, 2021 (NCT03568318 - AD UP) (72)

Nesse estudo, foram incluídos pacientes adultos e adolescentes. Foram randomizados 39 adolescentes (13,0% do total de 330 participantes) no grupo upadacitinibe 15 mg, 37 adolescentes (12,5 % do total de 297 participantes) no grupo upadacitinibe 30 mg e 40 adolescentes (13,2% do total de 304 participantes) no grupo do placebo. Os resultados abaixo foram relatados especificamente para a população de adolescentes, os quais foram publicados por Thyssen e colaboradores (2022) (101).

O uso de upadacitinibe em adolescentes tratados até 16 semanas demonstrou melhoras estatisticamente significativas nos sinais clínicos comparado ao placebo. Em relação aos três grupos avaliados, a média de mínimos quadrados da alteração na escala EASI demonstrou que o grupo que utilizou uma maior dose de upadacitinibe apresentou uma maior redução nos sinais clínicos, também evidenciado na proporção de pacientes com melhor pontuação nas escalas EASI-75 e EASI-90 (**Quadro 26**). Ressalta-se que, para adolescentes, apenas a dose de 15 mg do upadacitinibe está aprovada em bula da ANVISA (74).

Quadro 26. Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado AD UP em adolescentes tratados com upadacitinibe em 16 semanas.

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI	
Desfecho avaliado	Resultados
EASI-75 ^a	<p>Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%)</p> <p>Grupo 1: 22/39 (56,4)</p> <p>- Diferença da porcentagem vs placebo: 26,2 (5,7 a 46,8)</p> <p>Grupo 2: 28/37 (75,7) - Diferença da porcentagem vs placebo: 45,4 (26,7 a 64,1)</p> <p>Placebo: 12/40 (30,0)</p>
EASI-90 ^b	<p>Proporção de pacientes com redução de escore: n (%)</p> <p>Grupo 1: 16/39 (41,0) - Diferença da porcentagem vs placebo: 23, 5 (4,1a 42,9)*</p> <p>Grupo 2: 26/37 (70,3)</p> <p>- Diferença da porcentagem vs placebo: 52,6 934,5 a 70,70Placebo: 7/40 (17,5)</p>

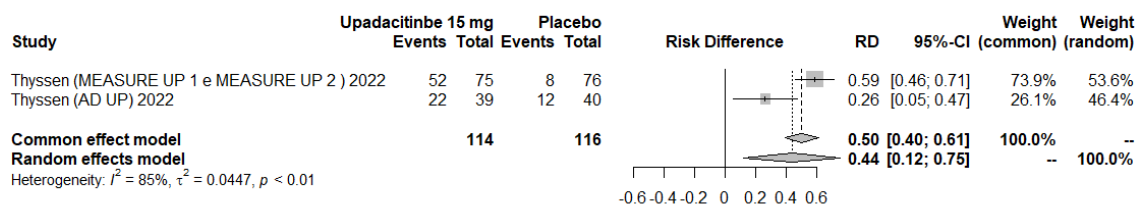
Notas: Grupo 1: upadacitinibe 15 mg/dia + CT; Grupo 2: upadacitinibe 30 mg/dia + CT; CT: corticosteroide tópico; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; NR: não relatado; IC95%: intervalo de confiança de 95%

^a Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)

^b Proporção de pacientes que alcançaram 90% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-90)

Foi realizada uma meta-análise considerando os resultados para EASI-75 na população de adolescentes dos três estudos que envolveram a utilização do upadacitinibe 15 mg (dose aprovada na Anvisa para essa população). Para isso, utilizou-se o número dos pacientes que atingiram o desfecho em relação à população randomizada (intenção de tratar) (**Figuras 5**).

Figura 5. Forest plot. Diferença do risco dos pacientes apresentarem EASI-75 (75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite) – Upadacitinibe 15 mg.



Fonte: Elaboração própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – Unifesp Diadema (NUD).

- Abrocitinibe:

○ Simpson, 2020 (NCT03349060) (75)

Nesse estudo, foram incluídos pacientes adultos e adolescentes. Foram randomizados 34 adolescentes (22% do total de 156 participantes) no grupo abrocitinibe 100 mg, 33 adolescentes (21% do total de 154 participantes) no grupo abrocitinibe 200 mg e 17 adolescentes (22% do total de 77 participantes) no grupo do placebo.

Na população total, os resultados demonstraram que o uso de abrocitinibe em até 12 semanas de tratamento apresentou eficácia estatisticamente significativa na redução dos sinais clínicos em relação ao placebo. Ambos os grupos que utilizaram abrocitinibe apresentaram uma maior proporção de pacientes com melhor pontuação nas escalas EASI-50, EASI-75 e EASI-90, especialmente o grupo que fez uso de uma dosagem maior do medicamento (**Quadro 27**).

Especificamente para adolescentes, os autores apresentaram apenas os resultados para EASI-75 em uma análise de sensibilidade no material suplementar (**Quadro 28**).

Quadro 27. Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes e adultos tratados com abrocitinibe em até 12 semanas

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI	
Desfecho avaliado	Resultados
EASI-50 ^a	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Grupo 1: 90/156 (58) - Diferença da porcentagem vs placebo: 35,3 (IC95%: 23,3 a 47,4) Grupo2: 116/153 (76) - Diferença da porcentagem vs placebo: 53,5 (IC95%: 42,0 a 65,0) Placebo: 17/76 (22)
EASI-75 ^b	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Grupo 1: 62/156 (40) - Diferença da porcentagem vs placebo: 27,9 (IC95%: 17,4 a 38,3) Grupo 2: 96/153 (63) - Diferença da porcentagem vs placebo: 51,0 (IC95%: 40,5 a 61,5)

	Placebo: 9/76 (12)
EASI-90^c	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Grupo 1: 29/156 (19) - Diferença da porcentagem vs placebo: 13,3 (IC95%: 5,4 a 21,2) Grupo 2: 59/153 (39) - Diferença da porcentagem vs placebo: 33,4 (IC95%: 24,3 a 42,5) Placebo: 4/76 (5)

Notas: Grupo 1: abrocitinibe 100 mg/dia; Grupo 2: abrocitinibe 200 mg/dia; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IC95%: intervalo de confiança de 95%

^a Proporção de pacientes que alcançaram 50% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-50)

^b Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)

^c Proporção de pacientes que alcançaram 90% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-90)

Quadro 28. Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI	
Desfecho avaliado	Resultados
EASI-75^a	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Grupo 1: 15/34 (44,1%) - Diferença da porcentagem vs placebo: 31,6% (8,36% a 54,9%) ^b Grupo 2: 18/33 (54,5%) - Diferença da porcentagem vs placebo: 42,1% (18,6% a 65,5%) ^b Placebo: 2/16 (12,5%)

Notas: Grupo 1: abrocitinibe 100 mg/dia; Grupo 2: abrocitinibe 200 mg/dia; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IC95%: intervalo de confiança de 95%

^a Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)

^b Calculado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal de São Paulo - Diadema

○ Silverberg, 2020 (NCT03575871 - JADE MONO-2) (76)

Nesse estudo, foram incluídos pacientes adultos e adolescentes. Foram randomizados 17 adolescentes (10,8 % do total de 158 participantes) no grupo abrocitinibe 100 mg, 15 adolescentes (9,7% do total de 155 participantes) no grupo abrocitinibe 200 mg e 8 adolescentes (10,3% do total de 78 participantes) no grupo do placebo.

Na população total, durante o período de tratamento de 12 semanas, ambos os grupos que utilizaram abrocitinibe apresentaram resultados de eficácia clínica mais satisfatórios e estatisticamente significativos na pontuação nas escalas EASI-50, EASI-75 e EASI-90 em relação ao placebo, especialmente quando utilizado em uma dose mais elevada (**Quadro 29**).

Especificamente para adolescentes, os autores apresentaram apenas os resultados para EASI-75 em uma análise de sensibilidade no material suplementar (**Quadro 30**).

Quadro 29. Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Silverberg, 2020 em adolescentes e adultos tratados com abrocitinibe em até 12 semanas.

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI	
Desfecho avaliado	Resultados
EASI-50^a	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Grupo 1: 106/155 (68,4) - Diferença vs placebo: 48,7 (IC95%: 37,2 a 60,1) Grupo2: 123/154 (79,9) - Diferença vs placebo: 60,1 (IC95%: 49,1 a 71,0) Placebo: 15/77 (19,5)
EASI-75^b	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Grupo 1: 69/155 (44,5) - Diferença vs placebo: 33,9 (IC95%: 23,3 a 44,4) [p<0,0001] Grupo 2: 94/154 (61,0) - Diferença vs placebo: 50,5 (IC95%: 40,0 a 60,9) [p<0,0001] Placebo: 8/77 (10,4)
EASI-90^c	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Grupo 1: 37/155 (23,9) - Diferença vs placebo: 20,1 (IC95%: 11,9 a 28,3) Grupo 2: 58/154 (37,7) - Diferença vs placebo: 33,5 (IC95%: 24,6 a 42,5) Placebo: 3/77 (3,9)

Notas: Grupo 1: abrocitinibe 100 mg/dia; Grupo 2: abrocitinibe 200 mg/dia; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IC95%: intervalo de confiança de 95%

^a Proporção de pacientes que alcançaram 50% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-50)

^b Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)

^c Proporção de pacientes que alcançaram 90% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-90)

Quadro 30. Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Silverberg, 2020 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI	
Desfecho avaliado	Resultados
EASI-75^a	Grupo 1 - Diferença da porcentagem vs placebo: 43,8% (13,5%-74,0%) Grupo 2 - Diferença da porcentagem vs placebo: 60,0% (29,4%-90,6%)

Notas: Grupo 1: abrocitinibe 100 mg/dia; Grupo 2: abrocitinibe 200 mg/dia; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IC95%: intervalo de confiança de 95%

^a Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)

^b Calculado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal de São Paulo - Diadema

- [Eichenfield, 2021 \(NCT03796676 - JADE TEEN\) \(77\)](#)

Esse estudo foi direcionado, especificamente, para a população de adolescentes. Em relação aos três grupos avaliados, a média de mínimos quadrados da mudança nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI foi semelhante entre

os grupos que utilizaram abrocitinibe e maior em relação ao placebo, com melhoras estatisticamente significativas durante o período de tratamento de 12 semanas (**Quadro 31**).

Quadro 31. Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Eichenfield, 2021 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas.

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI	
Desfecho avaliado	Resultados
EASI-50^a	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Grupo 1: 78/89 (87,6) - Diferença da porcentagem vs placebo: 18,2 (IC95%: 6,9 a 29,4) Grupo2: 81/93 (87,1) - Diferença da porcentagem vs placebo: 16,8 (IC95%: 5,6 a 28,0) Placebo: 65/94 (69,1)
EASI-75^b	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Grupo 1: 61/89 (68,5) - Diferença da porcentagem vs placebo: 26,5 (IC95%: 13,1 a 39,8) [p<0,0002] Grupo 2: 67/93 (72,0) - Diferença da porcentagem vs placebo: 29,4 (IC95%: 16,3 a 42,5) [p<0,0001] Placebo: 39/94 (41,5)
EASI-90^c	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Grupo 1: 37/89 (41,6) - Diferença da porcentagem vs placebo: 23,4 (IC95%: 10,5 a 36,2) Grupo 2: 46/93 (49,5) - Diferença da porcentagem vs placebo: 30,9 (IC95%: 18,0 a 43,8) Placebo: 17/94 (18,1)
Mudança no EASI	Média de mínimos quadrados: % Grupo 1: -23,0 (IC95%: -24,9 a -21,1) - Diferença da porcentagem vs placebo: -5,0 (IC95%: -7,6 a -2,3) Grupo 2: -23,6 (IC95%: -25,5 a -21,7) - Diferença da porcentagem vs placebo: -5,5 (IC95%: -8,2 a -2,9) Placebo: -18,0 (IC95%: -19,9 a -16,1)

Notas: Grupo 1: abrocitinibe 100 mg/dia; Grupo 2: abrocitinibe 200 mg/dia; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IC95%: intervalo de confiança de 95%

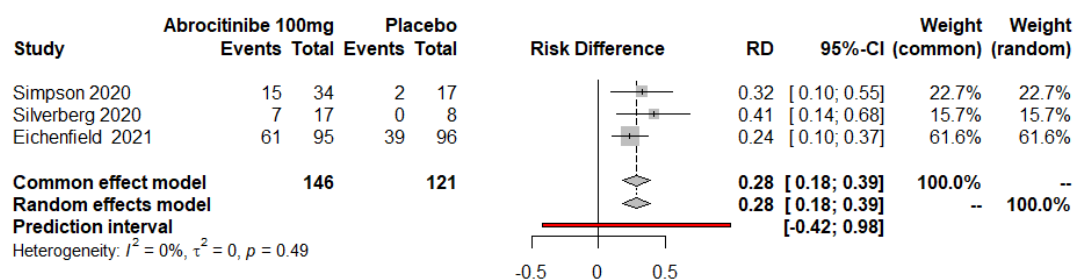
^a Proporção de pacientes que alcançaram 50% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-50)

^b Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)

^c Proporção de pacientes que alcançaram 90% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-90)

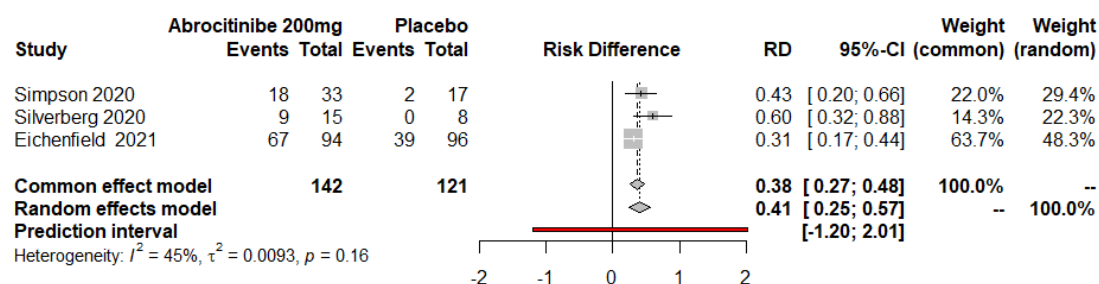
Foi realizada uma meta-análise considerando os resultados para EASI-75 na população de adolescentes dos três estudos que envolveram a utilização do abrocitinibe, totalizando 146 pacientes randomizados para a tecnologia e 121 para o placebo (**Figuras 7 e 8**). Na análise pelo modelo de efeitos aleatórios, existe evidência de que o abrocitinibe 100 mg e o abrocitinibe 200 mg, em média, são mais eficazes que o placebo, com diferença entre os riscos (DR) de atingir o EASI-75 de 0,28 (IC95% 0,18 a 0,39) e DR 0,41 (IC95% 0,25 a 0,57), respectivamente. Não foram encontradas evidências de heterogeneidade estatística.

Figura 7. Forest plot. Diferença do risco de apresentar EASI-75 (75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite) – Abrocitinibe 100mg vs placebo (12 semanas).



Fonte: elaboração própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – Unifesp Diadema (NUD)

Figura 8. Forest plot. Diferença do risco de apresentar EASI-75 (75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite) – Abrocitinibe 200 mg vs placebo (12 semanas).



Fonte: elaboração própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – Unifesp Diadema (NUD)

8.1.3. Crianças

Para avaliação em crianças com dermatite atópica moderada a grave, foram apresentados os resultados de eficácia nos sinais clínicos referentes ao dupilumabe em comparação com placebo, baseados nos estudos publicados por Paller (2020) (67), que avaliou crianças entre 6 e 11 anos de idade, e Paller (2022) (68), que avaliou crianças entre 6 meses e menos de 6 anos.

- **Dupilumabe:**

○ **Paller, 2020 (NCT03345914 - LIBERTY AD PEDS) (67)**

Os resultados demonstram que o número de pacientes com melhor pontuação nas escalas EASI-50, EASI-75 e EASI-90 foi semelhante em ambos os grupos de crianças que utilizaram dupilumabe, ambos substancialmente maior em relação ao placebo, com diferenças estatisticamente significativas durante 16 semanas de tratamento (**Quadro 32**).

Quadro 32. Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Paller, 2020 em crianças de 6 a 11 anos tratadas com dupilumabe em até 16 semanas.

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI	
Desfecho avaliado	Resultados
EASI-50^a	Proporção de pacientes com redução de escore: n (%) Grupo 1: 101/122 (82,8) [p<0.0001] - Diferença da porcentagem vs placebo: 39,70% (IC95% 28,68% a 50,72%) Grupo 2: 111/122 (97,0) [p<0.0001] - Diferença da porcentagem vs placebo: 47,89% (IC95% 37,77% a 58,01%) Placebo: 53/123 (43,1)
EASI-75^b	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Grupo 1: 82/122 (67,2) [p<0.0001] - Diferença da porcentagem vs placebo: 40,38% (IC95% 28,95% a 51,82%) Grupo 2: 85/122 (69,7) [p<0.0001] - Diferença da porcentagem vs placebo: 42,84% (IC95% 31,54% a 54,15%) Placebo: 33/123 (26,8)
EASI-90^c	Proporção de pacientes com redução de escore: n (%) Grupo 1: 37/122 (30,3) [p<0.0001] - Diferença da porcentagem vs placebo: 23,01% (IC 95% 13,65% a 32,38%) Grupo 2: 51/122 (41,8) [p<0.0001] - Diferença da porcentagem vs placebo: 34,49% (IC95% 24,60% a 44,37%) Placebo: 9/123 (7,3)
Mudança no EASI	Mudança percentual no EASI - Média de mínimos quadrados: % (EP) Grupo 1: -78,4 (2,4) [p<0.0001] Grupo 2: -82,1 (2,4) [p<0.0001] Placebo: -48,6 (2,5)

Notas: Grupo 1: dupilumabe 100 ou 200 mg + CT a cada 2 semanas; Grupo 2: dupilumabe 300 + CT a cada 4 semanas; CT: corticosteroide tópico; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; EP: erro padrão

^a Proporção de pacientes que alcançaram 50% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-50)

^b Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)

^c Proporção de pacientes que alcançaram 90% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-90)

○ **Paller, 2022 (LIBERTY AD PRESCHOOL) (68)**

Durante 16 semanas de tratamento, a proporção de pacientes que alcançaram melhoras nas escalas EASI-50, EASI-75 e EASI-90 foi maior no grupo de crianças que receberam dupilumabe + CT em relação ao placebo + CT. A mudança

percentual em relação à linha de base da escala EASI foi substancialmente maior para os pacientes que receberam dupilumabe, com diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo (**Quadro 33**).

Quadro 33. Resultados de eficácia nos sinais clínicos avaliados pela escala EASI do ensaio clínico randomizado Paller, 2022 em crianças 6 meses a menos de 6 anos tratadas com dupilumabe em até 16 semanas.

Gravidade e extensão da doença avaliada pela escala EASI	
Desfecho avaliado	Resultados
EASI-50^a	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Dupilumabe + CT: 57/83 (69) Placebo + CT: 16/79 (20) - Diferença vs placebo: 48,42% (IC95%: 35,08% a 61,77%)
EASI-75^b	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Dupilumabe + CT: 44/83 (53) Placebo + CT: 8/79 (11) - Diferença vs placebo: 42,89% (IC95%: 30,25% a 55,52%)
EASI-90^c	Proporção de pacientes com redução de escore: n/N (%) Dupilumabe + CT: 21/83 (25%) Placebo + CT: 2/79 (3%) - Diferença vs placebo: 22,77% (IC95%: 12,80% a 32,74%)
Mudança no EASI	Média de mínimos quadrados: % (EP) Dupilumabe + CT: -70,0 (4,9) Placebo + CT: -19,6 (5,1) - Diferença vs placebo: -50,4 (IC95%: -62,4 a -38,4) [p<0.0001]

Notas: dupilumabe a cada 2 semanas - (200 mg para peso corporal basal ≥ 5 kg a <15 kg ou 300 mg para peso corporal basal ≥ 15 kg a <30 kg); EASI: *Eczema Area and Severity Index*; CT: corticosteroide tópico; EP: erro padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%

^a Proporção de pacientes que alcançaram 50% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-50)

^b Proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75)

^c Proporção de pacientes que alcançaram 90% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-90)

8.2. Eficácia – Prurido

8.2.1. Adultos

Os resultados apresentados a seguir foram relatados de acordo com as comparações avaliadas (placebo, ciclosporina e os medicamentos em avaliação) e baseados no estudo publicado por Drucker e colaboradores, em 2022 (51).

- Comparação com placebo:

O **Quadro 34** apresenta as estimativas de efeito relativo, resultantes da meta-análise em rede, das alterações no prurido em até 16 semanas de tratamento em adultos. Os resultados demonstram que todas as tecnologias avaliadas

(dupilumabe, upadacitinibe, baricitinibe e abrocitinibe) demonstraram eficácia na redução do prurido favorecida em relação ao placebo.

Resultados mais recentes, publicados em julho de 2023, demonstraram que o upadacitinibe 30 mg/dia foi o medicamento avaliado que promoveu a maior redução nos scores de prurido avaliado pela escala PP-NRS em comparação ao placebo; apresentando uma DM igual a -3,3 (IC95%: -3,6 a -3,1) (**Quadro 35**).

Quadro 34. Estimativas de efeito relativo das alterações no prurido em até 16 semanas de tratamento em adultos – comparação com placebo. Os resultados apresentados correspondem a diferença média padronizada com seus respectivos intervalos de credibilidade de 95% (ICr95%)

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Placebo	4	-0,5 (-0,7 a -0,4)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Placebo	4	-0,9 (-1 a -0,7)
Baricitinibe 2 mg/dia	Placebo	5	-0,5 (-0,7 a -0,3)
Baricitinibe 4 mg/dia	Placebo	4	-0,6 (-0,8 a -0,4)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Placebo	7	-0,8 (-0,9 a -0,7)
Upadacitinibe 15 mg/dia	Placebo	4	-0,7 (-0,9 a -0,6)
Upadacitinibe 30 mg/dia	Placebo	4	-1 (-1,2 a -0,9)

Fonte: Drucker, 2022 (51).

Notas: As estimativas de efeito com valores negativos favorecem o tratamento listado na coluna de intervenção e as estimativas de efeito com valores positivos favorecem o comparador.

Quadro 35. Estimativas de efeito relativo das alterações no prurido em até 16 semanas de tratamento em adultos – comparação com placebo. Os resultados apresentados correspondem as alterações no escore observadas na escala PP-NRS, com seus respectivos intervalos de credibilidade de 95% (ICr95%)

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Placebo	4	-1,6 (-2,1 a -1)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Placebo	4	-2,4 (-3 a -1,9)
Baricitinibe 2 mg/dia	Placebo	5	-1,2 (-1,6 a -0,9)
Baricitinibe 4 mg/dia	Placebo	4	-1,7 (-2 a -1,3)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Placebo	7	-2,1 (-2,3 a -1,8)
Upadacitinibe 15 mg/dia	Placebo	4	-2,4 (-2,8 a -2)
Upadacitinibe 30 mg/dia	Placebo	4	-3,3 (-3,6 a -3,1)

Fonte: Drucker, 2022. – Os dados atualizados foram consultados no sítio eletrônico da revisão sistemática vida: <https://eczematherapies.com/research/>. Acesso em 16/02/2024 (51).

Notas: As estimativas de efeito com valores negativos favorecem o tratamento listado na coluna de intervenção e as estimativas de efeito com valores positivos favorecem o comparador.

- Comparação com ciclosporina:

O **Quadro 36** apresenta os resultados referentes as comparações das tecnologias avaliadas em relação à ciclosporina de baixa e alta dosagem na população adulta, em até 16 semanas de tratamento. O uso de ciclosporina, tanto em dosagens baixas como mais altas, foi favorecido em relação a melhora do prurido quando comparado ao uso de

abrocitinibe 100 mg e baricitinibe de 2 mg e 4 mg. Entretanto, os intervalos de confiança de todas as comparações cruzam a linha de nulidade, portanto, as diferenças não foram consideradas estatisticamente significativas.

Quadro 36. Estimativas de efeito relativo das alterações no prurido em até 16 semanas de tratamento em adultos – comparação com ciclosporina. Os resultados apresentados correspondem a diferença média padronizada com seus respectivos intervalos de credibilidade de 95% (ICr95%)

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Ciclosporina (alta dosagem)	0	0,2 (-0,7 a 1)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	0,1 (-0,8 a 1,1)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Ciclosporina (alta dosagem)	0	-0,2 (-1 a 0,7)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	-0,2 (-1,1 a 0,8)
Baricitinibe 2 mg/dia	Ciclosporina (alta dosagem)	0	0,2 (-0,7 a 1,1)
Baricitinibe 2 mg/dia	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	0,2 (-0,8 a 1,1)
Baricitinibe 4 mg/dia	Ciclosporina (alta dosagem)	0	0,1 (-0,8 a 0,9)
Baricitinibe 4 mg/dia	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	0,1 (-0,9 a 1)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Ciclosporina (alta dosagem)	0	-0,1 (-1 a 0,7)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	-0,1 (-1,1 a 0,8)
Upadacitinibe 15 mg/dia	Ciclosporina (alta dosagem)	0	0 (-0,9 a 0,8)
Upadacitinibe 15 mg/dia	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	-0,1 (-1 a 0,9)
Upadacitinibe 30 mg/dia	Ciclosporina (alta dosagem)	0	-0,3 (-1,2 a 0,5)
Upadacitinibe 30 mg/dia	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	-0,3 (-1,3 a 0,6)

Fonte: Drucker, 2022 (51).

Notas: As estimativas de efeito com valores negativos favorecem o tratamento listado na coluna de intervenção e as estimativas de efeito com valores positivos favorecem o comparador.

- Comparação entre as tecnologias avaliadas:

O **Quadro 37** apresenta as estimativas de efeito relativo (média padronizada) das comparações entre os medicamentos obtidas em até 16 semanas de tratamento na população adulta. O upadacitinibe 30 mg foi o medicamento favorecido em relação a eficácia no controle do prurido em todas as comparações, porém, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao abrocitinibe 200 mg (DMP: 0,2; IC95%: -0,1 a 0,4). O dupilumabe também apresentou favorecimento na redução do prurido em todas as comparações, exceto em relação ao upadacitinibe de 30 mg (DMP: 0,2; IC95%: 0 a 0,4) e abrocitinibe 200 mg (DMP: 0; IC95%: -0,2 a 0,1), onde não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. A tecnologia baricitinibe 4 mg foi favorecida no controle do prurido apenas em relação ao abrocitinibe 100 mg (DMP: 0,1. IC95%: -0,2 a 0,3), porém, sem diferença significativa.

Todas as comparações desfavoreceram o uso de baricitinibe 2mg e abrocitinibe 100 mg, que demonstraram uma menor eficácia no controle do prurido em relação as demais tecnologias.

Quadro 37. Estimativas de efeito relativo das alterações no prurido em até 16 semanas de tratamento em adultos – comparação entre os medicamentos em avaliação. Os resultados apresentados correspondem a diferença média padronizada com seus respectivos intervalos de credibilidade de 95% (ICr95%)

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC 95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Abrocitinibe 200 mg/dia	4	0,3 (0,2 a 0,5)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	0 (-0,3 a 0,2)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	0,1 (-0,2 a 0,3)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	0,3 (0,1 a 0,5)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,2 (0 a 0,4)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,5 (0,3 a 0,7)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	-0,4 (-0,6 a -0,1)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	-0,2 (-0,5 a 0)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	0 (-0,2 a 0,1)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	-0,1 (-0,4 a 0,1)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,2 (-0,1 a 0,4)
Baricitinibe 2 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	4	0,1 (-0,1 a 0,3)
Baricitinibe 2 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	0,3 (0,1 a 0,5)
Baricitinibe 2 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,2 (0 a 0,5)
Baricitinibe 2 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,5 (0,3 a 0,8)
Baricitinibe 4 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	0,2 (0 a 0,4)
Baricitinibe 4 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,1 (-0,1 a 0,4)
Baricitinibe 4 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,4 (0,2 a 0,7)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	-0,1 (-0,3 a 0,1)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,2 (0 a 0,4)
Upadacitinibe 15 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	4	0,3 (0,1 a 0,4)

Fonte: Drucker, 2022 (51).

Notas: As estimativas de efeito com valores negativos favorecem o tratamento listado na coluna de intervenção e as estimativas de efeito com valores positivos favorecem o comparador.

O **Quadro 38** apresenta os resultados mais recentes, publicados em julho de 2023, das alterações no escore de prurido avaliadas pela escala PP-NRS. O upadacitinibe de 15 mg e 30 mg foi o medicamento favorecido na redução nos escores de prurido em todas as comparações, porém, o upadacitinibe 15 mg não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao abrocitinibe 200 mg (DM: 0; IC95%: -0,7 a 0,6). O dupilumabe também apresentou favorecimento na redução dos escores de prurido em todas as comparações, exceto em relação ao abrocitinibe 200 mg (DM: -0,4; IC95%: -1 a 0,2), onde não foi encontrada diferença estatisticamente significativa.

Todas as comparações desfavoreceram o uso de baricitinibe de 2 mg e 4 mg, considerados menos eficazes na redução dos escores de prurido em relação as demais tecnologias.

Quadro 38. Estimativas de efeito relativo das alterações no prurido em até 16 semanas de tratamento em adultos – comparação entre os medicamentos em avaliação. Os resultados apresentados correspondem as alterações no escore observadas na escala PP-NRS, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC 95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Abrocitinibe 200 mg/dia	4	0,8 (0,4 a 1,3)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	-0,4 (-1 a 0,3)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	0 (-0,6 a 0,7)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	0,4 (-0,1 a 1)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,8 (0,1 a 1,5)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1,7 (1,1 a 2,4)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	-1,2 (-1,9 a -0,6)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	-0,8 (-1,4 a -0,1)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	-0,4 (-1 a 0,2)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0 (-0,7 a 0,6)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,9 (0,3 a 1,5)
Baricitinibe 2 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	4	0,5 (0,1 a 0,8)
Baricitinibe 2 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	0,8 (0,4 a 1,3)
Baricitinibe 2 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	1,2 (0,7 a 1,7)
Baricitinibe 2 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	2,1 (1,7 a 2,6)
Baricitinibe 4 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	0,4 (-0,1 a 0,8)
Baricitinibe 4 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,7 (0,2 a 1,3)
Baricitinibe 4 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1,7 (1,2 a 2,2)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,3 (0 a 0,7)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1,3 (1,1 a 1,6)
Upadacitinibe 15 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	4	1 (0,6 a 1,3)

Fonte: Drucker, 2022 – Os dados atualizados foram consultados no sítio eletrônico da revisão sistemática vida: <https://eczematherapies.com/research/>. Acesso em 16/02/2024 (51).

Notas: As estimativas de efeito com valores negativos favorecem o tratamento listado na coluna de intervenção e as estimativas de efeito com valores positivos favorecem o comparador.

Os resultados apresentados evidenciaram que o upadacitinibe 30 mg/dia é a tecnologia mais eficaz no controle do prurido, seguido do upadacitinibe 15 mg/dia e abrocitinibe 200 mg/dia. No **apêndice 5**, estão apresentadas a classificação dos resultados da meta-análise para avaliação do pico de prurido até 16 semanas em adultos, de acordo com o *Surface Under the Cumulative Ranking* (SUCRA).

8.2.2. Adolescentes

Para a população adolescente, os dados apresentados a seguir foram relatados de acordo com os medicamentos avaliados (dupilumabe, upadacitinibe e abrocitinibe) e seus respectivos estudos. Os resultados sobre a eficácia nos sinais de prurido da dermatite atópica moderada a grave, referente ao dupilumabe, foram baseados no ECR NCT03054428, de Simpson (2020) (70). Em relação ao upadacitinibe, foram descritos os resultados dos ECRs NCT03569293/03607422 de Guttman (2021) (71) e NCT03568318 de Reich (2021) (72). Para o abrocitinibe, os resultados foram baseados no NCT03796676 de Eichenfield (2021) (77). Entre os estudos que avaliaram o abrocitinibe, os ECR de Silverberg (2020) (76) e Simpson (2020) (75) apresentaram os resultados de forma conjunta para participantes adolescentes e adultos. Como, nesses dois estudos, a minoria dos pacientes recrutados eram adolescentes e não foi encontrada nenhuma publicação com avaliação específica para essa população, os resultados não foram descritos.

- Dupilumabe:

○ Simpson, 2020 (NCT03054428) (70)

A proporção de pacientes adolescentes com melhora do prurido maior ou igual a 3 ou 4 pontos na escala PP-NRS até 16 semanas de tratamento foi superior nos grupos que utilizaram dupilumabe em comparação ao placebo, com diferenças estatisticamente significativas. A média de mínimos quadrados da alteração na média semanal do pico diário de prurido, avaliada pela escala PP-NRS, demonstrou uma redução de prurido similar entre os dois grupos de dupilumabe (**Quadro 39**).

Quadro 39. Resultados de eficácia nos sinais de prurido avaliados pela escala PP-NRS do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes tratados com dupilumabe em até 16 semanas.

Prurido avaliado pela escala PP-NRS	
Desfechos avaliados	Resultados
Proporção de pacientes com melhora \geq a 3 pontos (redução) desde o início até a semana 16 na média semanal do pico diário da PP-NRS: n/N (%)	Grupo 1: 32/83 (38,6) - Diferença vs placebo: 29,1 (IC95%:17,0 a 41,3) Grupo 2: 40/82 (48,8) - Diferença vs placebo: 39,4 (IC95%: 26,9 a 51,8) Placebo: 8/85 (9,4)
Proporção de pacientes com melhora \geq a 4 pontos (redução) desde o início até a semana 16 na média semanal do pico diário da PP-NRS: n/N (%)	Grupo 1: 22/83 (26,5) - Diferença vs placebo: 21,7 (IC95%:11,2 a 32,3) Grupo 2: 30/82 (36,6) - Diferença vs placebo: 31,8 (IC95%: 20,5 a 43,2) Placebo: 4/84 (4,8)
Alteração na média semanal do pico diário da PP-NRS (%): média de mínimos quadrados (EP)	Grupo 1: -45,5 (3,5) - Diferença vs placebo: -26,5 (IC95%: -37,5 a -15,6) Grupo 2: -47,9 (3,4) - Diferença vs placebo: -42,3 (IC95%: -39,5 a -18,4)

	Placebo: -19,0 (4,1)
--	-----------------------------

Notas: Grupo 1: dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas; Grupo 2: dupilumabe 200 mg ou 300 mg a cada 2 semanas; PP-NRS: *Peak Pruritus Numerical Rating Score*; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

- **Upadacitinibe:**

- **Guttman, 2021 (MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2) (71)**

Os resultados das avaliações em até 16 semanas de tratamento demonstraram que a proporção de pacientes adolescentes com melhora do prurido maior ou igual a 4 pontos, avaliada pela escala WP-NRS, foi superior nos grupos que utilizaram upadacitinibe em comparação ao placebo, com diferenças estatisticamente significativas. Os resultados separados por faixas etárias dos participantes estão descritos na publicação de Thyssen (2022) (101). Para ambos os estudos, a média de mínimos quadrados da alteração do prurido, avaliada pela escala WP-NRS, demonstrou uma maior eficácia na redução de prurido nos grupos que utilizaram upadacitinibe 30 mg/dia (**Quadro 40**).

Quadro 40. Resultados de eficácia nos sinais de prurido avaliados pela escala WP-NRS dos ensaios clínicos randomizados MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2 em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas.

Prurido avaliado pela escala WP-NRS		
Desfechos avaliados	Resultados integrados (MEASURE UP 1 MEASURE UP 2)	
Proporção de pacientes com melhora ≥ a 4 pontos (redução) desde o início até a semana 16 na WP-NRS: n/N (%)	<p>Grupo 1: 28/70 (40,0)</p> <p>- Diferença vs placebo: 30,3 (IC95%:17,3 a 43,3)</p> <p>Grupo 2: 40/76 (52,6)</p> <p>- Diferença vs placebo: 43,0 (IC95%: 30,3-55,8)</p> <p>Placebo: 7/75 (9,3)</p>	
Mudança na WP-NRS (%): média de mínimos quadrados ^a	<p>MEASURE UP 1</p> <p>Grupo 1: -58,28</p> <p>- Diferença vs placebo: -33,88 (IC95%: -47,76 a -19,99) [p<0,001]</p> <p>Grupo 2: -66,82</p> <p>- Diferença vs placebo: -42,42 (IC95%: -56,16 a -28,68) [p<0,001]</p> <p>Placebo: -24,40</p>	<p>MEASURE UP 2</p> <p>Grupo 1: -47,56</p> <p>- Diferença vs placebo: -36,54 (IC95%: -51,12 a -21,96) [p<0,001]</p> <p>Grupo 2: -66,95</p> <p>- Diferença vs placebo: -55,93 (IC95%: -70,32 a -41,55) [p<0,001]</p> <p>Placebo: -11,02</p>

Notas: Grupo 1: upadacitinibe 15 mg/dia; Grupo 2: upadacitinibe 30 mg/dia; WP-NRS: *Worst Pruritus Numerical Rating Scale*; IC95%: intervalo de confiança de 95%

^a Consulta dos resultados publicados no <https://classic.clinicaltrials.gov/>. Acesso: 16/02/2024.

- **Reich, 2021 (NCT03568318 - AD UP) (72)**

Os resultados das avaliações em até 16 semanas de tratamento demonstraram que a proporção de pacientes adolescentes com melhora do prurido maior ou igual a 4 pontos, avaliada pela escala WP-NRS, foi superior nos dois grupos de upadacitinibe em comparação ao placebo, com diferenças estatisticamente significativas. A média de mínimos

quadrados da alteração do prurido, avaliada pela escala WP-NRS, demonstrou uma redução do prurido maior no grupo que utilizou upadacitinibe 15 mg + corticosteroide tópico (CT), comparado aos demais grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação a mudança na WP-NRS entre o grupo placebo e upadacitinibe 30 mg + CT (**Quadro 41**).

Quadro 41. Resultados de eficácia nos sinais de prurido avaliados pela escala WP-NRS do ensaio clínico randomizado AD UP em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas.

Prurido avaliado pela escala WP-NRS	
Desfechos avaliados	Resultados
Proporção de pacientes com melhora \geq a 4 pontos (redução) desde o início até a semana 16 na WP-NRS: n (%)	Grupo 1: 15/36 (41,7) - Diferença da porcentagem vs placebo: 28,6 (IC95% 9,4 a 47,7) Grupo 2: 18/33 (54,5) - Diferença da porcentagem vs placebo: 41,0 (IC95% 20,8 a 61,1) Placebo: 5/38 (13,2)
Mudança na WP-NRS (%): média de mínimos quadrados ^a	Grupo 1: -59,34 - Diferença vs placebo: -26,38 (IC95%: -49,97 a -2,79) [p<0,029] Grupo 2: -49,02 - Diferença vs placebo: -16,5 (IC95%: -39,59 a 7,48) [p<0,180] Placebo: -32,96

Notas: Grupo 1: upadacitinibe 15 mg/dia + CT; Grupo 2: upadacitinibe 30 mg/dia + CT; CT: corticosteroide tópico; WP-NRS: *Worst Pruritus Numerical Rating Scale*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

^a Consulta dos resultados publicados no <https://classic.clinicaltrials.gov/>. Acesso: 16/02/2024.

Foi feita a meta-análise dos três estudos que avaliaram o upadacitinibe na melhora redução de \geq a 4 pontos na escala WP-NRS na semana 16 na população de adolescentes (**Figura 9**). Na análise pelo modelo de efeitos aleatórios, existe evidência de que o upadacitinibe 15mg/dia, em média, apresentou maior proporção de pacientes com redução do prurido que o placebo, com DR de 0,27 (IC95% 0,11 a 0,38). Não foram encontradas evidências de heterogeneidade estatística.

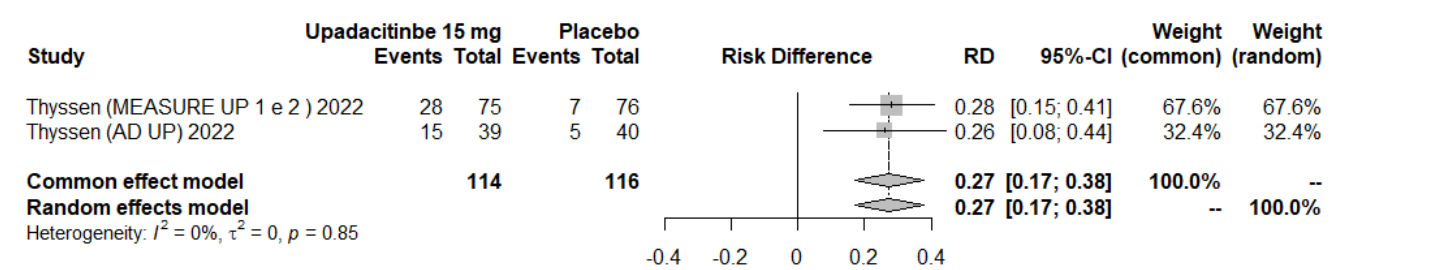


Figura 9. Forest plot. Meta-análise dos estudos que avaliaram a proporção de pacientes adultos e adolescentes com redução de pelo menos 4 pontos na escala WP-NRS – Upadacitinibe 15 mg vs placebo (16 semanas).

Fonte: elaboração própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD).

- Abrocitinibe:

- Eichenfield, 2021 (NCT03796676 - JADE TEEN) (77)

Durante 12 semanas de tratamento, a proporção de pacientes com melhora do prurido maior ou igual a 4 pontos, avaliado pela escala PP-NRS, foi semelhante entre os grupos que fizeram uso de abrocitinibe e superior em relação ao placebo; com resultados estatisticamente significativos (**Quadro 42**).

Quadro 42. Resultados de eficácia nos sinais de prurido avaliados pela escala PP-NRS do ensaio clínico randomizado Eichenfield, 2021 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas.

Prurido avaliado pela escala PP-NRS	
Desfechos avaliados	Resultados
Proporção de pacientes com melhora \geq a 4 pontos (redução) desde o início até a semana 12 na PP-NRS: n/N (%)	Grupo 1: 40/76 (52,6) - Diferença vs placebo: 22,8 (IC95%: 8,0 a 37,7) Grupo 2: 41/74 (55,4) - Diferença vs placebo: 25,6 (IC95%: 10,6 a 40,6) [p<0,0001] Placebo: 25/84 (29,8)
Mudança na WP-NRS (%): média de mínimos quadrados	Grupo 1: -3,7 (IC95%: -4,2 a -3,2) - Diferença vs placebo: -1,1 (IC95%: -1,8 a -0,4) Grupo 2: -3,9 (IC95%: -4,4 a -3,4) - Diferença vs placebo: -1,3 (IC95%: -2,0 a -0,6) Placebo: -2,7 (IC95%: -3,2 a -2,2)

Notas: Grupo 1: abrocitinibe 100 mg/dia; Grupo 2: abrocitinibe 200 mg/dia; PP-NRS: *Peak Pruritus Numerical Rating Score*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

8.2.3. Crianças

Para avaliação em crianças com dermatite atópica moderada a grave, foram apresentados os resultados de eficácia nos sinais de prurido referentes ao dupilumabe em comparação com placebo, baseados nos estudos publicados por Paller (2020) (67), que avaliou crianças entre 6 e 11 anos de idade, e Paller (2022) (68), que avaliou crianças entre 6 meses e menos de 6 anos.

- Dupilumabe:

- Paller, 2020 (LIBERTY AD PEDS) (67)

Os resultados da média de mínimos quadrados da alteração na média semanal do pico diário de prurido, avaliada pela escala PP-NRS, foram estatisticamente significativos e demonstraram uma redução de prurido similar entre os dois grupos de crianças que receberam dupilumabe, mas consideravelmente maiores em relação ao grupo placebo durante 16 semanas de tratamento (**Quadro 43**).

Quadro 43. Resultados de eficácia nos sinais de prurido avaliados pela escala PP-NRS do ensaio clínico randomizado Paller, 2020 em crianças tratadas com dupilumabe em até 16 semanas.

Prurido avaliado pela escala PP-NRS	
Desfechos avaliados	Resultados
Mudança na PP-NRS (%): média de mínimos quadrados (EP)	<p>Grupo 1: -4,5 (0,2) [p<0.0001]</p> <p>Grupo 2: -4,2 (0,2) [p<0.0001]</p> <p>Placebo: -2,1 (0,2)</p>

Notas: Grupo 1: dupilumabe 100/200 mg + CT a cada 2 semanas; Grupo 2: dupilumabe 300 + CT a cada 4 semanas; CT: corticosteroide tópico; PP-NRS: Peak Pruritus Numerical Rating Score; EP: erro padrão.

○ **Paller, 2022 (LIBERTY AD PRESCHOOL) (68)**

Durante 16 semanas de tratamento, a proporção de pacientes com melhora do prurido maior ou igual a 4 pontos, avaliado pela escala WSI-NRS, foi maior no grupo que recebeu dupilumabe. Os resultados da média de mínimos quadrados da alteração na média semanal do pico diário de prurido, demonstraram uma eficácia na redução do prurido substancialmente maior no grupo que utilizou dupilumabe, com uma diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo (**Quadro 44**).

Quadro 44. Resultados de eficácia nos sinais de prurido avaliados pela escala WSI-NRS do ensaio clínico randomizado Paller, 2022 em crianças tratadas com dupilumabe em até 16 semanas.

Prurido avaliado pela escala WSI-NRS	
Desfechos avaliados	Resultados
Proporção de pacientes com melhora ≥ 4 pontos (redução) desde o início até a semana 16 na WSI-NRS: n/N (%)	<p>Dupilumabe + CT: 40/83 (48)</p> <p>Placebo: 7/78 (9)</p> <p>- Diferença vs placebo: 39 (IC95%: 26 a 52) [p<0,0001]</p>
Mudança na WP-NRS (%): média de mínimos quadrados (EP)	<p>Dupilumabe + CT: -49,4 (5,0)</p> <p>Placebo: -2,2 (5,2)</p> <p>- Diferença vs placebo: -47,1 (IC95%: -59,5 a -34,8) [p<0,0001]</p>

Notas: WSI-NRS - Worst Scratch and Itch Numerical Rating Scale; EP: erro padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

8.3. Qualidade de vida

8.3.1. Adultos

Os resultados apresentados a seguir foram relatados de acordo com as comparações avaliadas (placebo, ciclosporina e entre os medicamentos em avaliação) e baseados no estudo publicado por Drucker e colaboradores, em

2022. Para esse desfecho, Drucker (2022) (51) não relata os resultados referentes ao medicamento upadacitinibe de 15 mg e 30 mg, por não haver dados suficientes na literatura para realizar a análise.

- Comparação com placebo:

O **Quadro 45** apresenta as estimativas de efeito relativo, resultantes da meta-análise em rede, das alterações na qualidade de vida em até 16 semanas de tratamento em adultos em relação ao *baseline*. Todas as tecnologias avaliadas (dupilumabe, baricitinibe e abrocitinibe) foram favorecidas em relação a melhora da qualidade de vida quando comparadas ao placebo.

Entre os medicamentos avaliados, nos resultados mais recentes publicados em julho de 2023, demonstraram que o uso de abrocitinibe 200 mg promoveu uma maior diferença na alteração dos escores de qualidade de vida avaliados pela escala DLQI, quando comparado ao placebo; apresentando uma DM igual a -5,6 (IC 95%: -6,3 a -4,8) (**Quadro 46**).

Quadro 45. Estimativas de efeito relativo das alterações na qualidade de vida em até 16 semanas de tratamento em adultos – Comparação com placebo.

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Placebo	4	-0,6 (-0,7 a -0,4)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Placebo	4	-0,9 (-1,1 a -0,7)
Baricitinibe 2 mg/dia	Placebo	5	-0,4 (-0,5 a -0,2)
Baricitinibe 4 mg/dia	Placebo	4	-0,6 (-0,8 a -0,4)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Placebo	7	-0,8 (-0,9 a -0,7)

Fonte: Drucker, 2022 (51).

Notas: As estimativas de efeito com valores negativos favorecem o tratamento listado na coluna de intervenção e as estimativas de efeito com valores positivos favorecem o comparador. Os resultados apresentados correspondem a diferença média padronizada com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Quadro 46. Estimativas de efeito relativo das alterações na qualidade de vida em até 16 semanas de tratamento em adultos – Comparação com placebo.

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Placebo	4	-3,4 (-4,3 a -2,6)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Placebo	4	-5,6 (-6,3 a -4,8)
Baricitinibe 2 mg/dia	Placebo	5	-2,3 (-3,1 a -1,4)
Baricitinibe 4 mg/dia	Placebo	4	-3,5 (-4,4 a -2,6)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Placebo	7	-4,9 (-5,5 a -4,3)

Fonte: Drucker, 2022. – Os dados atualizados foram consultados no sítio eletrônico da revisão sistemática vida: <https://eczematherapies.com/research/>. Acesso em 16/02/2024 (51).

Notas: As estimativas de efeito com valores negativos favorecem o tratamento listado na coluna de intervenção e as estimativas de efeito com valores positivos favorecem o comparador. Os resultados apresentados correspondem as alterações no escore observadas na escala DLQI com relação ao *baseline*, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Dois ECRs avaliaram a melhora da qualidade de vida de pacientes adultos com o uso do upadacitinibe (MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2) (71). A proporção de pacientes que tiveram redução de 4 pontos ou mais na escala DLQI foi maior nos grupos upadacitinibe 15mg/dia e upadacitinibe 30 mg/dia, quando comparados ao placebo. Os autores, no entanto, não fazem a análise por intenção de tratar (**Quadro 47**). A análise, também, combina pacientes adultos e adolescentes.

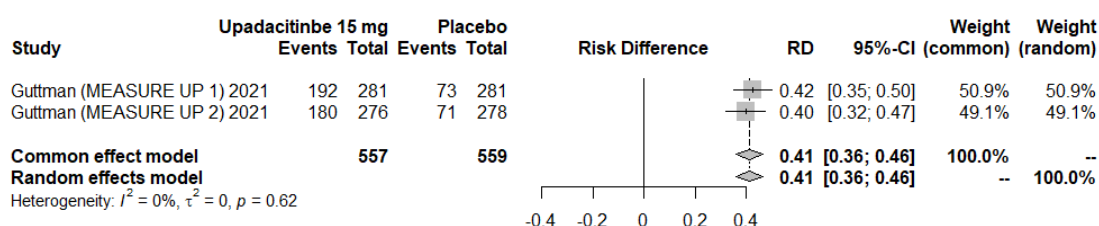
Quadro 47. Qualidade de vida pela escala DLQI em pacientes adultos e adolescentes tratados com upadacitinibe.

Qualidade de vida avaliada pela escala DLQI	
Desfecho avaliado	Resultados
MEASURE UP 1 proporção de pacientes que tiveram redução de 4 pontos ou mais na escala DLQI	Grupo 1: 192/254 (75,4%) - Diferença da porcentagem ajustada vs placebo: 46,7 (IC95% 39,0 a 54,4); p<0,0001 Grupo 2: 210/256 (82,0) - Diferença vs placebo: 53,2 (45,9 a 60,5); p<0,0001 Placebo: 73/250 (29,0%)
MEASURE UP 2 proporção de pacientes que tiveram redução de 4 pontos ou mais na escala DLQI	Grupo 1: 180/251 (71,7%) - Diferença da porcentagem ajustada vs placebo: 42,8 (IC95% 35,0 a 50,6); p<0,0001 Grupo 2: 195/251 (77,6%) - Diferença vs placebo: 49,0 (IC95% 41,4 a 56,5); p<0,0001 Placebo: 71/250 (28,4%)

Grupo 1: upadacitinibe 15 mg/dia; **Grupo 2:** Upadacitinibe 30mg/dia

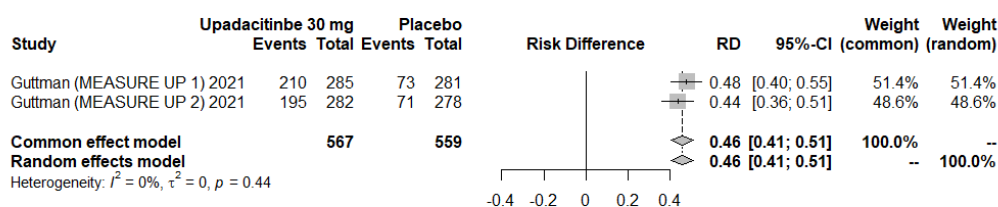
Foi realizada uma meta-análise considerando os resultados dos pacientes que reduziram pelo menos 4 pontos na escala DLQI na população de adultos e adolescentes que utilizou o upadacitinibe 15mg e 30 mg. Para isso, utilizou-se o número dos pacientes que atingiram o desfecho em relação à população randomizada nos dois estudos que apresentaram o desfecho (**Figuras 11 e 12**). Para as duas dosagens do medicamento, o grupo que recebeu upadacitinibe apresentou maior redução de pelo menos 4 pontos na escala DLQI.

Figura 11. Forest plot. Meta-análise dos estudos que avaliaram a proporção de pacientes adultos e adolescentes com redução de pelo menos 4 pontos na escala DLQI – Upadacitinibe 15 mg vs placebo (16 semanas).



Fonte: Autoria própria – Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde da Unifesp Diadema (NUD).

Figura 12. Forest plot. Meta-análise dos estudos que avaliaram a proporção de pacientes adultos e adolescentes com redução de pelo menos 4 pontos na escala DLQI – Upadacitinibe 15 mg vs placebo (16 semanas).



Fonte: Autoria própria – Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde da Unifesp Diadema (NUD).

- Comparação com ciclosporina:

O **Quadro 48** apresenta os resultados referentes as comparações das tecnologias avaliadas em relação à ciclosporina de baixa e alta dosagem na população adulta, em até 16 semanas de tratamento. Para melhora da qualidade de vida, o uso de ciclosporina em dosagens mais altas foi favorecido quando comparado ao uso de abrocitinibe 100 mg (DMP: 0,1; IC95%: -0,5 a 0,8), baricitinibe de 2 mg (DMP: 0,3; IC95%: -0,3 a 1) e baricitinibe 4 mg (DMP: 0,1; IC95%: -0,5 a 0,7). Em relação ao uso de baixas dosagens de ciclosporina, houve favorecimento apenas em comparação ao uso de baricitinibe 2 mg (DMP: 0,1; IC95%: -0,5 a 0,8). Entretanto, os intervalos de confiança de todas as comparações cruzam a linha de nulidade, portanto, as diferenças não foram consideradas estatisticamente significativas.

Quadro 48. Estimativas de efeito relativo das alterações na qualidade de vida em até 16 semanas de tratamento em adultos – Comparação com ciclosporina.

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC 95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Ciclosporina (alta dosagem)	0	0,1 (-0,5 a 0,8)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	-0,1 (-0,8 a 0,6)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Ciclosporina (alta dosagem)	0	-0,2 (-0,8 a 0,4)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	-0,4 (-1,1 a 0,3)
Baricitinibe 2 mg/dia	Ciclosporina (alta dosagem)	0	0,3 (-0,3 a 1)
Baricitinibe 2 mg/dia	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	0,1 (-0,5 a 0,8)
Baricitinibe 4 mg/dia	Ciclosporina (alta dosagem)	0	0,1 (-0,5 a 0,7)
Baricitinibe 4 mg/dia	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	-0,1 (-0,8 a 0,5)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Ciclosporina (alta dosagem)	0	-0,1 (-0,7 a 0,5)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Ciclosporina (baixa dosagem)	0	-0,3 (-1 a 0,3)

Fonte: Drucker, 2022 (51).

Notas: As estimativas de efeito com valores negativos favorecem o tratamento listado na coluna de intervenção e as estimativas de efeito com valores positivos favorecem o comparador. Os resultados apresentados correspondem a diferença média padronizada com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

- Comparação entre as tecnologias avaliadas nesse relatório:

O **Quadro 49** apresenta as estimativas de efeito relativo (média padronizada) das comparações entre os medicamentos obtidas em até 16 semanas de tratamento na população adulta. O abrocitinibe 200 mg foi o medicamento favorecido em relação a melhora da qualidade de vida em todas as comparações, seguido do dupilumabe. O abrocitinibe 100 mg foi favorecido apenas em relação ao baricitinibe 2mg (DMP: -0,2; IC95%: -0,4 a 0), porém, sem diferença estatisticamente significativa. Todas as comparações desfavoreceram o uso de baricitinibe de 2 mg e 4 mg em relação a melhora na qualidade de vida.

Quadro 49. Estimativas de efeito relativo das alterações na qualidade de vida em até 16 semanas de tratamento em adultos – Comparação entre os medicamentos em avaliação

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC 95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Abrocitinibe 200 mg/dia	4	0,3 (0,2 a 0,5)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	-0,2 (-0,4 a 0)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	0 (-0,2 a 0,3)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	0,3 (0,1 a 0,4)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	-0,5 (-0,8 a -0,3)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	-0,3 (-0,5 a 0)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	-0,1 (-0,3 a 0,1)
Baricitinibe 2 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	4	0,3 (0,1 a 0,4)
Baricitinibe 2 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	0,5 (0,3 a 0,7)
Baricitinibe 4 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	0,2 (0 a 0,4)

Fonte: Drucker, 2022 (51).

Notas: As estimativas de efeito com valores negativos favorecem o tratamento listado na coluna de intervenção e as estimativas de efeito com valores positivos favorecem o comparador. Os resultados apresentados correspondem a diferença média padronizada com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

O **Quadro 50** apresenta os resultados mais recentes, publicados em julho de 2023, das alterações na qualidade de vida avaliadas pela escala DLQI. Os resultados demonstraram que o abrocitinibe 200 mg foi o medicamento favorecido em todas as comparações, seguido do dupilumabe, na melhora dos escores de qualidade de vida. O abrocitinibe 100 mg foi favorecido apenas em relação ao baricitinibe 2 mg (DM: -1,2; IC95%: -2,4 a 0), porém, sem diferença estatisticamente significativa. Todas as comparações desfavoreceram o uso de baricitinibe 2 mg em relação a qualidade de vida.

Quadro 50. Estimativas de efeito relativo das alterações na qualidade de vida, pela escala DLQI, em até 16 semanas de tratamento em adultos – Comparação entre os medicamentos em avaliação.

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC 95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Abrocitinibe 200 mg/dia	4	2,1 (1,2 a 2,9)

Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	-1,2 (-2,4 a 0)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	0,1 (-1,2 a 1,3)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	1,5 (0,5 a 2,3)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	-3,3 (-4,4 a -2,1)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	-2 (-3,2 a -0,8)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	-0,7 (-1,4 a 0,1)
Baricitinibe 2 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	4	1,3 (0,3 a 2,2)
Baricitinibe 2 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	2,6 (1,6 a 3,7)
Baricitinibe 4 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	1,4 (0,3 a 2,4)

Fonte: Drucker, 2022 – Os dados atualizados foram consultados no sítio eletrônico da revisão sistemática vida: <https://eczematherapies.com/research/>. Acesso em 16/02/2024 (51).

Notas: As estimativas de efeito com valores negativos favorecem o tratamento listado na coluna de intervenção e as estimativas de efeito com valores positivos favorecem o comparador. Os resultados apresentados correspondem as alterações no escore observadas na escala DLQI, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Os resultados apresentados evidenciaram que o abrocitinibe 200mg/dia é a tecnologia mais eficaz na melhora da qualidade de vida pelo DLQI, seguido do dupilumabe. No **apêndice 6**, estão apresentadas a classificação dos resultados da meta-análise para avaliação do pico de prurido até 16 semanas em adultos, de acordo com o *Surface Under the Cumulative Ranking* (SUCRA). Ressalta-se que o upadacitinibe não foi avaliado para esse desfecho.

8.3.2. Adolescentes

Para a população adolescente, os dados apresentados a seguir foram relatados de acordo com os medicamentos avaliados (dupilumabe, upadacitinibe e abrocitinibe) e seus respectivos estudos. Os resultados sobre a eficácia na qualidade de vida em pacientes com dermatite atópica moderada a grave, referente ao dupilumabe, foram baseados no ECR NCT03054428, de Simpson (2020) (70). Para o abrocitinibe, os resultados de eficácia na qualidade de vida foram baseados nos ECR NCT03349060 de Simpson (2020) (75), NCT 03575871 de Silverberg (2020) (76) e NCT03796676 Eichenfield (2021) (77). Os resultados de qualidade de vida na população de adolescentes que fez uso do upadacitinibe não foram relatados. Isso porque o único estudo que avalia o desfecho nessa população não faz o relato dos resultados especificamente para adolescentes.

- Dupilumabe:

- **Simpson, 2020 (NCT03054428) (70)**

O uso de dupilumabe na população adolescente em até 16 semanas de tratamento demonstrou melhorias estatisticamente significativas na qualidade de vida em relação ao placebo. A média de mínimos quadrados da alteração dos escores de qualidade de vida, avaliada pela escala CDLQI, demonstrou uma melhora na qualidade de vida similar entre os dois grupos de dupilumabe (**Quadro 51**).

Quadro 51. Resultados de eficácia na qualidade de vida avaliada pela escala CDLQI do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes tratados com dupilumabe em até 16 semanas.

Qualidade de vida avaliada pela escala CDLQI	
Desfecho avaliado	Resultados
Mudança na CDLQI (%): média de mínimos quadrados (EP)	<p>Grupo 1: -8,8 (0,5)</p> <p>- Diferença vs placebo: -3,7 (IC95%: -5,2 a -2,2)</p> <p>Grupo 2: -8,5 (0,5)</p> <p>- Diferença vs placebo: -3,4 (IC95%: -5,0 a -1,8)</p> <p>Placebo: -5,1 (0,6)</p>

Notas: Grupo 1: dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas; Grupo 2: dupilumabe 200 mg ou 300 mg a cada 2 semanas; CDLQI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; EP: erro padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

- Upadacitinibe:

- [Guttman, 2021 \(MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2\) \(71\)](#)

Os resultados das avaliações em até 16 semanas de tratamento demonstraram que a proporção de pacientes com melhora na qualidade de vida maior ou igual a 4 pontos, avaliada pela escala DLQI, foi superior nos grupos que utilizaram upadacitinibe em comparação ao placebo. Os resultados, no entanto, são relatados de forma conjunta para a população de adultos e adolescentes. Como uma menor proporção de adolescentes foram incluídas nos ensaios MEASURE UP 1 e 2 (em torno de 13%), considerou-se não haver dados suficientes para a avaliação da qualidade de vida para essa população.

- Abrocitinibe:

- [Simpson, 2020 \(NCT03349060\) \(75\)](#)

O tratamento com abrocitinibe em até 12 semanas de acompanhamento, demonstrou que a mudança nos escores de qualidade de vida, avaliada pela escala CDQLI, foi melhor nos dois grupos que utilizaram abrocitinibe, porém, apenas o grupo que utilizou abrocitinibe 200 mg/dia apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo (**Quadro 52**).

Quadro 52. Resultados de eficácia na qualidade de vida avaliada pela escala CDLQI do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas.

Qualidade de vida avaliada pela escala CDLQI	
Desfecho avaliado	Resultados
Mudança na CDLQI (%): média de mínimos quadrados (IC95%)	<p>Grupo 1: -6,4 (IC95%: -7,9 a -5,0)</p> <p>- Diferença vs placebo: -2,5 (IC95%: -5,2 a 0,1)</p> <p>Grupo 2: -7,5 (IC95%: -8,9 a -6,0)</p> <p>- Diferença vs placebo: -3,6 (IC95%: -6,2 a -0,9)</p> <p>Placebo: -3,9 (IC95%: -6,1 a -1,7)</p>

Notas: Grupo 1: abrocitinibe 100 mg/dia; Grupo 2: abrocitinibe 200 mg/dia; CDQLI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

○ [Silverberg, 2020 \(NCT03575871 - JADE MONO-2\) \(76\)](#)

Os resultados das avaliações em até 12 semanas de tratamento demonstraram uma maior eficácia na melhora da qualidade de vida, avaliada pela escala CDLQI, nos grupos que utilizaram abrocitinibe. Entretanto, apenas o grupo que utilizou abrocitinibe 200 mg/dia apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo (**Quadro 53**).

Quadro 53. Resultados de eficácia na qualidade de vida avaliada pela escala CDLQI do ensaio clínico randomizado Silverberg, 2020 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas.

Qualidade de vida avaliada pela escala CDLQI	
Desfecho avaliado	Resultados
Mudança na CDLQI (%): média de mínimos quadrados (IC95%)	<p>Grupo 1: - 4,8 (IC95%: - 7,2 a -2,5)</p> <p>- Diferença vs placebo: -2,2 (IC95%: -6,3 a 2,0)</p> <p>Grupo 2: -9,7 (IC95%: -12,1 a -7,4)</p> <p>- Diferença vs placebo: -7,1 (IC95%: -11,2 a -2,9)</p> <p>Placebo: - 2,7 (IC95%: 6,1 a 0,8)</p>

Notas: Grupo 1: abrocitinibe 100 mg/dia; Grupo 2: abrocitinibe 200 mg/dia; CDQLI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

○ [Eichenfield, 2021 \(NCT03796676 - JADE TEEN\) \(77\)](#)

A mudança nos escores de qualidade de vida, avaliada pela escala CDQLI, foi semelhante nos dois grupos que utilizaram abrocitinibe e superior em relação ao placebo, com resultados estatisticamente significativos durante 12 semanas de tratamento (**Quadro 54**).

Quadro 54. Resultados de eficácia na qualidade de vida avaliada pela escala CDLQI do ensaio clínico randomizado Eichenfield, 2021 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas.

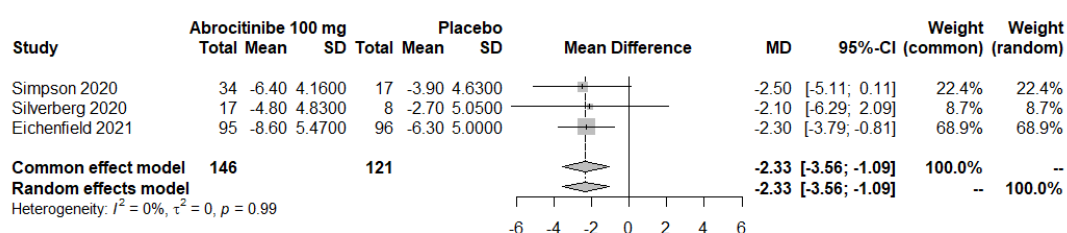
Qualidade de vida avaliada pela escala CDLQI	
Desfecho avaliado	Resultados
Mudança na CDLQI (%): média de mínimos quadrados (IC95%)	<p>Grupo 1: -8,6 (IC95%: -9,6 a -7,5)</p> <p>- Diferença vs placebo: -2,3 (IC95%: -3,7 a -0,8)</p>

	<p>Grupo 2: -8,7 (IC95%: -9,7 a -7,6)</p> <p>- Diferença vs placebo: -2,3 (IC95%: -3,8 a -0,9)</p> <p>Placebo: -6,3 (IC95%: -7,4 a -5,3)</p>
--	--

Notas: Grupo 1: abrocitinibe 100 mg/dia; Grupo 2: abrocitinibe 200 mg/dia; CDQLI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

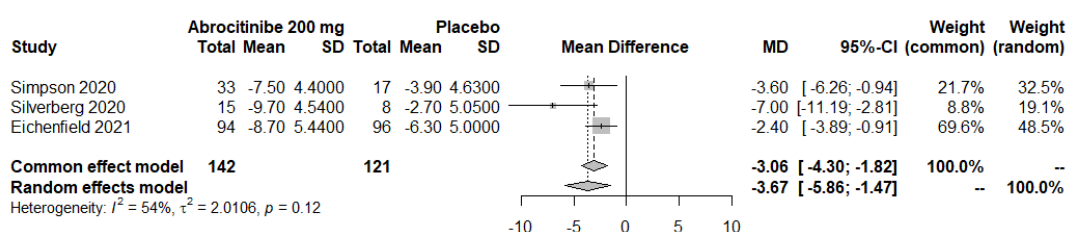
Foi realizada uma meta-análise considerando os resultados de CDQLI na população de adolescentes dos três estudos que envolveram a utilização do abrocitinibe 100 e 200mg (**Figuras 13 e 14**). Para as duas dosagens, os grupos que receberam o abrocitinibe apresentaram maior redução na escala CDQLI quando comparados ao placebo.

Figura 13. Forest plot. Meta-análise da média da diferença do CDQLI em relação ao baseline em adolescentes – Abrocitinibe 100mg versus placebo (12 semanas).



Fonte: Autoria própria – Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde da Unifesp Diadema (NUD).

Figura 14. Forest plot. Meta-análise da média da diferença do CDQLI em relação ao baseline em adolescentes – Abrocitinibe 200mg versus placebo (12 semanas).



Fonte: Autoria própria – Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde da Unifesp Diadema (NUD).

8.3.3. Crianças

Para avaliação em crianças com dermatite atópica moderada a grave, foram apresentados os resultados de eficácia na qualidade de vida referentes ao dupilumabe em comparação com placebo, baseados nos estudos publicados por Paller (2020) (67), que avaliou crianças entre 6 e 11 anos de idade, e Paller (2022) (68), que avaliou crianças entre 6 meses e menos de 6 anos.

- Paller, 2020 (LIBERTY AD PEDS) (67)

Os resultados das avaliações em até 16 semanas de tratamento demonstraram uma eficácia na melhora da qualidade de vida, avaliada pela escala CDLQI, semelhante entre os grupos que receberam dupilumabe e maior em relação ao grupo placebo, com resultados estatisticamente significativos (**Quadro 55**).

Quadro 55 Resultados de eficácia na qualidade de vida pela escala CDLQI do ensaio clínico randomizado Paller, 2020 em crianças tratadas com dupilumabe em até 16 semanas.

Qualidade de vida avaliada pela escala CDLQI	
Desfecho avaliado	Resultados
Mudança na CDLQI (%): média de mínimos quadrados (EP)	Grupo 1: -10,7 (0,5) [p<0,0001]
	Diferença média vs placebo: -4,3 (IC95% -5,6859; -2,9141) ^a
	Grupo 2: -10,6 (0,5) [p<0,0001]
	Placebo: -6,4 (0,5) Diferença média vs placebo: -4,2 (IC95% -5,5859; -2,8141) ^a

Notas: Grupo 1: dupilumabe 100/200 mg + CT a cada 2 semanas; Grupo 2: dupilumabe 300 + CT a cada 4 semanas; CT: corticosteroide tópico; CDLQI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; EP: erro padrão.

^a Calculado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD).

○ **Paller, 2022 (LIBERTY AD PRESCHOOL) (68)**

Os resultados da média de mínimos quadrados da alteração nos escores de qualidade de vida, avaliada pela escala CDLQI, demonstraram uma melhora substancialmente maior no grupo que utilizou dupilumabe, com uma diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo (**Quadro 56**).

Quadro 56. Resultados de eficácia na qualidade de vida pela escala CDLQI do ensaio clínico randomizado Paller, 2022 em crianças tratadas com dupilumabe em até 16 semanas.

Qualidade de vida avaliada pela escala CDLQI	
Desfecho avaliado	Resultados
Mudança na CDLQI (%): média de mínimos quadrados (EP)	Dupilumabe: -10,0 (1,6)
	Placebo: -2,5 (1,7) -Diferença vs placebo: -7,5 (IC95%: -10,3 a -4,8) [p<0,0001]

Notas: CDLQI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; EP: erro padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

8.4. Segurança

8.4.1. Adultos

Os resultados apresentados a seguir foram relatados de acordo com as comparações avaliadas (placebo e medicamentos entre os medicamentos em avaliação) e baseados no estudo publicado por Drucker e colaboradores, em 2022. Para esse desfecho, não foram encontrados os resultados referentes ao medicamento ciclosporina.

- Comparação com placebo:

O **Quadro 57** apresenta as estimativas de efeito relativo, resultantes da meta-análise em rede, das perdas de seguimento relacionadas a eventos adversos em até 16 semanas de tratamento em adultos. Com exceção dos medicamentos baricitinibe 4 mg e dupilumabe, todas as tecnologias avaliadas apresentaram menos chances de descontinuação por eventos adversos em relação ao placebo.

Quadro 57. Estimativas de efeito relativo das perdas de seguimento relacionadas a eventos adversos em até 16 semanas de tratamento em adultos – Comparação com placebo.

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC 95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Placebo	4	0,7 (0,4 a 1,3)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Placebo	4	0,7 (0,4 a 1,3)
Baricitinibe 2 mg/dia	Placebo	5	0,8 (0,3 a 1,9)
Baricitinibe 4 mg/dia	Placebo	4	1,5 (0,7 a 3,4)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Placebo	7	1 (0,5 a 1,8)
Upadacitinibe 15 mg/dia	Placebo	4	0,6 (0,3 a 1)
Upadacitinibe 30 mg/dia	Placebo	4	0,7 (0,4 a 1,3)

Fonte: Drucker, 2022 (51).

Nota: Valores maiores do que 1 indicam são relacionados a uma maior descontinuação por eventos adversos graves da intervenção em relação ao comparador. Os resultados estão apresentados como Odds Ratio (OR), com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

No **Quadro 58** estão apresentadas as estimativas de efeito relativo dos eventos adversos graves ocorridos em até 16 semanas de tratamento em adultos. Com exceção do medicamento abrocitinibe 100 mg, todas as tecnologias avaliadas apresentaram menos chances de eventos adversos graves em relação ao placebo.

Quadro 58. Estimativas de efeito relativo dos eventos adversos sérios ocorridos em até 16 semanas de tratamento em adultos – Comparação com placebo.

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC 95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Placebo	4	1,2 (0,6 a 2,6)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Placebo	4	0,6 (0,3 a 1,5)
Baricitinibe 2 mg/dia	Placebo	5	0,5 (0,2 a 1)
Baricitinibe 4 mg/dia	Placebo	4	0,7 (0,3 a 1,4)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Placebo	7	0,5 (0,3 a 0,8)
Upadacitinibe 15 mg/dia	Placebo	4	0,7 (0,4 a 1,3)
Upadacitinibe 30 mg/dia	Placebo	4	0,7 (0,3 a 1,2)

Fonte: Drucker, 2022 (51).

Nota: Valores maiores do que 1 indicam são relacionados a uma maior descontinuação por eventos adversos graves da intervenção em relação ao comparador. Os resultados estão apresentados como Odds Ratio (OR), com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

- Comparação entre as tecnologias avaliadas nesse relatório:

O **Quadro 59** apresenta as estimativas de efeito relativo das perdas de seguimento relacionadas a eventos adversos em até 16 semanas de tratamento em adultos. Entre as tecnologias avaliadas, o upadacitinibe 15 mg apresentou menos chances de perdas por evento adverso em todas as comparações. O upadacitinibe 30 mg também demonstrou menos chances em relação aos demais medicamentos, porém, sem diferença estatisticamente significativa quando comparado ao abrocitinibe 100 mg (OR: 1; IC95%: 0,5 a 2,3) e abrocitinibe 200 mg (OR: 1; IC95%: 0,4 a 2,2). Todas as comparações demonstraram que o baricitinibe 4 mg apresentou mais chances de descontinuação por evento adverso em relação as demais tecnologias, seguido do dupilumabe e baricitinibe 2 mg. Na comparação do baricitinibe 4mg/dia com o upadacitinibe 15mg/dia, o OR foi de 2,7 (IC95% 1 a 7,4), a única comparação com diferença estatisticamente significativa. Ressalta-se, no entanto, que o intervalo de confiança relatado era expressivamente amplo.

Quadro 59. Estimativas de efeito relativo das descontinuações relacionadas a eventos adversos em até 16 semanas de tratamento em adultos – Comparação entre os medicamentos em avaliação.

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC 95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Abrocitinibe 200 mg/dia	4	1,1 (0,6 a 1,8)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	0,9 (0,3 a 2,5)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	0,5 (0,2 a 1,3)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	0,8 (0,4 a 1,7)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	1,3 (0,6 a 3)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1 (0,5 a 2,3)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	0,9 (0,3 a 2,4)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	0,5 (0,2 a 1,3)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	0,8 (0,3 a 1,6)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	1,2 (0,5 a 2,9)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1 (0,4 a 2,2)
Baricitinibe 2 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	4	0,5 (0,2 a 1,3)
Baricitinibe 2 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	0,9 (0,3 a 2,4)
Baricitinibe 2 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	1,4 (0,5 a 3,9)
Baricitinibe 2 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1,1 (0,4 a 3,1)
Baricitinibe 4 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	1,6 (0,6 a 4,5)
Baricitinibe 4 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	2,7 (1 a 7,4)
Baricitinibe 4 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	2,1 (0,8 a 5,7)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	1,7 (0,7 a 4)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1,3 (0,6 a 3,1)
Upadacitinibe 15 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	4	0,8 (0,4 a 1,5)

Fonte: Drucker, 2022 (51).

Nota: Valores maiores do que 1 indicam são relacionados a uma maior descontinuação por eventos adversos graves da intervenção em relação ao comparador. Os resultados estão apresentados como *Odds Ratio* (OR), com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

No **Quadro 60** estão apresentadas as estimativas de efeito relativo dos eventos adversos sérios ocorridos em até 16 semanas de tratamento em adultos. O abrocitinibe 100 mg foi a tecnologia que demonstrou mais chances de eventos adversos sérios em todas as comparações. A única comparação com diferença estatisticamente significativa foi entre o abrocitinibe 100 mg e o dupilumabe com OR de 2,6 (1,1 a 6,4). Destaca-se o intervalo de confiança amplo.

O baricitinibe 4 mg também demonstrou mais chances em relação aos demais medicamentos, porém, sem diferença estatisticamente significativa quando comparado ao upadacitinibe de 15 mg e 30 mg (OR: 1; IC95%: 0,4 a 2,7).

As tecnologias dupilumabe e baricitinibe 2 mg não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparados (OR: 1; IC95%: 0,4 a 2,5), mas apresentaram menos chances de eventos adversos sérios em todas as demais comparações.

Quadro 60. Estimativas de efeito relativo dos eventos adversos sérios ocorridos em até 16 semanas de tratamento em adultos – Comparação entre os medicamentos em avaliação.

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (IC95%)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Abrocitinibe 200 mg/dia	4	1,9 (0,9 a 4,2)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	2,7 (0,9 a 8,3)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	1,7 (0,6 a 5,1)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	2,6 (1,1 a 6,4)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	1,8 (0,7 a 4,8)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1,8 (0,7 a 5)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	1,4 (0,5 a 4,6)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	0,9 (0,3 a 2,9)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	1,4 (0,5 a 3,6)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,9 (0,3 a 2,7)
Abrocitinibe 200 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1 (0,3 a 2,8)
Baricitinibe 2 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	4	0,6 (0,3 a 1,6)
Baricitinibe 2 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	1 (0,4 a 2,5)
Baricitinibe 2 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,7 (0,2 a 1,8)
Baricitinibe 2 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,7 (0,2 a 1,8)
Baricitinibe 4 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	1,5 (0,6 a 3,9)
Baricitinibe 4 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	1 (0,4 a 2,7)
Baricitinibe 4 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1 (0,4 a 2,7)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,7 (0,3 a 1,6)
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,7 (0,3 a 1,7)
Upadacitinibe 15 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	4	1 (0,5 a 2)

Fonte: Drucker, 2022 (51).

Nota: Valores maiores do que 1 indicam mais eventos adversos sérios com a intervenção em relação ao comparador. Os resultados estão apresentados como *Odds Ratio* (OR), com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

8.4.2. Adolescentes

Para a população adolescente, os dados apresentados a seguir foram relatados de acordo com os medicamentos avaliados (dupilumabe, upadacitinibe e abrocitinibe) e seus respectivos estudos. Os resultados de segurança em pacientes com dermatite atópica moderada a grave, referente ao dupilumabe, foram baseados no ECR NCT03054428, de Simpson (2020) (70). Em relação ao upadacitinibe, foram descritos os resultados de segurança dos ECR NCT03569293/03607422 de Guttman (2021) (71), NCT03568318 de Reich (2021) (72) e NCT03661138 de Katoh (2022) (73). Para o abrocitinibe, os resultados de segurança foram baseados nos ECR NCT03349060, de Simpson (2020) (75), NCT03575871 de Silverberg (2020) (76) e NCT03796676 de Eichenfield (2021) (77). Entre os estudos que avaliaram o abrocitinibe, os ECR de Silverberg (2020) e Simpson (2020) apresentaram resultados integrados de participantes adolescentes e adultos.

- Dupilumabe:

- Simpson, 2020 (NCT03054428) (70)

O estudo demonstrou que a proporção de pacientes adolescentes que apresentou eventos adversos emergentes de tratamento (EAET) foi semelhante entre os três grupos avaliados, mas foi menor no grupo que recebeu dupilumabe a cada 4 semanas. Os grupos que utilizaram dupilumabe não apresentaram qualquer (EAET) considerado grave. Não foi relatado nenhum óbito em qualquer um dos braços avaliados (**Quadro 61**).

Quadro 61. Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes tratados com dupilumabe em até 16 semanas.

Desfecho avaliado	Eventos adversos		
	Proporção de pacientes com eventos adversos: n (%)		
	Placebo (n=85)	Dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas (n=83)	Dupilumabe 200/300 mg a cada 2 semanas (n=82)
EAET ≥1	59 (69,4)	53 (63,9)	59 (72,0)
EAET grave ≥1	1 (1,2)	0	0
≥1 EAET com descontinuação	1(1,2)	0	0
Óbitos	0	0	0

Notas: EAET: eventos adversos emergentes de tratamento; EA: eventos adversos

- Upadacitinibe:

- Guttman, 2021 (MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2) (71)

Entre os pacientes adolescentes tratados até 16 semanas em ambos os ECR, o upadacitinibe demonstrou ser bem tolerado, não apresentando aumento nos eventos adversos sérios (EA) em comparação com o placebo. No estudo MEASURE UP 1, foram relatados apenas um EA grave nos grupos placebo e upadacitinibe 15 mg, associados a distúrbios cutâneos e infecções, respectivamente. No estudo MEASURE UP 2 foram relatados 3 (5%) EA graves no grupo placebo, associados a infecções, distúrbios neurológicos e distúrbios cutâneos e 3 (5,17%) no grupo upadacitinibe 15 mg, relacionados a distúrbios psiquiátricos, respiratórios e cutâneos. Os estudos também demonstraram que o número total de EA entre os grupos que utilizaram upadacitinibe foi semelhante, mas foi maior nos grupos que receberam uma dosagem mais elevada. Não foi relatado nenhum óbito em qualquer um dos estudos e braços avaliados (**Quadro 62**). Como a publicação de Guttman (2021) não relatou os eventos adversos por faixa etária da população, os dados foram extraídos no clinicaltrials.gov. Os resultados para acne e herpes zoster, eventos adversos mais frequentes observados nos estudos do upadacitinibe, foram extraídos de Thyssen e colaboradores (2022) (101). No **Quadro 63**, em adolescentes, a incidência de herpes zoster foi maior nos pacientes que receberam upadacitinibe, em especial, aqueles com 30 mg/dia. Não foram relatados eventos graves de herpes zoster. A incidência de acne, também, foi maior nos grupos que receberam o upadacitinibe.

Quadro 62. Resultados de segurança avaliados dos ensaios clínicos randomizados de Guttman, 2021 em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas^a

Eventos adversos				
ECR	Proporção de pacientes com eventos adversos: n/N (%)			
	Desfecho avaliado	Placebo	Upadacitinibe 15 mg	Upadacitinibe 30 mg
MEASURE UP 1	EA graves	1/61 (1,64) Distúrbios cutâneos (n=1)	1/64 (1,56) Infecções (n=1)	0/64 (0)
	Outros EA (graves não incluídos)	13 (21,31) Infecções (n=6) Aumento de CPK (n=2) Enxaqueca (n=2) Distúrbios cutâneos (n=3)	27/64 (42,18) Infecções (n=8) Aumento de CPK (n=5) Enxaqueca (n=5) Distúrbios cutâneos (n=9)	33/64 (51,56) Infecções (n=13) Aumento de CPK (n=5) Enxaqueca (n=4) Distúrbios cutâneos (n=11)
	Óbitos	0/61 (0)	0/64(0)	0/64 (0)
MEASURE UP 2	EA graves	3/60 (5) Infecções (n=1) Distúrbios neurológicos (n=1) Distúrbios cutâneos (n=1)	3/58 (5,17) Distúrbios psiquiátricos (n=1) Distúrbios respiratórios (n=1) Distúrbios cutâneos (n=1)	0/62 (0)

		16/60 (26,66)	31/58 (24,12)	28/62 (45,16)
		Infecções (n=3)	Fadiga (n=3)	Infecções (n=3)
		Aumento de CPK (n=1)	Infecções (n=8)	Aumento de CPK (n=6)
		Enxaqueca (n=2)	Aumento de CPK (n=3)	Enxaqueca (n=5)
		Distúrbios cutâneos (n=10)	Enxaqueca (n=3)	Distúrbios respiratórios (n=4)
			Distúrbios respiratórios (n=7)	Distúrbios cutâneos (n=10)
			Distúrbios cutâneos (n=7)	
	Óbitos	0/60	0/58	0/62

Notas: ECR: ensaio clínico randomizado; EA: eventos adversos; CPK: creatinofosquinase

^a Consulta dos resultados publicados no <https://classic.clinicaltrials.gov/>. Acesso: 16/02/2024.

Quadro 63. Resultados de segurança avaliados dos ensaios clínicos randomizados de Thyssen (2022) em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas^a

Eventos adversos				
ECR	Proporção de pacientes com eventos adversos: n/N (%)			
	Desfecho avaliado	Placebo	Upadacitinibe 15 mg	Upadacitinibe 30 mg
MEASURE UP 1 e 2	Herpes zoster	0/115	1/114 (0,9)	3/114 (2,6)
MEASURE UP 1 e 2 ^a	Acne	1/115 (0,9)	15/114 (13,2)	17/114 (14,9)

^a Dados extraídos de Thyssen e colaboradores (2022) (101).

○ Reich, 2021 (NCT03568318 - AD UP) (72)

Os resultados de segurança, em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas, demonstraram que o número de EA foi maior nos grupos que utilizaram upadacitinibe em comparação ao placebo; especialmente no grupo com maior dosagem do medicamento. Foi relatado apenas um EA grave referente a injúria de ligamento no grupo upadacitinibe 15 mg + CT e não houve nenhum óbito em qualquer um dos braços avaliados (**Quadro 64**).

Quadro 64. Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Reich, 2021 em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas^a

Eventos adversos			
Desfecho avaliado	Proporção de pacientes com eventos adversos: n/N (%)		
	Placebo + CT	Upadacitinibe 15 mg + CT	Upadacitinibe 30 mg + CT
EA graves	0/62 (0)	1/60 (1,67) Injúria de ligamento (n=1)	0/60 (0)
Outros EA (graves não incluídos)	21/62 (33,87%) Distúrbios gastrointestinais (n=6) Infecções (n=11) Aumento de CPK (n=1)	24/60 (40,00%) Distúrbios gastrointestinais (n=3) Infecções (n=11) Aumento de CPK (n=1) Enxaqueca (n=5)	32/60 (53,33%) Distúrbios gastrointestinais (n=10) Pirexia (n=5) Infecções (n=17) Aumento de CPK (n=3)

	Enxaqueca (n=5) Distúrbios respiratórios (n=1) Distúrbios cutâneos (n=6)	Distúrbios respiratórios (n=5) Distúrbios cutâneos (n=12)	Enxaqueca (n=4) Distúrbios respiratórios (n=4) Distúrbios cutâneos (n=9)
Óbitos	0/62 (0)	0/60 (0)	0/60 (0)

Notas: ECR: ensaio clínico randomizado; EA: eventos adversos; CT: corticosteroide tópico; CPK: creatinofosfoquinase

^a Consulta dos resultados publicados no <https://classic.clinicaltrials.gov/>. Acesso: 23/02/2024.

○ Katoh, 2022 (NCT03661138 - RISING UP) (73)

O estudo demonstrou que o upadacitinibe, em combinação com corticosteroides tópicos, possui um perfil de segurança aceitável para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave. O número de EAET foi semelhante nos três grupos avaliados, mas foram maiores nos grupos que fizeram uso de upadacitinibe. Não foram relatados EA graves ou que desencadearam descontinuação de pacientes do seguimento. Na população adolescente, o número de EAET reportados por pelo menos 5% dos pacientes foi baixo para todos os grupos avaliados, sendo acne e nasofaringe os únicos EA identificados. Não foi relatado nenhum óbito ou EA que desencadearam descontinuação em qualquer um dos braços avaliados (**Quadro 65**).

Quadro 65. Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Katoh, 2022 em adolescentes tratados com upadacitinibe em até 16 semanas.

Eventos adversos			
Desfecho avaliado	Período: durante o <i>double-blind</i> (até 16 semanas)		
	Proporção de pacientes com eventos adversos: n (%)		
	Placebo (n=90)	Upadacitinibe 15 mg + CT (n=91)	Upadacitinibe 30 mg + CT (n=91)
EAET por qualquer causa	6 (15,8)	9 (17,6)	8 (13,8)
EA graves	0	0	0
EA com descontinuação	0	0	0
Óbitos	0	0	0
EAET ≥ 5% dos pacientes	Acne (n=1) Nasofaringite (n=3)	Acne (n=1) Nasofaringite (n=1)	Acne (n=3) Nasofaringite (n=1)
Desfecho avaliado	Período: durante a administração de upadacitinibe		
	Evento (evento/100 paciente-anos)		
	Upadacitinibe 15 mg + CT (n=133) Paciente-anos = 82,8	Upadacitinibe 30 mg + CT (n=136) Paciente-anos = 81,5	
EAET por qualquer causa	27 (32,6)	33 (40,5)	
EA graves	0	0	
EA com descontinuação	1	0	
Óbitos	0	0	

EAET ≥ 5% dos pacientes	Acne (n=4) Nasofaringite (n=3)	Acne (n=5) Nasofaringite (n=6)
-------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

Notas: EAET: eventos adversos emergentes de tratamento; EA: eventos adversos; CT: corticosteroide tópico.

- Abrocitinibe:

○ Simpson, 2020 (NCT03349060) (75)

Nesse estudo, os resultados apresentados para os desfechos de segurança envolvem pacientes adultos e adolescentes. Não foram encontrados os resultados relatados por faixa etária. É importante lembrar que a minoria dos pacientes randomizados eram adolescentes.

Os resultados de segurança apresentados em até 12 semanas de tratamento, demonstraram que o número total de EA foi similar em ambos os grupos que utilizaram abrocitinibe e superior em comparação ao placebo. O número de EA graves foi semelhante e baixo em todos os grupos avaliados. Destes, apenas um caso de pancreatite aguda, no grupo que utilizou abrocitinibe 100 mg/dia, foi associado ao tratamento. Não foi relatado nenhum óbito em qualquer um dos braços avaliados (**Quadro 66**).

Quadro 66. Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Simpson, 2020 em adolescentes e adultos tratados com abrocitinibe em até 12 semanas.

Eventos adversos			
Desfecho avaliado	Proporção de pacientes com eventos adversos: n (%)		
	Placebo (n=77)	Abrocitinibe 100 mg (n=156)	Abrocitinibe 200 mg (n=154)
Óbitos	0	0	0
EA graves	4 (5) Apendicite: 1 (1) Degeneração meniscal: 1 (1) Dermatite atópica: 1 (1) Distúrbios gerais: 1 (1)	5 (3) Apendicite: 1 (1) Tontura: 1 (1) Epilepsia: 1 (1) Descolamento de retina: 1 (1) *Pancreatite aguda: 1 (1)	5 (3) Doença inflamatória intestinal: 1 (1) Periamigdalite: 1 (1) Desidratação: 1 (1) Asma: 2 (1)
EAET ≥ 5% dos pacientes	30 (39) Náusea: 2 (3) Nasofaringite: 8 (10) Enxaqueca: 2 (3) Infecção no trato respiratório superior: 5 (7)	82 (52) Náusea: 14 (9) Nasofaringite: 23 (15) Enxaqueca: 12 (8) Infecção no trato respiratório superior: 11 (7)	83 (53) Náusea: 31 (20) Nasofaringite: 18 (12) Enxaqueca: 15 (10) Infecção no trato respiratório superior: 11 (7)

	Dermatite atópica: 13 (17)	Dermatite atópica: 22 (14)	Dermatite atópica: 8 (5)
Infecção viral por herpes emergente durante o tratamento	1 (1)	12 (8)	10 (6)

Notas: EAET: eventos adversos emergentes de tratamento; EA: eventos adversos

*Evento adverso sério relacionado ao tratamento

○ **Silverberg, 2020 (NCT03575871 - JADE MONO-2) (76)**

Nesse estudo, os resultados apresentados para os desfechos de segurança envolvem pacientes adultos e adolescentes. Não foram encontrados os resultados relatados por faixa etária. É importante lembrar que a minoria dos pacientes randomizados eram adolescentes.

O número de EAET em pelo menos 3% dos pacientes foi semelhante nos grupos que utilizaram abrocitinibe, mas foram maiores em relação ao placebo. Foram relatados EA graves em todos os grupos avaliados, mas apenas dois pacientes do grupo que utilizou abrocitinibe 100 mg apresentaram EA graves relacionados ao tratamento como herpangina, pneumonia, infecção estafilocócica e eczema herpético, que ocorreu em ambos os pacientes. No geral, 5 pacientes no grupo de 200 mg (3,2%), 6 no grupo de 100 mg (3,8%) e 10 no grupo placebo (12,8%) interromperam o tratamento devido a EA. Os EA mais frequentemente relatados que levaram à interrupção do tratamento foram dor de cabeça (n=2; 1,3%) no grupo de 200 mg, dermatite atópica (n=2; 1,3%) no grupo de 100 mg e dermatite atópica (n=6; 7,7%) no grupo placebo. Foi relatado 1 caso de óbito no grupo que utilizou abrocitinibe 100 mg/dia (**Quadro 67**).

Quadro 67. Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Silverberg, 2020 em adolescentes e adultos tratados com abrocitinibe em até 12 semanas.

Eventos adversos			
Desfecho avaliado	Proporção de pacientes com eventos adversos: n (%)		
	Placebo (n=78)	Abrocitinibe 100 mg (n=158)	Abrocitinibe 200 mg (n=155)
Óbitos	0	1 (0,6)	0
EA graves por qualquer causa	1 (1,3) Apendicite: 1 (1) Degeneração meniscal: 1 (1) Dermatite atópica: 1 (1) Distúrbios gerais: 1 (1)	5 (3,2) Apendicite: 1 (1) Tontura: 1 (1) Epilepsia: 1 (1) Descolamento de retina: 1 (1) *Pancreatite aguda: 1 (1)	2 (1,3) Doença inflamatória intestinal: 1 (1) Periamigdalite: 1 (1) Desidratação: 1 (1) Asma: 2 (1)

EAET ≥ 3% dos pacientes por qualquer causa	30 (39)	82 (52)	83 (53)
	Náusea: 2 (2,6)	Náusea: 12 (7,6)	Náusea: 22 (14,2)
	Nasofaringite: 5 (6,4)	Nasofaringite: 20 (12,7)	Nasofaringite: 12 (7,7)
	Enxaqueca: 2 (2,6)	Enxaqueca: 9 (5,7)	Enxaqueca: 12 (7,7)
	Infecção no trato respiratório superior: 3 (3,8)	Infecção no trato respiratório superior: 14 (8,9)	Infecção no trato respiratório superior: 5 (3,2)
	Dermatite atópica: 12 (15,4)	Dermatite atópica: 9 (5,7)	Dermatite atópica: 6 (3,9)
	Vômito: 1 (1,3)	Acne: 2 (1,3)	Acne: 9 (5,8)
	Aumento de CPK: 2 (2,6)	Vômito: 2 (1,3)	Vômito: 8 (5,2)
	Foliculite: 2 (2,6)	Dor no abdômen superior: 2 (1,3)	Dor no abdômen superior: 5 (3,2)
		Aumento de CPK: 3 (1,9)	Foliculite: 5 (3,2)
			Trombocitopenia: 5 (3,2)

Notas: EAET: eventos adversos emergentes de tratamento; EA: eventos adversos; CPK: creatinofosfoquinase.

○ **Eichenfield, 2021 (NCT03796676 - JADE TEEN) (77)**

Esse foi o único estudo do abrocitinibe que foi possível avaliar a segurança especificamente na população de adolescentes. O número de EAET foi semelhante em todos os grupos avaliados. Foram relatados EA graves no grupo que utilizou abrocitinibe de 200 mg e no grupo placebo, mas nenhum deles foi relacionado ao tratamento. No total, 5 pacientes descontinuaram o tratamento devido a EA, mas apenas 2 pacientes no grupo abrocitinibe 200 mg apresentaram EA relacionados ao tratamento, como dor de cabeça, refluxo gastroesofágico, náuseas e vômitos. Não foram relatados casos de óbitos em nenhum dos braços do estudo (**Quadro 68**).

Quadro 68. Resultados de segurança avaliados do ensaio clínico randomizado Eichenfield, 2021 em adolescentes tratados com abrocitinibe em até 12 semanas.

Eventos adversos			
Desfecho avaliado	Proporção de pacientes com eventos adversos: n (%)		
	Placebo (n=96)	Abrocitinibe 100 mg (n=95)	Abrocitinibe 200 mg (n=94)
EAET por qualquer causa	50 (52,1)	54 (56,8)	59 (62,8)
EA graves por qualquer causa	2 (2,1)	0	1 (1,1)
EA severos por qualquer causa	2 (2,1)	0	2 (2,1)
EAET por qualquer causa com descontinuação	2 (2,1)	1 (1,1)	2 (2,1)

Óbitos	0	0	0
EAET ≥ 3% dos pacientes por qualquer causa	Náusea: 1 (1,0)	Náusea: 7 (7,4)	Náusea: 17 (18,1)
	Infecção no trato respiratório superior: 10 (10,4)	Infecção no trato respiratório superior: 9 (9,5)	Infecção no trato respiratório superior: 10 (10,6)
	Enxaqueca: 7 (7,3)	Enxaqueca: 5 (5,3)	Enxaqueca: 8 (8,5)
	Nasofaringite: 9 (9,4)	Nasofaringite: 8 (8,4)	Nasofaringite: 8 (8,5)
	Tontura: 1 (1,0)	Acne: 3 (3,2)	Tontura: 6 (6,4)
	Acne: 1 (1,0)	Vômito: 4 (4,2)	Acne: 5 (5,3)
	Dor abdominal: 1 (1,0)	Aumento de CPK: 4 (4,2)	Vômito: 5 (5,3)
	Faringite: 3 (3,1)	Dor abdominal: 1 (1,1)	Dor no abdômen superior: 4 (4,3)
	Foliculite: 1 (1,0)	Faringite: 5 (5,3)	Aumento de CPK: 4 (4,3)
	Influenza: 1 (1,0)	Foliculite: 7 (7,4)	Dor abdominal: 3 (3,2)
	Dermatite atópica: 3 (3,1)	Influenza: 4 (4,2)	Faringite: 3 (3,2)
	Tosse: 2 (2,1)	Dermatite atópica: 2 (2,1)	Sinusite: 3 (3,2)
	Pirexia: 4 (4,2)	Tosse: 4 (4,2)	Foliculite: 2 (2,1)
	Rinorreia: 3 (3,1)	Pirexia: 3 (3,2)	Influenza: 2 (2,1)
		1 (1,1)	Dermatite atópica: 1 (1,1)
			Tosse: 1 (1,1)
			Pirexia: 1 (1,1)

Notas: EAET: eventos adversos emergentes de tratamento; EA: eventos adversos; CPK: creatinofosfoquinase.

8.4.3. Crianças

Para avaliação em crianças com dermatite atópica moderada a grave, foram apresentados os resultados de segurança referentes ao dupilumabe em comparação com placebo, baseados nos estudos publicados por Paller (2020) (67), que avaliou crianças entre 6 e 11 anos de idade, e Paller (2022) (68), que avaliou crianças entre 6 meses e menos de 6 anos.

○ Paller, 2020 (LIBERTY AD PEDS) (67)

Os resultados demonstraram que a incidência geral de EAET foi menor nos grupos que receberam dupilumabe. Foram relatados EAET graves no grupo placebo e no grupo que utilizou dupilumabe a cada 4 semanas, porém, não foram

relacionados ao tratamento. As descontinuações de tratamento devido a EAET foram baixas e não ocorreram óbitos em nenhum dos braços do estudo durante as 16 semanas de tratamento (**Quadro 69**).

Quadro 69 Resultados de segurança do estudo clínico randomizado Paller, 2020 em crianças tratadas com dupilumabe em até 16 semanas.

Desfecho avaliado	Eventos adversos		
	Proporção de pacientes com eventos adversos: n (%)		
	Placebo + TC (n=120)	Dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas +TC (n=120)	Dupilumabe 100/200 mg a cada 2 semanas + TC (n=120)
EAET ≥ 1	88 (73,3)	78 (65,0)	82 (67,2)
EAET graves ≥ 1	2 (1,7)	2 (1,7)	0
EAET ≥ 1 com descontinuação	2 (1,7)	0	2 (1,6)
Óbitos	0	0	0
EAET ≥ 5% dos pacientes	Dermatite atópica: 17 (14,2) Asma: 12 (10,0) Rinite alérgica: 5 (4,2) Nasofaringite: 8 (6,7) Infecção no trato respiratório superior: 12 (10,0) Infecção viral no trato respiratório superior: 6 (5,0) Vômito: 8 (6,7) Tosse: 9 (7,5) Enxaqueca: 10 (8,3)	Dermatite atópica: 8 (6,7) Asma: 2 (1,7) Rinite alérgica: 3 (2,5) Nasofaringite: 15 (12,5) Infecção no trato respiratório superior: 13 (10,8) Infecção viral no trato respiratório superior: 2 (1,7) Vômito: 6 (5,0) Tosse: 3 (2,5) Enxaqueca: 6 (5,0)	Dermatite atópica: 10 (8,2) Asma: 4 (3,3) Rinite alérgica: 4 (3,3) Nasofaringite: 8 (6,6) Infecção no trato respiratório superior: 10 (8,2) Infecção viral no trato respiratório superior: 1 (0,8) Vômito: 6 (4,9) Tosse: 5 (4,1) Enxaqueca: 7 (5,7)

Notas: EAET: eventos adversos emergentes de tratamento; EA: eventos adversos; CT: corticosteroide tópico.

○ Paller, 2022 (LIBERTY AD PRESCHOOL) (68)

A incidência geral de EAET durante o período de tratamento de 16 semanas foi semelhante entre os grupos de tratamento. Numericamente, menos pacientes no grupo de dupilumabe relataram EAET comparado ao grupo placebo. Durante o estudo, um paciente de cada grupo interrompeu o tratamento devido a EAET não graves. Não foram identificados EAET graves no grupo que recebeu dupilumabe e também não foram relatados casos de óbitos em ambos os grupos avaliados (**Quadro 70**).

Quadro 70. Resultados de segurança do estudo clínico randomizado Paller, 2022 em crianças tratadas com dupilumabe em até 16 semanas.

Desfecho avaliado	Eventos adversos	
	Proporção de pacientes com eventos adversos: n (%)	

	Dupilumabe + TC (n=83)	Placebo+ TC (n=78)
EAET ≥ 1	53 (64)	58 (74)
EAET graves ≥ 1	0	4 (5)
EAET ≥ 1 com descontinuação	1 (1)	1 (1)
Óbitos	0	0
EAET severas ≥ 1	2 (2)	10 (13)
EAET relacionado ao medicamento	9 (11)	5 (6)
EAET ≥ 3% dos pacientes	Infecções: 35 (42)	Infecções: 40 (51)
	Distúrbios cutâneos: 17 (20)	Distúrbios cutâneos: 28 (36)
	Distúrbios respiratórios: 9 (11)	Distúrbios respiratórios: 15 (19)
	Distúrbios gastrointestinais: 8 (10)	Distúrbios gastrointestinais: 6 (8)
	Distúrbios linfáticos: 6 (7)	Distúrbios linfáticos: 7 (9)
	Distúrbios gerais: 5 (6)	Distúrbios gerais: 9 (12)

Notas: EAET: eventos adversos emergentes de tratamento; EA: eventos adversos; CT: corticosteroide tópico.

8.2 Avaliação a longo prazo (48 e 52 semanas)

Os ECRs com avaliação a longo prazo foram extraídos da revisão detalhada de Drucker (2022) (52) estão descritos a seguir. Foram feitas buscas manuais minuciosas de estudos de extensão a partir dos ECRs inicialmente analisados até as semanas 12/16.

Destaca-se que, na análise estendida até 52 semanas, apenas dois estudos de fase 3, duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo foram identificados, focalizando especificamente os tratamentos com dupilumabe e baricitinibe na população de adultos. Vale ressaltar que os demais estudos listados no **quadro 71** compreendiam estudos *open-label* de extensão.

Na avaliação a longo prazo, não foram identificados estudos de fase 3, duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo que analisaram a eficácia de abrocitinibe e de upadacitinibe. Quase sempre, a análise prolongada da eficácia para além de 1 ano é conduzida por meio de estudos *open-label* de extensão. Contudo, é imprescindível ressaltar as limitações inerentes a esses estudos: resultados provenientes de estudos abertos, ausência de grupo controle, interrupções de tratamento devido a alterações no protocolo, transição de pacientes entre diferentes dosagens, encerramento precoce por parte dos patrocinadores e redução do tamanho da amostra. Além disso, é importante mencionar que o abrocitinibe foi avaliado apenas até 48 semanas.

Segundo os autores dos estudos, a eficácia se mantém para os pacientes que fazem uso do dupilumabe, upadacitinibe, abrocitinibe e baricitinibe por mais de um ano. No entanto, observa-se um declínio gradual na eficácia ao longo de um ano. É notável, porém, a ausência de estudos para os medicamentos de duração superior a um ano em relação ao placebo, mesmo considerando que a dermatite atópica apresenta um perfil de doença crônica.

- **Abrocitinibe**

O JADE EXTEND (NCT03422822) (97) é um estudo de extensão de longo prazo e de fase 3, englobando pacientes de ensaios clínicos anteriores, especificamente os estudos de fase 3 JADE MONO-1 (NCT03349060), JADE MONO-2 (NCT03575871) e JADE COMPARE (NCT03720470), que concluíram o período completo de tratamento com placebo ou abrocitinibe (200 mg ou 100 mg, administrados uma vez ao dia).

Os pacientes inicialmente randomizados para receber abrocitinibe nas doses de 200 mg ou 100 mg no estudo de qualificação, mantiveram a dose ao longo do JADE EXTEND. Por outro lado, aqueles originalmente alocados ao grupo placebo nos estudos JADE MONO-1 ou JADE MONO-2 foram aleatoriamente redistribuídos para receber abrocitinibe em doses de 200 mg ou 100 mg. A avaliação dos pacientes foi conduzida até a semana 48. Os autores relatam que os resultados sustentam a eficácia do abrocitinibe como tratamento de longo prazo em adolescentes e adultos. No entanto, o estudo apresenta limitações significativas, destacando-se a ausência de dados para um ano completo de tratamento com o medicamento e a falta de avaliação da eficácia a longo prazo em comparação com o placebo (**Quadro 71**).

- **Baricitinibe**

Foi encontrado um estudo de fase 3 (84), duplo-cego, randomizado, controlado por placebo que avaliou o efeito do baricitinibe ao longo de um período de 52 semanas. Os participantes foram alocados aleatoriamente em uma proporção de 1:1:2:1 para receber placebo (n = 93), baricitinibe 1 mg (n = 93), 2 mg (n = 185) ou 4 mg (n = 92), todos em combinação com corticosteroide tópico. Os resultados revelaram que a eficácia do tratamento permaneceu consistente entre a primeira avaliação, realizada na semana 16, e a semana 52 (**Quadro 71**), conforme observado pela melhoria do EASI-75.

- **Dupilumabe**

Para a população de adultos, o estudo de fase 3 LIBERTY AD CHRONOS (86), mencionado anteriormente, um grupo de 106 pacientes adultos foi aleatoriamente designado para receber dupilumabe 300 mg a cada duas semanas, enquanto 315 pacientes foram atribuídos ao grupo placebo, também utilizando corticosteroides tópicos. Um subgrupo específico desses pacientes foi randomizado para continuar na análise até a semana 52: 89 indivíduos no grupo de dupilumabe a cada duas semanas, junto com corticosteroides tópicos, e 264 no grupo de placebo mais corticosteroides tópicos. Conforme observado anteriormente na semana 16, um número significativamente maior de pacientes tratados com dupilumabe atingiram o EASI-50, EASI-75 e EASI-90 na semana 52, em comparação com aqueles que receberam placebo (**Quadro 71**). Foram identificados estudos *open-label* que investigaram a eficácia do dupilumabe na população de adolescentes e crianças de 6 a menos de 12 anos, ambos demonstrando uma resposta superior do dupilumabe em

relação ao critério de melhoria por EASI-75. Entretanto, não foram encontrados estudos de extensão para pacientes com idades entre 6 meses e menos de 6 anos.

- Upadacitinibe

Não foram identificados ECRs comparados a placebo que avaliassem controlados por placebo que avaliassem o upadacitinibe ao longo de um ano (52 semanas). Contudo, três estudos (Ad up - NCT03568318; Measure Up 1 - NCT03569293 e Measure Up 2 - NCT03607422) (98, 99) realizaram a avaliação do upadacitinibe nas doses de 15 mg ou 30 mg/dia até esse período.

Nesses estudos, pacientes adolescentes e adultos foram aleatoriamente divididos em três grupos, na proporção de 1:1:1, para receber upadacitinibe oral uma vez ao dia nas doses de 15 mg, 30 mg ou placebo. Na semana 16, os pacientes randomizados no início do estudo para receber upadacitinibe 15 mg e 30 mg continuaram o tratamento atribuído, enquanto aqueles que receberam placebo foram aleatoriamente redistribuídos, na proporção de 1:1, para receber upadacitinibe nas doses de 15 mg ou 30 mg em um regime de duplo-cego. Os pesquisadores relataram uma eficácia sustentada para os pacientes que receberam upadacitinibe nas doses de 15 mg e 30 mg/dia ao longo de 52 semanas. No entanto, é importante ressaltar as limitações do estudo, especialmente a ausência de comparação com placebo além do período de 16 semanas (**Quadro 71**).

Quadro 71 Análise a longo prazo (48 e 52 semanas) das tecnologias avaliadas nesse relatório para a população de adultos, adolescentes e crianças

Estudo	Faixa etária	Tratamento	Semanas	N	Proporção que atingiu EASI-75	Risco (EASI-75)
Reich, 2023 (JADE EXTEND) (97) ²	Adultos e adolescentes	Abrocitinibe 100mg uma vez ao dia	48	595	397	0,67 (IC95% ¹ 0,63 – 0,71)
		Abrocitinibe 200mg uma vez ao dia	48	521	426	0,82 (IC95% ¹ 0,78 – 0,85)
Bieber Germany 2022 (BREEZE-AD4) (84)	Adultos	Baricitinibe 2mg uma vez ao dia	52	185	56	0,30 (IC95% ¹ 0,24 – 0,37)
		Baricitinibe 4mg uma vez ao dia	52	92	34	0,37 (IC95% ¹ 0,27 – 0,47)
		Placebo	52	93	25	0,27 (IC95% ¹ 0,18 – 0,36)
Blauvelt USA 2017 (LIBERTY AD CHRONOS) (86)	Adultos	Dupilumabe 600mg/300mg a cada duas semanas	52	89	58	0,65 (IC95% ¹ 0,55 – 0,75)
		Placebo	52	264	57	0,22 (IC95% ¹ 0,17 – 0,27)
Blauvelt 2022 (LIBERTY AD PED-OLE) (100) ²	Adolescentes	Dupilumabe 300mg a cada quatro semanas	52	101	82	0,81 (IC95% ¹ 0,74 – 0,89)
Cork, 2021 (101) ²	Crianças	Dupilumabe 2mg/kg	52	17	16	0,94 (IC95% ¹ 0,83 – 1,05)

	(6 a menos de 12 anos)	Dupilumabe 4mg/kg	52	16	12	0,75 (IC95% ¹ 0,54 – 0,96)
Reich Germany 2021 (AD Up); Simpson 2022 (Measure Up 1); Simpson 2022 (Measure Up 2) (98, 99)²	Adultos e adolescentes	Upadacitinibe 30mg uma vez ao dia	52	864	619	0,72 (IC95% ¹ 0,69 – 0,75)
		Upadacitinibe 15mg uma vez ao dia	52	857	531	0,62 (IC95% ¹ 0,59 – 0,65)

Notas: 1) Calculado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD) 2) Estudos de extensão sem braço comparador

9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a certeza do conjunto de evidências, foi aplicado o sistema da abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (102).

Nos **Quadros 72 a 78**, estão as avaliações para as comparações em relação ao placebo na população de adultos. Em geral, as certezas das evidências variaram entre moderada a alta para todos os desfechos e comparações. Uma exceção foi a avaliação da qualidade de vida para as comparações do upadacitinibe 15mg e 30mg/dia em relação ao placebo. Elas foram consideradas baixas, por só ter disponível na literatura a avaliação conjunta com a população de adolescentes (evidência indireta) e pelos estudos apresentarem risco de vieses por dados incompletos. Nos **Quadros 79 a 82**, estão as avaliações das comparações entre as tecnologias avaliadas nesse relatório. Os dados foram baseados na publicação de Drucker 2022. Para os desfechos de eficácia, os autores consideraram as certezas entre moderada a alta. Para os desfechos de segurança, todas as avaliações foram avaliadas como baixa ou muito baixa. A maior parte das penalizações foram por inconsistências e imprecisão nas estimativas de efeitos. É importante destacar que não há avaliação para o upadacitinibe 15 mg e 30 mg/dia em comparação aos outros medicamentos para o desfecho de qualidade de vida.

Para adolescentes, as certezas das evidências para os desfechos de eficácia e qualidade de vida variaram entre moderada e alta (**Quadros 83 a 87**). Para o upadacitinibe, não há dados disponíveis sobre a qualidade de vida nessa população. Os **Quadros 88 a 90** dispõem as avaliações na população de crianças. Para crianças, as certezas de evidências foram consideradas moderadas na avaliação do dupilumabe *versus* o placebo, por estar disponível apenas um estudo para cada população avaliada (6 meses a 5 anos e 6 anos a 11 anos), com amostra limitada dada a prevalência da doença.

Quadro 72 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Abrocitinibe 100mg versus placebo - Adultos

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (ICr95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com abrocitinibe 100mg		Risco com placebo	Diferença de risco com abrocitinibe 100mg
Melhora dos sinais clínicos (seguimento: 16 semanas; avaliado com: EASI-75)											
950 (4 ECRs)	não grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	60/342 (17.5%)	291/608 (47.9%)	OR 4.7 (3.4 a 6.4)	175 por 1.000	325 mais por 1.000 (de 244 mais para 401 mais)
Qualidade de vida (seguimento: 16 semanas; avaliado com: DLQI)											
950 (4 ECRs)	não grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	342	608	-	-	Diferença da média – Mudança na escala: 3.4 (2.5 a 4.3)
Eventos adversos graves (seguimento: 16 semanas)											
950 (4 ECRs)	não grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	14/342 (4.1%)	24/608 (3.9%)	OR 1.2 (0.6 a 2.6)	41 por 1.000	8 mais por 1.000 (de 16 menos para 59 mais)
Perda de seguimento relacionado a eventos adversos (seguimento: 16 semanas)											
950 (4 ECRs)	não grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	24/342 (7.0%)	23/608 (3.8%)	OR 0.7 (0.4 a 1.3)	70 por 1.000	20 menos por 1.000 (de 41 menos para 19 mais)

DLQI: Dermatology life Quality Index; **EASI:** Eczema Area and Severity Index; **ICr:** Intervalo de credibilidade; **OR:** Odds ratio.

- a. Apesar de um dos estudos apresentar alto risco de viés, devido a dados incompletos dos desfechos de eficácia, este estudo é o de menor tamanho amostral e de menor peso na meta-análise, por isso não houve penalização; b. Dois estudos incluem uma população composta de adultos e adolescentes.

Quadro 73 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Abrocitinibe 200mg versus placebo - Adultos

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (ICr95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com abrocitinibe 200mg		Risco com placebo	Diferença de risco com abrocitinibe 200mg
Melhora dos sinais clínicos (seguimento: 16 semanas; avaliado com: EASI-75)											
932 (4 ECRs)	não grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	60/342 (17.5%)	375/590 (63.6%)	OR 9.9 (7.5 a 13.4)	175 por 1.000	503 mais por 1.000 (de 439 mais para 565 mais)
Qualidade de vida (seguimento: 16 semanas; avaliado com: DLQI)											
932 (4 ECRs)	não grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	342	590	-	-	Mudança na escala: 5.5 (4.6 a 6.4)
Eventos adversos graves (seguimento: 16 semanas)											
932 (4 ECRs)	não grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	14/342 (4.1%)	15/590 (2.5%)	OR 0.6 (0.3 a 1.5)	41 por 1.000	16 menos por 1.000 (de 28 menos para 19 mais)
Perda de seguimento relacionado a eventos adversos (seguimento: 16 semanas)											
932 (4 ECRs)	não grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	24/342 (7.0%)	25/590 (4.2%)	OR 0.7 (0.4 para 1.3)	70 por 1.000	20 menos por 1.000 (de 41 menos para 19 mais)

DLQI: Dermatology life Quality Index; **EASI:** Eczema Area and Severity Index; **ICr:** Intervalo de credibilidade; **OR:** Odds ratio

a. Apesar de um dos estudos apresentar alto risco de viés, devido a dados incompletos dos desfechos de eficácia, este estudo é o de menor tamanho amostral e de menor peso na meta-análise, por isso não houve penalização; b. Dois estudos incluem tanto adultos quanto adolescentes.

Quadro 74 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Baricitinibe 2mg versus placebo - Adultos

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (ICr95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com baricitinibe 2mg		Risco com placebo	Diferença de risco com baricitinibe 2mg
Melhora dos sinais clínicos (seguimento: 16 semanas; avaliado com: EASI-75)											
1614 (6 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	134/891 (15.0%)	215/723 (29.7%)	OR 2.6 (2.0 a 3.5)	150 por 1.000	165 mais por 1.000 (de 111 mais para 232 mais)
Qualidade de vida (seguimento: 16 semanas; avaliado com: DLQI)											
1336 (5 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	798	538	-	-	Mudança na escala: 2.3 (1.4 a 3.1)
Eventos adversos graves (seguimento: 16 semanas)											
1336 (5 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	22/798 (2.8%)	7/538 (1.3%)	OR 0.5 (0.2 a 1.0)	28 por 1.000	14 menos por 1.000 (de 22 menos para 0 menos)
Perda de seguimento relacionado a eventos adversos (seguimento: 16 semanas)											
1336 (5 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	15/798 (1.9%)	8/538 (1.5%)	OR 0.8 (0.3 para 1.9)	19 por 1.000	4 menos por 1.000 (de 13 menos para 16 mais)

DLQI: Dermatology life Quality Index; **EASI:** Eczema Area and Severity Index; **ICr:** Intervalo de credibilidade; **OR:** Odds ratio

a. Quatro estudos apresentaram limitações por ausência de informações sobre a randomização e/ou dados faltantes.

Quadro 75 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Baricitinibe 4mg versus placebo - Adultos

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (ICr95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com baricitinibe 4mg		Risco com placebo	Diferença de risco com baricitinibe 4mg
Melhora dos sinais clínicos (seguimento: 16 semanas; avaliado com: EASI-75)											
1233 (5 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	122/744 (16.4%)	171/489 (35.0%)	OR 3.0 (2.2 a 4.1)	164 por 1.000	206 mais por 1.000 (de 137 mais para 282 mais)
Qualidade de vida (seguimento: 16 semanas; avaliado com: DLQI)											
1048 (4 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	651	397	-	-	Mudança na escala: 3.5 (2.6 a 4.4)
Eventos adversos graves (seguimento: 16 semanas)											
1048 (4 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	19/651 (2.9%)	8/397 (2.0%)	OR 0.7 (0.3 a 1.4)	29 por 1.000	9 menos por 1.000 (de 20 menos para 11 mais)
Perda de seguimento relacionado a eventos adversos (seguimento: 16 semanas)											
1048 (4 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	11/651 (1.7%)	11/397 (2.8%)	OR 1.5 (0.7 a 3.4)	17 por 1.000	8 mais por 1.000 (de 5 menos para 38 mais)

DLQI: Dermatology life Quality Index; **EASI:** Eczema Area and Severity Index; **ICr:** Intervalo de credibilidade; **OR:** Odds ratio

a. Dois estudos apresentam risco de viés incerto devido à ausência de detalhes sobre o processo de randomização, assim como possuem dados faltantes.

Quadro 76 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Dupilumabe 300mg versus placebo - Adultos

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (ICr95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com dupilumabe 300mg		Risco com placebo	Diferença de risco com dupilumabe 300mg
Melhora dos sinais clínicos (seguimento: 16 semanas; avaliado com: EASI-75)											
1843 (6 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	184/1027 (17.9%)	437/816 (53.6%)	OR 6.4 (5.2 a 7.8)	179 por 1.000	404 mais por 1.000 (de 352 mais para 451 mais)
Qualidade de vida (seguimento: 16 semanas; avaliado com: DLQI)											
2215 (7 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	1158	1057	-	-	Mudança na escala: 4.9 (4.3 a 5.5)
Eventos adversos graves (seguimento: 16 semanas)											
2215 (7 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	63/1158 (5.4%)	25/1057 (2.4%)	OR 0.5 (0.3 a 0.8)	54 por 1.000	26 menos por 1.000 (de 37 menos para 10 menos)
Perda de seguimento relacionado a eventos adversos (seguimento: 16 semanas)											
2215 (7 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	40/1158 (3.5%)	21/1057 (2.0%)	OR 1.0 (0.5 a 1.8)	35 por 1.000	0 menos por 1.000 (de 17 menos para 26 mais)

DLQI: Dermatology life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; ICr: Intervalo de credibilidade; OR: Odds ratio

Quadro 77 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Upadacitinibe 15mg versus placebo – Adultos

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (ICr95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com upadacitinibe 15 mg		Risco com placebo	Diferença de risco com upadacitinibe 15 mg
Melhora dos sinais clínicos (seguimento: 16 semanas; avaliado com: EASI-75)											
1803 (4 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	167/904 (18.5%)	577/899 (64.2%)	OR 7.7 (6.0 a 9.9)	185 por 1.000	451 mais por 1.000 (de 391 mais para 507 mais)
Qualidade de vida (seguimento: 16 semanas; avaliado com: DLQI)											
1116 (2 ECRs)	grave ^b	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	144/559 (25.8%)	372/557 (66.8%)	Diferença do risco de apresentar redução de pelo menos 4 pontos 41% (36% a 46%)	258 por 1.000	-
Eventos adversos graves (seguimento: 16 semanas)											
1803 (4 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	26/904 (2.9%)	19/899 (2.1%)	OR 0.7 (0.4 a 1.3)	29 por 1.000	8 menos por 1.000 (de 17 menos para 8 mais)
Perda de seguimento relacionado a eventos adversos (seguimento: 16 semanas)											
1803 (4 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	21/904 (2.3%)	13/899 (1.4%)	OR 0.6 (0.3 a 1.0)	23 por 1.000	9 menos por 1.000 (de 16 menos para 0 menos)

DLQI: Dermatology life Quality Index; **EASI:** Eczema Area and Severity Index; **ICr:** Intervalo de credibilidade; **OR:** Odds ratio

a. Três estudos incluem tanto adultos quanto adolescentes; b. Os dois estudos apresentam risco de viés incerto para dados incompletos; c. Ambos os estudos avaliam adultos e adolescentes.

Quadro 78 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Upadacitinibe 30mg versus placebo - Adultos

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (ICr95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com upadacitinibe 30 mg		Risco com placebo	Diferença de risco com upadacitinibe 30 mg
Melhora dos sinais clínicos (seguimento: 16 semanas; avaliado com: EASI-75)											
1810 (4 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	167/904 (18.5%)	691/906 (76.3%)	OR 13.0 (10.3 a 16.6)	185 por 1.000	562 mais por 1.000 (de 515 mais para 605 mais)
Qualidade de vida (seguimento: 16 semanas; avaliado com: DLQI)											
1126 (2 ECRs)	grave ^b	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	144/559 (25.8%)	405/567 (71.4%)	Diferença do risco de apresentar redução de pelo menos 4 pontos 46% (41% a 51%)	258 por 1.000	-
Eventos adversos graves (seguimento: 16 semanas)											
1810 (4 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	26/904 (2.9%)	19/906 (2.1%)	OR 0.7 (0.3 a 1.2)	29 por 1.000	8 menos por 1.000 (de 20 menos para 6 mais)
Perda de seguimento relacionado a eventos adversos (seguimento: 16 semanas)											
1810 (4 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	21/904 (2.3%)	16/906 (1.8%)	OR 0.7 (0.4 a 1.3)	23 por 1.000	7 menos por 1.000 (de 14 menos para 7 mais)

DLQI: Dermatology life Quality Index; **EASI:** Eczema Area and Severity Index; **ICr:** Intervalo de credibilidade; **OR:** Odds ratio

a. Três estudos incluem tanto adultos quanto adolescentes; b. Os dois estudos apresentam risco de viés incerto para dados incompletos; c. Ambos os estudos avaliam adultos e adolescentes.

Quadro 79 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE para alterações nos sinais clínicos em até 16 semanas – Comparação entre as tecnologias avaliadas - Adultos

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito - diferença média padronizada (ICr95%)	Certeza da evidência de acordo com a Drucker, 2022 (52)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Abrocitinibe 200 mg/dia	4	0,4 (0,3 a 0,6)	Alta
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	-0,4 (-0,6 a -0,2)	Alta
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	-0,3 (-0,5 a 0)	Alta
Abrocitinibe 100 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	0,1 (0 a 0,3)	Alta
Abrocitinibe 100 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,4 (0,2 a 0,6)	Alta
Abrocitinibe 100 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,6 (0,4 a 0,8)	Alta
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	-0,8 (-1 a -0,6)	Alta
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	-0,7 (-0,9 a -0,5)	Alta
Abrocitinibe 200 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	-0,3 (-0,4 a -0,1)	Alta
Abrocitinibe 200 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0 (-0,2 a 0,2)	Alta
Abrocitinibe 200 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,2 (0 a 0,4)	Moderada ^a
Baricitinibe 2 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	4	0,1 (0 a 0,3)	Moderada ^b
Baricitinibe 2 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	0,5 (0,3 a 0,7)	Alta
Baricitinibe 2 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,8 (0,6 a 1)	Alta
Baricitinibe 2 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1 (0,8 a 1,2)	Alta
Baricitinibe 4 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	0,4 (0,2 a 0,6)	Alta
Baricitinibe 4 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,6 (0,4 a 0,8)	Alta
Baricitinibe 4 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,9 (0,7 a 1,1)	Alta
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,2 (0,1 a 0,4)	Alta
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,5 (0,3 a 0,7)	Alta
Upadacitinibe 15 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	4	0,3 (0,1 a 0,4)	Alta

a. Penalizado por imprecisão; b. penalizado por inconsistência.

Quadro 80 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE para alterações na qualidade de vida em até 16 semanas – Comparação entre as tecnologias avaliadas - Adultos

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (ICr95%)	Certeza da evidência de acordo com Drucker, 2022 (52)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Abrocitinibe 200 mg/dia	4	0,3 (0,2 a 0,5)	Moderada ^a
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	-0,2 (-0,4 a 0)	Moderada ^b
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	0 (-0,2 a 0,3)	Alta
Abrocitinibe 100 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	0,3 (0,1 a 0,4)	Alta
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	-0,5 (-0,8 a -0,3)	Alta
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	-0,3 (-0,5 a 0)	Moderada ^b
Abrocitinibe 200 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	-0,1 (-0,3 a 0,1)	Alta
Baricitinibe 2 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	4	0,3 (0,1 a 0,4)	Alta
Baricitinibe 2 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	0,5 (0,3 a 0,7)	Alta
Baricitinibe 4 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	0,2 (0 a 0,4)	Moderada ^b

a. Penalizado por inconsistência; b. penalizado por imprecisão.

Quadro 81 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE para descontinuações relacionadas a eventos adversos em até 16 semanas – Comparação entre as tecnologias avaliadas - Adultos

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (ICr95%)	Certeza da evidência de acordo com Drucker, 2022 (52)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Abrocitinibe 200 mg/dia	4	1,1 (0,6 a 1,8)	Baixa ^a
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	0,9 (0,3 a 2,5)	Muito baixa ^b
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	0,5 (0,2 a 1,3)	Muito baixa ^b
Abrocitinibe 100 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	0,8 (0,4 a 1,7)	Baixa ^a
Abrocitinibe 100 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	1,3 (0,6 a 3)	Muito baixa ^b
Abrocitinibe 100 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1 (0,5 a 2,3)	Muito baixa ^b

Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	0,9 (0,3 a 2,4)	Muito baixa ^b
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	0,5 (0,2 a 1,3)	Muito baixa ^b
Abrocitinibe 200 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	0,8 (0,3 a 1,6)	Muito baixa ^b
Abrocitinibe 200 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	1,2 (0,5 a 2,9)	Muito baixa ^b
Abrocitinibe 200 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1 (0,4 a 2,2)	Muito baixa ^b
Baricitinibe 2 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	4	0,5 (0,2 a 1,3)	Baixa ^a
Baricitinibe 2 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	0,9 (0,3 a 2,4)	Muito baixa ^b
Baricitinibe 2 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	1,4 (0,5 a 3,9)	Muito baixa ^b
Baricitinibe 2 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1,1 (0,4 a 3,1)	Muito baixa ^b
Baricitinibe 4 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	1,6 (0,6 a 4,5)	Muito baixa ^b
Baricitinibe 4 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	2,7 (1 a 7,4)	Muito baixa ^b
Baricitinibe 4 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	2,1 (0,8 a 5,7)	Muito baixa ^b
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	1,7 (0,7 a 4)	Muito baixa ^b
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1,3 (0,6 a 3,1)	Muito baixa ^b
Upadacitinibe 15 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	4	0,8 (0,4 a 1,5)	Baixa ^a

a. Penalizado por imprecisão (a estimativa é imprecisa e sugere conclusões diferentes em cada extremidade dos intervalos de credibilidade de 95%); b. Penalizada em dois níveis por imprecisão (estimativa imprecisa e que sugere conclusões diferentes em cada extremidade dos intervalos de credibilidade de 95% e intervalos muito amplos).

Quadro 82 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE para eventos adversos sérios ocorridos em até 16 semanas – Comparação entre as tecnologias avaliadas nesse relatório - Adultos

Intervenção	Comparador	Nº de ECR com comparações diretas	Estimativa de efeito (ICr95%)	Certeza da evidência de acordo com a RS Drucker, 2022 (52)
Abrocitinibe 100 mg/dia	Abrocitinibe 200 mg/dia	4	1,9 (0,9 a 4,2)	Muito baixa ^a
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	2,7 (0,9 a 8,3)	Muito baixa ^a
Abrocitinibe 100 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	1,7 (0,6 a 5,1)	Muito baixa ^a
Abrocitinibe 100 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	2,6 (1,1 a 6,4)	Baixa ^b

Abrocitinibe 100 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	1,8 (0,7 a 4,8)	Muito baixa ^a
Abrocitinibe 100 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1,8 (0,7 a 5)	Muito baixa ^a
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 2 mg/dia	0	1,4 (0,5 a 4,6)	Muito baixa ^a
Abrocitinibe 200 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	0	0,9 (0,3 a 2,9)	Muito baixa ^a
Abrocitinibe 200 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	1	1,4 (0,5 a 3,6)	Muito baixa ^a
Abrocitinibe 200 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,9 (0,3 a 2,7)	Muito baixa ^a
Abrocitinibe 200 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1 (0,3 a 2,8)	Muito baixa ^a
Baricitinibe 2 mg/dia	Baricitinibe 4 mg/dia	4	0,6 (0,3 a 1,6)	Baixa ^c
Baricitinibe 2 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	1 (0,4 a 2,5)	Muito baixa ^a
Baricitinibe 2 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,7 (0,2 a 1,8)	Baixa ^a
Baricitinibe 2 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,7 (0,2 a 1,8)	Baixa ^a
Baricitinibe 4 mg/dia	Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	0	1,5 (0,6 a 3,9)	Muito baixa ^a
Baricitinibe 4 mg/dia	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	1 (0,4 a 2,7)	Muito baixa ^a
Baricitinibe 4 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	1 (0,4 a 2,7)	Muito baixa ^a
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Upadacitinibe 15 mg/dia	0	0,7 (0,3 a 1,6)	Muito baixa ^a
Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas	Upadacitinibe 30 mg/dia	0	0,7 (0,3 a 1,7)	Muito baixa ^a
Upadacitinibe 15 mg/dia	Upadacitinibe 30 mg/dia	4	1 (0,5 a 2)	Muito baixa ^a

a. Penalizada em dois níveis por imprecisão (estimativa imprecisa e que sugere conclusões diferentes em cada extremidade dos intervalos de credibilidade de 95% e intervalos muito amplos); **b.** penalizado por imprecisão (intervalos de credibilidade muito amplos); **c.** penalizado por imprecisão (estimativa imprecisa e que sugere conclusões diferentes em cada extremidade dos intervalos de credibilidade de 95%)

Quadro 83 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Abrocitinibe 100mg versus placebo - Adolescentes

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com abrocitinibe 100mg		Risco com placebo	Diferença de risco com abrocitinibe 100mg
Melhora dos sinais clínicos (seguimento: 12 semanas; avaliado com: EASI-75)											
267 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	41/121 (33.9%)	83/146 (56.8%)	Diferença do risco de apresentar EASI-75: 28% (18% a 39%)	339 por 1.000	-
Qualidade de vida (seguimento: 12 semanas; avaliado com: CDLQI)											
267 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	121	146	-	-	Diferença média Mudança na escala: -2.33 (-3.56 a -1.09)

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; **EASI:** Eczema Area and Severity Index; **IC:** Intervalo de confiança;

Quadro 84 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Abrocitinibe 200mg versus placebo - Adolescentes

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com abrocitinibe 200mg		Risco com placebo	Diferença de risco com abrocitinibe 200mg
Melhora dos sinais clínicos (seguimento: 12 semanas; avaliado com: EASI-75)											
263 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	41/121 (33.9%)	94/142 (66.2%)	Diferença do risco de apresentar EASI-75: 41% (25% a 57%)	339 por 1.000	-
Qualidade de vida (avaliado com: CDLQI)											
263 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	121	142	-	-	Diferença da média – Mudança na escala: -3.67 (-5.86 a -1.47)

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IC: Intervalo de confiança.

Quadro 85 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Dupilumabe 300mg/4 semanas versus placebo - Adolescentes

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com dupilumabe 300mg/4 sem		Risco com placebo	Diferença de risco com dupilumabe 300mg/4 sem
Melhora dos sinais clínicos (seguimento: 16 semanas; avaliado com: EASI-75)											
169 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	7/85 (8.2%)	32/84 (38.1%)	Diferença do risco de apresentar EASI-75: 29.9% (17.9% a 41.8%)	82 por 1.000	-
Qualidade de vida (seguimento: 16 semanas; avaliado com: CDLQI)											
169 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	85	84	-	-	Diferença da média – Mudança na escala: -3.7 (-5.2 a -2.2)

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IC: Intervalo de confiança.

b. Apenas um estudo com tamanho amostral baixo

Quadro 86 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Dupilumabe 200 ou 300mg/2semanas versus placebo - Adolescentes

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com dupilumabe 200 ou 300mg/2 sem		Risco com placebo	Diferença de risco com dupilumabe 200 ou 300mg/2 sem
Melhora dos sinais clínicos (seguimento: 16 semanas; avaliado com: EASI-75)											
167 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	7/85 (8.2%)	34/82 (41.5%)	Diferença do risco de apresentar EASI-75: 33.2% (21.1% a 45.4%)	82 por 1.000	-
Qualidade de vida (seguimento: 16 semanas; avaliado com: CDLQI)											
167 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	85	82	-	-	Diferença da média – Mudança na escala: -3.4 (-5.0 a -1.8)

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IC: Intervalo de confiança.

a. Apenas um estudo com tamanho amostral baixo

Quadro 87 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Upadacitinibe 15mg versus placebo - Adolescentes

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com upadacitinibe 15 mg		Risco com placebo	Diferença de risco com upadacitinibe 15 mg
230 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	20/116 (17.2%)	74/114 (64.9%)	Diferença do risco de apresentar EASI-75: 44% (12% a 75%)	172 por 1.000	-

EASI: Eczema Area and Severity Index; IC: Intervalo de confiança.
b. IC não se sobrepõem; alta heterogeneidade.

Quadro 88 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Dupilumabe 200mg a cada 2 semanas versus placebo – Crianças entre 6 e 11 anos

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com dupilumabe 200mg a cada 2 semanas		Risco com placebo	Diferença de risco com dupilumabe 200mg a cada 2 semanas
245 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	33/123 (26.8%)	82/122 (67.2%)	Diferença do risco: 40.38% (28.95% a 51.82%)	268 por 1.000	-

Qualidade de vida (seguimento: 16 semanas; avaliado com: CDLQI)

245 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	123	122	-	-	Diferença da média – Mudança na escala: -4.3 (-5.6859 a -2.9141)
-------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	-----	-----	---	---	--

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IC: Intervalo de confiança.
a. Apenas um único estudo

Quadro 89 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Dupilumabe 300mg a cada 4 semanas versus placebo – Crianças entre 6 e 11 anos

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com dupilumabe 300mg a cada 4 semanas		Risco com placebo	Diferença de risco com dupilumabe 300mg a cada 4 semanas
245 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	33/123 (26.8%)	85/122 (69.7%)	Diferença do risco 42.84% (31.54 % a 54.15%)	268 por 1.000	-

Melhora dos sinais clínicos (avaliado com: EASI-75)

245 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	123	122	-	-	Diferença da média – Mudança na escala: -4.2 (-5.5859 a -2.8141 menos)
-------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	-----	-----	---	---	--

CDQLI: Children's Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IC: Intervalo de confiança.
a. Apenas um único estudo.

Quadro 90 Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Dupilumabe 200mg ou 300mg a cada 4 semanas versus placebo – Crianças de 6 meses a menos de 6 anos

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com dupilumabe 200 ou 300mg a cada 4 semanas		Risco com placebo	Diferença de risco com dupilumabe 200 ou 300mg a cada 4 semanas
162 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	8/79 (10.1%)	44/83 (53.0%)	Diferença do risco: 42.89% (30.25% a 55.52%)	101 por 1.000	-

Melhora dos sinais clínicos (avaliado com: EASI-75)

162 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	79	83	-	-	Diferença da média – Mudança na escala: -7.5 (-10.3 a -4.8)
-------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	----	----	---	---	---

CDQLI: Children's Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IC: Intervalo de confiança.
a. Apenas um estudo com tamanho amostral limitado.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para a população de adultos, os resultados descritos foram baseados na revisão sistemática com busca mais recente. Não foi encontrada revisão sistemática que fizesse a síntese das evidências para a população de adolescentes e crianças. Os ECRs foram, então, extraídos da revisão sistemática mais recente e descritos de forma individual para cada tecnologia. A seguir, estão descritos os resultados encontrados para cada uma das populações e tecnologias:

Adultos:

a) Sinais clínicos:

Para adultos, foi encontrada maior chance de pacientes alcançarem EASI-75 para todas as tecnologias em relação ao placebo até a semana 16:

- Abrocitinibe 100 mg/dia (*Odds ratio* [OR] 4,7; intervalo de credibilidade [ICr] 95%; 3,4 a 6,4; evidência de certeza moderada); abrocitinibe 200 mg/dia (OR: 9,9; IC95% 7,5 a 13,4 - evidência de certeza moderada);
- Baricitinibe 2 mg/dia (OR: 2,6; IC95% 2,0 a 3,5 - evidência de certeza moderada); baricitinibe 4 mg/dia (OR: 3,0; IC95%: 2,2 a 4,1- evidência de certeza moderada);
- Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas (OR: 6,4; IC95%: 5,2 a 7,8 – evidência de alta certeza);
- Upadacitinibe 15 mg/dia (OR: 7,7; IC95%: 6,0 a 9,9 - evidência de certeza moderada); upadacitinibe 30 mg/dia (OR: 13; IC95% 10,3 a 16,6 - evidência de certeza moderada).

Na comparação com a ciclosporina, não foram observadas diferenças do tratamento com as tecnologias na redução dos sinais clínicos, com exceção da comparação com o baricitinibe de 2 mg na qual o uso de ciclosporina de alta dosagem foi favorecido. A estimativa do efeito, no entanto, encosta no efeito nulo: baricitinibe 2 mg/dia vs ciclosporina (alta dosagem): diferença média padronizada [DMP] 0,7 (IC95% 0 a 1,3);

Entre as tecnologias avaliadas, o upadacitinibe 30 mg/dia apresentou a maior probabilidade de ser o mais eficaz entre os tratamentos, seguido do abrocitinibe 200 mg/dia, upadacitinibe 15 mg/dia, dupilumabe (600 mg/dia + 300 mg/2 semanas) e abrocitinibe 100 mg/dia. Os tratamentos com baricitinibe de 4 mg e 2 mg/dia tiveram a menor probabilidade de serem mais eficazes.

b) Prurido

Os resultados demonstram que todas as tecnologias avaliadas demonstraram maior redução do prurido em relação ao placebo, de acordo com a escala PP-NRS, até a semana 16:

- Abrocitinibe 100 mg/dia: DM -1,6 (ICr95% -2,1 a -1);

- Abrocitinibe 200 mg/dia: DM -2,4 (ICr95%-3 a -1,9);
- Baricitinibe 2 mg/dia: DM -1,2 (ICr95%-1,6 a -0,9);
- Baricitinibe 4 mg/dia: DM -1,7 (ICr95%-2 a -1,3);
- Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas: DM-2,1 (ICr95%-2,3 a -1,8);
- Upadacitinibe 15 mg/dia: DM-2,4 (ICr95% -2,8 a -2);
- Upadacitinibe 30 mg/dia: -3,3 (ICr95% -3,6 a -3,1).

O upadacitinibe 30 mg/dia apresentou a maior redução na escala PP-NRS em relação ao placebo. Na comparação entre as tecnologias, o upadacitinibe 30mg/dia apresentou a melhor classificação na melhora do prurido, seguido do abrocitinibe 200mg/dia e upadacitinibe 15 mg/dia. O baricitinibe 2 e 4mg/dia tiveram as piores classificações.

Na comparação com a ciclosporina, não foram observadas diferenças na redução do prurido entre nenhuma das tecnologias avaliadas.

c) *Qualidade de vida*

Sobre a qualidade de vida, todas as tecnologias avaliadas apresentaram maior redução na escala DLQI em relação ao placebo na população adulta na avaliação até 16 semanas:

- Abrocitinibe 100mg: Diferença da média [DM] 3,4 (ICr95% 2,5 a 4,3) – evidência de certeza moderada; Abrocitinibe 200mg: DM 5,5 (ICr95% 4,6 a 6,4) – evidência de certeza moderada;
- Baricitinibe 2mg: DM: 2,3 (ICr 1,4 a 3,1) - evidência de certeza moderada; baricitinibe 4mg 3,5 (ICr 2,6 a 4,4) – evidência de certeza moderada;
- Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas: 4,9 (ICr 4,3 a 5,5) - evidência de alta certeza;
- Upadacitinibe 15 mg: Diferença do risco [DR] de apresentar redução de pelo menos 4 pontos na escala DLQI: 41% (IC95% 36 a 46%) - evidência de baixa certeza; Upadacitinibe 30 mg DR:46% (IC95% 41% a 51%) - evidência de baixa certeza;

É importante ressaltar que os dados de qualidade de vida do upadacitinibe não foram baseados na revisão sistemática avaliada por não haver evidências suficientes na literatura que permitissem a síntese dos dados. A avaliação da certeza de evidências foi penalizada, principalmente, por haver dois estudos apresentam risco de viés incerto para dados incompletos.

Na comparação entre as tecnologias, o upadacitinibe não foi considerado por não haver dados suficientes na literatura. O abrocitinibe 200mg/dia apresentou a maior probabilidade de melhora na qualidade de vida, seguido do dupilumabe e abrocitinibe 100mg/dia. As duas dosagens do baricitinibe tiveram a pior classificação dentre os medicamentos.

Na comparação com a ciclosporina, não foram encontradas diferenças na melhora da qualidade de vida para nenhuma das tecnologias avaliadas.

d) Eventos adversos

Na semana 16, com exceção do medicamento abrocitinibe 100 mg, todas as tecnologias avaliadas apresentaram menos chances de eventos adversos graves em relação ao placebo. Em nenhuma das comparações foram observadas diferenças significantes:

- Abrocitinibe 100 mg/dia: OR 1,2 (ICr 95% 0,6 a 2,6) - evidência de certeza moderada;
- Abrocitinibe 200 mg/dia: OR 0,6 (ICr 95% 0,3 a 1,5) - evidência de certeza moderada;
- Baricitinibe 2 mg/dia: OR 0,5 (ICr 95% 0,2 a 1) - evidência de certeza moderada;
- Baricitinibe 4 mg/dia: OR 0,7 (ICr 95% 0,3 a 1,4) - evidência de certeza moderada;
- Dupilumabe 600 mg/dia + 300 mg/2 semanas: OR 0,5 (ICr 95% 0,3 a 0,8) - evidência de alta certeza;
- Upadacitinibe 15 mg/dia: OR 0,7 (ICr 95% 0,4 a 1,3) - evidência de certeza moderada;
- Upadacitinibe 30 mg/dia: OR 0,7 (ICr 95% 0,3 a 1,2) - evidência de certeza moderada;

Não foram encontradas comparações dos medicamentos com a ciclosporina na avaliação dos eventos adversos.

Na comparação entre as tecnologias, o abrocitinibe 100 mg foi a tecnologia que demonstrou mais chances de eventos adversos sérios em todas as comparações. A única comparação com diferença estatisticamente significativa foi entre o abrocitinibe 100 mg e o dupilumabe com OR de 2,6 (1,1 a 6,4). Destaca-se o intervalo de confiança amplo.

Em relação ao placebo, não foram observadas diferenças significantes na descontinuação por eventos adversos em até 16 semanas de tratamento em adultos para nenhuma das tecnologias. Na comparação do baricitinibe 4mg/dia com o upadacitinibe 15mg/dia, o OR foi de 2,7 (IC95% 1 a 7,4), a única comparação com diferença estatisticamente significativa.

Adolescentes:

Na avaliação de adolescentes, foram encontrados três estudos que avaliaram o tratamento com abrocitinibe, um estudo que avaliou o tratamento com dupilumabe e três estudos que avaliaram com o upadacitinibe. Todos os estudos sobre o upadacitinibe e dois dos estudos sobre o abrocitinibe avaliaram a população ≥ 12 anos. Os dados relatados foram baseados nas descrições dos subgrupos relatados nos estudos, quando possível:

a) Sinais clínicos:

Para adolescentes, foi encontrada maior risco de pacientes alcançarem EASI-75 para todas as tecnologias em relação ao placebo na semana 12 (abrocitinibe) e 16 (dupilumabe e upadacitinibe):

- Abrocitinibe 100 mg/dia: diferença do risco de apresentar [DR] EASI-75: 28% (IC95%18 a 39%) - evidência de alta certeza;
- Abrocitinibe 200 mg/dia: DR 41% (IC95% 25 a 57) - evidência de alta certeza;
- Dupilumabe 300mg a cada 4 semanas: DR 29,9% (IC95%: 17,9 a 41,8) - evidência de certeza moderada;
- Dupilumabe 200 ou 300mg a cada 2 semanas: DR 33,2% (IC95%: 21,1 a 45,4) - evidência de certeza moderada;
- Upadacitinibe 15 mg/dia: DR 44% (IC95% 12% a 75%) - evidência de certeza moderada.

Não é possível a comparação dos resultados entre os estudos das diferentes tecnologias, o que não permite fazer a inferência da tecnologia mais ou menos eficaz na população de adolescentes.

b) Prurido

Foram observadas maior proporções de pacientes com melhora \geq a 4 pontos (redução) desde o início até a semana 12 (abrocitinibe) e semana 16 (dupilumabe e upadacitinibe) nos grupos de tratamento em relação ao placebo:

- Abrocitinibe 100 mg/dia: escala PP-NRS – DR 22,8 (IC95%: 8,0 a 37,7)
- Abrocitinibe 200 mg/dia: escala PP-NRS – DR 25,6 (IC95%: 10,6 a 40,6)
- Dupilumabe 300mg a cada 4 semanas: escala PP-NRS – DR 21,7 (IC95%:11,2 a 32,3)
- Dupilumabe 200 ou 300mg a cada 2 semanas: escala PP-NRS - DR 31,8 (IC95%: 20,5 a 43,2)
- Upadacitinibe 15 mg/dia: escala WP-NRS – DR 27% (IC95% 17% a 38%)

c) Qualidade de vida

Todas as tecnologias avaliadas apresentaram maior redução na escala DDLQI em relação ao placebo na população de adolescentes na semana 12 (abrocitinibe) e 16 (dupilumabe e upadacitinibe):

- Abrocitinibe 100 mg/dia: DM -2,33 (IC95%: -3,56 a -1, 09) - evidência de alta certeza;
- Abrocitinibe 200 mg/dia: DM -3,67 (IC95% -5,86 a -1,47) - evidência de alta certeza;
- Dupilumabe 300mg a cada 4 semanas: DM -3,7 (IC95%: -5,2 a -2,2) - evidência de certeza moderada;
- Dupilumabe 200 ou 300mg a cada 2 semanas: DM -3,4 (IC95%: -5,0 a -1,8) - evidência de certeza moderada;

Não há dados na literatura que permitam a avaliação específica da população de adolescentes para o medicamento upadacitinibe. Além disso, não é possível a comparação dos resultados entre os estudos das diferentes tecnologias.

d) Eventos adversos

No único estudo que avaliou o dupilumabe, a proporção de pacientes adolescentes que apresentou eventos adversos emergentes de tratamento (EAET) e a incidência de infecções foram semelhantes entre os três grupos avaliados (dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas, dupilumabe 200/300 mg a cada 2 semanas e placebo).

Nos três estudos que avaliaram o upadacitinibe, a proporção de pacientes adolescentes que apresentou EA graves foi semelhante numericamente entre o medicamento e o placebo. O número total de EA foi maior nos grupos que receberam upadacitinibe 30mg/dia, mas essa dosagem não está aprovada em bula para a população de adolescentes. A incidência de herpes zoster e de acne foi maior nos pacientes que receberam upadacitinibe.

No único estudo em que foi possível avaliar o abrocitinibe na população de adolescentes, o número de EAET foi semelhante em todos os grupos avaliados. Foram relatados EA graves no grupo que utilizou abrocitinibe de 200 mg e no grupo placebo, mas nenhum deles foi relacionado ao tratamento

Crianças entre 6 e 11 anos de idade

Não foi encontrada revisão sistemática que fizesse a síntese das evidências para a população de crianças entre 6 e 11 anos de idade. Os ECRs foram, então, extraídos da revisão sistemática mais recente e descritos de forma individual para cada tecnologia

a) Sinais clínicos

Maior proporção de pacientes que receberam o tratamento com o dupilumabe atingiu o EASI-75 em relação ao placebo na semana 16:

- Dupilumabe 200mg a cada 2 semanas: DR 40,38% (IC95% 28,95% a 51,82%) - evidência de certeza moderada;
- Dupilumabe 300mg a cada 4 semanas: DR 42,84% (IC95% 31,54% a 54,15%) - evidência de certeza moderada.

b) Prurido

Maior proporção de pacientes que receberam o tratamento com o dupilumabe apresentou redução de ≥ 4 pontos na escala PP-NRS na semana 16:

- Dupilumabe 200mg a cada 2 semanas: DR 38% (IC95% 27% a 48%);
- Dupilumabe 300mg a cada 4 semanas: 46% (IC95% 36% a 57%).

c) Qualidade de vida

Foi observada maior redução da escala CDQLI nos grupos que receberam o dupilumabe em relação ao placebo:

- Dupilumabe 200mg a cada 2 semanas: DM -4,3 (IC95% -5,69; -2,91) - evidência de certeza moderada.
- Dupilumabe 300mg a cada 4 semanas: DM -4,2 (IC95% -5,59; -2,81) - evidência de certeza moderada.

d) Eventos adversos

A incidência geral de EAET foi menor nos grupos que receberam dupilumabe. Foram relatados EAET graves no grupo placebo e no grupo que utilizou dupilumabe a cada 4 semanas, porém, não foram relacionados ao tratamento. As descontinuações de tratamento devido a EAET foram baixas e não ocorreram óbitos em nenhum dos braços do estudo durante as 16 semanas de tratamento

Crianças entre 6 meses e menos de 6 anos de idade

Não foi encontrada revisão sistemática que fizesse a síntese das evidências para a população de crianças de 6 meses a menos de 6 anos. Os ECRs foram, então, extraídos da revisão sistemática mais recente e descritos de forma individual para cada tecnologia

a) Sinais clínicos

Maior proporção de pacientes que receberam o tratamento com o dupilumabe atingiu o EASI-75 em relação ao placebo na semana 16:

- Dupilumabe 200 ou 300mg a cada 4 semanas: DR 44% (IC95% 12% a 75%) - evidência de certeza moderada.

b) Prurido

Maior proporção de pacientes que receberam o tratamento com o dupilumabe apresentou redução de ≥ 4 pontos na escala WSI-NRS na semana 16:

- Dupilumabe 200 ou 300mg a cada 4 semanas: DR 39% (IC95%: 26 a 52).

c) Qualidade de vida

Foi observada maior redução da escala CDQLI nos grupos que receberam o dupilumabe em relação ao placebo:

- Dupilumabe 200 ou 300mg a cada 4 semanas: -7,5 (IC95%: -10,3 a -4,8) - evidência de certeza moderada.

d) Eventos adversos

A incidência geral de EAET durante o período de tratamento de 16 semanas foi semelhante entre os grupos de tratamento, sendo que menos pacientes no grupo de dupilumabe relataram EAET comparado ao grupo placebo. Durante

o estudo, um paciente de cada grupo interrompeu o tratamento devido a EAET não graves. Não foram identificados EAET graves no grupo que recebeu dupilumabe e não foram relatados casos de óbitos em ambos os grupos avaliados

Em **adultos** com dermatite atópica moderada a grave, quando comparadas a placebo, todas as tecnologias avaliadas (abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe) apresentaram maior redução dos sinais clínicos e da intensidade do prurido até a semana 16, com certeza das evidências variando entre moderada a alta. O upadacitinibe 30 mg/dia foi a tecnologia mais bem classificada no ranqueamento para os dois desfechos de eficácia nessa população, seguido do abrocitinibe 200mg/dia. Todas as tecnologias avaliadas, também, melhoraram a qualidade de vida quando comparadas ao placebo com certeza da evidência entre moderada a alta para abrocitinibe, baricitinibe e dupilumabe e baixa certeza na avaliação do upadacitinibe. Na comparação entre os tratamentos, o abrocitinibe 200mg/dia foi a tecnologia mais bem classificada na melhora da qualidade de vida. Para os dois desfechos de eficácia e de qualidade de vida, o baricitinibe apresentou a menor probabilidade de ser o mais eficaz. Não foram observadas diferenças significativas na avaliação de eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos na comparação de nenhum dos medicamentos com placebo. Na comparação entre as tecnologias, o abrocitinibe 100 mg foi a tecnologia que demonstrou mais chances de eventos adversos sérios em todas as comparações, com diferença apenas na comparação com o dupilumabe.

Entre **adolescentes** com dermatite moderada a grave, quando comparadas a placebo, todas as tecnologias avaliadas (abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe) apresentaram maior redução dos sinais clínicos e da intensidade do prurido e melhora na qualidade de vida nas semanas 12 ou 16. A avaliação da certeza da evidência variou entre moderada a alta nos desfechos de sinais clínicos e qualidade de vida para todas as tecnologias. Não há dados na literatura que permitam a avaliação específica da população de adolescentes para o medicamento upadacitinibe. Não foram relatadas diferenças em eventos adversos graves nos grupos de tratamentos em comparação ao placebo.

Entre **crianças** com dermatite moderada a grave, o dupilumabe foi mais eficaz na redução dos sinais clínicos e da intensidade do prurido e na melhora da qualidade de vida quando comparado ao placebo na semana 16 (evidência de certeza moderada). A incidência geral de EAET durante o período de tratamento de 16 semanas foi semelhante entre os grupos de tratamento.

Algumas **limitações** podem ser citadas:

- A dermatite atópica é uma condição crônica com necessidade de imunomodulação sistêmica ao longo dos anos, principalmente, em pacientes com a doença moderada a grave. No entanto, há poucos estudos que avaliam os medicamentos além da semana 16, com parte deles não possuindo braço comparador;
- Na avaliação dos adultos, a revisão sistemática incluiu estudos com variação da avaliação da gravidade da doença e que permitiram ou não o uso de terapia anti-inflamatória tópica. Outras diferenças potenciais entre os ensaios que poderiam ter atuado como modificadores de efeito e levado a violações da suposição de

transitividade da meta-análise em rede foram a inclusão de ensaios exclusivos para a população adulta e com pacientes com idade ≥ 12 anos;

- A maior parte das evidências provém de ensaios comparativos a placebo. Não foram identificados estudos que avaliassem diretamente as tecnologias com a ciclosporina, única terapia sistêmica disponível no SUS. A comparação indireta com a ciclosporina foi possível apenas na população de adultos, impossibilitando qualquer conclusão em outras faixas etárias.

11. REFERÊNCIAS

1. Portaria conjunta SAES/SECTICS nº 34, de 20 de dezembro de 2023 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatite Atópica., (2023).
2. Silverberg NB. Atopic dermatitis prevention and treatment. *Cutis*. 2017;100(3):173-7.
3. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2021.
4. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409-31.
5. 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 II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(6):850-78.
6. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(2):327-49.
7. Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMM, Hirayama ADS, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. *An Bras Dermatol*. 2023;98(6):814-36.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE. 2007.
9. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2021;61(3):324-38.
10. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590-8.
11. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, Guttman-Yassky E, King B, Silverberg JI, 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.
12. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):91-101.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação - Versão preliminar do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Dermatite Atópica. 2023.
14. Bylund S, Lb K, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta dermato-venereologica*. 2020;100(12):adv00160-adv.
15. 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. *British Journal of Dermatology*. 2021;184(2):304-9.
16. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021;126(4):417-28.e2.
17. 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 Invest Allergol Clin Immunol*. 2021;31(3):236-45.
18. Orfali RL, Shimizu MM, Takaoka R, Zaniboni MC, Ishizaki AS, Costa AA, et al. Atopic dermatitis in adults: clinical and epidemiological considerations. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2013;59(3):270-5.
19. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(2):338-51.
20. Avena-Woods C. Overview of Atopic Dermatitis. 2017.
21. Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschner 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. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*. 2017;1(2).

22. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018;120(1):10-22.e2.
23. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergologia et Immunopathologia*. 2013;41(2):73-85.
24. Silverberg JI. Atopic dermatitis treatment: Current state of the art and emerging therapies. *Allergy and asthma proceedings*. 2017;38(4):243-9.
25. ANVISA ANDVS-. Bula do Dupixent 2024 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351189487201920/?substancia=26064>.
26. Anvisa ANDVS-. Bula do RINVOQ 2024 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351057673201909/?substancia=26325>.
27. Anvisa ANDVS-. Bula do Olumiant 2024 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351052927201722/?substancia=26199>.
28. Anvisa ANDVS-. Bula do CIBINQO 2024 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351540303202144/?substancia=32081>.
29. Agency EM. Dupilumab 2023 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupilumab>.
30. Administration FaD. Dupilumab 2023 [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
31. Administration FaD. Upadacitinib 2023 [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=211675>.
32. Agency EM. Upadacitinib 2023 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>.
33. Sanitária ANDV. Upadacitinibe 2023 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=198600017>.
34. Food and Drug Administration. Abrocitinib; 2023; Acesso em: 31 de jan 2024. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=213871>.
35. European Medicines Agency. Abrocitinib; 2024; Acesso em: 31 de jan 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cibinqo>.
36. Food and Drug Administration. Baricitinib; 2024; Acesso em: 29 de jan 2024. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=207924>.
37. European Medicines Agency. Olumiant; 2024; Acesso em: 29 de jan 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>.
38. Saúde Md. Relatório de recomendação - Upadacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave. 2021.
39. PORTARIA CONJUNTA Nº 16, DE 03 DE SETEMBRO DE 2021 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil, (2021).
40. Saúde Md. PORTARIA SCTIE/MS Nº 34, DE 31 DE MARÇO DE 2022 Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com Covid- 19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.; 2022.
41. PORTARIA SCTIE Nº 180, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2022. Torna pública a decisão de atualizar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 - Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso, (2022).
42. Schmitt J, Williams H. Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME).Report from the First International Consensus Meeting (HOME 1), 24 July 2010, Munich, Germany. *British Journal of Dermatology*. 2010;163(6):1166-8.
43. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(6):1389-98.
44. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(6):659-67.

45. Yoon S, Kim K, Shin K, Kim HS, Kim B, Kim MB, et al. The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(1):52-61.
46. Silverberg JI, Hong HC, Calimlim BM, Lee WJ, Teixeira HD, Collins EB, et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: An Updated Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(10):2247-64.
47. Ayen-Rodriguez A, Pereyra-Rodriguez JJ, Navarro-Trivino FJ, Alcantara-Luna S, Dominguez-Cruz J, Galan-Gutierrez M, et al. Long-Term Effectiveness and Safety of Biologic and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2022;12(8).
48. Chen Q, Cui L, Hu Y, Chen Z, Gao Y, Shi Y. Short-term efficacy and safety of biologics and Janus kinase inhibitors for patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2023;9(11):e22014.
49. Chu AWL, Wong MM, Rayner DG, Guyatt GH, Diaz Martinez JP, Ceccacci R, et al. Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(6):1470-92.
50. Drucker AM, Lam M, Elsayi R, Prieto-Merino D, Malek R, Ellis AG, et al. Comparing binary efficacy outcomes for systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis in a living systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2024;190(2):184-90.
51. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022;158(5):523-32.
52. Gao Q, Zhao Y, Zhang J. Efficacy and safety of abrocitinib and upadacitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2023;9(6):e16704.
53. Lee KP, Plante J, Korte JE, Elston DM. Oral Janus kinase inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Skin Health Dis*. 2023;3(1):e133.
54. Mostafa N, Phan K, Lai B, Smith SD. Comparing quality of life outcomes of JAK inhibitors and biological treatments for atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(11):1435-44.
55. Nusbaum KB, Fleischer S, Fleischer AB, Jr. Efficacy of biologics and oral small molecules for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(5):2534-44.
56. Pereyra-Rodriguez JJ, Alcantara-Luna S, Dominguez-Cruz J, Galan-Gutierrez M, Ruiz-Villaverde R, Vilar-Palomo S, et al. Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Life (Basel)*. 2021;11(9).
57. 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:adv00764.
58. Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2021;76(4):1053-76.
59. 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.
60. Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrback K, Mickle K, Cappelleri JC, Romero W, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):1797-810.
61. Tsai HR, Lu JW, Chen LY, Chen TL. Application of Janus Kinase Inhibitors in Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Pers Med*. 2021;11(4).
62. Kouwenhoven TA, van Muijen ME, van de Kerkhof PCM, de Jong E, Kamsteeg M, Seyger MMB. Effectiveness of systemic treatments on pruritus associated with atopic dermatitis: A systematic review in pediatric patients. *Pediatr Dermatol*. 2024;41(1):34-40.
63. 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.
64. Li C, Sun X, Zhao K, Meng F, Li L, Mu Z, et al. Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology*. 2022;238(4):725-35.

65. Miao M, Ma L. The efficacy and safety of JAK inhibitors for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(4):1869-77.
66. Zhang L, Wang L, Jiang X. The efficacy of Janus kinase inhibitors in patients with atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2021;34(5):e15098.
67. Paller AS, Siegfried EC, Thaci D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1282-93.
68. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10356):908-19.
69. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dupilumabe (Dupixent) [Bula]. Acesso em: 15 de Fevereiro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Dupixent>.
70. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):44-56.
71. 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.
72. 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.
73. Katoh N, Ohya Y, Murota H, Ikeda M, Hu X, Ikeda K, et al. A phase 3 randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescent and adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Japan (Rising Up): An interim 24-week analysis. *JAAD Int.* 2022;6:27-36.
74. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Upadacitinibe (Rinvoq) [Bula]. Acesso em: 15 de Fevereiro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=RINVOQ>.
75. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10246):255-66.
76. Silverberg JJ, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):863-73.
77. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(10):1165-73.
78. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Abrocitinibe (Cibinqo) [Bula]. Acesso em: 15 de Fevereiro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CIBINQO>.
79. 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:j4008.
80. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
81. Beck LA, Thaci 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;371(2):130-9.
82. 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;389(10086):2287-303.
83. Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):158-67 e1.
84. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1083-101.

85. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suarez-Farinas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):155-72.
86. 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;375(24):2335-48.
87. Thaci D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet.* 2016;387(10013):40-52.
88. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaci D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1101-12.
89. Zhao Y, Wu L, Lu Q, Gao X, Zhu X, Yao X, et al. The efficacy and safety of dupilumab in Chinese patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2022;186(4):633-41.
90. 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 Dermatol.* 2021;157(9):1047-55.
91. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10348):273-82.
92. Merola JF, Chiou AS, During E, Costanzo A, Foley P, Alfalasi A, et al. Dupilumab significantly improves sleep in adults with atopic dermatitis: results from the 12-week placebo-controlled period of the 24-week phase IV randomized double-blinded placebo-controlled DUPISTAD study. *Br J Dermatol.* 2023;189(6):685-94.
93. Numerickaya, K. P.; Riss, M. E. Prospects of using the genetically engineered preparation dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in the adult population. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists.* 2022; 32(2): 327-333. Disponível em: <https://www.jpapd.com.pk/index.php/jpapd/article/view/1900/1737>.
94. Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, Hong HC, Papp KA, Reich K, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):877-84.
95. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C, et al. Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2019;155(12):1371-9.
96. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):913-21 e9.
97. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1333-43.
98. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, et al. 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.
99. Simpson EL, Forman S, Silverberg JI, Zirwas M, Maverakis E, Han G, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(1):62-70.
100. Bieber T, Reich K, Paul C, Tsunemi Y, Augustin M, Lacour JP, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with inadequate response, intolerance or contraindication to ciclosporin: results from a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial (BREEZE-AD4). *Br J Dermatol.* 2022;187(3):338-52.
101. Thyssen JP, Thaci D, Bieber T, Gooderham M, de Bruin-Weller M, Soong W, et al. Upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: Stratified analysis from three randomized phase 3 trials by key baseline characteristics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(9):1871-80.

Apêndice 1. Características dos estudos incluídos.

Autor, ano	Participantes	Gravidade	Intervenções comparadas	Desfechos avaliados	Tempo da avaliação	Data da busca	Número de estudos incluídos	Principais conclusões
<i>Revisões sistemáticas de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs), com meta-análise em rede</i>								
Silverberg et al., 2023	Adultos	Dermatite atópica moderada a grave	Dupilumabe; Upadacitinibe; Abrocitinibe; Baricitinibe; Lebriquizumabe; Traloquinumabe	EASI, IGA e Pruritus NRS	Até 16 semanas	17/05/2021	11 ECRs	Nesta meta-análise os dados mais recentes de fase 3 controlados por placebo, entre as terapias sistêmicas direcionadas para a DA usadas como monoterapia, upadacitinibe 30 mg continua a ser a terapia direcionada mais eficaz, seguida por abrocitinibe 200 mg e upadacitinibe 15 mg após 12–16 semanas de terapia na DA.
Alves et al., 2022	Não houve restrições quanto à idade dos pacientes	Dermatite atópica moderada a grave	Upadacitinibe; Abrocitinibe; Baricitinibe; Gusacitinibe	Eventos adversos	Acima de 16 semanas, até 40 semanas	17/02/2022	18 ECRs	Os resultados desta meta-análise de rede sugerem que os inibidores sistêmicos de JAK usados para dermatite atópica têm um perfil de segurança semelhante. No entanto, os resultados devem ser interpretados com cautela, dadas as limitações dos dados esparsos e da heterogeneidade entre os estudos. As evidências de segurança pós-comercialização serão cruciais para investigar melhor os riscos associados aos inibidores de JAK.
Ayen-Rodríguez et al., 2022	Adultos/ Adolescentes	Dermatite atópica moderada a grave	Dupilumabe; Upadacitinibe; Abrocitinibe; Baricitinibe; Traloquinumabe	EASI, IGA, Pruritus NRS, DLQI e Eventos adversos	Acima de 16 semanas, até 60 semanas	31/05/2022	7 ECRs	Os resultados da presente RS podem fornecer uma base útil para a preparação de diretrizes de manejo para o uso de terapias de nova geração na dermatite atópica moderada a grave.
Chen et al., 2023	Adultos/ Adolescentes	Dermatite atópica	Dupilumabe; Upadacitinibe;	EASI, IGA, Pruritus NRS e	Até 16 semanas	25/10/2023	37 ECRs	No geral, dupilumabe, upadacitinibe e ruxolitinibe foram os tratamentos mais

		moderada a grave	Abrocitinibe; Baricitinibe; Lebriquizumabe; Traloquinumabe; Nemolizumabe; Delgocitinibe; Ruxolitinibe	Eventos adversos				eficazes para a DA em termos de EASI 75, EASI 90, IGA 0/1 e prurido NRS4. As doses específicas foram dupilumabe 200 mg qw ou q2w, upadacitinibe 30 mg qd e ruxolitinibe 1,5% duas vezes ao dia. Quase todos os medicamentos analisados neste estudo apresentaram um bom perfil de segurança, especialmente dupilumabe 200 mg q2w e 300 mg qw ou q2w.
Chu et al., 2023	Adultos/ Adolescentes/ Crianças (adultos e pediatria)	Dermatite atópica moderada a grave	Dupilumabe; Upadacitinibe; Abrocitinibe; Baricitinibe; Lebriquizumabe; Nemolizumabe; Tralocinumabe	EASI, POEM, Pruritus NRS, DLQI e Eventos adversos	Até 16 semanas	29/11/2022	149 ECRs	As evidências do estudo demonstram que altas doses Upadacitinibe está entre os mais eficazes no tratamento de múltiplas resultados importantes para o paciente, mas também está entre os mais prejudiciais. Abrocitinibe em altas doses e Upadacitinibe em baixas doses são eficazes, mas também entre os mais prejudiciais. Dupilumabe, lebriquizumabe e tralocinumabe são de intermediário eficácia e têm segurança favorável.
Drucker et al., 2020	Adultos/ Adolescentes/ Crianças (população predominante de adultos)	Dermatite atópica moderada a grave	Dupilumabe; Abrocitinibe; Baricitinibe; Lebriquizumabe; Nemolizumabe; Tezepelumabe; Traloquinumabe; Ustecinumabe	EASI, POEM, PP-NRS e DLQI	Acima de 16 semanas	28/10/2019	39 ECRs	O dupilumabe pode ter melhor eficácia a curto prazo do que o metotrexato e a azatioprina no tratamento da DA em adultos. Na ausência de ensaios comparativos bem fundamentados comparando todas as combinações possíveis de tratamentos ativos, nosso estudo fornece as melhores estimativas de eficácia comparativa disponíveis para informar decisões de tratamento, diretrizes e avaliações de tecnologias de saúde. Os ECR em curso e planejados darão mais precisão às nossas estimativas de efeitos e fornecerão estimativas para crianças e resultados a longo prazo.

Drucker et al., 2023	Adultos/ Adolescentes/ Crianças (população predominante de adultos)	Dermatite atópica moderada a grave	Dupilumabe; Upadacitinibe; Abrocitinibe; Baricitinibe; Tralocinumabe	EASI e IGA	Acima de 16 semanas	01/03/2023	83 ECRs	Resultados de apoio para medidas de resultados contínuos, upadacitinibe 30mg por dia e abrocitinibe 200mg por dia são os mais eficazes. Eficaz em relação aos objetivos de eficácia binários até 16 semanas em adultos com DA moderada a grave, seguido de upadacitinibe 15mg por dia, dupilumabe e abrocitinibe 100mg por dia. O dupilumabe e ambas as doses de upadacitinibe e abrocitinibe são mais eficazes que o baricitinibe 4 e 2 mg por dia e tralocinumabe.
Drucker et al., 2022	Adultos/ Adolescentes/ Crianças (população predominante de adultos)	Dermatite atópica moderada a grave	Upadacitinibe; Abrocitinibe; Baricitinibe; Traloquinumabe	EASI, POEM, PP-NRS e DLQI	Acima de 16 semanas	15/06/2021	60 ECRs	"Abrocitinibe, baricitinibe e upadacitinibe e o tralocinumabe foram associados a pontuações de índice melhorias em comparação com placebo em ensaios clínicos randomizados e foram associados a melhorias comparáveis para o dupilumabe. Descoberta que abrocitinibe, 200 mg por dia e upadacitinibe, 30 mg por dia, pode estar associado a uma melhoria ligeiramente pontuações de índice maiores que dupilumabe, 600 mg e depois 300 mg a cada 2
Gao et al., 2023	Adultos / Adolescentes	Dermatite atópica moderada a grave	Upadacitinibe; Abrocitinibe	EASI, POEM, PP-NRS e Eventos adversos	Acima de 16 semanas, até 26 semanas	Setembro de 2022	3 ECRs	Este estudo demonstrou que a terapia com abrocitinibe e upadacitinibe, exibiu superioridade sobre o dupilumabe na obtenção de alívio rápido dos sinais da doença e da coceira com um perfil de segurança aceitável em pacientes com dermatite atópica moderada a grave
Kouwenhoven et al., 2023	Adolescentes/ Crianças (pacientes pediátricos)	Dermatite atópica	Dupilumabe; Upadacitinibe; Abrocitinibe; Nemolizumabe; Ciclosporina A	Pruritus NRS, PP-NRS, PP-NRS4, VAS e WP-NRS	Até 16 semanas	Abril de 2022	5 ECRs	Ciclosporina, dupilumabe, abrocitinibe e upadacitinibe são todos eficazes na melhoria do prurido em pacientes pediátricos com DA.

Lee et al., 2023	Adultos/ Adolescentes	Dermatite atópica moderada a grave	Upadacitinibe; Abrocitinibe; Baricitinibe	EASI, IGA, Pruritus NRS e Eventos adversos	Até 16 semanas	30/09/2021	14 ECRs	Descobriu-se que os inibidores de JAK são um tratamento eficaz para a DA. O upadacitinibe, na dose de 30mg, foi considerado o inibidor oral de JAK mais eficaz para a DA.
Li et al., 2022	Não houve restrições quanto à idade dos pacientes	Dermatite atópica moderada a grave	Upadacitinibe; Abrocitinibe; Baricitinibe; Delgocitinibe; Ruxolitinibe; Tofacitinibe	EASI e IGA	Até 16 semanas	01/09/2020	14 ECRs	Os resultados deste estudo apoiam a eficácia e o uso seguro de inibidores de JAK no tratamento da DA. São necessários mais ensaios com maior duração e comparações diretas de diferentes inibidores de JAK para estabelecer o tratamento mais apropriado para a DA usando inibidores de JAK.
Miao et al., 2022	Não houve restrições quanto à idade dos pacientes	Dermatite atópica	Upadacitinibe; Abrocitinibe; Baricitinibe; Delgocitinibe; Tofacitinibe	EASI e Pruritus NRS	Acima de 16 semanas, até 24 semanas	02/01/2021	10 ECRs	Os inibidores de JAK são uma intervenção promissora que tem potencial para melhorar o bem-estar e a qualidade de vida das pessoas com DA. Com base em cenários epidemiológicos do mundo real e outros, serão necessários mais dados e vigilância para identificar a eficácia, a segurança e as dosagens mais eficazes para os vários medicamentos.
Mostafa et al., 2021	Adultos	Dermatite atópica moderada a grave	Dupilumabe; Upadacitinibe; Abrocitinibe; Baricitinibe; Traloquinumabe; Nemolizumabe; Lebriquizumabe	EASI, PP-NRS, DLQI, POEM e HADS	Acima de 16 semanas, até 24 semanas	21/03/2021	16 ECRs	Existem atualmente várias opções sistêmicas emergentes para o tratamento da DA que parecem ser bastante eficazes para a qualidade de vida do paciente. Na ausência de ensaios comparativos, nosso estudo permite uma avaliação comparativa entre as intervenções disponíveis. Os resultados apresentados neste artigo requerem validação adicional em comparações diretas entre novos tratamentos para DA.
Nusbaum et al., 2022	Adultos/ Adolescentes	Dermatite atópica	Dupilumabe; Upadacitinibe;	EASI, PP-NRS e DLQI	Até 16 semanas	26/03/2021	27 ECRs	As doses mais altas de upadacitinibe e abrocitinibe tiveram desempenho

		moderada a grave	Abrocitinibe; Baricitinibe; Traloquinumabe; Nemolizumabe; Lebriquizumabe					semelhante ao lebrikizumabe, que foi o mais eficaz biológico, com esses três medicamentos apresentando a maior melhora dos sinais e sintomas clínicos da DA e superando o dupilumabe. O abrocitinibe também teve um impacto superior na qualidade de vida em comparação com outras terapias específicas. Doses mais baixas de upadacitinibe e abrocitinibe tiveram um desempenho mais semelhante ao dupilumabe; no entanto, a diferença de eficácia entre o dupilumabe e doses mais elevadas destes medicamentos foi reduzida com terapias tópicas concomitantes, sugerindo que a diferença no mundo real pode ser menor.
Pereyra-Rodriguez et al., 2021	Adultos	Dermatite atópica moderada a grave	Dupilumabe; Upadacitinibe; Abrocitinibe; Baricitinibe; Traloquinumabe; Lebriquizumabe; Nemolizumabe; Tezepelumabe; Apremilast (monoterapia e combinação com TCS)	EASI, SCORAD, NRS e IGA	Até 16 semanas	19/12/2020	30 ECRs	Os novos inibidores de JAK (Upadacitinibe e Abrocitinibe), em doses mais elevadas, são os medicamentos mais eficazes para o tratamento a curto prazo da dermatite atópica moderada a grave. No entanto, essas doses apresentaram maior risco para qualquer evento adverso. Além disso, o uso concomitante do TCS modifica o ranking e as OR. Tudo isto, aliado à grande heterogeneidade e complexidade da dermatite atópica, dificulta a transferência de recomendações gerais.
Sedeh et al., 2022	Adultos	Dermatite atópica moderada a grave	Dupilumabe; Upadacitinibe; Abrocitinibe; Traloquinumabe (monoterapia ou em combinação com TCS)	EASI, POEM, NRS, IGA, VAS e DLQI	Até 16 semanas	Não menciona	19 ECRs	Esta revisão sugere que os pacientes com DA moderada a grave que não respondem às terapias tópicas podem se beneficiar do tratamento com inibidores de JAK, como upadacitinibe, abrocitinibe e baricitinibe. Nesta

								revisão sistêmica atualizada e meta-análise, o tratamento com upadacitinibe 30mg uma vez por dia em monoterapia teve a eficácia numericamente mais elevada em relação ao EASI-50, EASI-75 e EASI-90. Em estudos de terapia combinada com TCS, dupilumabe 300mg uma vez em semanas alternadas teve a maior eficácia em relação ao EASI-50, e abrocitinibe 200mg uma vez ao dia teve a pontuação mais alta em relação ao EASI-75 e EASI-90. Os resultados atuais sugerem que o tratamento com inibidores de JAK pode estar associado a resultados comparáveis, tanto em monoterapia, como também em terapia combinada com TCS.
Siegels et al., 2021	Adultos/ Adolescentes/ Crianças	Dermatite atópica moderada a grave	Dupilumabe; Upadacitinibe; Baricitinibe; Adalimumabe; Apremilast; Azathioprina (AZA); Brodalumabe; Ciclosporin A (CSA); Corticosteroides; Etanercept; Infliximabe; Interferon-gamma (IFN-γ); intravenous immunoglobulins (IVIG); Ixekizumabe; Mepolizumabe; Methotrexate (MTX); Mycophenolate mofetil/sodium; Omalizumabe;	EASI, Pruritus NRS, SCORAD, POEM, VAS, IGA, DLQI e Eventos adversos	Até 16 semanas	Fevereiro de 2020	50 ECRs	Muitos tratamentos avaliados nesta revisão sistemática estão bem estabelecidos na prática (AZA, CSA, corticosteróides, Dupilumabe, MTX), mas permanece incerteza quanto à terapia de primeira e segunda linha. Evidências experimentais robustas foram elaboradas para AZA, Baricitinibe, CSA e Dupilumabe. No entanto, resta incerteza para AZA, Baricitinib e CSA como consequência da menor qualidade dos ensaios, menor número de incluídos pacientes e/ou ensaios nas meta-análises, em comparação com Dupilumabe. Além disso, mais produtos biológicos e moléculas pequenas para a DA, como os inibidores de JAK, que incluem Baricitinibe e Upadacitinibe, cumpriram os critérios de inclusão desta revisão

			Rituximabe; Secukinumabe; Tofacitinibe; Ustekinumabe					sistemática. Esses produtos biológicos já estão aprovados para outras indicações na Europa (existem dois licenciados e disponíveis) e provavelmente serão aprovados também para DA em um futuro próximo. O espectro do tratamento se expandirá continuamente, as recomendações para o tratamento terão ainda maior relevância.
Silverberg et al., 2022	Adultos	Dermatite atópica moderada a grave	Dupilumabe; Upadacitinibe; Abrocitinibe; Baricitinibe; Traloquinumabe	EASI, IGA e Pruritus NRS	Até 16 semanas	17/05/2021	11 ECRs	Esta meta-análise identificou que o upadacitinibe 30 mg por dia parece ser a terapia direcionada mais eficaz, seguida por abrocitinibe 200mg por dia e upadacitinibe 15mg por dia, após 12 ou 16 semanas de terapia. As diferenças relativas na eficácia foram aparentes já na semana 2 de tratamento, indicando o potencial para uma resposta precoce.
Silverberg et al., 2023	Adultos	Dermatite atópica moderada a grave	Dupilumabe; Upadacitinibe; Abrocitinibe; Baricitinibe; Traloquinumabe	EASI, IGA e Pruritus NRS	Até 16 semanas	Não menciona	13 ECRs	Nesta meta-análise entre as terapias sistêmicas direcionadas para a DA usadas como monoterapia, upadacitinibe 30mg continua a ser a terapia direcionada mais eficaz, seguida por abrocitinibe 200mg e upadacitinibe 15mg, após 12 ou 16 semanas de terapia.
Silverberg et al., 2021	Adultos/ Adolescentes	Dermatite atópica moderada a grave	Dupilumabe; Upadacitinibe; Abrocitinibe; Baricitinibe; Lebriquizumabe; Nemolizumabe; Traloquinumabe	EASI, IGA, POEM, SCORAD, PP-NRS, HADS, DLQI e Eventos adversos	Até 16 semanas	Não menciona	19 ECRs	Os resultados desta meta-análise destacam a eficácia dos inibidores de JAK (abrocitinibe e upadacitinibe) foram consistentemente superiores aos do dupilumabe e do baricitinibe na DA moderada a grave. Não foram observadas diferenças estatísticas significativas nos resultados relacionados à segurança.

Tsai et al., 2021	Adultos	Dermatite atópica moderada a grave	Abrocitinibe; Baricitinibe; Ruxolitinibe; Tofacitinibe; Gusacitinibe; Delgocitinibe	EASI, IGA, Pruritus NRS e Eventos adversos	Até 16 semanas	01/02/2021	15 ECRs	Os resultados demonstram que os inibidores de JAK têm eficácia favorável no tratamento da DA com problemas de segurança toleráveis. No entanto, estudos prospectivos planejados envolvendo acompanhamento de longo prazo de EAs e análises custo-efetivas poderiam auxiliar nas decisões clínicas na aplicação de inibidores de JAK para o tratamento da DA.
Yoon et al., 2024	Não houve restrições quanto à idade dos pacientes	Dermatite atópica moderada a grave	Upadacitinibe; Abrocitinibe; Baricitinibe	Eventos adversos	Acima de 16 semanas, até 52 semanas	30/06/2022	14 ECRs	Risco variado de eventos adversos entre pacientes com DA expostos a inibidores de JAK. Herpes zoster, cefaleia, acne, elevação da creatinina fosfoquinase sanguínea e náuseas parecem ser bastante comuns entre estes pacientes, enquanto o risco de todos os outros eventos adversos, incluindo malignidade, TEV e MACE, não aumentou. No entanto, uma vez que os períodos de acompanhamento dos estudos analisados nesta revisão foram na sua maioria limitados a 16 semanas ou menos.
Zhang et al., 2021	Não houve restrições quanto à idade dos pacientes	Dermatite atópica moderada a grave	Upadacitinibe; Abrocitinibe; Baricitinibe; Ruxolitinibe; Tofacitinibe; Delgocitinibe; Gusacitinibe; Tacrolimus (Tópico)	EASI, IGA e Pruritus NRS	Até 16 semanas	28/03/2021	7 ECRs	Esta revisão sistemática e meta-análise de rede sugeriram que os inibidores de JAK tinham eficácia de tratamento promissora para pacientes com DA. Upadacitinib com 30 mg teve a melhor eficácia entre todos os inibidores de JAK incluídos, e delgocitinib 3% BID mostrou eficácia superior em relação a outros inibidores tópicos de JAK para o tratamento da DA.

Apêndice 2. League table - Classificação dos resultados da meta-análise em rede de adultos* tratados entre 8 e 16 semanas para a proporção de pacientes que alcançaram 50% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-50).

	Abro 100	Abro 200	Bari 2	Bari 4	Dupi	Lebria	Placebo	Traloa	Upa 15	Upa 30
Abro 100	Abro 100	2,2 (1,7 a 3)	0,6 (0,4 a 0,8)	0,7 (0,5 a 1)	1,4 (1 a 2)	1 (0,7 a 1,5)	0,2 (0,2 a 0,3)	0,6 (0,4 a 0,9)	2,5 (1,3 a 4,9)	3,6 (1,8 a 7,4)
Abro 200	0,4 (0,3 a 0,6)	Abro 200	0,3 (0,2 a 0,4)	0,3 (0,2 a 0,5)	0,6 (0,5 a 0,9)	0,4 (0,3 a 0,7)	0,1 (0,1 a 0,1)	0,3 (0,2 a 0,4)	1,1 (0,6 a 2,2)	1,6 (0,8 a 3,4)
Bari 2	1,8 (1,2 a 2,6)	3,9 (2,6 a 5,9)	Bari 2	1,2 (0,9 a 1,6)	2,6 (1,8 a 3,5)	1,8 (1,2 a 2,6)	0,4 (0,3 a 0,5)	1,1 (0,8 a 1,5)	4,4 (2,3 a 8,5)	6,4 (3,3 a 13)
Bari 4	1,5 (1 a 2,2)	3,3 (2,2 a 5)	0,8 (0,6 a 1,1)	Bari 4	2,1 (1,5 a 3)	1,5 (1 a 2,2)	0,3 (0,2 a 0,4)	0,9 (0,6 a 1,3)	3,7 (1,9 a 7,2)	5,4 (2,7 a 10,9)
Dupi	0,7 (0,5 a 1)	1,5 (1,1 a 2,2)	0,4 (0,3 a 0,5)	0,5 (0,3 a 0,7)	Dupi	0,7 (0,5 a 1)	0,2 (0,1 a 0,2)	0,4 (0,3 a 0,6)	1,7 (0,9 a 3,3)	2,5 (1,3 a 5)
Lebri	1 (0,7 a 1,5)	2,2 (1,5 a 3,5)	0,6 (0,4 a 0,8)	0,7 (0,5 a 1)	1,4 (1 a 2,1)	Lebri	0,2 (0,2 a 0,3)	0,6 (0,4 a 0,9)	2,5 (1,3 a 4,9)	3,7 (1,9 a 7,4)
Placebo	4,6 (3,4 a 6,2)	10,1 (7,4 a 14,1)	2,6 (2 a 3,3)	3,1 (2,3 a 4)	6,5 (5,3 a 8,1)	4,5 (3,4 a 6)	Placebo	2,7 (2,2 a 3,5)	11,3 (6,3 a 20,8)	16,6 (8,9 a 31,9)
Tralo	1,7 (1,1 a 2,4)	3,7 (2,5 a 5,5)	0,9 (0,7 a 1,3)	1,1 (0,8 a 1,6)	2,4 (1,7 a 3,3)	1,6 (1,1 a 2,4)	0,4 (0,3 a 0,5)	Tralo	4,1 (2,2 a 8)	6 (3,1 a 12,1)
Upa 15	0,4 (0,2 a 0,8)	0,9 (0,5 a 1,8)	0,2 (0,1 a 0,4)	0,3 (0,1 a 0,5)	0,6 (0,3 a 1,1)	0,4 (0,2 a 0,8)	0,1 (0 a 0,2)	0,2 (0,1 a 0,5)	Upa 15	1,5 (0,8 a 2,8)
Upa 30	0,3 (0,1 a 0,5)	0,6 (0,3 a 1,2)	0,2 (0,1 a 0,3)	0,2 (0,1 a 0,4)	0,4 (0,2 a 0,8)	0,3 (0,1 a 0,5)	0,1 (0 a 0,1)	0,2 (0,1 a 0,3)	0,7 (0,4 a 1,3)	Upa 30
SUCRA	0,77	0,94	0,54	0,63	0,87	0,77	0,13	0,58	0,95	0,98

*Alguns estudos incluídos nas análises dos ensaios clínicos randomizados da população adulta contêm uma proporção minoritária de participantes adolescentes (12-17 anos de idade).

a) Os medicamentos lebriquimabe e traloquinimabe não possuem registro na ANVISA. Os resultados são apresentados como *Odds Ratio*, com intervalos de confiança de 95% (IC95%). Valores acima de 1 indicam maior eficácia para o tratamento definido na coluna. Valores abaixo de 1 indicam maior eficácia para o tratamento definido na linha. A linha inferior contém o valor *Surface Under the Cumulative Ranking* (SUCRA) para o tratamento que define a coluna.

Abro 100: Abrocitinibe 100 mg/dia; Abro 200: Abrocitinibe 200 mg/dia; Bari 2: Baricitinibe 2 mg/dia; Bari 4: Baricitinibe 4 mg/dia; Dupi: Dupilumabe 600 mg/dia acrescido de 300 mg/2 semanas; Upa 15: Upadacitinibe 15 mg/dia; Upa 30: Upadacitinibe 30 mg/dia; SUCRA: *Surface Under the Cumulative Ranking value* (Valor da Superfície sob a Classificação Cumulativa).

Fonte: Drucker, 2023 (50).

Apêndice 3. League table - Classificação dos resultados da meta-análise em rede de adultos* tratados entre 8 e 16 semanas para a proporção de pacientes que alcançaram 75% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-75).

	Abro 100	Abro 200	Bari 2	Bari 4	Dupi	Lebria	Placebo	Traloe	Upa 15	Upa 30
Abro 100	Abro 100	2,1 (1,6 a 2,8)	0,6 (0,4 a 0,9)	0,6 (0,4 a 1)	1,4 (1 a 1,9)	1 (0,7 a 1,6)	0,2 (0,2 a 0,3)	0,5 (0,3 a 0,7)	1,6 (1,1 a 2,5)	2,8 (1,9 a 4,1)
Abro 200	0,5 (0,4 a 0,6)	Abro 200	0,3 (0,2 a 0,4)	0,3 (0,2 a 0,5)	0,6 (0,5 a 0,8)	0,5 (0,3 a 0,8)	0,1 (0,1 a 0,1)	0,2 (0,2 a 0,3)	0,8 (0,5 a 1,1)	1,3 (0,9 a 1,9)
Bari 2	1,8 (1,2 a 2,7)	3,8 (2,5 a 5,7)	Bari 2	1,2 (0,9 a 1,5)	2,4 (1,7 a 3,4)	1,8 (1,2 a 2,8)	0,4 (0,3 a 0,5)	0,9 (0,6 a 1,3)	2,9 (2 a 4,3)	5 (3,4 a 7,2)
Bari 4	1,5 (1 a 2,4)	3,3 (2,1 a 5,1)	0,9 (0,6 a 1,2)	Bari 4	2,1 (1,4 a 3)	1,6 (1 a 2,5)	0,3 (0,2 a 0,4)	0,8 (0,5 a 1,1)	2,5 (1,7 a 3,8)	4,3 (2,9 a 6,4)
Dupi	0,7 (0,5 a 1)	1,6 (1,2 a 2,1)	0,4 (0,3 a 0,6)	0,5 (0,3 a 0,7)	Dupi	0,8 (0,5 a 1,1)	0,2 (0,1 a 0,2)	0,4 (0,3 a 0,5)	1,2 (0,9 a 1,7)	2,1 (1,6 a 2,7)
Lebri	1 (0,6 a 1,5)	2,1 (1,3 a 3,2)	0,5 (0,4 a 0,8)	0,6 (0,4 a 1)	1,3 (0,9 a 1,9)	Lebri	0,2 (0,1 a 0,3)	0,5 (0,3 a 0,7)	1,6 (1,1 a 2,4)	2,7 (1,8 a 4,1)
Placebo	4,7 (3,4 a 6,4)	9,9 (7,5 a 13,4)	2,6 (2 a 3,5)	3 (2,2 a 4,1)	6,4 (5,2 a 7,8)	4,8 (3,5 a 6,7)	Placebo	2,3 (1,8 a 2,9)	7,7 (6 a 9,9)	13 (10,3 a 16,6)
Tralo	2 (1,4 a 3,1)	4,3 (3 a 6,4)	1,1 (0,8 a 1,7)	1,3 (0,9 a 2)	2,8 (2 a 3,8)	2,1 (1,4 a 3,2)	0,4 (0,3 a 0,6)	Tralo	3,3 (2,4 a 4,8)	5,7 (4 a 8)
Upa 15	0,6 (0,4 a 0,9)	1,3 (0,9 a 1,9)	0,3 (0,2 a 0,5)	0,4 (0,3 a 0,6)	0,8 (0,6 a 1,1)	0,6 (0,4 a 1)	0,1 (0,1 a 0,2)	0,3 (0,2 a 0,4)	Upa 15	1,7 (1,3 a 2,2)
Upa 30	0,4 (0,2 a 0,5)	0,8 (0,5 a 1,1)	0,2 (0,1 a 0,3)	0,2 (0,2 a 0,3)	0,5 (0,4 a 0,6)	0,4 (0,2 a 0,6)	0,1 (0,1 a 0,1)	0,2 (0,1 a 0,2)	0,6 (0,5 a 0,8)	Upa 30
SUCRA	0,73	0,94	0,51	0,58	0,83	0,74	0,12	0,45	0,89	0,97

*Alguns estudos incluídos nas análises dos ensaios clínicos randomizados da população adulta contêm uma proporção minoritária de participantes adolescentes (12-17 anos de idade).

a) Os medicamentos lebriquimabe e tralokinumabe não possuem registro na ANVISA.

Os resultados são apresentados como *Odds Ratio*, com intervalos de confiança de 95% (IC95%). Valores acima de 1 indicam maior eficácia para o tratamento definido na coluna. Valores abaixo de 1 indicam maior eficácia para o tratamento definido na linha. A linha inferior contém o valor *Surface Under the Cumulative Ranking* (SUCRA) para o tratamento que define a coluna.

Abro 100: Abrocitinibe 100 mg/dia; Abro 200: Abrocitinibe 200 mg/dia; Bari 2: Baricitinibe 2 mg/dia; Bari 4: Baricitinibe 4 mg/dia; Dupi: Dupilumabe 600 mg/dia acrescido de 300 mg/2 semanas;

Upa 15: Upadacitinibe 15 mg/dia; Upa 30: Upadacitinibe 30 mg/dia; SUCRA: *Surface Under the Cumulative Ranking value* (Valor da Superfície sob a Classificação Cumulativa).

Fonte: Drucker, 2023 (50).

Apêndice 4. League table - Classificação dos resultados da meta-análise em rede de adultos* tratados entre 8 e 16 semanas para a proporção de pacientes que alcançaram 90% de melhoria no Índice de Área e Severidade da Dermatite (EASI-90).

	Abro 100	Abro 200	Bari 2	Bari 4	Dupi	Lebri	Placebo	Tralo	Upa 15	Upa 30
Abro 100	Abro 100	1,9 (1,5 a 2,5)	0,4 (0,3 a 0,7)	0,6 (0,3 a 1)	1,1 (0,8 a 1,5)	0,8 (0,5 a 1,3)	0,2 (0,1 a 0,3)	0,4 (0,3 a 0,6)	1,5 (1 a 2,3)	2,9 (1,9 a 4,3)
Abro 200	0,5 (0,4 a 0,7)	Abro 200	0,2 (0,1 a 0,4)	0,3 (0,2 a 0,5)	0,6 (0,5 a 0,8)	0,4 (0,3 a 0,7)	0,1 (0,1 a 0,1)	0,2 (0,1 a 0,3)	0,8 (0,5 a 1,2)	1,5 (1,1 a 2,2)
Bari 2	2,3 (1,4 a 3,8)	4,4 (2,7 a 7)	Bari 2	1,3 (0,9 a 1,9)	2,6 (1,7 a 4)	1,8 (1,1 a 3)	0,4 (0,3 a 0,6)	0,9 (0,6 a 1,5)	3,5 (2,2 a 5,5)	6,6 (4,3 a 10,3)
Bari 4	1,7 (1 a 2,9)	3,3 (2 a 5,3)	0,7 (0,5 a 1,1)	Bari 4	1,9 (1,2 a 3)	1,3 (0,8 a 2,3)	0,3 (0,2 a 0,4)	0,7 (0,4 a 1,1)	2,6 (1,6 a 4,2)	4,9 (3,1 a 7,8)
Dupi	0,9 (0,6 a 1,2)	1,7 (1,3 a 2,2)	0,4 (0,3 a 0,6)	0,5 (0,3 a 0,8)	Dupi	0,7 (0,5 a 1,1)	0,2 (0,1 a 0,2)	0,4 (0,3 a 0,5)	1,4 (1 a 1,9)	2,6 (1,9 a 3,4)
Lebri	1,3 (0,8 a 2,1)	2,4 (1,5 a 3,9)	0,6 (0,3 a 0,9)	0,7 (0,4 a 1,3)	1,4 (0,9 a 2,2)	Lebri	0,2 (0,2 a 0,3)	0,5 (0,3 a 0,8)	1,9 (1,2 a 3)	3,7 (2,3 a 5,7)
Placebo	5,6 (4 a 8)	10,7 (7,9 a 14,7)	2,4 (1,7 a 3,5)	3,3 (2,2 a 4,8)	6,3 (5,1 a 8)	4,4 (3,1 a 6,4)	Placebo	2,3 (1,7 a 3)	8,6 (6,5 a 11,3)	16,2 (12,7 a 20,9)
Tralo	2,5 (1,6 a 3,8)	4,7 (3,1 a 7,1)	1,1 (0,7 a 1,7)	1,4 (0,9 a 2,3)	2,8 (2 a 4)	2 (1,2 a 3,1)	0,4 (0,3 a 0,6)	Tralo	3,8 (2,6 a 5,5)	7,2 (5 a 10,3)
Upa 15	0,7 (0,4 a 1)	1,3 (0,8 a 1,8)	0,3 (0,2 a 0,4)	0,4 (0,2 a 0,6)	0,7 (0,5 a 1)	0,5 (0,3 a 0,8)	0,1 (0,1 a 0,2)	0,3 (0,2 a 0,4)	Upa 15	1,9 (1,5 a 2,4)
Upa 30	0,3 (0,2 a 0,5)	0,7 (0,5 a 0,9)	0,2 (0,1 a 0,2)	0,2 (0,1 a 0,3)	0,4 (0,3 a 0,5)	0,3 (0,2 a 0,4)	0,1 (0 a 0,1)	0,1 (0,1 a 0,2)	0,5 (0,4 a 0,7)	Upa 30
SUCRA	0,68	0,90	0,34	0,46	0,74	0,59	0,07	0,30	0,84	0,96

*Alguns estudos incluídos nas análises dos ensaios clínicos randomizados da população adulta contêm uma proporção minoritária de participantes adolescentes (12-17 anos de idade);

a) Os medicamentos lebriquizumabe e traloquinumabe não possuem registro na ANVISA.

Os resultados são apresentados como *Odds Ratio*, com intervalos de confiança de 95% (IC95%). Valores acima de 1 indicam maior eficácia para o tratamento definido na coluna. Valores abaixo de 1 indicam maior eficácia para o tratamento definido na linha. A linha inferior contém o valor *Surface Under the Cumulative Ranking* (SUCRA) para o tratamento que define a coluna. Abro 100: Abrocitinibe 100 mg/dia; Abro 200: Abrocitinibe 200 mg/dia; Bari 2: Baricitinibe 2 mg/dia; Bari 4: Baricitinibe 4 mg/dia; Dupi: Dupilumabe 600 mg/dia acrescido de 300 mg/2 semanas; Lebri: Lebriquizumabe 500 mg na semana 0 and 2 e 250 mg a cada 2 semanas; Tralo: Traloquinumabe 600 mg e 300 mg a cada 2 semanas; Upa 15: Upadacitinibe 15 mg/dia; Upa 30: Upadacitinibe 30 mg/dia; SUCRA: *Surface Under the Cumulative Ranking value* (Valor da Superfície sob a Classificação Cumulativa). **Fonte:** Drucker, 2023 (50).

Apêndice 5. League table - Estimativas de efeito relativo para alterações nas escalas numéricas de avaliação do pico de prurido até 16 semanas de tratamento em adultos para placebo e os medicamentos avaliados.

	Abro 100	Abro 200	Bari 2	Bari 4	Dupi	Placebo	Upa 15	Upa 30
Abro 100		-0,8 (-1,3 a -0,4)	0,3 (-0,4 a 0,9)	-0,1 (-0,9 a 0,6)	-0,4 (-1 a 0,2)	1,6 (1 a 2,1)	-0,8 (-1,5 a -0,2)	-1,8 (-2,5 a -1,1)
Abro 200	0,8 (0,4 a 1,3)		1,1 (0,4 a 1,8)	0,7 (0 a 1,4)	0,4 (-0,2 a 1)	2,4 (1,9 a 3)	0 (-0,7 a 0,7)	-1 (-1,7 a -0,3)
Bari 2	-0,3 (-0,9 a 0,4)	-1,1 (-1,8 a -0,4)		-0,4 (-0,8 a 0,1)	-0,7 (-1,2 a -0,2)	1,3 (0,9 a 1,7)	-1,1 (-1,7 a -0,5)	-2,1 (-2,7 a -1,5)
Bari 4	0,1 (-0,6 a 0,9)	-0,7 (-1,4 a 0)	0,4 (-0,1 a 0,8)		-0,3 (-0,8 a 0,2)	1,7 (1,3 a 2,2)	-0,7 (-1,3 a -0,1)	-1,7 (-2,3 a -1,1)
Dupi	0,4 (-0,2 a 1)	-0,4 (-1 a 0,2)	0,7 (0,2 a 1,2)	0,3 (-0,2 a 0,8)		2 (1,8 a 2,3)	-0,4 (-0,9 a 0,1)	-1,4 (-1,9 a -0,9)
Placebo	-1,6 (-2,1 a -1)	-2,4 (-3 a -1,9)	-1,3 (-1,7 a -0,9)	-1,7 (-2,2 a -1,3)	-2 (-2,3 a -1,8)		-2,4 (-2,8 a -2)	-3,4 (-3,8 a -3)
Upa 15	0,8 (0,2 a 1,5)	0 (-0,7 a 0,7)	1,1 (0,5 a 1,7)	0,7 (0,1 a 1,3)	0,4 (-0,1 a 0,9)	2,4 (2 a 2,8)		-1 (-1,4 a -0,6)
Upa 30	1,8 (1,1 a 2,5)	1 (0,3 a 1,7)	2,1 (1,5 a 2,7)	1,7 (1,1 a 2,3)	1,4 (0,9 a 1,9)	3,4 (3 a 3,8)	1 (0,6 a 1,4)	
SUCRA	0,47	0,74	0,39	0,50	0,60	0,09	0,74	0,92

Os resultados são apresentados como alterações nas escalas de avaliação numérica (95% CrI). Uma estimativa de efeito positivo em uma determinada célula favorece o tratamento definidor de linha. Uma estimativa de efeito negativo em uma determinada célula favorece o tratamento que define a coluna. A linha inferior contém o valor *Surface Under the Cumulative Ranking* (SUCRA) para o tratamento que define a coluna.

Abro 100: Abrocitinibe 100 mg/dia; Abro 200: Abrocitinibe 200 mg/dia; Bari 2: Baricitinibe 2 mg/dia; Bari 4: Baricitinibe 4 mg/dia; Dupi: Dupilumabe 600 mg/dia acrescido de 300 mg/2 semanas; Upa 15: Upadacitinibe 15 mg/dia; Upa 30: Upadacitinibe 30 mg/dia; SUCRA: *Surface Under the Cumulative Ranking value* (Valor da Superfície sob a Classificação Cumulativa).

Fonte: Drucker, 2022 (51).

Apêndice 6. League table - Classificação com estimativas de efeito relativo para mudança no DLQI até 16 semanas de tratamento em adultos.

	Abro 100	Abro 200	Bari 2	Bari 4	Dupi	Placebo
Abro 100		-2,1 (-2,9 a -1,1)	1,1 (-0,1 a 2,4)	-0,1 (-1,4 a 1,2)	-1,5 (-2,5 a -0,5)	3,4 (2,5 a 4,3)
Abro 200	2,1 (1,1 a 2,9)		3,2 (2 a 4,5)	1,9 (0,6 a 3,3)	0,6 (-0,4 a 1,5)	5,5 (4,6 a 6,4)
Bari 2	-1,1 (-2,4 a 0,1)	-3,2 (-4,5 a -2)		-1,3 (-2,2 a -0,3)	-2,6 (-3,7 a -1,6)	2,3 (1,4 a 3,1)
Bari 4	0,1 (-1,2 a 1,4)	-1,9 (-3,3 a -0,6)	1,3 (0,3 a 2,2)		-1,4 (-2,5 a -0,3)	3,5 (2,6 a 4,4)
Dupi	1,5 (0,5 a 2,5)	-0,6 (-1,5 a 0,4)	2,6 (1,6 a 3,7)	1,4 (0,3 a 2,5)		4,9 (4,3 a 5,5)
Placebo	-3,4 (-4,3 a -2,5)	-5,5 (-6,4 a -4,6)	-2,3 (-3,1 a -1,4)	-3,5 (-4,4 a -2,6)	-4,9 (-5,5 a -4,3)	
SUCRA	0,72	0,96	0,56	0,74	0,90	0,22

Os resultados são apresentados como mudança na escala no DLQI (95% CrI). Uma estimativa de efeito positivo em uma determinada célula favorece o tratamento definidor de linha. Uma estimativa de efeito negativo em uma determinada célula favorece o tratamento que define a coluna. A linha inferior contém o valor *Surface Under the Cumulative Ranking* (SUCRA) para o tratamento que define a coluna.

Abro 100: Abrocitinibe 100 mg/dia; Abro 200: Abrocitinibe 200 mg/dia; Bari 2: Baricitinibe 2 mg/dia; Bari 4: Baricitinibe 4 mg/dia; Dupi: Dupilumabe 600 mg/dia acrescido de 300 mg/2 semanas; SUCRA: *Surface Under the Cumulative Ranking value* (Valor da Superfície sob a Classificação Cumulativa).

Fonte: Drucker, 2022 (51).

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de custo-efetividade

Inibidores da JAK (abrocitinibe, baricitinibe e upadacitinibe) e anticorpo monoclonal (dupilumabe) para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave

Abril de 2024

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à análise de custo-efetividade (ACE) dos medicamentos abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento de pacientes com dermatite atópica (DA) moderada a grave na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NUD), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Atualmente, o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de DA possui duas opções terapêuticas tópica (dexametasona creme e acetato de hidrocortisona creme) e uma terapia sistêmica (ciclosporina oral) (1). Outras terapias estão em processo de avaliação pela Conitec, dois medicamentos tópicos (tacrolimo e furoato de mometasona) e um sistêmico (metotrexato).

Quando um paciente com DA não estiver bem controlado com terapias tópicas e sistêmicas convencionais é indicada a introdução de medicamentos anticorpos monoclonais e inibidores da Janus-quinase (2). Para essa etapa de tratamento, quatro medicamentos estão disponíveis no Brasil (abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe), todos direcionados para pacientes com DA moderada a grave e indicação para terapia sistêmica. Eles possuem, no entanto, diferença na indicação por faixa etária – os quatro medicamentos são indicados para adultos; o abrocitinibe, o dupilumabe e o upadacitinibe são, também, indicados para adolescentes; e apenas o dupilumabe tem indicação para o tratamento de crianças.

Nenhum dos quatro medicamentos são disponibilizados no SUS, não tendo, portanto, opções terapêuticas para aqueles pacientes com DA moderada a grave que apresentam falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina. Conforme encontrado na revisão sistemática, os medicamentos são mais eficazes que o placebo. Possuem, também, custo superior às tecnologias disponíveis no SUS. Por esse motivo, justifica-se a realização de avaliações econômicas que abordem os medicamentos em uma perspectiva do SUS. Para isso, foram elaboradas avaliações de custo-utilidade com as características descritas nos **quadros 1** (adultos), **2** (adolescentes) e **3** (crianças).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-utilidade para avaliação do abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe na população adulta com dermatite atópica moderada a grave

Objetivos	Avaliar se os medicamentos abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe, em comparação à melhor prática clínica (MPC), são custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).
Intervenção	Abrocitinibe 100 mg e 200 mg por dia Baricitinibe 2mg e 4mg por dia Dupilumabe 600mg + 300 mg a cada 2 semanas Upadacitinibe 15 mg e 30 mg por dia
População-alvo	Pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Melhor Prática Clínica
Horizonte temporal	Horizonte de toda a vida
Taxa de desconto	5%
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>quality-adjusted life years</i> , QALYs)
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Custo-utilidade
Modelo escolhido	Modelo misto: árvore de decisão + Markov
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

Fonte: autoria própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Quadro 2. Características do modelo de análise de custo-utilidade para avaliação do abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe na população de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave

Objetivos	Avaliar se os medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe, em comparação à melhor prática clínica (MPC), são custo-efetivo no tratamento de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).
Intervenção	Abrocitinibe 100 mg e 200 mg por dia Dupilumabe 600mg + 300 mg a cada 2 semanas; 400mg + 200 mg a cada 2 semanas; 600mg + 300 mg/4 semanas Upadacitinibe 15 mg por dia
População-alvo	Pacientes adolescentes com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Melhor Prática Clínica
Horizonte temporal	Até 18 anos; cenário alternativo - horizonte de toda a vida
Taxa de desconto	5%
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>quality-adjusted life years</i> , QALYs)
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Custo-utilidade
Modelo escolhido	Modelo misto: árvore de decisão + Markov
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

Fonte: autoria própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Quadro 3. Características do modelo de análise de custo-utilidade para avaliação do dupilumabe na população de crianças com dermatite atópica moderada a grave

Objetivos	Avaliar se os medicamentos dupilumabe, em comparação à melhor prática clínica (MPC), são custo-efetivo no tratamento de crianças com dermatite atópica moderada a grave em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).
Intervenção	Crianças 6 anos – 11 anos - Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas - Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas - Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas Crianças 6 meses a 5 anos - Dupilumabe 200mg + 200 mg/4 semanas - Dupilumabe 300mg + 300 mg/4 semanas
População-alvo	Crianças com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Melhor Prática Clínica
Horizonte temporal	Horizonte de toda a vida
Taxa de desconto	5%
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>quality-adjusted life years</i> , QALYs)
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Custo-utilidade
Modelo escolhido	Modelo misto: árvore de decisão + Markov
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

Fonte: autoria própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

- Adultos:

Para a população de adultos, foram considerados aqueles pacientes com DA moderada a grave que apresentam falha, intolerância ou contraindicação a ciclosporina e aos tratamentos tópicos disponíveis. Esses pacientes devem ter indicação à terapia sistêmica. As características da coorte foram baseadas na revisão sistemática publicada por Drucker (2022) (3). A idade média dos pacientes incluídos no estudo era de 37 anos (amplitude de 21 a 47 anos).

- Adolescentes:

Para a população de adolescentes, também, foram considerados aqueles pacientes com DA moderada a grave que apresentam falha, intolerância ou contraindicação a ciclosporina e aos tratamentos tópicos disponíveis. Esses pacientes devem ter indicação à terapia sistêmica. Os pacientes foram incluídos no modelo a partir da idade de 15 anos, baseado na idade média dos pacientes incluídos no maior estudo avaliado (4).

- Crianças:

Para crianças, foram considerados aqueles pacientes com DA moderada a grave que apresentam falha, intolerância ou contraindicação a ciclosporina e aos tratamentos tópicos disponíveis. Esses pacientes devem ter indicação à terapia sistêmica. As características da coorte foram baseadas nos Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) do dupilumabe:

população de 6 meses a menores de 6 anos (LIBERTY AD PRESCHOOL (5)) e população de 6 a 11 anos (LIBERTY AD PEDS (6)). Para a composição da coorte, foram consideradas as proporções de pacientes na população brasileira em cada uma das faixas (7).

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS) – pagador.

4.3 Estrutura do modelo econômico

- Adulto

Foram construídos modelos combinando árvore de decisão para o primeiro ano de tratamento e modelo de Markov para o curso de longo prazo. Para cada uma das intervenções (abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe), um modelo combinado foi construído em comparação com a melhor prática clínica. A duração do ciclo utilizado no Markov foi de um ano e o horizonte temporal foi baseado na expectativa de vida da população brasileira.

Árvore de decisão (**Figura 1**):

Na semana 16, a primeira avaliação clínica é realizada e os pacientes categorizados em grupos mutuamente exclusivos de acordo com a sua resposta clínica: não respondedores, redução de pelo menos 50% (EASI-50), redução de 75% (EASI-75) ou redução de 90% (EASI-90). Os não respondedores são aqueles pacientes que não atingiram o EASI-50 na semana 16.

Como há sobreposição das populações para esses desfechos, foram consideradas as seguintes faixas:

- Probabilidade entre EASI-50 e EASI-74;
- Probabilidade entre EASI-75 e EASI-89;
- Probabilidade acima de EASI-90 e EASI-100.

Os pacientes que não atingiram o EASI-50 foram tidos como não respondedores (2).

A resposta dos pacientes às terapias é novamente avaliada na Semana 52. Se a resposta for mantida, eles permanecem no grupo (EASI-50 a 74, EASI-75 a 89, EASI-90 a 100) e entram no Markov como pacientes respondedores. Se a resposta for perdida, os pacientes entram no modelo de Markov no estado "Não Respondedores".

Markov (**Figura 1**):

No modelo de Markov, ao final de cada ciclo de um ano, os pacientes podem permanecer respondedores, se tornarem não respondedores ou morrerem. Não é possível, no modelo, a transição do estado não respondedor para respondedor,

uma vez que ele deixa de utilizar a tecnologia. Foi assumido que os pacientes não podem fazer a transição entre as categorias de resposta (EASI-50 a 74, EASI-75 a 89, EASI-90 a 100). Esse pressuposto é feito por não haver dados na literatura suficientes para prever a probabilidade de transição entre os estados.

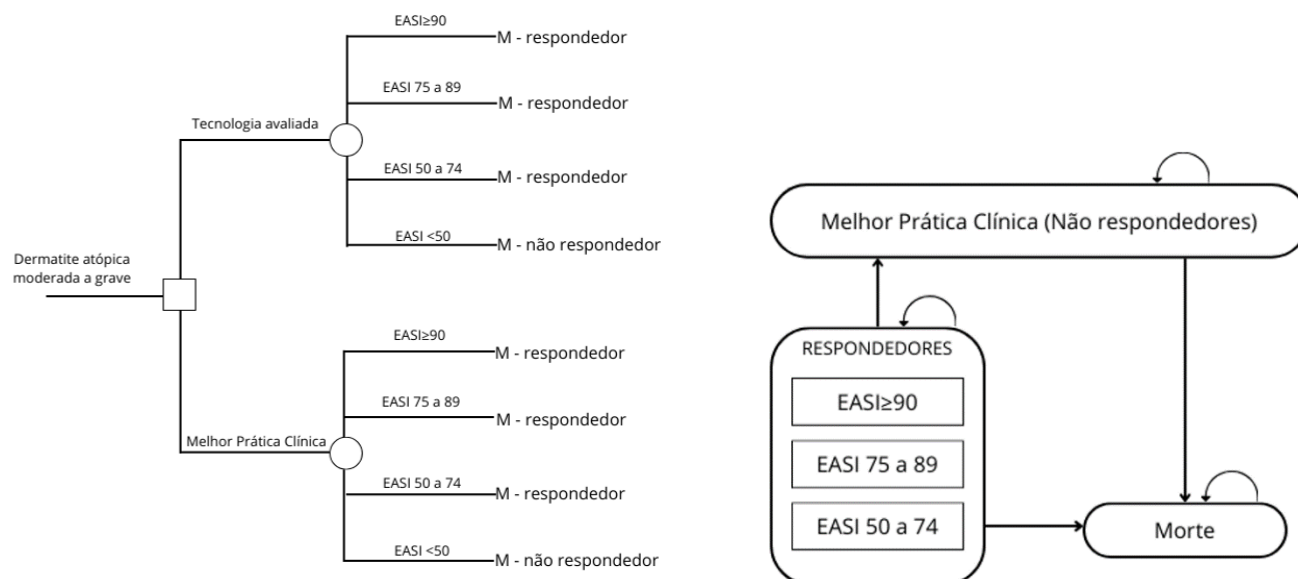


Figura 1. Representação da árvore de decisão (16 semanas) e modelo de Markov (vida toda) – avaliação de custo-efetividade em adultos

Legenda: M-respondedor: entra no modelo de Markov como respondedor; M-não respondedor: entra no modelo de Markov como não respondedor.

- Adolescentes

Foram construídos modelos combinando árvore de decisão para o primeiro ano de tratamento e modelo de Markov para o curso de longo prazo. Para cada uma das intervenções (abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe), um modelo combinado foi construído em comparação com a melhor prática clínica. A duração do ciclo utilizado no Markov foi de um ano e o horizonte temporal foi baseado na expectativa de vida da população brasileira.

Árvore de decisão (Figura 2):

Na semana 16, a primeira avaliação clínica é realizada e os pacientes categorizados em grupos mutuamente exclusivos de acordo com a sua resposta clínica: respondedores e não respondedores. Diferente do modelo de adultos, a resposta ao tratamento foi considerada para aqueles pacientes que atingiram o EASI-75. Foi utilizado esse pressuposto, principalmente, pela limitação dos dados de eficácia na população de adolescentes – parte dos ECRs não fornecia informações suficientes para o EASI-50 e EASI-90. Embora limitante, outros modelos na literatura basearam a resposta no EASI-75 (8). Os pacientes entram no Markov como respondedores (continuam com o tratamento) ou não respondedores (tratamento subsequente).

Markov (Figura 2):

No modelo de Markov, ao final de cada ciclo de um ano, os pacientes podem permanecer respondedores, se tornarem não respondedores ou morrerem. Não é possível, no modelo, a transição do estado não respondedor para respondedor.

- Crianças

Foi construído um modelo combinando árvore de decisão para o primeiro ano de tratamento com dupilumabe *versus* MPC e modelo de Markov para o curso de longo prazo. A duração do ciclo utilizado no Markov foi de um ano e o horizonte temporal foi baseado na expectativa de vida da população brasileira.

Árvore de decisão (Figura 2): Na semana 16, a primeira avaliação clínica é realizada e os pacientes categorizados em grupos mutuamente exclusivos de acordo com a sua resposta clínica: respondedores e não respondedores. A resposta ao tratamento foi considerada para aqueles pacientes que atingiram o EASI-50 (2). Os pacientes entram no Markov como respondedores (continuam com o tratamento) ou não respondedores (tratamento subsequente).

Markov (Figura 2): No modelo de Markov, ao final de cada ciclo de um ano, os pacientes podem permanecer respondedores, se tornarem não respondedores ou morrerem. Não é possível, no modelo, a transição do estado não respondedor para respondedor.

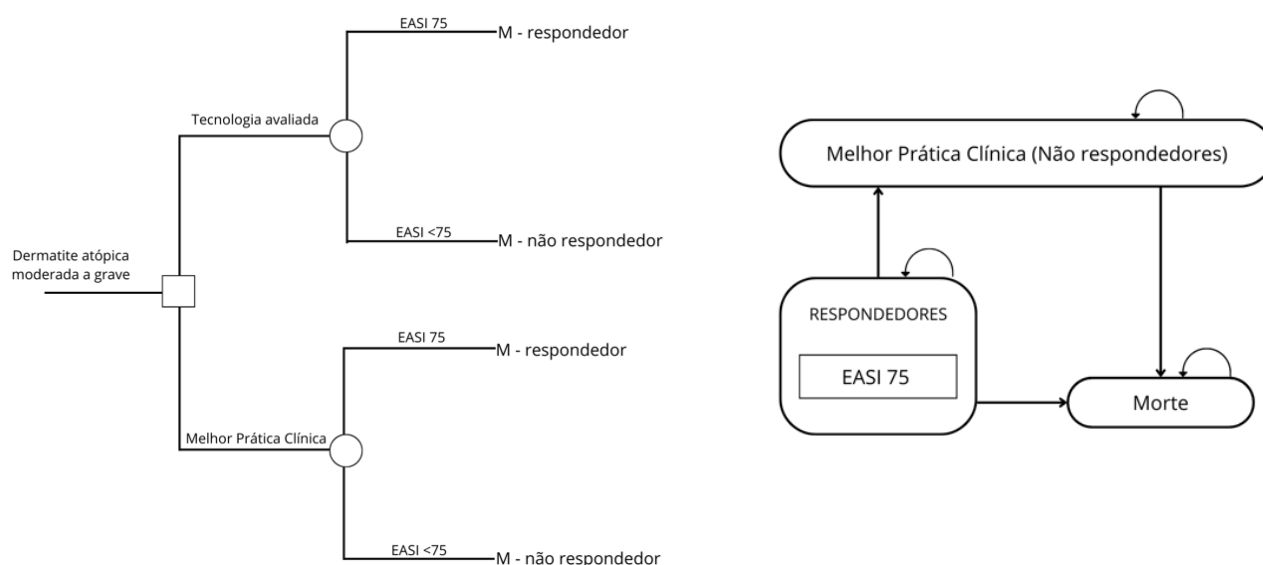


Figura 2. Representação da árvore de decisão (16 semanas) e modelo de Markov (vida toda) – avaliação de custo-efetividade em crianças e adolescentes

Legenda: M-respondedor: entra no modelo de Markov como respondedor; M-não respondedor: entra no modelo de Markov como não respondedor.

4.4 Horizonte temporal

Para adultos, o modelo considerou um horizonte temporal de vida toda com base na expectativa de vida de 79 anos. Considerando a idade média de 37 anos, foram utilizados 42 ciclos anuais.

Para adolescentes, foi considerado horizonte temporal de até 18 anos no caso base, com entrada no modelo a partir de 12 anos, totalizando seis ciclos. Como a doença pode se estender por toda a vida, foi construído um modelo alternativo com base na expectativa de vida de 79 anos. Nesse caso, os pacientes entravam no modelo a partir de 15 anos (4), totalizando 64 ciclos anuais.

Para crianças, foi considerado horizonte temporal até 12 anos no caso base, com entrada no modelo a partir de 6 meses. Foi construído um modelo alternativo, considerando a coorte até a vida adulta (18 anos) e vida toda.

4.5 Intervenção e comparador

Os quatro medicamentos avaliados possuem a mesma indicação quanto à gravidade da DA (moderada a grave), mas diferem quanto à faixa etária dos pacientes. Para as análises, foram consideradas as populações indicadas nas bulas registradas na Anvisa para cada um deles. O **quadro 4** resume a indicação por faixa etária dos medicamentos e as doses de cada medicamento.

Como comparador, utilizou-se a Melhor Prática Clínica (MPC). Como atualmente não há tratamentos disponíveis, no SUS, para pacientes que que apresentam falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina, apenas os tratamentos tópicos foram considerados como MPC: dexametasona creme (1mg/g); acetato de hidrocortisona creme (10mg/g).

Quadro 4. Medicamentos avaliados em relação à faixa etária indicada em bula registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

Crianças 6 meses a 5 anos	Crianças 6 anos – 11 anos	Adolescentes (a partir de 12 anos)	Adultos (a partir de 18 anos)
<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumabe 200mg + 200 mg/4 semanas - Dupilumabe 300mg + 300 mg/4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas - Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas - Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas - Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas - Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas - Upadacitinibe 15 mg/dia - Abrocitinibe 100mg/dia - Abrocitinibe 200 mg/dia 	<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas - Upadacitinibe 15 mg/dia - Upadacitinibe 30 mg/dia - Baricitinibe 2mg/dia - Baricitinibe 4mg/dia - Abrocitinibe 100mg/dia - Abrocitinibe 200 mg/dia

4.6 Desfechos utilizados

- Probabilidade de transição - adultos

Os cálculos das probabilidades de se atingir o EASI-50, o EASI-75 e o EASI-90 dos quatro medicamentos foram baseados nos resultados da meta-análise publicada por Drucker (2023) (9). Para os cálculos dos riscos relativos, utilizou-se os resultados de *odds ratio* para cada um dos desfechos, em relação ao placebo (10). Como há sobreposição das populações para esses desfechos, foram consideradas as seguintes faixas: probabilidade abaixo de EASI-50; probabilidade entre EASI-50 e EASI-74; probabilidade entre EASI-75 e EASI-89; probabilidade acima de EASI-90 e EASI-100. Os pacientes

que não atingiram o EASI-50 foram tidos como não respondedores (2). Para o grupo de MPC, as estimativas das probabilidades de se atingir os desfechos clínicos foram baseados nos resultados do braço placebo dos estudos incluídos por Drucker, 2023 (9).

Tabela 56 Probabilidades de serem respondedores (EASI-50 e EASI-75; EASI-75 e EASI-90; acima de EASI-90) com base no estudo publicado por Drucker (2023) - adultos

		EASI-50 a EASI-74	EASI-75 a EASI-89	EASI-90 a EASI-100
Dupilumabe 600mg + 300mg/2 semanas	Média	0,1314	0,2420	0,3373
	IC inferior	0,1390	0,2362	0,2918
	IC Superior	0,1272	0,2340	0,3926
Abrocitinibe 100mg/dia	Média	0,1321	0,1913	0,3115
	IC inferior	0,1399	0,1782	0,2443
	IC Superior	0,1216	0,1867	0,3926
Abrocitinibe 200mg/dia	Média	0,1119	0,2168	0,4637
	IC inferior	0,1192	0,2278	0,3896
	IC Superior	0,0995	0,1996	0,5429
Baricitinibe 2 mg/dia	Média	0,1369	0,1963	0,1624
	IC inferior	0,1297	0,1801	0,1208
	IC Superior	0,1255	0,2091	0,2205
Baricitinibe 4 mg/dia	Média	0,1473	0,1818	0,2105
	IC inferior	0,1438	0,1703	0,1509
	IC Superior	0,1332	0,1892	0,2795
Upadacitinibe 15 mg/dia	Média	0,1867	0,2136	0,4100
	IC inferior	0,1408	0,2192	0,3444
	IC Superior	0,2066	0,2032	0,4773
Upacitinibe 30 mg/dia	Média	0,1259	0,1697	0,5669
	IC inferior	0,0818	0,1826	0,5065
	IC Superior	0,1422	0,1532	0,6281
Melhor prática clínica	Média	0,0972	0,1023	0,0748
	IC inferior	0,0835	0,0882	0,0625
	IC Superior	0,1110	0,1164	0,0870

Fonte: dados calculados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD), a partir daqueles publicados por Drucker, 2023 (9).

- Probabilidade de transição – adolescentes

Para a população de adolescentes, não há evidências suficientes para a condução de uma meta-análise em rede, impossibilitando a comparação entre os resultados obtidos para cada uma das tecnologias. Diferente do modelo dos adultos, não foi possível a elaboração de um modelo conectado e com um único comparador. Por esse motivo, os resultados dos ECRs foram extraídos e descritos individualmente para o abrocitinibe, o dupilumabe e o upadacitinibe

e para os seus comparadores. Na **tabela 2**, estão descritas as probabilidades de ser respondedor com base nos resultados do EASI-75.

Tabela 2. Probabilidades de serem respondedores (EASI-75) baseadas nos ensaios clínicos randomizados - adolescentes

	Tecnologia	Probabilidade	IC Inferior	IC Superior	Fonte
Abrocitinibe	Abrocitinibe 100 mg/dia	0,5685	0,4882	0,6488	Simpson, 2020, Silverberg, 2020, Eichenfield, 2021 (4, 11, 12)
	Abrocitinibe 200 mg/dia	0,6620	0,5663	0,7576	
	Placebo abrocitinibe	0,3388	0,2545	0,4232	
Dupilumabe	Dupilumabe 200 ou 300 mg/2 semanas	0,4146	0,3080	0,5213	Simpson 2020 (13)
	Dupilumabe 400mg/4 semanas	0,3810	0,2771	0,4848	
	Placebo do dupilumabe	0,0824	0,0239	0,1408	
Upadacitinibe	Upadacitinibe 15 mg/dia	0,6491	0,5615	0,7367	Thyssen 2020 (14)
	Placebo do upadacitinibe	0,1724	0,1037	0,2412	

- Probabilidade de transição – crianças

As probabilidades de transição foram baseadas nos ECRs do dupilumabe de acordo com a faixa etária: população de 6 meses a menores de 6 anos (5) e população de 6 a 11 anos (6). Na **tabela 3**, estão descritas as probabilidades de ser respondedor com base nos resultados do EASI-75.

Tabela 3. Probabilidades de serem respondedores (EASI-75) baseadas nos ensaios clínicos randomizados – crianças

	Tecnologia	Probabilidade	IC Inferior	IC Superior	Fonte
6 a 11 anos	Dupilumabe 200 mg a cada 2 semanas	0,746	0,636	0,857	Paller, 2020 (6)
	Dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas	0,697	0,615	0,778	
	Placebo	0,268	0,190	0,347	
6 meses a menores de 6 anos	Dupilumabe 200mg ou 300mg a cada 4 semanas	0,530	0,423	0,637	Paller, 2022 (5)
	Placebo	0,101	0,035	0,168	

- Descontinuação - adultos

A partir do primeiro ano, foram utilizadas taxas de descontinuação dos tratamentos para o primeiro ano e para todos os anos subsequentes ao longo do horizonte de temporal do modelo. A descontinuação do tratamento resultou na transição para o estado de saúde sem resposta (**Tabela 4**).

As taxas de descontinuação foram extraídas do modelo publicado pelo *Institute for Clinical and Economic Review* - ICER (2023), as quais foram derivadas de dados de acompanhamento de longo prazo para pacientes que atingiram pelo menos EASI 50 na avaliação inicial de 16 semanas (15). Na ausência de dados sobre a taxa de descontinuação dos respondedores, o instituto assumiu uma taxa igual à taxa mais alta dentro da classe.

Tabela 4 Taxas de descontinuação do abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe - adultos

Medicamento	Ano 1	Ano 2	Fonte
Abrocitinibe	3,76%	3,76%	ICER -2023 (JADE COMPARE)
Baricitinibe	7,44%	7,44%	ICER -2023 (BREEZE-AD3)
Dupilumabe	3,77%	4,87%	ICER -2023 (LIBERTY AD-SOLO CONTINUE; LIBERTY AD OLE)
Upadacitinibe	3,20%	3,20%	MEASURE UP 1 and MEASURE UP 2 ¹
Melhor Prática clínica	25,40%	25,40%	ICER -2023 (ECZTRA 1 & 2)

Fonte. Adaptado do *Institute for Clinical and Economic Review* - ICER, 2023 (15); 1- O ICER não havia considerado os dados do Measure Up 1 and Measure Up 2 para o upadacitinibe, utilizando os dados do estudo do baricitinibe – os dados foram corrigidos de acordo com o estudo publicado (16)

- Descontinuação - adolescentes

Para estimar a descontinuação dos medicamentos ao longo dos ciclos, foram considerados os números de pacientes que descontinuaram o tratamento até a semana 52 por falta de eficácia e por eventos adversos. A descontinuação do tratamento resultou na transição para o estado de saúde sem resposta (15). Esses dados não estavam disponíveis para o dupilumabe de forma detalhada, então foram consideradas a descontinuação por falta de eficácia e pelo próprio paciente até a semana 52 (17). Para o upadacitinibe, os dados utilizados foram baseados na população de adolescentes e adultos, uma vez que não foram identificados estudos que fizessem essa avaliação apenas para a população de adolescentes (18). Na tabela estão descritos os dados de descontinuação para cada uma das tecnologias.

Outras duas fragilidades sobre esses dados podem ser citadas: (i) nenhum dos estudos para a população de adolescentes avaliou os medicamentos em relação ao placebo em um período maior que 16 semana, (ii) não foram encontrados estudos que fizeram a avaliação da descontinuação acima de 52 semanas. A descontinuação da MPC foi, então, baseada nos dados da população de adultos e os dados de descontinuação no primeiro ano foram utilizados para todos os ciclos do modelo (**Tabela 5**).

Tabela 5 Taxas de descontinuação do abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe - adolescentes

Tecnologia	Descontinuação em 1 ano	Fonte
Dupilumabe	9,5%	Blauvelt, 2022 (17)
Abrocitinibe	14,1%	Reich, 2023
Upadacitinibe	10,0%	Reich 2021
Melhor prática clínica	25,4%	ICER -2023

- Descontinuação – crianças

Para estimar a descontinuação dos medicamentos ao longo dos ciclos, foram considerados os números de pacientes que descontinuaram o tratamento até a semana 52 por falta de eficácia (<EASI-50) e por eventos adversos. Em um estudo

que avaliou crianças que receberam o dupilumabe em dois ECRs, 94% atingiram EASI-50 e nenhum descontinuou por eventos adversos (19). A descontinuação de 6% por ano será aplicada ao longo de todo o modelo e resultou na transição para o estado de saúde sem resposta. Como esse se tratava de um estudo *opne-label*, a proporção de 26,8% pacientes que descontinuaram o tratamento com a MPC foi baseada nos resultados de pacientes que não atingiram o EASI-50 no LIBERTY AD PEDS (6)

- Utilidade

Para o caso base de adultos, foram utilizados os dados de utilidade do modelo submetido do upadacitinibe (linha de base: 0,5766; EASI-50: 0,7672; EASI-75: 0,8234; EASI-90: 0,8894 e não respondedores: 0,6756), baseados nos estudos Measure Up-1, Measure Up-2 (20). Para aqueles pacientes que não foram respondedores na semana 16, utilizou-se os valores de utilidade da linha de base.

Para adolescentes, apenas o estudo de extensão que avaliou o dupilumabe apresentou dados sobre qualidade de vida na avaliação em um ano. A redução média no *Children’s Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), apresentada no estudo, foi de 11,8±6,7 na semana 52 (17). O dado de utilidade foi calculado a partir do valor basal do estudo e dos respondedores no resultado na semana 52 (21).

Para crianças, embora o estudo aberto descreva que a qualidade de vida dos pacientes foi avaliada, não há relato dos resultados na avaliação de um ano (19). O dado de utilidade de vida foi, então, baseado nos resultados de 16 semanas (6).

- Mortalidade

Não foram consideradas diferenças em mortalidade dos grupos intervenções e do grupo MPC. Para todas as coortes, utilizou-se as probabilidades de morte entre duas idades, publicadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (22).

4.7 Estimativa de recursos e custos associados

Na **tabela 06**, estão os custos anuais dos quatro medicamentos e da MPC. Como no modelo foram considerados pacientes que fizeram o uso de ciclosporina e não responderam ao tratamento, apenas os corticosteroides tópicos disponíveis no SUS foram utilizados como recursos disponíveis para pacientes que fizeram uso da MPC (comparador). As doses foram baseadas no PCDT de dermatite atópica e as quantidades utilizadas, por ano, foram validadas por um dermatologista especialista no dia 21/02/2024 e 20/03/2024 (1).

Tabela 6. Custo de tratamento utilizado no caso base na análise de custo efetividade – crianças, adolescentes e adultos

Dose	Proporção de utilização	Preço (caso base)	Quantidade (ano)	Custo anual	Fonte (caso base)
Intervenção - adultos					

Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas – seringa 2 mL (15mg/mL)	100%	R\$ 3.502,75	27/26	Primeiro ano: R\$ 94.574,25 Anos subsequentes: R\$ 91 071,50	Banco de preços em saúde
Abrocitinibe 100 mg/dia (comprimidos)	25,9%	R\$ 98,33	365	R\$ 35.890,45	Proposto pelo demandante
Abrocitinibe 200 mg/dia (comprimidos)	74,1%	R\$ 110,00	365	R\$ 40.150,00	Proposto pelo demandante
Baricitinibe 2 mg/dia (comprimidos)	6%	R\$ 38,49	365	R\$ 14.048,85	Proposto pelo demandante
Baricitinibe 4 mg/dia (comprimidos)	94%	R\$ 38,49	365	R\$ 14.048,85	Proposto pelo demandante
Upadacitinibe 15 mg/dia (comprimidos)	70%	R\$ 40,00	365	R\$ 14.600,00	Proposto pelo demandante
Upadacitinibe 30 mg/dia (comprimidos)	30%	R\$ 40,00	730	R\$ 29.200,00	Proposto pelo demandante
Intervenção - adolescentes					
Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas - seringa 2 mL (15mg/mL)	0%	R\$ 3.502,75	13/12	Primeiro ano: R\$ 49.038,50 Anos subsequentes: R\$ 45.535,75	Banco de preços em saúde
Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas – seringa de 1,14 mL (175 mg/mL)	83%	R\$ 3.454,17	27/26	Primeiro ano: R\$ 93.262,46 Anos subsequentes: R\$ 89.808,29	Banco de preços em saúde
Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas - seringa 2 mL (15mg/mL)	17%	R\$ 3.502,75	27/26	Primeiro ano: R\$ 94.574,25 Anos subsequentes: R\$ 91 071,5	Banco de preços em saúde
Abrocitinibe 100 mg/dia (comprimidos)	0%	R\$ 98,33	365	R\$ 35.890,45	Proposto pelo demandante
Abrocitinibe 200 mg/dia (comprimidos)	100%	R\$ 110,00	365	R\$ 40.150,00	Proposto pelo demandante
Upadacitinibe 15 mg/dia (comprimidos)	100%	R\$ 40,00	365	R\$ 14.600,00	Proposto pelo demandante
Intervenção – 6 meses a 5 anos					
Dupilumabe 200mg + 200 mg/4 semanas – seringa 1,14 mL (175 mg/mL)		R\$ 3.454,17	13	Primeiro ano: R\$ 44.904,15 Anos subsequentes: R\$ 44.904,15	Banco de preços em saúde
Dupilumabe 300mg + 300 mg/4 semanas- seringa 2 mL (15mg/mL)		R\$ 3.502,75	13	Primeiro ano: R\$ 45.535,75 Anos subsequentes: R\$ 45.535,75	Banco de preços em saúde
Intervenção – 6 anos a 11 anos					
Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas- seringa 2 mL (15mg/mL)		R\$ 3.502,75	13	Primeiro ano: R\$ 49.038,50 Anos subsequentes: R\$ 45.535,75	Banco de preços em saúde

Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas– seringa 1,14 mL (175 mg/mL)	R\$ 3.454,17	27/26	Primeiro ano: R\$ 93.262,46 Anos subsequentes: R\$ 89.808,29	Banco de preços em saúde
Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas- seringa 2 mL (15mg/mL)	R\$ 3.502,75	27/26	Primeiro ano: R\$ 94.574,25 Anos subsequentes: R\$ 91 071,5	Banco de preços em saúde
Melhor prática clínica				
acetato de hidrocortisona 1% - bisnaga 20g	R\$ 7,65	12 bisnagas Para 50% dos pacientes	R\$45,90	Consulta - especialista; PCDT de dermatite atópica; Preço: BPS
dexametasona 0,1% - bisnaga 10,00 G	R\$ 1,28	12 bisnagas Para 50% dos pacientes	R\$ 7,68	Consulta - especialista; PCDT de dermatite atópica; Preço: BPS
Total			R\$ 53,58	

- Proporção da utilização de diferentes doses dos medicamentos- adultos

Três dos quatro medicamentos avaliados (Abrocitinibe, baricitinibe e upadacitinibe) permitiam a administração de diferentes dosagens na população de adultos. Como esses medicamentos não estão incorporados no SUS para dermatite atópica, as proporções de cada dosagem foram baseadas em estudos de outros países e/ou características da população brasileira de acordo com as indicações em bula. Esses dados foram corrigidos nas análises de sensibilidade. A seguir, estão descritas as proporções de utilização para os medicamentos:

Abrocitinibe: foi utilizada a proporção de 25,9% pacientes com 65 anos ou mais utilizando o abrocitinibe 100mg, assim como apresentado pelo demandante. Esse dado está próximo do estudo holandês de Kamphuis (2024) (23).

Upadacitinibe: foi utilizada a proporção 30% de pacientes utilizando o upadacitinibe 30mg, proporção de pacientes considerados severos na consulta de especialistas brasileiros sobre DA (24). Esse pressuposto é baseado na bula do medicamento, que indica a utilização do upadacitinibe 30mg/dia para pacientes com alta carga da doença. Em estudos observacionais, a proporção de pacientes utilizando a dose de 30mg/dia do upadacitinibe variou de 20% a 71,4% (25-28).

Baricitinibe: A dose de 2 mg/dia do baricitinibe foi considerada apenas para a população acima de 75 anos, que condiz com 6% do total da população adulta brasileira em 2024 (29). Esse pressuposto está baseado na indicação da bula da Anvisa e foi corrigido na análise de sensibilidade. Esse dado está próximo do estudo japonês de Watanabe (2024) (30).

- Proporção da utilização de diferentes doses dos medicamentos – adolescentes

Para o abrocitinibe, foi considerada que toda a coorte fazia o uso de abrocitinibe 200 mg, assim como apresentado pelo demandante.

A definição das dosagens do dupilumabe foi baseada na projeção da população de adolescentes, em 2024, e nas medianas de peso por idade e por sexo, ambas divulgados pelo IBGE (7, 31). A proporção de pacientes fazendo o uso de dupilumabe 400 mg+200 mg a cada 2 semanas (30 até menos de 60 Kg) foi de 83% e de dupilumabe 600 mg+300 mg a cada 2 semanas (60 Kg ou mais) foi de 17%. Não foi considerada a utilização de dupilumabe 600 mg+300 mg a cada 4 semanas.

- *Proporção da utilização de diferentes doses dos medicamentos – crianças*

A definição da proporção de pacientes que receberam as dosagens do dupilumabe foi baseada na bula, na projeção da população de adolescentes, em 2024, e nas medianas de peso por idade e por sexo, ambas divulgados pelo IBGE (7, 31) (**Tabela 7**).

Tabela 7. Proporção da utilização de diferentes doses do dupilumabe – crianças

	Bula	População brasileira (2024)	Proporção
Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas	6 a 12 anos de idade - 15 até menos de 30 Kg	8.822.440	25,2%
Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas	6 a 12 anos de idade - 30 até menos de 60 Kg	8.835.600	25,2%
Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas	6 a 12 anos de idade - 60 Kg ou mais	0	0,0%
Dupilumabe 200mg + 200 mg/4 semanas	6 meses a 5 anos - 5 até menos de 15 Kg	8.603.272	24,5%
Dupilumabe 300mg + 300 mg/4 semanas	6 meses a 5 anos - 15 até menos de 30 Kg	8.801.336	25,1%

- *Pacientes que não tiveram resposta clínica*

Em adultos, o custo do tratamento para os pacientes que não tiveram resposta clínica foi baseado nas proporções da utilização de medicamentos descritos em um estudo brasileiro, publicado por Arruda, 2021 (32). Esse estudo avaliou o manejo da doença em pacientes adultos com DA atendidos em hospitais de referência no Brasil. Utilizou-se a proporção de pacientes que fizeram o uso dos corticosteroides tópicos como medicamento de resgate, descrito por Blauvelt USA 2017 para o braço placebo (33). As utilizações de outros recursos que não medicamentos (8, 15, 34) foram extraídas da análise de custo-efetividade publicada por Romero Jiménez, 2023 (8). Os autores utilizaram dados de utilização de recursos para estimar os recursos de pacientes com dermatite atópica na Espanha.

Poucos estudos sobre a utilização de recursos no tratamento de dermatite atópica em crianças e adolescentes foram encontrados, sendo que nenhum deles era brasileiro. A estimativa, então, foi baseada em estudos internacionais e validada com especialista (35, 36).

Por entender que os recursos foram estimados com base em diferentes estudos da literatura, os quais incluíam estudos não brasileiros e dados frágeis, a estimativa dos recursos e as quantidades utilizadas foram validados por um

dermatologista especialista no dia 21/02/2024 e 20/03/2024. Na **tabela 8, 9 e 10** são apresentados os custos de tratamento para não respondedores adultos, adolescentes e crianças, respectivamente.

Tabela 8 Custos dos tratamentos para pacientes que não responderam à terapia - adultos

	Proporção de utilização de tratamentos	Custo unitário da tecnologia	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
Hospitalização	50%	R\$ 224,91	3	R\$ 337,37	Romero Jiménez, 2023 (8)/ SIGTAP 03.03.08.005-1
Visita à emergência	100%	R\$ 11,00	3	R\$ 33,00	Romero Jiménez, 2023 (8)/ SIGTAP 03.01.06.009-6
Consulta com especialista	100%	R\$ 10,00	21,20	R\$ 212,00	Romero Jiménez, 2023 (8)/ SIGTAP 03.01.01.007-2
Fototerapia (sessões)	4,30%	R\$ 4,00	50	R\$ 8,60	Arruda, 2021 (32); SIGTAP: 50 sessões anuais
Anti-histamínicos orais (comprimido)	40,00%	R\$ 0,22	30	R\$ 2,62	Arruda, 2021 (32); hidroxizina 25mg - Bula (3 comprimidos/dia) por 10 dias; Preço: BPS
Antibióticos (comprimido)	30,00%	R\$ 0,21	28	R\$ 1,76	Arruda, 2021 (32); Cefalexina 500mg-Bula (1000 mg/dia) por 14 dias; Guideline Europeu (37); Preço: BPS
Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	12,80%	R\$ 1,86	1502	R\$ 357,51	Arruda, 2021 (32); Ciclosporina 5mg/kg por 10 semanas e 2,5 mg/kg até 1 ano; Média do peso adulto: 69,2 kg (IBGE); Preço: BPS
Metotrexato (comprimido 2,5mg)	15,00%	R\$ 0,61	208	R\$ 19,03	Arruda, 2021 (32); Metotrexato 15 mg/semana (Goujon 2018) (38) off-label; Preço: BPS
acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	47%	R\$ 7,65	6	R\$ 21,57	Blauvelt, 2017 (grupo Placebo com terapia tópica de resgate) (33); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	47%	R\$ 1,28	6	R\$ 3,61	Blauvelt, 2017 (33). Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
Total				R\$ 997,07	

Tabela 9 Custos dos tratamentos para pacientes que não responderam à terapia - adolescentes

	Proporção de utilização de tratamentos	Custo unitário da tecnologia	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
Hospitalização	50%	R\$ 224,91	1	R\$ 157,44	Andersen, 2019 (35); SIGTAP 03.03.08.005-1.
Visita à emergência	50%	R\$ 11,00	6	R\$ 30,25	Chovatiya 2022 (36); SIGTAP 03.01.06.009-6.
Consulta com especialista	100%	R\$ 10,00	22	R\$ 216	Andersen, 2019 (35); SIGTAP 03.01.01.007-2.
Anti-histamínicos orais (comprimido)	30,00%	R\$ 0,28	132	R\$ 11,10	Andersen, 2019 (35); Hidroxizina 25mg - Bula (0,7 mg/Kg de peso, 3 vezes ao dia) por, no máximo, 10 dias. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Data: 29/02/2024. Peso mediano população ≥12 a 17 anos = 52.45kg.
Antibióticos (comprimido)	50,00%	R\$ 0,54	70	R\$ 18,90	Andersen, 2019 (35); Cefalexina 500mg. (1000 mg/dia) por 14 dias: 2 a 3 vezes ao ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	17,50%	R\$ 2,28	1138	R\$ 454,13	Andersen, 2019 (35); Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥12 a 17 anos = 52.45kg.
Metotrexato (comprimido 2,5mg)	70,00%	R\$ 0,70	436	R\$ 213,83	Flohr, 2023; Barak 2023 (39, 40); Andersen, 2019 (35); Metotrexato 0.4mg/kg/semana - off-label. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥12 a 17 anos = 52.45kg
Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	50,0%	R\$ 8,22	6	R\$ 24,66	Andersen, 2019 (35); Pressuposto: 1 tubo por mês. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	50,0%	R\$ 1,34	6	R\$ 4,02	Andersen, 2019 (35); Pressuposto: 1 tubo por mês. Preço: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Antidepressivos (comprimido)	12,50%	R\$ 0,43	437	R\$ 23,59	Cloridrato de amitriptilina 25mg. Preço: BPS - média

ponderada dos últimos 18 meses.

R\$ 1.130,32

Tabela 10. Custos dos tratamentos para pacientes que não responderam à terapia - crianças

	Proporção de utilização de tratamentos	Custo unitário da tecnologia	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
6 meses a 2 anos					
Hospitalização	50%	R\$ 224,91	1,8	R\$ 202,42	Andersen, 2019 (35) SIGTAP 03.03.08.005-1.
Visita à emergência	70%	R\$ 11,00	6,5	R\$ 50,05	Chovatiya 2022 (36); SIGTAP 03.01.06.009-6.
Consulta com especialista	100%	R\$ 10,00	9,3	93	Andersen, 2019 (35) SIGTAP 03.01.01.007-2.
Anti-histamínicos orais (comprimido)	40,00%	R\$ 0,28	29,84	R\$ 3,34	Andersen, 2019 (35) Hidroxizina 25mg - Bula (0,7 mg/Kg de peso, 3 vezes ao dia) por, no máximo, 10 dias. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥ 6 meses, < 2 anos = 9.5 kg
Antibióticos (comprimido)	80,00%	R\$ 0,54	70	R\$ 30,24	Andersen, 2019 (35) Cefalexina 500mg. (1000 mg/dia) por 14 dias: 2 a 3 vezes ao ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	2,50%	R\$ 2,28	206	R\$ 11,74	Andersen, 2019 (35) Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥ 6 meses, < 2 anos = 9.5 kg.
Metotrexato (comprimido 2,5mg)	70,00%	R\$ 0,70	79,04	R\$ 38,73	Andersen, 2019 (35) Flohr, 2023; Barak 2023 (39, 40) Metotrexato 0.4mg/kg/semana - off-label. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥ 6 meses, < 2 anos = 9.5 kg.
Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	50,0%	R\$ 7,65	6	R\$ 22,95	Pressuposto: 1 tubo por mês. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.

Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	50,0%	R\$ 1,28	6	R\$ 3,84	Pressuposto: 1 tubo por mês. Preço: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
R\$ 456,31					
2 a 6 anos					
Hospitalização	50%	R\$ 224,91	1,8	R\$ 202,42	Andersen, 2019 (35) SIGTAP 03.03.08.005-1.
Visita à emergência	70%	R\$ 11,00	6,5	R\$ 50,05	SIGTAP 03.01.06.009-6.
Consulta com especialista	100%	R\$ 10,00	9,3	93	Andersen, 2019 (35) SIGTAP 03.01.01.007-2.
Anti-histamínicos orais (comprimido)	40,00%	R\$ 0,28	42,33	R\$ 4,74	Andersen, 2019 (35) Hidroxizina 25mg - Bula (0,7 mg/Kg de peso, 3 vezes ao dia) por, no máximo, 10 dias. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥2 anos e <6 anos = 16.8.
Antibióticos (comprimido)	80,00%	R\$ 0,54	70	R\$ 30,24	Andersen, 2019 (35) Cefalexina 500mg. (1000 mg/dia) por 14 dias: 2 a 3 vezes ao ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	10,00%	R\$ 2,28	364,56	R\$ 83,12	Andersen, 2019 (35) Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥2 anos e <6 anos = 16.8.
Metotrexato (comprimido 2,5mg)	70,00%	R\$ 0,70	139,77	R\$ 68,49	Flohr, 2023; Barak 2023 (39, 40)Metotrexato 0.4mg/kg/semana - off-label. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥2 anos e <6 anos = 16.8g
Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	50,0%	R\$ 7,65	6	R\$ 22,95	Andersen, 2019 (35) Pressuposto: 1 tubo por mês. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	50,0%	R\$ 1,28	6	R\$ 3,84	Andersen, 2019 (35) Pressuposto: 1 tubo por mês. Preço: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.

R\$ 558,85

6 a 11 anos

Hospitalização	50%	R\$ 224,91	1,2	R\$ 134,95	Andersen, 2019 (35) SIGTAP 03.03.08.005-1.
Visita à emergência	70%	R\$ 11,00	5,5	R\$ 42,35	Andersen, 2019 (35) SIGTAP 03.01.06.009-6.
Consulta com especialista	100%	R\$ 10,00	14	140	Andersen, 2019 (35) SIGTAP 03.01.01.007-2.
Anti-histamínicos orais (comprimido)	30,00%	R\$ 0,28	74,718	R\$ 6,28	Andersen, 2019 (35) Hidroxizina 25mg - Bula (0,7 mg/Kg de peso, 3 vezes ao dia) por, no máximo, 10 dias. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥ 6 anos, <11 anos = 29.65kg.
Antibióticos (comprimido)	60,00%	R\$ 0,54	70	R\$ 22,68	Andersen, 2019 (35) Cefalexina 500mg. (1000 mg/dia) por 14 dias: 2 a 3 vezes ao ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	10,00%	R\$ 2,28	643,4	R\$ 146,70	Andersen, 2019 (35) Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses..Peso mediano população ≥ 6 anos, <11 anos = 29.65kg.
Metotrexato (comprimido 2,5mg)	70,00%	R\$ 0,70	246,68	R\$ 120,87	Andersen, 2019 (35) Flohr, 2023; Barak 2023 (39, 40) Metotrexato 0.4mg/kg/semana - off-label. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Peso mediano população ≥ 6 anos, <11 anos = 29.65kg.
Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	50,0%	R\$ 7,65	6	R\$ 22,95	Pressuposto: 1 tubo por mês. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses.
Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	50,0%	R\$ 1,28	6	R\$ 3,84	Pressuposto: 1 tubo por mês. Preço: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses..
Antidepressivos (comprimido)	33,0%	R\$ 0,43	145,6	R\$ 20,76	Cloridrato de amitriptilina 25mg. Preço: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Dose semanal

considerando 10mg/dia =
70mg.

R\$ 640,61

- Pacientes com resposta clínica

Pelos ensaios clínicos randomizados, pacientes que fizeram o uso do abrocitinibe, do baricitinibe, do dupilumabe e do upadacitinibe, também, fizeram uso de medicamentos tópicos. Esses dados, no entanto, não são relatados em todos os estudos que fizeram a avaliação em 52 semanas para todos os medicamentos. Por esse motivo, foram utilizadas as mesmas quantidades de medicamentos tópicos em todos os braços de tratamento ativo, com base no estudo publicado por Blauvelt USA 2017 (33). Os demais recursos (hospitalização, visita à emergência e consulta com especialista), foram baseados na análise de custo-efetividade publicada por Romero Jiménez, 2023 (8). Esses dados, também, foram validados pelo especialista. Os mesmos recursos foram utilizados para adolescentes e adultos (**Tabela 11**).

Tabela 11 - Custos dos tratamentos para pacientes que responderam à terapia – crianças, adolescentes e adultos

	Proporção de utilização de tratamentos	Custo unitário	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
Hospitalização	3%	R\$ 224,91	1	R\$ 6,75	Romero Jiménez, 2023 (8)/ SIGTAP 03.03.08.005-1
Visita à emergência	60%	R\$ 11,00	1	R\$ 6,60	Romero Jiménez, 2023 (8)/ SIGTAP 03.01.06.009-6
Consulta com especialista	100%	R\$ 10,00	9,80	R\$ 98,00	Romero Jiménez, 2023 (8)/ SIGTAP 03.01.01.007-2
acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	15%	R\$ 7,65	6	R\$ 6,89	Blauvelt, 2017 (33) (grupo dupilumabe com terapia de resgate). Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	15%	R\$ 1,28	6	R\$ 1,15	Blauvelt, 2017 (33) (grupo dupilumabe com terapia de resgate). Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
Total				R\$ 119,38	

Em adultos, a utilização de recursos para pacientes que responderam às terapias foram utilizados para aqueles pacientes que apresentavam EASI-50 a 74 e EASI-75 a 89 ao longo do modelo. Como pressuposto, para pacientes que se mantiveram no EASI-90, apenas as consultas com especialistas foram contabilizadas.

Nos modelos de crianças e adolescentes, os pacientes que apresentavam EASI-75 foram considerados respondedores.

4.8 Taxas de desconto e correções do modelo

Foram feitas correções de meio ciclo e utilizadas as taxas de desconto de 5%, tanto para a efetividade, quanto para os custos, como preconizado na diretriz do ministério da saúde.

4.9 Pressupostos

A seguir, estão listados os principais pressupostos utilizados no modelo:

- Todos os indivíduos iniciam o tratamento aos 37 anos (adultos), o que é consistente com os dados de meta-análise. Para crianças e adolescentes, os modelos consideraram o início da idade na faixa etária do modelo para os cenários principais;
- Não foram consideradas diferentes etapas de tratamento com as intervenções avaliadas em nenhum dos modelos. Isso quer dizer que, após a falha terapêutica, não é considerada a possibilidade de tratamento com outro medicamento inibidor da JAK ou anticorpo monoclonal. Esse pressuposto não invalida a análise, uma vez que o seu objetivo foi avaliar o ranqueamento entre os medicamentos em avaliação quanto à custo-efetividade;
- Os níveis de resposta obtidos durante as primeiras 16 semanas são mantidos até a descontinuação do tratamento. Esse pressuposto é uma das principais fragilidades do modelo, uma vez que não há dados na literatura que comparem os medicamentos avaliados a placebo por mais de um ano em adultos. Para crianças e adolescentes, não há na literatura a comparação com placebo para além de 16 semanas. Contudo, a transição dos estados de saúde com resposta terapêutica para sem resposta terapêutica é prevista nas taxas de descontinuação em todos os modelos;
- Por não haver dados suficientes na literatura, no modelo de adultos, foi utilizado o pressuposto que não há a transição entre os níveis de melhora no EASI (entre EASI-50 a 74; EASI-75 a 89 e; EASI-90 a 100). Esse pressuposto foi utilizado em outros modelos da literatura (8, 15, 34) , embora possa estar distante da realidade da prática clínica;
- Independentemente dos estados de saúde e da estratégia de tratamento, todos os indivíduos são afetados pela mesma probabilidade de morte da população geral brasileira de acordo com a idade.

4.10 Análise de sensibilidade e outros cenários

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, e análise de sensibilidade probabilística, realizada por meio de 1.000 simulações. Nas **Tabelas 12, 13 e 14**, estão descritos os recursos e os custos utilizados para a construção do modelo para o caso base e as variações realizadas na análise de sensibilidade para adultos, adolescentes e crianças.

Tabela 12 Resumo dos parâmetros utilizados no caso base e nas análises de sensibilidade - adultos

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Distribuição	Fonte
Probabilidade de EASI-50 a 74 - Dupilumabe (16 semanas)	0,13	0,14	0,13	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-75 a 89 - Dupilumabe (16 semanas)	0,24	0,24	0,23	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-90 a 100 - Dupilumabe (16 semanas)	0,34	0,29	0,39	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-50 a 74 - Abrocitinibe 100 mg (16 semanas)	0,13	0,14	0,12	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-75 a 89 - Abrocitinibe 100 mg (16 semanas)	0,19	0,18	0,19	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-90 a 100 - Abrocitinibe 100 mg (16 semanas)	0,31	0,24	0,39	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-50 a 74 - Abrocitinibe 200 mg (16 semanas)	0,11	0,12	0,10	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-75 a 89 - Abrocitinibe 200 mg (16 semanas)	0,22	0,23	0,20	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-90 a 100 - Abrocitinibe 200 mg (16 semanas)	0,46	0,39	0,54	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-50 a 74 - Baricitinibe 2mg (16 semanas)	0,14	0,13	0,13	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-75 a 89 - Baricitinibe 2mg (16 semanas)	0,20	0,18	0,21	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-90 a 100 - Baricitinibe 2mg (16 semanas)	0,16	0,12	0,22	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-50 a 74 - Baricitinibe 4mg (16 semanas)	0,15	0,14	0,13	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-75 a 89 - Baricitinibe 4mg (16 semanas)	0,18	0,17	0,19	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-90 a 100 - Baricitinibe 4mg (16 semanas)	0,21	0,15	0,28	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-50 a 74 - Upadacitinibe 15mg (16 semanas)	0,19	0,14	0,21	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-75 a 89 - Upadacitinibe 15mg (16 semanas)	0,21	0,22	0,20	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-90 a 100 - Upadacitinibe 15mg (16 semanas)	0,41	0,34	0,48	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-50a 74 - Upadacitinibe 30mg (16 semanas)	0,13	0,08	0,14	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-75 a 89 - Upadacitinibe 30mg (16 semanas)	0,17	0,18	0,15	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-90 a 100 - Upadacitinibe 30mg (16 semanas)	0,57	0,51	0,63	Dirichlet	Drucker, 2023
Probabilidade de EASI-50 a 74 - Melhor prática clínica (16 semanas)	0,0972	0,08	0,11	Dirichlet	Drucker, 2023 - análise de todos os estudos clínicos das intervenções avaliadas em comparação com placebo. Foram considerados os estudos com todos os desfechos analisados (EASI-50/75/90)
Probabilidade de EASI-75 a 89 - Melhor prática clínica (16 semanas)	0,1023	0,09	0,12	Dirichlet	Drucker, 2023 - análise de todos os estudos clínicos das intervenções avaliadas em

					comparação com placebo. Foram considerados os estudos com todos os desfechos analisados (EASI-50/75/90)
Probabilidade de EASI-90 a 100 - Melhor prática clínica (16 semanas)	0,0748	0,06	0,09	Dirichlet	Drucker, 2023 - análise de todos os estudos clínicos das intervenções avaliadas em comparação com placebo. Foram considerados os estudos com todos os desfechos analisados (EASI-50/75/90)
Descontinuação - Dupilumabe (1 ano)	0,038	0,0358	0,0396	Beta	ICER. Mínimo e máximo: -/+5%
Descontinuação - Dupilumabe (2 ano)	0,049	0,0463	0,0511	Beta	ICER. Mínimo e máximo: -/+5%
Descontinuação - Abrocitinibe (1 ano)	0,038	0,0357	0,0395	Beta	ICER. Mínimo e máximo: -/+5%
Descontinuação - Abrocitinibe (2 ano)	0,038	0,0357	0,0395	Beta	ICER. Mínimo e máximo: -/+5%
Descontinuação - Baricitinibe (1 ano)	0,074	0,0707	0,0781	Beta	ICER. Mínimo e máximo: -/+5%
Descontinuação - Baricitinibe (2 ano)	0,074	0,0707	0,0781	Beta	ICER. Mínimo e máximo: -/+5%
Descontinuação - Upadacitinibe (1 ano)	0,032	0,0304	0,0336	Beta	ICER. Mínimo e máximo: -/+5%
Descontinuação - Upadacitinibe (2 ano)	0,032	0,0304	0,0336	Beta	ICER. Mínimo e máximo: -/+5%
Descontinuação - Melhor prática clínica (1 ano)	0,254	0,2413	0,2667	Beta	ICER. Mínimo e máximo: -/+5%
Descontinuação - Melhor prática clínica (2 ano)	0,254	0,2413	0,2667	Beta	ICER. Mínimo e máximo: -/+5%
Utilidade_EASI 0-49	0,6756	0,657	0,695	Beta	Relatório do demandante - Upadacitinibe
Utilidade_EASI 50-74	0,7672	0,748	0,786	Beta	Relatório do demandante - Upadacitinibe
Utilidade_EASI 75-89	0,8234	0,810	0,837	Beta	Relatório do demandante - Upadacitinibe
Utilidade_EASI 90-100	0,8894	0,881	0,898	Beta	Relatório do demandante - Upadacitinibe
Utilidade_Não respondedor	0,5766	0,565	0,588	Beta	Relatório do demandante - Upadacitinibe
Proporção do abrocitinibe 100mg	0,26	0,22015	0,29785	Uniforme	Caso base: Relatório do demandante; mínimo e máximo: pressuposto de -/+ 15%
Proporção do baricitinibe 2mg	0,06	0,051	0,069	Uniforme	Caso base: população brasileira com 75 anos ou mais (IBGE) ; mínimo e máximo: pressuposto de -/+ 15%
Proporção do upadacitinibe 15mg	0,70	0,2	0,46	Uniforme	Cenário base: proporção de pacientes graves (Mesquita, 2019); mínimo: Tran, 2023)
Preço Dupilumabe (por seringa)	R\$3.502,75	R\$3.327,61	R\$3.853,03	Gamma	Cenário base: Banco de Preços em Saúde; limite mínimo e máximo: -/+5%
Preço abrocitinibe 100mg (por comprimido)	R\$ 98,33	R\$ 93,41	R\$ 108,16	Gamma	Cenário base: preço proposto pelo demandante; limite mínimo e máximo: -/+5%

Preço abrocitinibe 200mg (por comprimido)	R\$ 110,00	R\$ 104,50	R\$ 121,00	Gamma	Cenário base: preço proposto pelo demandante; limite mínimo e máximo: -/+5%
Preço baricitinibe 2mg (por comprimido)	R\$ 38,49	R\$ 36,57	R\$ 42,34	Gamma	Cenário base: preço proposto pelo demandante; limite mínimo e máximo: -/+5%
Preço baricitinibe 4mg (por comprimido)	R\$ 38,49	R\$ 36,57	R\$ 42,34	Gamma	Cenário base: preço proposto pelo demandante ; limite mínimo e máximo: -/+5%
Preço upadacitinibe 15mg (por comprimido)	R\$ 40,00	R\$ 38,00	R\$ 44,00	Gamma	Cenário base: preço proposto pelo demandante; limite mínimo e máximo: -/+5%
Preço acetato de hidrocortisona: creme contendo 10 mg/g (1%) - bisnaga 20g	R\$ 7,65	R\$ 7,27	R\$ 8,42	Gamma	Cenário base: Banco de preços em saúde; Máximo: limite mínimo e máximo: -/+5%
Preço dexametasona: creme contendo 1 mg/g (0,1%) - bisnaga 10,00 G	R\$ 1,28	R\$ 1,22	R\$ 1,41	Gamma	Cenário base: Banco de preços em saúde; limite mínimo e máximo: -/+5%
Taxa de desconto - efetividade	0,05	0,03	0,07	Uniforme	Diretrizes Ministério da Saúde
Taxa de desconto - custos	0,05	0,03	0,07	Uniforme	Diretrizes Ministério da Saúde
Idade inicial	37,09	37,02	37,16	Uniforme	Idade: média (IC95%) pacientes adultos incluídos no estudo do Drucker (2022)

Tabela 13 Resumo dos parâmetros utilizados no caso base e nas análises de sensibilidade - adolescentes

Parâmetros	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Distribuição	Fonte
Probabilidade de EASI-75 - Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas (16 semanas)	0,41	0,308	0,521	Beta	Simpson 2020
Probabilidade de EASI-75 - Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas (16 semanas)	0,41	0,308	0,521	Beta	Simpson 2020
Probabilidade de EASI-75 - Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas (16 semanas)	0,38	0,277	0,485	Beta	Simpson 2020
Probabilidade de EASI-75 - Abrocitinibe 200 mg (12 semanas)	0,66	0,566	0,758	Beta	Simpson, 2020, Silverberg, 2020, Eichenfield, 2021
Probabilidade de EASI-75 - Upadacitinibe 15mg (16 semanas)	0,65	0,562	0,737	Beta	Thyssen 2020

Probabilidade de EASI-75 - Placebo_dupilumabe (16 semanas)	0,08	0,024	0,141	Beta	Simpson 2020
Probabilidade de EASI-75 - Placebo_abrocitinibe (12 semanas)	0,34	0,255	0,423	Beta	Simpson, 2020, Silverberg, 2020, Eichenfield, 2021
Probabilidade de EASI-75 - Placebo_upadacitinibe (16 semanas)	0,17	0,104	0,241	Beta	Thyssen 2020
Descontinuação - Dupilumabe (1 ano)	0,10	0,095	0,140	Beta	Pressuposto, baseado no estudo de Blauvet, 2022 (dupilumabe). Mínimo: pressuposto -5%; Máximo: Reich 2023 (abrocitinibe)
Descontinuação - Abrocitinibe (1 ano)	0,10	0,095	0,140	Beta	Pressuposto, baseado no estudo de Blauvet, 2022 (dupilumabe). Mínimo: pressuposto -5%; Máximo: Reich 2023 (abrocitinibe)
Descontinuação - Upadacitinibe (1 ano)	0,10	0,095	0,140	Beta	Pressuposto, baseado no estudo de Blauvet, 2022 (dupilumabe). Mínimo: pressuposto -5%; Máximo: Reich 2023 (abrocitinibe)
Descontinuação - Melhor prática clínica (1 ano)	0,254	0,241	0,267	Beta	Baseado na população de adultos (ICER); Mínimo/Máximo: -/+ 5%
Utilidade_respondedor	0,8898	0,870	0,909	Beta	Blauvet 2022 e Ali 2017
Utilidade_Não respondedor	0,6095	0,588	0,631	Beta	Blauvet 2022 e Ali 2017
Custo - Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas - primeiro ano	R\$94.574,25	R\$85.116,83	R\$104.031,68	Gamma	Cenário base: preço baseado na posologia e Banco de Preços em Saúde; Mínimo e máximo: -/+10%
Custo Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas - primeiro ano	R\$93.262,46	R\$83.936,21	R\$102.588,70	Gamma	Cenário base: preço baseado na posologia e Banco de Preços em Saúde; Mínimo e máximo: -/+10%
Custo Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas - primeiro ano	R\$49.038,50	R\$44.134,65	R\$ 53.942,35	Gamma	Cenário base: preço baseado na posologia e Banco de Preços em Saúde; Mínimo e máximo: -/+10%
Custo - Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas - anos subsequentes	R\$87.568,75	R\$78.811,88	R\$ 96.325,63	Gamma	Cenário base: preço baseado na posologia e Banco de Preços em Saúde; Mínimo e máximo: -/+10%

Custo Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas - anos subsequentes	R\$86.354,13	R\$77.718,71	R\$ 94.989,54	Gamma	Cenário base: preço baseado na posologia e Banco de Preços em Saúde; Mínimo e máximo: -/+10%
Custo Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas - anos subsequentes	R\$42.033,00	R\$37.829,70	R\$ 46.236,30	Gamma	Cenário base: preço baseado na posologia e Banco de Preços em Saúde; Mínimo e máximo: -/+10%
Custo Abrocitinibe 200 mg	R\$40.150,00	R\$36.135,00	R\$ 44.165,00	Gamma	Cenário base: preço proposto pelo demandante; Limite mínimo/máximo: 5%
Custo Upadacitinibe 15mg	R\$14.600,00	R\$13.140,00	R\$ 16.060,00	Gamma	Cenário base: preço proposto pelo demandante; Limite mínimo/máximo: 5%
Custo - Melhor Prática Clínica	R\$28,68	R\$25,81	R\$31,55	Gamma	Consulta com especialista; Limite mínimo/máximo: 5%
Custo - respondedores	R\$140,03	R\$126,02	R\$154,03	Gamma	Consulta com especialista; Limite mínimo/máximo: 5%
Custo - Não respondedores	R\$ 1.130,32	R\$ 1.017,29	R\$1.243,36	Gamma	Consulta com especialista; Limite mínimo/máximo: 5%
Taxa de desconto - efetividade	R\$0,05	R\$0,03	R\$ 0,07	Uniforme	Diretrizes Ministério da Saúde
Taxa de desconto - custos	0,05	0,030	0,070	Uniforme	Diretrizes Ministério da Saúde
Idade inicial	15,0	13,0	17,0	Uniforme	Eichenfield 2021
Proporção do dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas	0,17	-	-	Uniforme	Peso e idade da população brasileira
Proporção do dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas	0,83	-	-	Uniforme	Peso e idade da população brasileira

Tabela 14. Resumo dos parâmetros utilizados no caso base e nas análises de sensibilidade - crianças

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Distribuição	Fonte
Probabilidade de EASI-75 - Dupilumabe 200 mg a cada 2 semanas (6 a 11 anos)	0,75	0,63	0,857	Beta	Paller, 2020
Probabilidade de EASI-75 - Dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas (6 a 11 anos)	0,70	0,62	0,778	Beta	Paller, 2020
Probabilidade de EASI-75 - Placebo - 6 a 11 anos	0,27	0,19	0,347	Beta	Paller, 2020
Probabilidade de EASI-75 - Dupilumabe 200mg ou 300mg a cada 4 semanas (6 a 11 anos)	0,53	0,42	0,637	Beta	Paller, 2022
Probabilidade de EASI-75 - Placebo - 6 meses a 5 anos	0,10	0,03	0,168	Beta	Paller, 2022
Descontinuação_dupilumabe	0,060	0,057	0,063	Beta	pacientes que não atingiram o EASI-50 e eventos adversos - Cork 2021
Descontinuação_placebo	0,268	0,255	0,281	Beta	LIBERTY AD PEDS - pacientes que não atingiram o EASI-50
Utilidade respondedor	0,873	0,870	0,876	Beta	LIBERTY AD PEDS - após 16 semanas
Utilidade não respondedor	0,52	0,48	0,557	Beta	LIBERTY AD PEDS - baseline
Custo não respondedor - 6 meses a 5 anos	R\$ 508,16	R\$ 457,34	R\$ 558,97	Gamma	Consulta com especialista -Mínimo e máximo: -/+10%
Custo não respondedor - 6 a 11 anos	R\$ 640,61	R\$ 576,55	R\$ 704,67	Gamma	Consulta com especialista -Mínimo e máximo: -/+10%
Custo respondedor	R\$ 119,38	R\$ 107,44	R\$ 131,32	Gamma	Consulta com especialista -Mínimo e máximo: -/+10%
Custo do dupilumabe 400mg + 200 mg a cada 2 semanas (1 ano) - 6 a 11 anos	R\$ 93.262,46	R\$ 83.936,21	R\$ 102.588,71	Gamma	Cenário base: preço baseado na posologia e Banco de Preços em Saúde; Mínimo e máximo: -/+10%

Custo do dupilumabe 400mg + 200 mg a cada 2 semanas (anos subsequentes) - 6 a 11 anos	R\$ 89.808,29	R\$ 80.827,46	R\$ 98.789,12	Gamma	Cenário base: preço baseado na posologia e Banco de Preços em Saúde; Mínimo e máximo: -/+10%
Custo do dupilumabe 600mg + 300 mg a cada 4 semanas (1 ano) - 6 a 11 anos	R\$ 49.038,50	R\$ 44.134,65	R\$ 53.942,35	Gamma	Cenário base: preço baseado na posologia e Banco de Preços em Saúde; Mínimo e máximo: -/+10%
Custo do dupilumabe 600mg + 300 mg a cada 4 semanas (anos subsequentes) - 6 a 11 anos	R\$ 45.535,75	R\$ 40.982,18	R\$ 50.089,33	Gamma	Cenário base: preço baseado na posologia e Banco de Preços em Saúde; Mínimo e máximo: -/+10%
Custo do dupilumabe 200mg ou 300mg a cada 4 semanas (1ano) - 6 meses a 5 anos	R\$ 45.219,95	R\$ 40.697,96	R\$ 49.741,95	Gamma	Cenário base: preço baseado na posologia e Banco de Preços em Saúde; Mínimo e máximo: -/+10%
Custo do dupilumabe 200mg ou 300mg a cada 4 semanas (anos subsequentes)- 6 meses a 5 anos	R\$ 45.219,95	R\$ 40.697,96	R\$ 49.741,95	Gamma	Cenário base: preço baseado na posologia e Banco de Preços em Saúde; Mínimo e máximo: -/+10%
Custo Melhor Prática Clínica	R\$ 28,68	R\$ 25,81	R\$ 31,55	Gamma	Consulta com especialista -Mínimo e máximo: -/+10%
Taxa de desconto - efetividade	5%	3%	7%	Uniforme	Diretrizes Ministério da Saúde
Taxa de desconto - custos	5%	3%	7%	Uniforme	Diretrizes Ministério da Saúde
Proporção do dupilumabe 200 mg a cada 2 semanas - 6 a 11 anos	25,2%	NA	NA	NA	Peso e idade da população brasileira; Mínimo e máximo: -/+ 5%
Proporção do dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas - 6 a 11 anos	25,2%	NA	NA	NA	Peso e idade da população brasileira; Mínimo e máximo: -/+ 5%
Proporção do dupilumabe 200mg ou 300mg a cada 4 semanas - 6 meses a 5 anos	49,6%	NA	NA	NA	Peso e idade da população brasileira; Mínimo e máximo: -/+ 5%
Idade de início	1	NA	NA	NA	Peso e idade da população brasileira; Mínimo e máximo: -/+ 5%
Idade de início 6 meses a menos de 6 anos (cenários alternativos)	1	NA	NA	NA	Peso e idade da população brasileira; Mínimo e máximo: -/+ 5%
idade de início 6 a 11 anos (cenários alternativos)	6	NA	NA	NA	Peso e idade da população brasileira; Mínimo e máximo: -/+ 5%

Proporção do dupilumabe 200mg ou 300mg a cada 4 semanas - 6 meses a 5 anos (cenários alternativos)	100%	NA	NA	NA	Peso e idade da população brasileira; Mínimo e máximo: -/+ 5%
Proporção do dupilumabe 200 mg a cada 2 semanas - 6 a 11 anos (cenários alternativos)	50%	NA	NA	NA	Peso e idade da população brasileira; Mínimo e máximo: -/+ 5%
Proporção do dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas - 6 a 11 anos (cenários alternativos)	50%	NA	NA	NA	Peso e idade da população brasileira; Mínimo e máximo: -/+ 5%

5. RESULTADOS

- Adultos

No caso base, o upadacitinibe foi associado a uma maior efetividade incremental, seguido do abrocitinibe e do dupilumabe. O baricitinibe foi associado ao menor ganho de efetividade entre os quatro medicamentos. Entre os custos, o baricitinibe foi associado a um menor custo incremental, seguido do upadacitinibe e do abrocitinibe. O dupilumabe apresentou o maior custo incremental.

A menor efetividade incremental do baricitinibe foi acompanhada do menor custo entre as intervenções, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 38.548,45 por um ano de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life-years* – QALY), a menor dentre as avaliadas. A avaliação do upadacitinibe resultou em uma RCEI de R\$ 71.640,79 por QALY, a do abrocitinibe em R\$ 149.153,02 por QALY e do dupilumabe em R\$ 358.558,59 por QALY (Tabela 15).

Tabela 15 Resultados da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) da comparação entre abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe e Melhor Prática Clínica (MPC) – cenário base em adultos

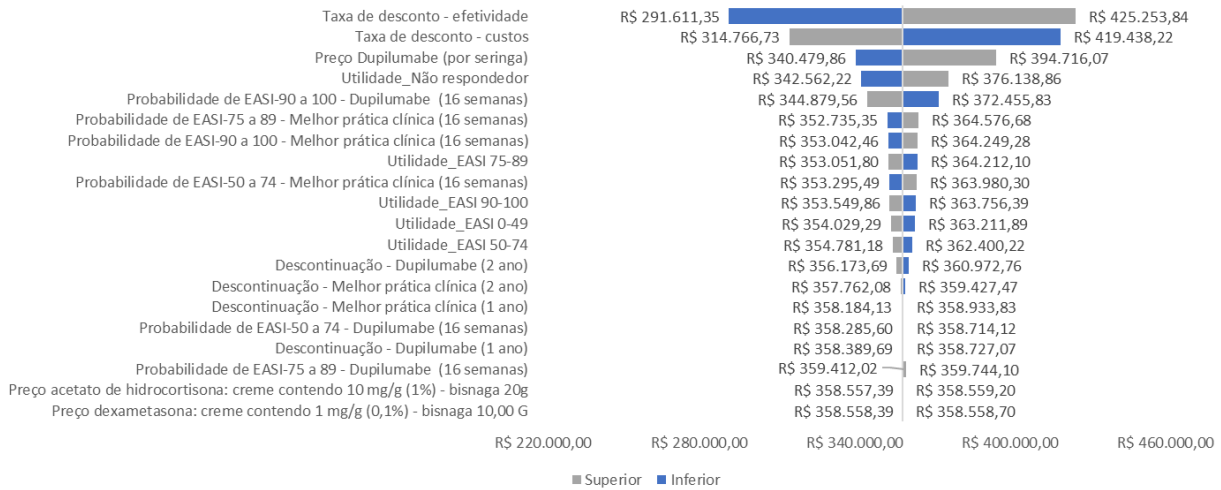
	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	RCEI (R\$/QALY)
Melhor Prática Clínica	R\$ 16.852,36	10,936	-	-	-
Dupilumabe	R\$ 746.750,99	12,834	1,90	R\$ 680.567,35	R\$ 358.558,59
Abrocitinibe	R\$ 351.629,09	13,180	2,24	R\$ 334.776,73	R\$ 149.153,02
Baricitinibe	R\$ 77.901,64	12,503	1,57	R\$ 61.049,28	R\$ 38.955,03
Upadacitinibe	R\$ 143.148,83	12,962	2,59	R\$ 185.802,06	R\$ 71.640,79

Nas análises de sensibilidade determinísticas, os parâmetros que mais afetaram o modelo foram as taxas de desconto, seguidas dos preços dos medicamentos. Para o modelo do upadacitinibe, o parâmetro da proporção de utilização da dosagem de 15 mg, também, apresentou uma das maiores variações (Figura 3).

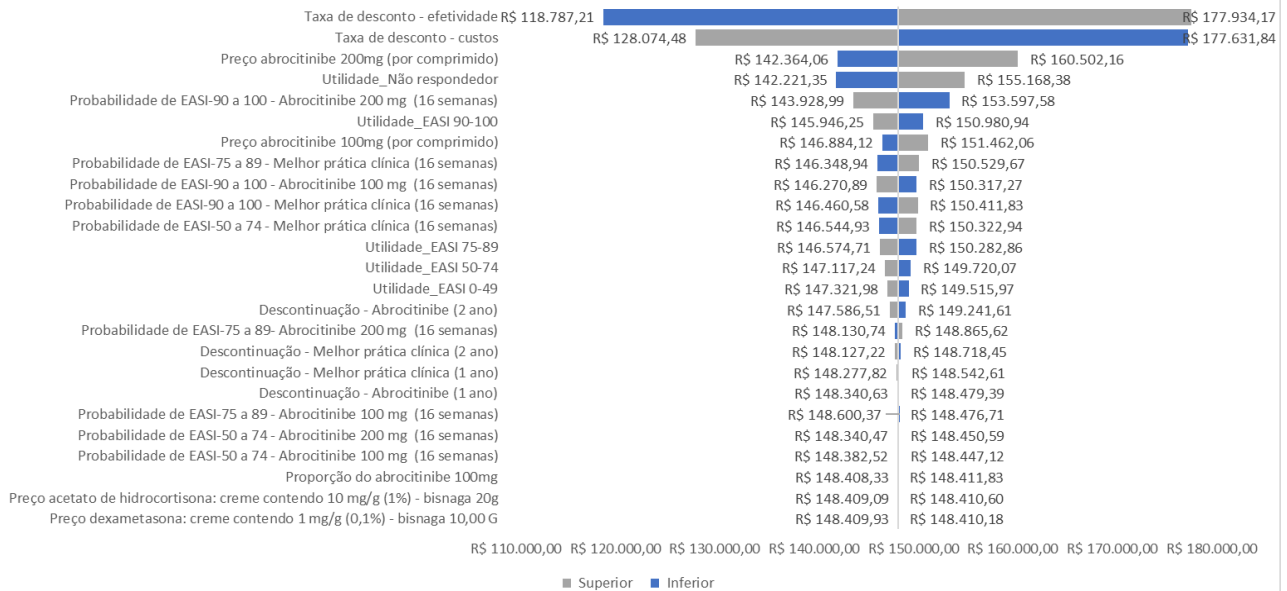
As análises de sensibilidade probabilísticas corroboram as estimativas do caso base que apontam o baricitinibe como a opção de menor custo, porém menos efetiva (Figura 4). Corroboraram, também, com a maior efetividade incremental do upadacitinibe, seguido do abrocitinibe e com o maior custo incremental do dupilumabe.

Das 1.000 simulações do baricitinibe, 60% se encontravam abaixo ou igual do valor do limiar de R\$40.000/QALY. Para as outras tecnologias, nenhuma das simulações se mostraram custo-efetivas (\leq R\$40.000/QALY).

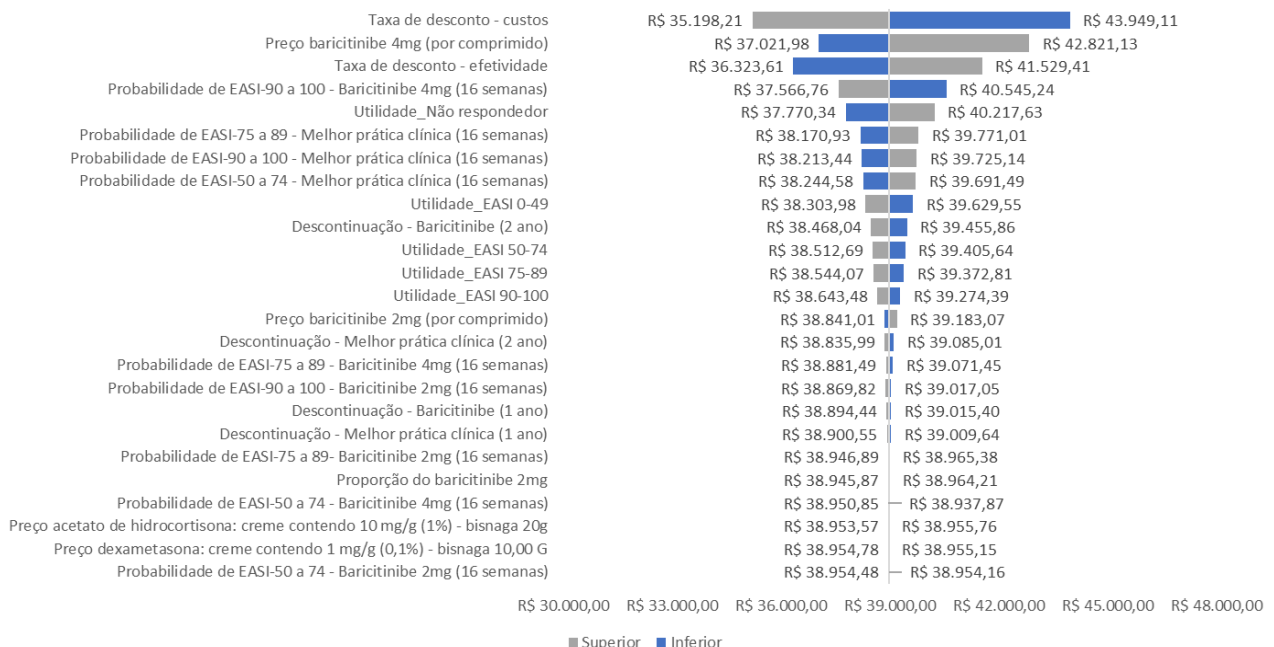
a) Análise univariada - Dupilumabe



b) análise univariada - Abrocitinibe



c) análise univariada - Baricitinibe



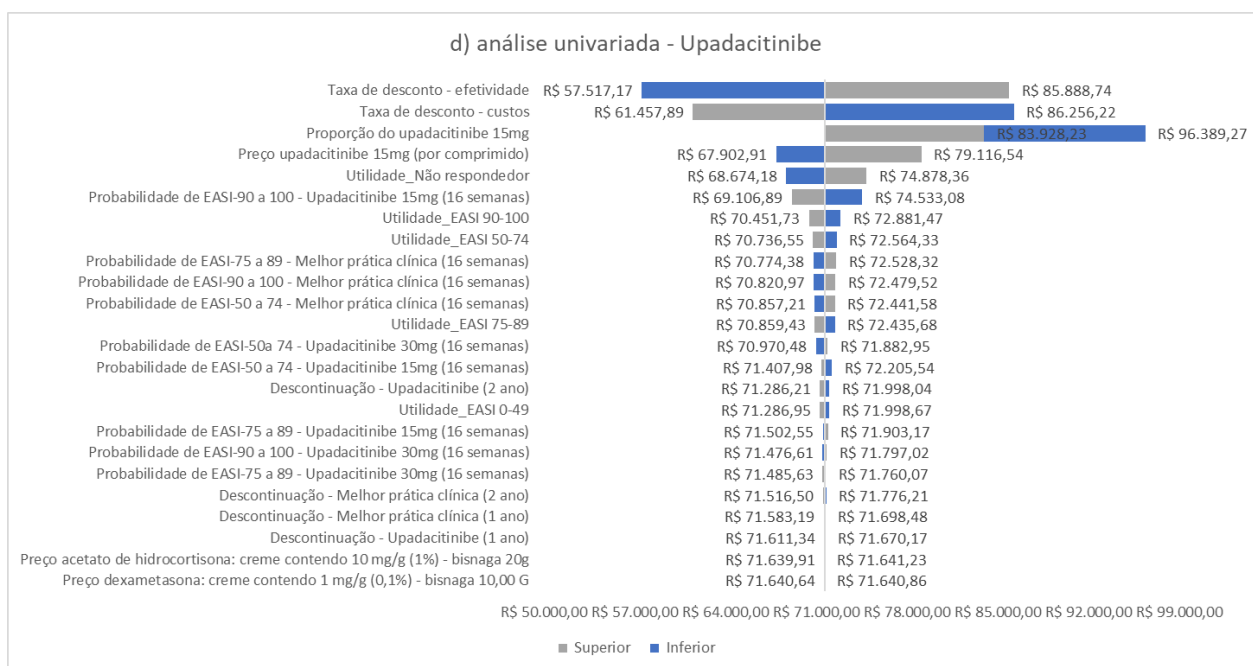


Figura 3. Resultados das análises de sensibilidade univariadas - Razão de custo-efetividade incremental (*versus* Melhor Prática Clínica): a) Dupilumabe; b) Abrocitinibe; c) baricitinibe; d) Upadacitinibe - adultos

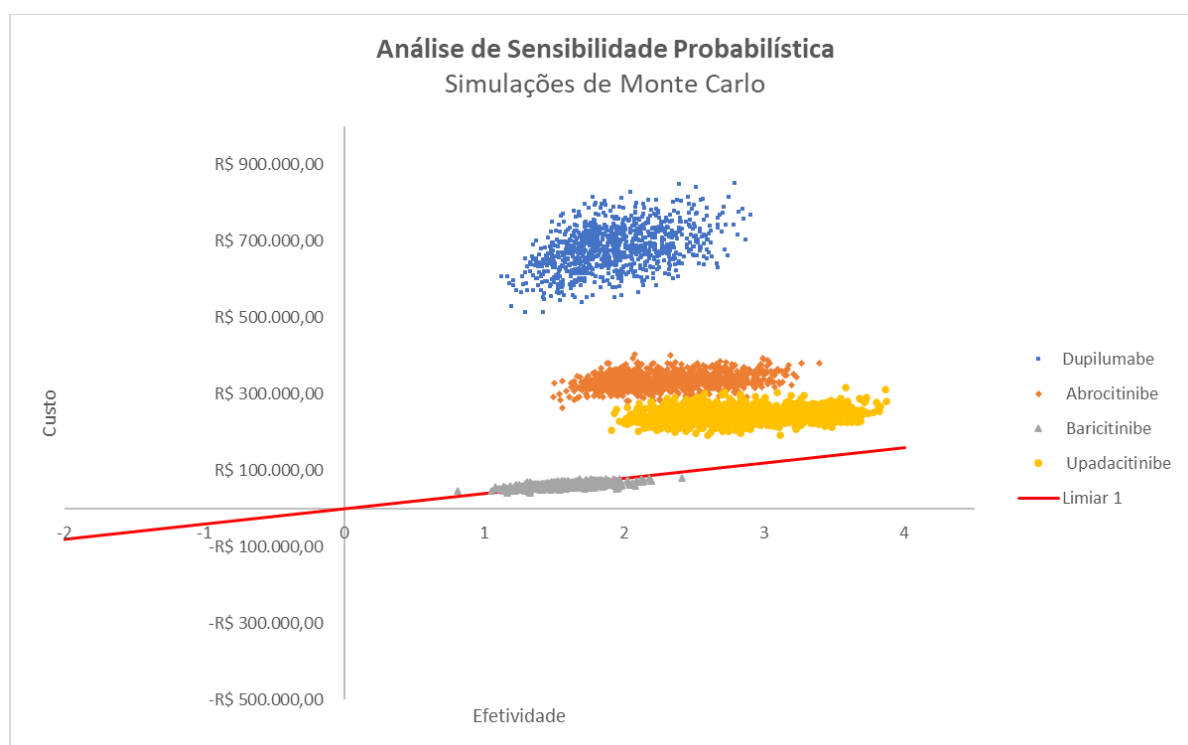


Figura 4. Resultados das análises de sensibilidade probabilísticas - adultos

- Adolescentes

Para o modelo de adolescentes, foram construídos modelos independentes, o que não permite a inferência da maior ou menor efetividade entre as tecnologias avaliadas. O que é possível avaliar é a efetividade de cada tecnologia em relação a MPC para cada um dos modelos.

Para o cenário principal, no qual foi considerado o horizonte temporal até 18 anos, as três tecnologias (abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe) se mostraram mais efetivas que a MPC com um custo de tratamento superior (**Tabela 16**). A menor RCEI foi do upadacitinibe *versus* a MPC (R\$ 61.635,43/QALY), seguida do abrocitinibe (R\$ 216.624,02/QALY) e do dupilumabe (R\$ 411.074,58/QALY). Na análise de sensibilidade determinísticas (**Figura 5**), os parâmetros que mais afetaram o modelo foram a efetividade das tecnologias e da MPC (probabilidade de EASI-75). Na análise de sensibilidade probabilística, todas as tecnologias mostraram-se mais efetivas em todas as simulações, assim como mais custosas (**Figura 6**). Para as três tecnologias, nenhuma das simulações se mostraram custo-efetivas (\leq R\$40.000/QALY).

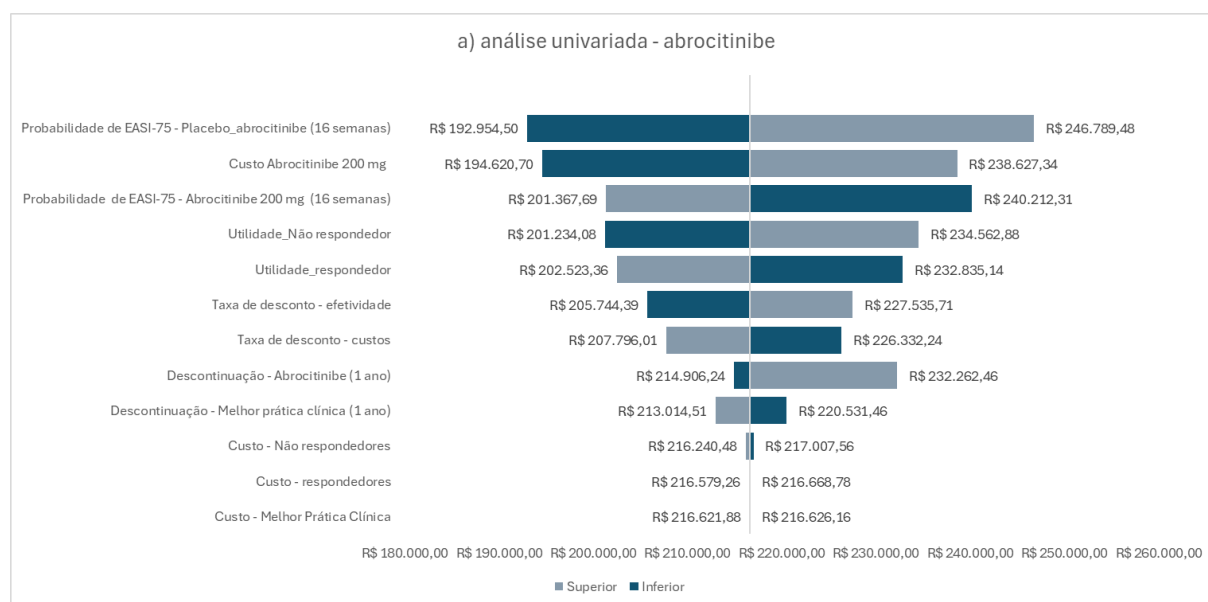
Quando considerado o horizonte temporal de vida toda (cenário alternativo), a menor RCEI encontrada foi na avaliação do upadacitinibe *versus* a MPC (R\$ 57.536,80/QALY), seguida do abrocitinibe (R\$ 189.393,43/QALY) (**Tabela 17**). A RCEI do dupilumabe foi a que apresentou o maior valor (R\$ 379.589,51/QALY). Na análise de sensibilidade probabilística, 1% dos valores de RCEI ficaram abaixo ou igual a um limiar de custo-efetividade de R\$40.000/QALY na avaliação do upadacitinibe (cenário alternativo). Todos os valores da avaliação do abrocitinibe e do dupilumabe foram superiores a esse limiar (Figura não apresentada).

Tabela 16 Resultados da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) da comparação entre abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe com Melhor Prática Clínica (MPC) – adolescentes (horizonte temporal até 18 anos)

	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	RCEI (R\$/QALY)
Abrocitinibe vs MPC					
Melhor Prática Clínica	R\$5.804,18	4,065			
Abrocitinibe	R\$ 129.106,70	4,635	0,569	R\$ 123.302,52	R\$ 216.624,02
Dupilumabe vs MPC					
Melhor Prática Clínica	R\$ 6.393,87	3,879			
Dupilumabe	R\$ 187.119,49	4,319	0,440	R\$ 180.725,62	R\$ 411.074,58
Upadacitinibe vs MPC					
Melhor Prática Clínica	R\$ 6.238,77	3,930			
Upadacitinibe	R\$ 48.664,45	4,618	0,688	R\$ 42.425,69	R\$ 61.635,43

Tabela 17 Resultados da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) da comparação entre abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe com Melhor Prática Clínica (MPC) – cenário alternativo em adolescentes (horizonte temporal de vida toda)

	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	RCEI (R\$/QALY)
Abrocitinibe vs MPC					
Melhor Prática Clínica	R\$ 20.574,74	12,099	-	-	-
Abrocitinibe	R\$ 200.417,86	13,048	0,950	R\$ 179.843,12	R\$ 189.393,43
Dupilumabe vs MPC					
Melhor Prática Clínica	R\$ 19.666,52	11,902	-	-	-
Dupilumabe	R\$ 277.575,50	12,581	0,679	R\$257.908,98	R\$ 379.589,51
Upadacitinibe vs MPC					
Melhor Prática Clínica	R\$ 21.050,47	11,951	-	-	-
Upadacitinibe	R\$ 82.759,14	13,024	1,073	R\$ 61.708,67	R\$ 57.536,80



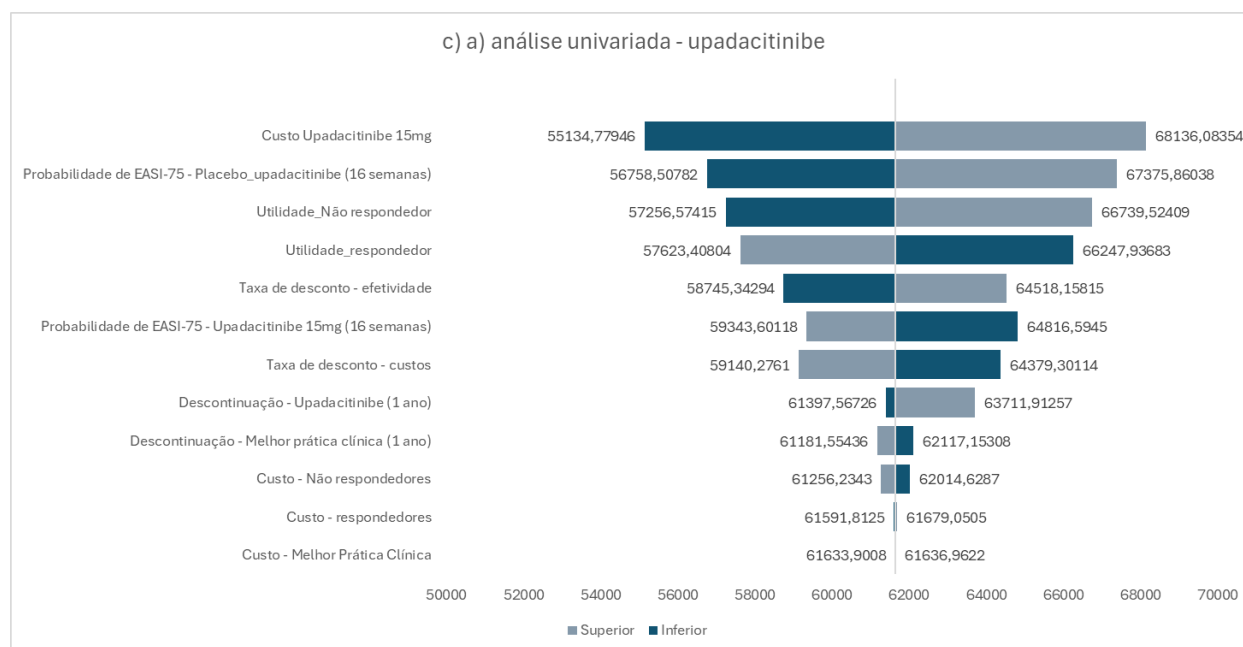
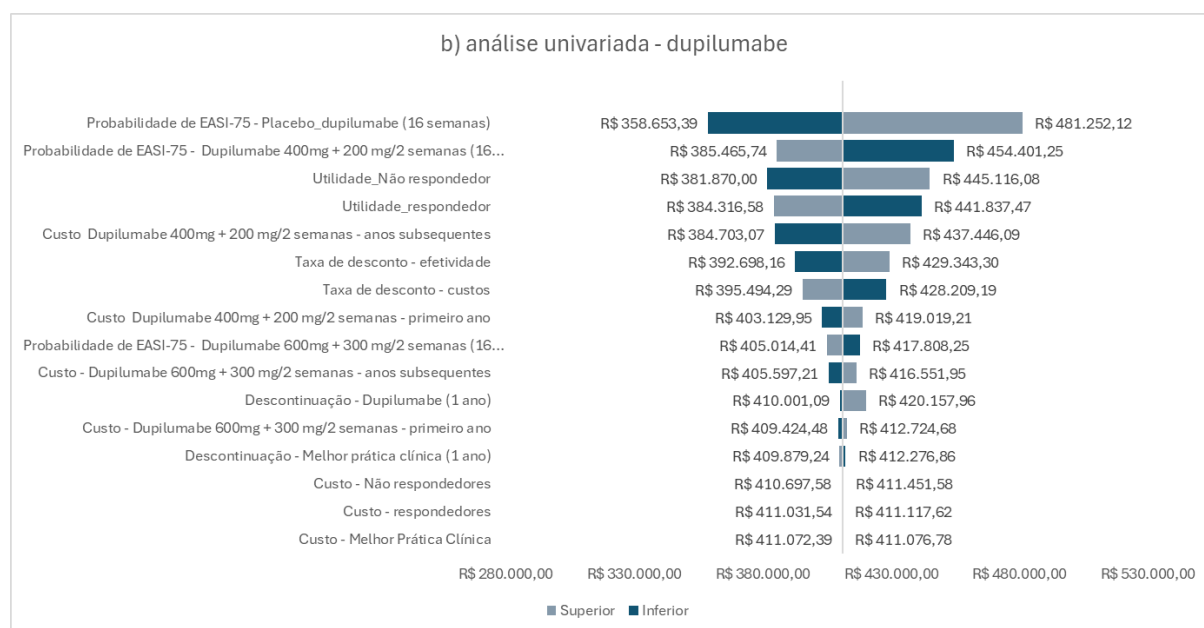


Figura 5. Resultados das análises de sensibilidade univariadas - Razão de custo-efetividade incremental (*versus* Melhor Prática Clínica): a) Dupilumabe; b) Abrocitinibe; c) Upadacitinibe – adolescentes (horizonte temporal até 18 anos)

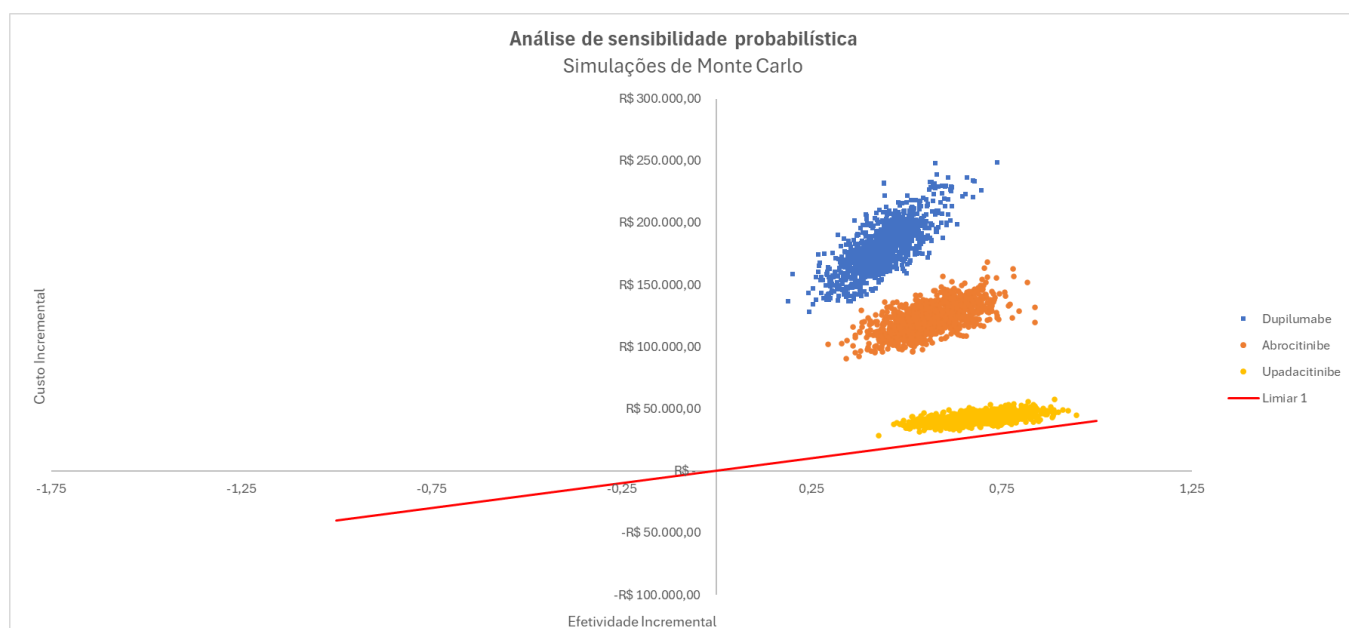


Figura 6. Resultados das análises de sensibilidade probabilísticas – adolescentes (horizonte temporal até 18 anos)

- Crianças

Foi construído um modelo para crianças a partir do 1 ano de idade. Para o cenário principal, considerou-se a proporção da coorte baseada na população brasileira e um horizonte temporal de até 12 anos, quando os pacientes seriam avaliados como adolescentes.

O dupilumabe se mostrou mais efetivo que a MPC com um custo de tratamento superior, com RCEI de R\$ 193.616,77 para o total da população de crianças avaliadas (**Tabela 13**). Os resultados foram, também, separados pelas duas faixas etárias avaliadas: 6 meses a menos de 6 anos com RCEI de R\$149.911,17/QALY e de 6 anos a menos de 12 anos com RCEI R\$ 246.136,30/QALY. Na análise de sensibilidade determinísticas (**Figura 7**), os parâmetros que mais afetaram o modelo foram os dados de utilidade e as taxas de desconto. O menor valor de RCEI foi de R\$ 173.995 e o maior de R\$ 218.226. Na análise de sensibilidade probabilística (**Figura 8**), em todas as simulações, o dupilumabe se mostrou mais efetivo e mais custoso. Nenhum dos valores das simulações de RCEI se mostrou custo-efetivo ($\leq R\$40.000/QALY$).

Por entender que a dermatite atópica é uma doença crônica, outros dois cenários alternativos foram construídos, um com horizonte temporal até 18 anos e outro baseado na expectativa de vida da população brasileira. Quando considerado o horizonte temporal de vida toda a RCEI encontrada foi de R\$ 184.322,02/QALY e, quando considerado um horizonte temporal de até 18 anos, a RCEI foi de R\$ 187.844,14/QALY. Na análise de sensibilidade probabilística, todos os valores da avaliação foram superiores ao limiar de R\$40.000/QALY (Figura não apresentada).

Tabela 18 Resultados da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) da comparação do dupilumabe com com Melhor Prática Clínica (MPC) – adolescentes (horizonte temporal até 12 anos)

	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	RCEI (R\$/QALY)
População total de crianças					
Melhor Prática Clínica	R\$ 4.641,29	4,772			
Dupilumabe	R\$ 255.264,85	6,067	1,294	R\$ 250.623,56	R\$ 193.616,77
6 meses até menos de 6 anos					
Melhor Prática Clínica	R\$ 2.518,79	2,927			
Dupilumabe	R\$ 119.893,11	3,710	0,783	R\$ 117.374,32	R\$ 149.911,17
6 anos a 11 anos					
Melhor Prática Clínica	R\$ 3.388,01	3,481			
Dupilumabe	R\$ 263.846,50	4,540	1,058	R\$ 260.458,49	R\$ 246.136,30

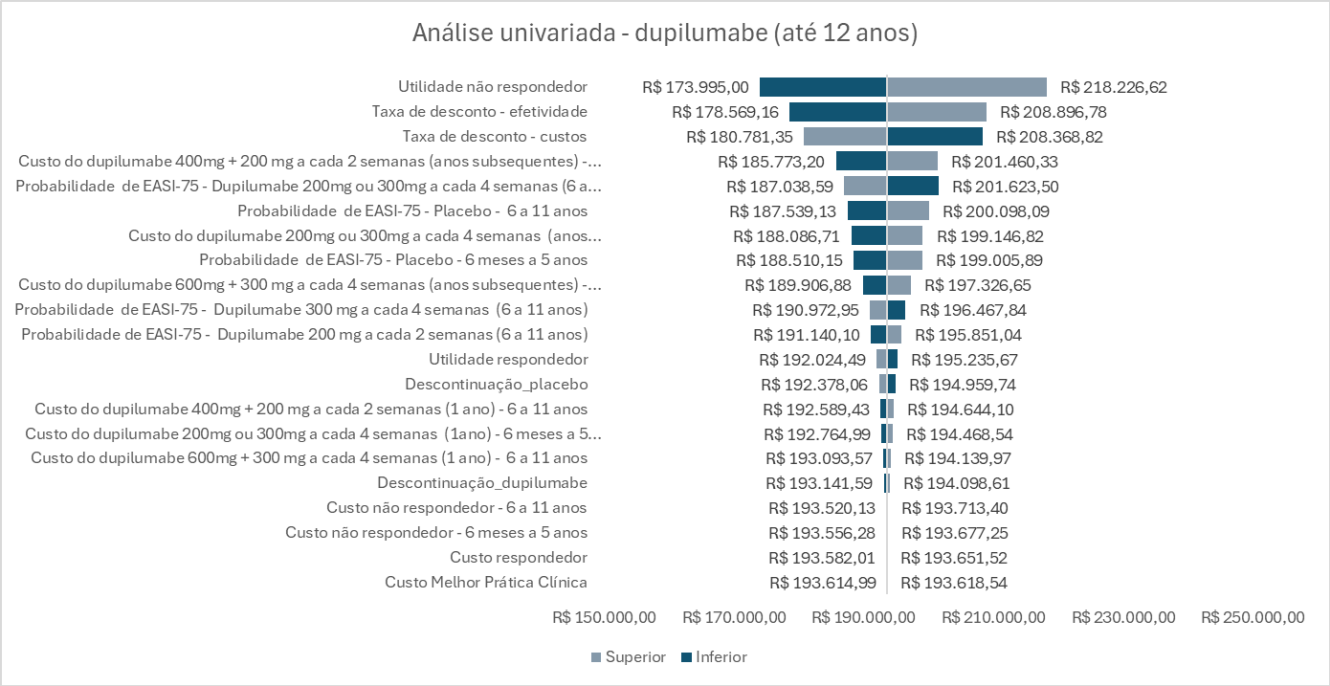


Figura 7. Resultado da análise de sensibilidade univariada - Razão de custo-efetividade incremental (*versus* Melhor Prática Clínica): a) Dupilumabe – crianças (horizonte temporal até 12 anos)

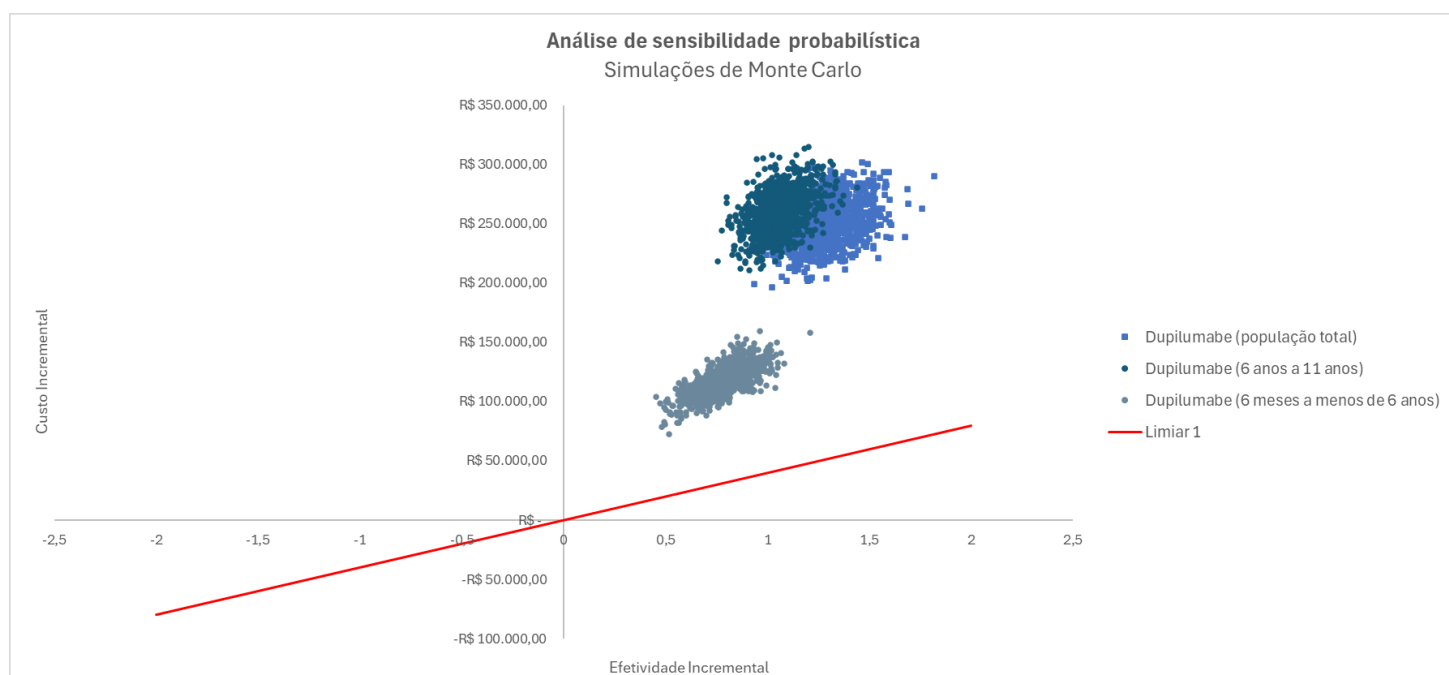


Figura 8. Resultados das análises de sensibilidade probabilísticas – população total de crianças, de 6 meses a menos de 6 anos e de 6 anos a 11 anos (horizonte temporal até 12 anos).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para os adultos, dentre as tecnologias avaliadas, o upadacitinibe demonstrou maior efetividade incremental na maior parte das simulações, seguido do abrocitinibe, dupilumabe e baricitinibe. Todas as tecnologias se mostraram mais efetivas em todas as simulações. Em ordem, as RCEI encontradas foram: R\$ 38.955,03/QALY (baricitinibe), R\$ 71.640,79/QALY (upadacitinibe), R\$149.153,02/QALY (abrocitinibe) e R\$384.548,90/QALY (dupilumabe). O baricitinibe foi custo-efetivo em 40% das simulações. O seu menor custo, no entanto, é seguido de uma menor efetividade incremental quando comparado às outras tecnologias. Para as outras tecnologias, nenhuma das simulações se mostraram custo-efetivas (\leq R\$40.000/QALY). Esses resultados corroboram com o descrito por Drucker (2022) (41), o upadacitinibe tem a maior probabilidade de ser mais eficaz e o baricitinibe a menor probabilidade entre as tecnologias avaliadas.

Para os adolescentes, a menor RCEI foi do upadacitinibe (R\$ 61.635,43/QALY), seguida do abrocitinibe (R\$ 216.624,02/QALY) e do dupilumabe (R\$ 411.074,58/QALY). Todas as tecnologias mostraram-se mais efetivas em todas as simulações, assim como mais custosas. Para as três tecnologias, nenhuma das simulações se mostraram custo-efetivas (\leq R\$40.000/QALY).

Para crianças, o dupilumabe se mostrou mais efetivo que a MPC com um custo de tratamento superior em todas as simulações. No caso base a RCEI foi de R\$ 193.616,77/QALY para o total da população de crianças avaliadas. Nenhum dos valores das simulações de RCEI se mostrou custo-efetivo (\leq R\$40.000/QALY).

Foram construídos cenários considerando o horizonte temporal de vida toda (adolescentes e crianças) e até 18 anos (crianças). Embora tenha sido observada a redução das RCEI, nenhum resultado se mostrou efetivo para nenhuma das tecnologias ou faixas etárias.

Os modelos apresentam limitações importantes. A principal foi haver poucos (adultos) ou nenhum (crianças e adolescentes) ensaios clínicos comparados com placebo que avaliem a eficácia da tecnologia em um período maior que 16 semanas. Além disso, não foram encontrados ECRs que avaliam as tecnologias num período maior que 52 semanas, dificultando qualquer inferência a longo prazo dos modelos. Por esse motivo, optou-se por trabalhar com a descontinuação dos medicamentos ao longo do tempo, um dado frágil, principalmente, na avaliação da melhor prática clínica.

Como diferentes tecnologias são disponibilizadas para as três faixas etárias, foram realizadas avaliações econômicas de forma distinta para crianças, adolescentes e adultos. Embora essa divisão tenha possibilitado a comparação das RCEI, isso pode se afastar da prática clínica – um paciente adolescente pode seguir fazendo uso da tecnologia até a fase adulta; a mesma coisa acontece com a população de crianças que pode seguir fazendo uso da tecnologia após 12 anos. Essa separação entre faixas etárias foi, no entanto, corrigida em análise de cenários, sendo que não houve alteração da interpretação dos resultados para nenhuma delas.

Outra limitação é em relação aos dados de utilização de recursos em pacientes com dermatite atópica moderada a grave. Esses dados são ainda mais frágeis para a população brasileira e em crianças. Por esse motivo, além da literatura consultada, os dados foram validados com especialista.

7. REFERÊNCIAS

1. Portaria conjunta SAES/SECTICS nº 34, de 20 de dezembro de 2023 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatite Atópica., (2023).
2. Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMM, Hirayama ADS, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. *An Bras Dermatol.* 2023;98(6):814-36.
3. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2022;158(5):523-32.
4. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(10):1165-73.
5. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10356):908-19.
6. Paller AS, Siegfried EC, Thaci D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1282-93.
7. Estatística I-IBdGe. Projeção da população 2020 [Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>.
8. Romero Jimenez RM, Herranz Pinto P, Campos Dominguez M, Aceituno Mata S, Bellmunt A, Prades M, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Abrocitinib Compared with Other Systemic Treatments for Severe Atopic Dermatitis in Spain. *Pharmacoecon Open.* 2024;8(2):291-302.
9. Drucker AM, Lam M, Elsayi R, Prieto-Merino D, Malek R, Ellis AG, et al. Comparing binary efficacy outcomes for systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis in a living systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2024;190(2):184-90.
10. Higgins JPT GSe. Computing risk ratio from an odds ratio (OR). In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 510 [updated March 2011]2011.
11. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):863-73.
12. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10246):255-66.
13. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatology.* 2020;156(1):44-.
14. Thyssen JP, Thaci D, Bieber T, Gooderham M, de Bruin-Weller M, Soong W, et al. Upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: Stratified analysis from three randomized phase 3 trials by key baseline characteristics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(9):1871-80.
15. Atlas SJ BE, Fox G, Carlson JJ, Campbell JD, Agboola F, Hansen , RN PS, Rind DM. JAK Inhibitors and Monoclonal Antibodies for the Treatment of Atopic Dermatitis: Effectiveness and Value; Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, 2021 [Available from: https://icer.org/wp-content/uploads/2023/02/Atopic-Dermatitis_Final-Evidence-Report_Unmasked_02272023.pdf.
16. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HC, 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 Dermatol.* 2022;158(4):404-13.

17. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, Simpson EL, Cork MJ, Weisman J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):365-83.
18. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Costanzo A, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(3):977-87 e14.
19. Cork MJ, Thaci D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol*. 2021;184(5):857-70.
20. 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.
21. Ali FM, Kay R, Finlay AY, Piguet V, Kupfer J, Dalgard F, Salek MS. Mapping of the DLQI scores to EQ-5D utility values using ordinal logistic regression. *Qual Life Res*. 2017;26(11):3025-34.
22. Estatística I-IBdGe. Tábuas Completas de Mortalidade [Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>].
23. Kamphuis E, Boesjes CM, Loman L, Kamsteeg M, Haeck I, Van Lynden-van Nes AMT, et al. Real-world Experience of Abrocitinib Treatment in Patients with Atopic Dermatitis and Hand Eczema: Up to 28-week Results from the BioDay Registry. *Acta Derm Venereol*. 2024;104:adv19454.
24. Mesquita K. Unveiling atopic dermatitis burden in Brazil: a report from clinical assistance perspective. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2019;11(2):153-60.
25. 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 Dermatol Venereol*. 2024;38(2):e152-e4.
26. Schlosser AR, Boeijsink N, Olydam J, Nijsten TEC, Hijnen D. Upadacitinib treatment in a real-world difficult-to-treat atopic dermatitis patient cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(2):384-92.
27. Melgosa Ramos FJ, Gonzalez-Delgado V, Motilla JMS, Marta GP, Mateu Puchades A, Sergio SA. Upadacitinib effectiveness in moderate-to-severe atopic dermatitis: A real-life multicentre and retrospective study. *Australas J Dermatol*. 2023;64(4):e361-e4.
28. Tran V, Ross G. A real-world Australian experience of upadacitinib for the treatment of severe atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*. 2023;64(4):e352-e6.
29. Estatística I-IBdGe. Projeções da População do Brasil 2020 [Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>].
30. Watanabe A, Kamata M, Okada Y, Suzuki S, Ito M, Mizukawa I, et al. Real-world effectiveness and safety of baricitinib including its effect on biomarkers and laboratory data in Japanese adult patients with atopic dermatitis: a single-center retrospective study. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy*. 2024;7.
31. Estatística I-IBdGe. Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo e idade 2008 [Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/2657#resultado>].
32. 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;31(3):236-45.
33. 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;389(10086):2287-303.
34. Excellence N-NiHaC. Multiple Technology Appraisal - Upadacitinib, abrocitinib and tralokinumab for dermatitis [ID3960] - Committee papers 2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta814/documents/committee-papers-2>].
35. Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Demographics, healthcare utilization and drug use in children and adults with atopic dermatitis in Denmark: a population-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(6):1133-42.
36. Chovatiya R, Begolka WS, Thibau IJ, Silverberg JI. The financial burden of out-of-pocket healthcare expenses on caregivers of children with atopic dermatitis in the United States. *Skin Health Dis*. 2023;3(1):e191.

37. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657-82.
38. Goujon C, Viguier M, Staumont-Salle D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):562-9 e3.
39. Barak Levitt JA, Alemi S, Ollech A, Reiss-Huss S, Sah M, Renert-Yuval Y, et al. Treatment with Methotrexate in Infants and Toddlers with Atopic Dermatitis: A Retrospective Multi-Center Study. *J Clin Med*. 2023;12(16).
40. Flohr C, Rosala-Hallas A, Jones AP, Beattie P, Baron S, Browne F, et al. Efficacy and safety of ciclosporin versus methotrexate in the treatment of severe atopic dermatitis in children and young people (TREAT): a multicentre parallel group assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2023;189(6):674-84.
41. 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.

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de impacto orçamentário

Inibidores da JAK (abrocitinibe, baricitinibe e upadacitinibe) e anticorpo monoclonal (dupilumabe) para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave

Abril de 2024

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à análise de impacto orçamentário (AIO) dos medicamentos abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento de pacientes com dermatite atópica (DA) moderada a grave na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NUD), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Atualmente, o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de DA possui duas opções terapêuticas tópica (dexametasona creme e acetato de hidrocortisona creme) e uma terapia sistêmica (ciclosporina oral) (1). Outras terapias estão em processo de avaliação pela Conitec, dois medicamentos tópicos (tacrolimo e furoato de mometasona) e um sistêmico (metotrexato).

Quando um paciente com DA não estiver bem controlado com terapias tópicas e sistêmicas convencionais é indicada a introdução de medicamentos anticorpos monoclonais e inibidores da Janus-quinase (2). Para essa etapa de tratamento, quatro medicamentos estão disponíveis no Brasil (abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe), todos direcionados para pacientes com DA moderada a grave e indicação para terapia sistêmica. Eles possuem, no entanto, diferença na indicação por faixa etária – os quatro medicamentos são indicados para adultos; o abrocitinibe, o dupilumabe e o upadacitinibe são, também, indicados para adolescentes; e apenas o dupilumabe tem indicação para o tratamento de crianças.

Nenhum dos quatro medicamentos são disponibilizados no SUS, não tendo, portanto, opções terapêuticas para aqueles pacientes com DA moderada a grave que apresentam falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina. Conforme encontrado na revisão sistemática, os medicamentos são mais eficazes que o placebo. Possuem, também, custo superior às tecnologias disponíveis no SUS. Por esse motivo, justifica-se a realização da análise de impacto orçamentário que aborde os medicamentos em uma perspectiva do SUS.

Foi conduzida uma análise para simular o impacto orçamentário da incorporação do anticorpo monoclonal dupilumabe e de medicamentos inibidores da JAK (abrocitinibe, baricitinibe e upadacitinibe) em relação aos medicamentos incorporados e recomendados para o tratamento da DA no Sistema Único de Saúde (SUS) (1). A análise foi realizada sob perspectiva do SUS, uma vez que é detentor do orçamento a nível federal, conforme recomendado pela

diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (3). As principais características das análises de impacto orçamentário estão descritas no **quadro 1** (adultos), **quadro 2** (adolescentes) e **quadro 3** (crianças).

Quadro 1. Características da análise de impacto orçamentário para avaliação do abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe na população adulta com dermatite atópica moderada a grave

Objetivos	Avaliar o impacto orçamentário da incorporação dos medicamentos abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).
Intervenção	Abrocitinibe 100 mg e 200 mg por dia Baricitinibe 2mg e 4mg por dia Dupilumabe 600mg + 300 mg a cada 2 semanas Upadacitinibe 15 mg e 30 mg por dia
População-alvo	Pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Melhor Prática Clínica
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e construção de cenários

Fonte: autoria própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Quadro 2. Características da análise de impacto orçamentário para avaliação dos medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe na população de adolescentes com dermatite atópica moderada a grave

Objetivos	Avaliar o impacto orçamentário da incorporação dos medicamentos abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para adolescentes com dermatite atópica moderada a grave em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).
Intervenção	Abrocitinibe 100 mg e 200 mg por dia Dupilumabe 600mg + 300 mg a cada 2 semanas; 400mg + 200 mg a cada 2 semanas; 600mg + 300 mg/4 semanas Upadacitinibe 15 mg por dia
População-alvo	Pacientes adolescentes com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Melhor Prática Clínica
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e construção de cenários

Fonte: autoria própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

Quadro 3. Características da análise de impacto orçamentário para avaliação do dupilumabe na população de crianças com dermatite atópica moderada a grave

Objetivos	Avaliar o impacto orçamentário da incorporação do medicamento dupilumabe para crianças com dermatite atópica moderada a grave em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).
Intervenção	Crianças 6 anos – 11 anos - Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas - Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas - Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas Crianças 6 meses a 5 anos - Dupilumabe 200mg + 200 mg/4 semanas - Dupilumabe 300mg + 300 mg/4 semanas
População-alvo	Crianças com dermatite atópica moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina e com indicação à terapia sistêmica.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Melhor Prática Clínica
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística

Fonte: autoria própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD)

4. MÉTODOS

4.1. Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS) – pagador.

4.2. População elegível

- Estimativa da população brasileira com DA

A população elegível foi definida pelo método epidemiológico partindo-se da estimativa da população nacional, fornecida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (4), em um horizonte temporal de 5 anos (2025-2029). Para mensurar a população brasileira com DA, independentemente da gravidade da doença, foram aplicados os dados disseminados de prevalência por faixa etária e sexo da DA no Brasil, publicados pelo *The Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), um centro independente de pesquisa em saúde global da Universidade de Washington (5). Os dados utilizados e a estimativa da população brasileira com DA estão demonstrados na **Tabela 1** e **2**.

Tabela 1. Dados de prevalência da dermatite atópica e projeção da população brasileira entre 2025 e 2029

Faixa etária - prevalência	Faixa etária considerada	Prevalência ¹	Projeção da população brasileira ²				
			2025	2026	2027	2028	2029
Masc_28/364d	0 a 1 ano	0,019	1.440.908	1.426.287	1.411.630	1.396.875	1.382.460

Fem_28/364d	0 a 1 ano	0,025	1.374.314	1.360.316	1.346.290	1.332.175	1.318.392
Masc_1/4	1 a 4 anos	0,054	5.890.456	5.836.719	5.780.503	5.723.157	5.665.068
Fem_1/4	1 a 4 anos	0,069	5.620.556	5.568.934	5.515.003	5.460.019	5.404.352
Masc_5/9	5 a 11 anos	0,049	10.557.920	10.544.151	10.487.580	10.449.023	10.408.208
Fem_5/9	5 a 11 anos	0,063	10.083.706	10.069.487	10.014.467	9.976.721	9.936.924
Masc_10/14	12 a 14 anos	0,030	4.446.109	4.467.312	4.514.197	4.533.780	4.521.761
Fem_10/14	12 a 14 anos	0,039	4.251.732	4.271.072	4.315.089	4.333.116	4.321.057
Masc_15/19	15 a 17 anos	0,02	4.470.644	4.442.754	4.430.288	4.435.760	4.457.158
Fem_15/19	15 a 17 anos	0,024	4.286.195	4.257.794	4.244.350	4.248.354	4.267.761
Masc_20/24	18 a 24 anos	0,015	11.031.993	10.853.885	10.729.874	10.609.961	10.509.466
Fem_20/24	18 a 24 anos	0,018	10.677.837	10.496.382	10.368.378	10.245.180	10.141.404
Masc_25/29	25 a 29 anos	0,013	8.621.118	8.544.666	8.387.530	8.204.388	8.031.009
Fem_25/29	25 a 29 anos	0,015	8.498.854	8.401.581	8.230.970	8.039.027	7.858.757
Masc_30/34	30 a 34 anos	0,012	8.393.527	8.417.664	8.473.141	8.534.872	8.563.312
Fem_30/34	30 a 34 anos	0,014	8.474.016	8.475.221	8.501.254	8.530.339	8.527.750
Masc_35/39	35 a 39 anos	0,011	8.430.688	8.404.634	8.365.378	8.324.589	8.299.702
Fem_35/39	35 a 39 anos	0,013	8.632.896	8.591.073	8.541.313	8.492.081	8.455.572
Masc_40/44	40 a 44 anos	0,011	8.222.214	8.283.430	8.318.165	8.330.545	8.327.522
Fem_40/44	40 a 44 anos	0,013	8.620.632	8.657.882	8.663.516	8.644.914	8.613.835
Masc_45/49	45 a 49 anos	0,011	7.419.108	7.580.798	7.731.316	7.865.760	7.978.594
Fem_45/49	45 a 49 anos	0,013	7.944.063	8.102.291	8.246.251	8.370.379	8.468.309
Masc_50/54	50 a 54 anos	0,011	6.383.077	6.516.900	6.680.739	6.863.310	7.046.315
Fem_50/54	50 a 54 anos	0,013	6.963.705	7.106.337	7.278.291	7.467.575	7.654.669
Masc_55/59	55 a 59 anos	0,012	5.785.731	5.851.268	5.903.677	5.956.190	6.028.485
Fem_55/59	55 a 59 anos	0,014	6.423.020	6.492.695	6.552.788	6.615.246	6.697.988
Masc_60/64	60 a 64 anos	0,012	4.988.027	5.097.383	5.201.061	5.297.302	5.383.487
Fem_60/64	60 a 64 anos	0,015	5.746.464	5.859.310	5.961.715	6.054.307	6.138.173
Masc_65/69	65 a 69 anos	0,013	3.978.090	4.106.032	4.232.502	4.355.732	4.473.440
Fem_65/69	65 a 69 anos	0,015	4.770.537	4.919.734	5.067.255	5.209.895	5.343.114
Masc_70/74	70 a 74 anos	0,013	2.915.566	3.028.989	3.145.702	3.264.515	3.383.680
Fem_70/74	70 a 74 anos	0,016	3.685.934	3.828.611	3.972.652	4.117.387	4.261.854
Masc_75/79	75 a 79 anos	0,014	1.949.716	2.036.732	2.123.408	2.210.961	2.301.516
Fem_75/79	75 a 79 anos	0,016	2.628.645	2.749.655	2.870.706	2.992.562	3.117.106
Masc_80/84	80 a 84 anos	0,014	1.126.100	1.180.178	1.242.110	1.309.326	1.378.193
Fem_80/84	80 e 84 anos	0,017	1.664.180	1.743.331	1.834.577	1.934.437	2.037.456
Masc_85/89	85 a 89 anos	0,014	595.279	617.114	637.836	659.812	686.235
Fem_85/89	85 e 89 anos	0,017	992.126	1.028.467	1.062.520	1.098.244	1.141.243
Masc_90+	90 anos ou mais	0,014	335.033	352.599	372.193	392.729	412.903
Fem_90+	90 anos ou mais	0,016	708.377	746.862	789.019	833.124	877.075

Notas: 1. *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME). Prevalência da dermatite atópica no Brasil por faixa etária e sexo (5). 2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 (4). Masc: masculino; Fem: feminino

Tabela 2. Estimativa da população brasileira com dermatite atópica, entre 2025 e 2029

Faixa etária	2025	2026	2027	2028	2029
Mac_0 a 1 ano	27.377	27.099	26.821	26.541	26.267
Fem_0 a 1 ano	34.358	34.008	33.657	33.304	32.960
Mac_1 a 4 anos	318.085	315.183	312.147	309.050	305.914
Fem_1 a 4 anos	387.818	384.256	380.535	376.741	372.900
Mac_5 a 11 anos	517.338	516.663	513.891	512.002	510.002
Fem_5 a 11 anos	635.273	634.378	630.911	628.533	626.026
Mac_12 a 14 anos	133.383	134.019	135.426	136.013	135.653
Fem_12 a 14 anos	165.818	166.572	168.288	168.992	168.521
Mac_15 a 17 anos	84.942	84.412	84.175	84.279	84.686
Fem_15 a 17 anos	102.869	102.187	101.864	101.960	102.426
Mac_18 a 24 anos	165.480	162.808	160.948	159.149	157.642
Fem_18 a 24 anos	192.201	188.935	186.631	184.413	182.545
Mac_25 a 29 anos	112.075	111.081	109.038	106.657	104.403
Fem_25 a 29 anos	127.483	126.024	123.465	120.585	117.881
Mac_30 a 34 anos	100.722	101.012	101.678	102.418	102.760
Fem_30 a 34 anos	118.636	118.653	119.018	119.425	119.389
Mac_35 a 39 anos	92.738	92.451	92.019	91.570	91.297
Fem_35 a 39 anos	112.228	111.684	111.037	110.397	109.922
Mac_40 a 44 anos	90.444	91.118	91.500	91.636	91.603
Fem_40 a 44 anos	112.068	112.552	112.626	112.384	111.980
Mac_45 a 49 anos	81.610	83.389	85.044	86.523	87.765
Fem_45 a 49 anos	103.273	105.330	107.201	108.815	110.088
Mac_50 a 54 anos	70.214	71.686	73.488	75.496	77.509
Fem_50 a 54 anos	90.528	92.382	94.618	97.078	99.511
Mac_55 a 59 anos	69.429	70.215	70.844	71.474	72.342
Fem_55 a 59 anos	89.922	90.898	91.739	92.613	93.772
Mac_60 a 64 anos	59.856	61.169	62.413	63.568	64.602
Fem_60 a 64 anos	86.197	87.890	89.426	90.815	92.073
Mac_65 a 69 anos	51.715	53.378	55.023	56.625	58.155
Fem_65 a 69 anos	71.558	73.796	76.009	78.148	80.147
Mac_70 a 74 anos	37.902	39.377	40.894	42.439	43.988
Fem_70 a 74 anos	58.975	61.258	63.562	65.878	68.190
Mac_75 a 79 anos	27.296	28.514	29.728	30.953	32.221
Fem_75 a 79 anos	42.058	43.994	45.931	47.881	49.874
Mac_80 a 84 anos	15.765	16.522	17.390	18.331	19.295
Fem_80 a 84 anos	28.291	29.637	31.188	32.885	34.637
Mac_85 a 89 anos	8.334	8.640	8.930	9.237	9.607
Fem_85 a 89 anos	16.866	17.484	18.063	18.670	19.401
Mac_90 anos ou mais	4.690	4.936	5.211	5.498	5.781
Fem_90 anos ou mais	11.334	11.950	12.624	13.330	14.033
Adultos (> 18 anos)	2.249.890	2.268.762	2.287.283	2.304.895	2.322.410
Adolescentes (12 a <18 anos)	487.012	487.191	489.754	491.245	491.286
Crianças (<12 anos)	1.920.250	1.911.588	1.897.963	1.886.172	1.874.069
Total	4.657.151	4.667.541	4.675.001	4.682.312	4.687.765

Notas: Masc: masculino, Fem: feminino

- Estimativa da população brasileira com DA moderada a grave

A partir da população brasileira com DA obtida, foi calculada a proporção de pacientes com DA moderada a grave. Em adultos, a proporção de pacientes com DA moderada a grave utilizada foi de 65%, obtida de um estudo realizado com especialistas brasileiros (6). Esse dado é próximo do estudo brasileiro publicado por Arruda (2021), no qual são avaliados pacientes adultos com DA no Brasil (7). Para crianças e adolescentes, o cálculo foi baseado em dados identificados em um estudo transversal internacional com pacientes pediátricos. No Brasil, a proporção de pacientes com DA moderada a grave entre 6 meses e 11 anos e 12 anos a 17 anos foi de 48,5% e 49,4%, respectivamente (8). A estimativa da população brasileira com DA moderada a grave estão apresentadas na **tabela 3**.

Tabela 3 - Estimativa da população brasileira com dermatite atópica moderada a grave, entre 2025 e 2029

Faixa etária	2025	2026	2027	2028	2029
Mac_0 a 1 ano	13.278	13.143	13.008	12.872	12.739
Fem_0 a 1 ano	16.664	16.494	16.324	16.153	15.986
Mac_1 a 4 anos	154.271	152.864	151.391	149.889	148.368
Fem_1 a 4 anos	188.092	186.364	184.560	182.720	180.857
Mac_5 a 11 anos	250.909	250.582	249.237	248.321	247.351
Fem_5 a 11 anos	308.108	307.673	305.992	304.839	303.623
Mac_12 a 14 anos	65.891	66.206	66.900	67.191	67.012
Fem_12 a 14 anos	81.914	82.286	83.135	83.482	83.249
Mac_15 a 17 anos	41.961	41.700	41.583	41.634	41.835
Fem_15 a 17 anos	50.817	50.480	50.321	50.368	50.599
Mac_18 a 24 anos	107.562	105.825	104.616	103.447	102.467
Fem_18 a 24 anos	124.931	122.808	121.310	119.869	118.654
Mac_25 a 29 anos	72.848	72.202	70.875	69.327	67.862
Fem_25 a 29 anos	82.864	81.915	80.252	78.381	76.623
Mac_30 a 34 anos	65.470	65.658	66.090	66.572	66.794
Fem_30 a 34 anos	77.114	77.125	77.361	77.626	77.603
Mac_35 a 39 anos	60.279	60.093	59.812	59.521	59.343
Fem_35 a 39 anos	72.948	72.595	72.174	71.758	71.450
Mac_40 a 44 anos	58.789	59.227	59.475	59.563	59.542
Fem_40 a 44 anos	72.844	73.159	73.207	73.050	72.787
Mac_45 a 49 anos	53.047	54.203	55.279	56.240	57.047
Fem_45 a 49 anos	67.127	68.464	69.681	70.730	71.557
Mac_50 a 54 anos	45.639	46.596	47.767	49.073	50.381
Fem_50 a 54 anos	58.843	60.049	61.502	63.101	64.682
Mac_55 a 59 anos	45.129	45.640	46.049	46.458	47.022
Fem_55 a 59 anos	58.449	59.084	59.630	60.199	60.952
Mac_60 a 64 anos	38.907	39.760	40.568	41.319	41.991
Fem_60 a 64 anos	56.028	57.128	58.127	59.029	59.847
Mac_65 a 69 anos	33.615	34.696	35.765	36.806	37.801
Fem_65 a 69 anos	46.513	47.967	49.406	50.796	52.095

Mac_70 a 74 anos	24.637	25.595	26.581	27.585	28.592
Fem_70 a 74 anos	38.334	39.818	41.316	42.821	44.323
Mac_75 a 79 anos	17.742	18.534	19.323	20.120	20.944
Fem_75 a 79 anos	27.338	28.596	29.855	31.123	32.418
Mac_80 a 84 anos	10.248	10.740	11.303	11.915	12.542
Fem_80 e 84 anos	18.389	19.264	20.272	21.376	22.514
Mac_85 a 89 anos	5.417	5.616	5.804	6.004	6.245
Fem_85 e 89 anos	10.963	11.365	11.741	12.136	12.611
Mac_90 anos ou mais	3.049	3.209	3.387	3.574	3.757
Fem_90 anos ou mais	7.367	7.767	8.206	8.664	9.122
Adultos (> 18 anos)	1.462.428	1.474.696	1.486.734	1.498.182	1.509.567
Adolescentes (12 a <18 anos)	240.584	240.672	241.939	242.675	242.695
Crianças (<12 anos)	931.321	927.120	920.512	914.794	908.923
Total	2.634.333	2.642.488	2.649.185	2.655.650	2.661.185

Notas: Masc: masculino, Fem: feminino

- Estimativa da população com DA moderada a grave elegível ao uso dos medicamentos avaliados (abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe)

Em relação a população com DA moderada a grave, foi calculada a proporção de pacientes candidatos ao uso das terapias sistêmicas avaliadas. Para estimar a proporção de adultos e adolescentes elegíveis, foram utilizadas as taxas de não resposta à ciclosporina apresentadas pelo demandante do abrocitinibe para essas populações. Em pacientes adultos, a taxa de refratariedade identificada foi de 44% (IC95%: 32-57); obtida através de uma meta-análise de efeitos aleatórios de três estudos que avaliaram a falha ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina em adultos com DA. Para pacientes adolescentes, a taxa de refratariedade obtida foi de 29% (IC95%: 21- 36), a partir de uma meta-análise de 5 estudos; onde três avaliaram a falha ao tratamento sistêmico prévio com ciclosporina em pacientes adolescentes com DA moderada a grave e dois estudos que avaliaram essa taxa em pacientes com DA grave.

Uma vez que não há dados referentes à refratariedade para pacientes pediátricos menores de 12 anos, o cálculo da população elegível para crianças foi baseado em dados de indicação de terapia sistêmica, apresentados em um estudo observacional internacional realizado em pacientes pediátricos com DA moderada a grave (9). Considerou-se, como elegível para o tratamento de dupilumabe, 11,7% da população com DA moderada a grave (0 a menos de 2 anos), 22,3% (2 a menos de 6 anos) e 25,5% (6 a menos de 12 anos).

As estimativas do número de pacientes com DA moderada a grave elegíveis para o tratamento das tecnologias avaliadas estão descritas na **tabela 4**.

Tabela 4 - Estimativa do número de pacientes com DA moderada a grave elegíveis para o tratamento com abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe entre 2025 e 2029.

Faixa etária	2025	2026	2027	2028	2029
Mac_0 a 1 ano	1.554	1.538	1.522	1.506	1.491
Fem_0 a 1 ano	1.950	1.930	1.910	1.890	1.870
Mac_1 a 4 anos	34.402	34.089	33.760	33.425	33.086
Fem_1 a 4 anos	41.944	41.559	41.157	40.746	40.331
Mac_5 a 11 anos	63.982	63.898	63.556	63.322	63.075
Fem_5 a 11 anos	78.567	78.457	78.028	77.734	77.424
Mac_12 a 14 anos	19.108	19.200	19.401	19.485	19.434
Fem_12 a 14 anos	23.755	23.863	24.109	24.210	24.142
Mac_15 a 17 anos	12.169	12.093	12.059	12.074	12.132
Fem_15 a 17 anos	14.737	14.639	14.593	14.607	14.674
Mac_18 a 24 anos	47.327	46.563	46.031	45.517	45.086
Fem_18 a 24 anos	54.970	54.035	53.376	52.742	52.208
Mac_25 a 29 anos	32.053	31.769	31.185	30.504	29.859
Fem_25 a 29 anos	36.460	36.043	35.311	34.487	33.714
Mac_30 a 34 anos	28.807	28.889	29.080	29.292	29.389
Fem_30 a 34 anos	33.930	33.935	34.039	34.155	34.145
Mac_35 a 39 anos	26.523	26.441	26.317	26.189	26.111
Fem_35 a 39 anos	32.097	31.942	31.757	31.574	31.438
Mac_40 a 44 anos	25.867	26.060	26.169	26.208	26.198
Fem_40 a 44 anos	32.052	32.190	32.211	32.142	32.026
Mac_45 a 49 anos	23.341	23.849	24.323	24.746	25.101
Fem_45 a 49 anos	29.536	30.124	30.660	31.121	31.485
Mac_50 a 54 anos	20.081	20.502	21.018	21.592	22.168
Fem_50 a 54 anos	25.891	26.421	27.061	27.764	28.460
Mac_55 a 59 anos	19.857	20.082	20.261	20.442	20.690
Fem_55 a 59 anos	25.718	25.997	26.237	26.487	26.819
Mac_60 a 64 anos	17.119	17.494	17.850	18.180	18.476
Fem_60 a 64 anos	24.652	25.136	25.576	25.973	26.333
Mac_65 a 69 anos	14.791	15.266	15.736	16.195	16.632
Fem_65 a 69 anos	20.466	21.106	21.739	22.350	22.922
Mac_70 a 74 anos	10.840	11.262	11.696	12.137	12.581
Fem_70 a 74 anos	16.867	17.520	18.179	18.841	19.502
Mac_75 a 79 anos	7.807	8.155	8.502	8.853	9.215
Fem_75 a 79 anos	12.029	12.582	13.136	13.694	14.264
Mac_80 a 84 anos	4.509	4.725	4.973	5.243	5.518
Fem_80 e 84 anos	8.091	8.476	8.920	9.405	9.906
Mac_85 a 89 anos	2.383	2.471	2.554	2.642	2.748
Fem_85 e 89 anos	4.824	5.000	5.166	5.340	5.549
Mac_90 anos ou mais	1.341	1.412	1.490	1.572	1.653
Fem_90 anos ou mais	3.242	3.418	3.611	3.812	4.013
Adultos (> 18 anos)	643.469	648.866	654.163	659.200	664.209
Adolescentes (12 a <18 anos)	69.769	69.795	70.162	70.376	70.382
Crianças (<12 anos)	222.399	221.470	219.932	218.623	217.276
Total	935.637	940.131	944.258	948.199	951.867

Notas: Masc: masculino, Fem: feminino

Não foi possível realizar a estimativa da população elegível por demanda aferida, uma vez que até 2023 não havia tecnologias recomendadas em PCDT para o tratamento de DA no SUS. Devido à fragilidade dos dados epidemiológicos considerados no cálculo da população elegível, as informações para todas as faixas etárias foram validadas com dermatologista especialista em 20/03/2024.

- Recursos e custos associados

Para os cenários propostos, os custos de tratamento das tecnologias abrocitinibe, baricitinibe e upadacitinibe foram baseados nos preços ofertados pelos demandantes (Tabela 5). Em relação ao dupilumabe, foram utilizados os preços praticados em compras públicas, disponibilizados pelo BPS (10).

Tabela 5. Custo de tratamento abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe – crianças, adolescentes e adultos

Dose	Proporção de utilização	Preço (caso base)	Quantidade (ano)	Custo anual	Fonte (caso base)
Intervenção - adultos					
Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas – seringa 2 mL (15mg/mL)	100%	R\$ 3.502,75	27/26	Primeiro ano: R\$ 94.574,25 Anos subsequentes: R\$ 91 071,50	Banco de preços em saúde
Abrocitinibe 100 mg/dia (comprimidos)	25,9%	R\$ 98,33	365	R\$ 35.890,45	Proposto pelo demandante
Abrocitinibe 200 mg/dia (comprimidos)	74,1%	R\$ 110,00	365	R\$ 40.150,00	Proposto pelo demandante
Baricitinibe 2 mg/dia (comprimidos)	6%	R\$ 38,49	365	R\$ 14.048,85	Proposto pelo demandante
Baricitinibe 4 mg/dia (comprimidos)	94%	R\$ 38,49	365	R\$ 14.048,85	Proposto pelo demandante
Upadacitinibe 15 mg/dia (comprimidos)	70%	R\$ 40,00	365	R\$ 14.600,00	Proposto pelo demandante
Upadacitinibe 30 mg/dia (comprimidos)	30%	R\$ 40,00	730	R\$ 29.200,00	Proposto pelo demandante
Intervenção - adolescentes					
Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas - seringa 2 mL (15mg/mL)	0%	R\$ 3.502,75	13/12	Primeiro ano: R\$ 49.038,50 Anos subsequentes: R\$ 45.535,75	Banco de preços em saúde
Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas – seringa de 1,14 mL (175 mg/mL)	83%	R\$ 3.454,17	27/26	Primeiro ano: R\$ 93.262,46 Anos subsequentes: R\$ 89.808,29	Banco de preços em saúde
Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas - seringa 2 mL (15mg/mL)	17%	R\$ 3.502,75	27/26	Primeiro ano: R\$ 94.574,25 Anos subsequentes: R\$ 91 071,5	Banco de preços em saúde

Abrocitinibe 100 mg/dia (comprimidos)	0%	R\$ 98,33	365	R\$ 35.890,45	Proposto pelo demandante
Abrocitinibe 200 mg/dia (comprimidos)	100%	R\$ 110,00	365	R\$ 40.150,00	Proposto pelo demandante
Upadacitinibe 15 mg/dia (comprimidos)	100%	R\$ 40,00	365	R\$ 14.600,00	Proposto pelo demandante
Intervenção – 6 meses a 5 anos					
Dupilumabe 200mg + 200 mg/4 semanas – seringa 1,14 mL (175 mg/mL)		R\$ 3.454,17	13	Primeiro ano: R\$ R\$ 44.904,15 Anos subsequentes: R\$ 44.904,15	Banco de preços em saúde
Dupilumabe 300mg + 300 mg/4 semanas- seringa 2 mL (15mg/mL)		R\$ 3.502,75	13	Primeiro ano: R\$ 45.535,75 Anos subsequentes: R\$ 45.535,75	Banco de preços em saúde
Intervenção – 6 anos a 11 anos					
Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas- seringa 2 mL (15mg/mL)		R\$ 3.502,75	13	Primeiro ano: R\$ 49.038,50 Anos subsequentes: R\$ 45.535,75	Banco de preços em saúde
Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas– seringa 1,14 mL (175 mg/mL)		R\$ 3.454,17	27/26	Primeiro ano: R\$ 93.262,46 Anos subsequentes: R\$ 89.808,29	Banco de preços em saúde
Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas- seringa 2 mL (15mg/mL)		R\$ 3.502,75	27/26	Primeiro ano: R\$ 94.574,25 Anos subsequentes: R\$ 91 071,5	Banco de preços em saúde

Três das quatro tecnologias avaliadas (abrocitinibe, baricitinibe e upadacitinibe) permitem a administração de diferentes dosagens na população adulta. Uma vez que esses medicamentos não estão incorporados no SUS para DA, as proporções de utilização para dosagem foram baseadas em estudos de outros países ou características da população brasileira, de acordo com as indicações em bula. Os respectivos dados foram corrigidos nas análises de sensibilidade. A seguir, estão descritas as proporções de utilização para cada medicamento na população adulta:

Abrocitinibe: de acordo com a bula do medicamento, a dose de 100 mg/dia é utilizada em pacientes idosos com idade igual ou superior a 65 anos (11). Assim, a partir das projeções da população brasileira de 2010 a 2060 disponibilizadas pelo IBGE, a proporção de pacientes nessa faixa etária que utilizaria essa dosagem, de acordo com o demandante, corresponde a 25,9%. O dado identificado está próximo do estudo holandês de Kamphuis (2024) (12). Nesse sentido, a proporção de utilização de abrocitinibe 200 mg/dia considerada foi de 74,1%.

Upadacitinibe: para utilização de upadacitinibe 30 mg/dia, foi utilizada a proporção de 30%; correspondente aos pacientes considerados graves no estudo realizado com especialistas brasileiros em DA (6). Esse pressuposto foi baseado na bula do medicamento, a qual indica a utilização dessa dosagem para pacientes com alta carga da doença (13). Em

estudos observacionais, a proporção de utilização da dosagem de 30 mg/dia de upadacitinibe variou de 20% a 71,4% (14-17). Baseado nessas informações, a proporção de utilização de upadactinibe 15 mg/dia considerada foi de 70%.

Baricitinibe: a dosagem de 2 mg/dia do baricitinibe foi considerada apenas para pacientes acima de 75 anos, correspondente a 6% do total da população adulta brasileira em 2024, de acordo com o IBGE (18). Esse pressuposto foi baseado na indicação em bula e corrigido na análise de sensibilidade. O dado obtido foi próximo ao resultado apresentado pelo estudo japonês de Watanabe (2024) (19). Portanto, a proporção de utilização de baricitinibe 4 mg/dia considerada foi de 94%.

Para adolescentes, de acordo com a bula, a dosagem de upadacitinibe recomendada é de 15 mg/dia. Em relação ao abrocitinibe, o demandante informa que a dosagem de 100 mg/dia não deveria ser considerada, uma vez que as condições clínicas para o uso dessa dosagem previstas na bula são raras em adolescentes. Dentre os medicamentos avaliados, apenas o dupilumabe possui recomendação de uso em diferentes dosagens para essa população, que variam de acordo com o peso e idade dos pacientes, conforme descrito em bula. Para o cálculo das proporções de utilização de cada dosagem, foram consideradas as medianas de peso de adolescentes e a estimativa populacional de 2025, disponibilizadas pelo IBGE (4, 20). Nesse sentido, foi encontrada uma proporção de 56,7% de adolescentes entre 30 a <60 kg, elegíveis ao uso de dupilumabe 400 mg + 200 mg/2 semanas e uma proporção de 43,3% de pacientes com 60 kg ou mais, candidatos ao uso de dupilumabe 600 mg + 300 mg/2 semanas.

Para crianças, o cálculo das proporções de utilização de cada dosagem foi baseado nas medianas de peso de crianças e a estimativa populacional de 2025, disponibilizadas pelo IBGE (4, 20). Para crianças entre 6 meses e 5 anos foi encontrada uma proporção de 49,4% de pacientes entre 5 a <15 kg, elegíveis ao uso de dupilumabe 200 mg + 200 mg/4 semanas e uma proporção de 50,6% de pacientes entre 15 a <30 kg candidatos ao uso de dupilumabe 300 mg + 300 mg/4 semanas. Em relação a crianças entre 6 anos e 11 anos, foi obtida uma proporção de 49,9% de pacientes entre 15 a <30 kg, candidatos ao uso de dupilumabe 600 mg + 300 mg/4 semanas e 50,1% de crianças entre 30 a <60 kg elegíveis ao uso de dupilumabe 400 mg + 200 mg/2 semanas. Os dados pressupostos foram baseados na indicação em bula da tecnologia e corrigidos na análise de sensibilidade.

No cenário atual foram considerados os custos de utilização de ciclosporina e de corticosteroides tópicos (CT) tópicos, tecnologias atualmente disponibilizadas no SUS para o tratamento de DA moderada a grave. Em adultos, o custo do tratamento foi baseado nas proporções de utilização de ciclosporina em um estudo brasileiro, publicado por Arruda (2021) (7), que avaliou o manejo da doença em pacientes adultos com DA atendidos em hospitais de referência no Brasil. Também foi utilizada a proporção de pacientes que fizeram o uso de CT como terapia de resgate, descrita por Blauvelt (2017) (21).

Não foram encontrados dados substanciais em relação a utilização dessas tecnologias em crianças e adolescentes no Brasil, portanto, a estimativa foi baseada em estudos internacionais e validada com especialista (22, 23) .

As informações sobre os preços dos medicamentos foram coletadas no Banco de Preços em Saúde (BPS), o qual possui informações de compras de medicamentos e produtos para a saúde realizadas por instituições públicas e privadas (10). Também foram consideradas, para cada faixa etária, as medianas de peso de crianças, adolescentes e adultos publicadas pelo IBGE (4, 20). Uma vez que os recursos foram estimados com base em diferentes estudos da literatura, os quais incluíam estudos não brasileiros e dados frágeis, a estimativa dos recursos e as quantidades utilizadas foram validadas por um dermatologista especialista no dia 21/02/2024 e 20/03/2024. Nas **tabelas 6, 7 e 8** estão apresentados os custos dos tratamentos disponíveis no SUS para pacientes adultos, adolescentes e crianças, respectivamente.

Tabela 6. Custos dos tratamentos disponíveis no SUS para pacientes adultos (>18 anos) com DA moderada a grave

Tecnologia	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	12,8%	R\$ 1,86	1138	R\$ 357,51	Arruda, 2021 (7); Ciclosporina 5mg/kg por 10 semanas e 2,5 mg/kg até 1 ano; Peso mediano: 69,2 kg (IBGE); Preço: BPS
Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	47%	R\$ 7,65	6	R\$ 21,57	Blauvelt, 2017 (21).; Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	47%	R\$ 1,28	6	R\$ 3,61	Blauvelt, 2017 (21).; Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS

Notas: IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; BPS: Banco de Preços em Saúde

Tabela 7. Custos dos tratamentos disponíveis no SUS para pacientes adolescentes (12 a <18 anos) com DA moderada a grave

Tecnologia	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	17,5%	R\$ 2,28	1138	R\$ 454,13	Andersen, 2019 (22); Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano; Peso mediano: 52,45 kg (IBGE) Preço: BPS
Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	50%	R\$ 8,22	6	R\$ 24,66	Blauvelt, 2017 (21); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	50%	R\$ 1,34	6	R\$ 4,02	Blauvelt, 2017 (21); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS

Notas: IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; BPS: Banco de Preços em Saúde

Tabela 8. Custos dos tratamentos disponíveis no SUS para pacientes crianças (6 meses a <12 anos) com DA moderada a grave

Faixa etária	Tecnologia	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
Crianças (6 meses a <2 anos)	Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	2,5%	R\$ 2,28	206	R\$ 11,74	Chovatiya, 2023 (23); Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano; Peso mediano: 9,5 kg (IBGE) Preço: BPS
	Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	50%	R\$ 8,22	6	R\$ 24,66	Blauvelt, 2017 (21); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
	Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	50%	R\$ 1,34	6	R\$ 4,02	Blauvelt, 2017 (21); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
Crianças (2 a <6 anos)	Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	10%	R\$ 2,28	365	R\$ 83,12	Chovatiya, 2023 (23); Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano; Peso mediano: 16,8 kg (IBGE) Preço: BPS
	Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	50%	R\$ 8,22	6	R\$ 24,66	Blauvelt, 2017 (21); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
	Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	50%	R\$ 1,34	6	R\$ 4,02	Blauvelt, 2017 (21); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
Crianças (6 a <12 anos)	Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	10%	R\$ 2,28	643	R\$ 146,70	Chovatiya, 2023 (23); Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano; Peso mediano: 29,5 kg (IBGE) Preço: BPS
	Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	50%	R\$ 8,22	6	R\$ 24,66	Blauvelt, 2017 (21); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
	Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	50%	R\$ 1,34	6	R\$ 4,02	Blauvelt, 2017 (21); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS

Notas: IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; BPS: Banco de Preços em Saúde

- Difusão da tecnologia

Para estimar o impacto orçamentário da incorporação de dupilumabe e de medicamentos inibidores da JAK, foi utilizada uma difusão da tecnologia de 20% em 2025 e um incremento progressivo de 10% a cada ano, totalizando uma

participação de 60% até 2029. Esse dado foi corrigido na análise de sensibilidade, projetando outros cenários de incorporação.

- Recursos e custos associados

Para estimar quantos pacientes fariam o uso do medicamento ao longo dos anos, foi empregada a probabilidade cumulativa de sobrevivência do medicamento (o período entre o início da utilização do medicamento e a sua descontinuação), considerando a descontinuação devido a eventos adversos ou ineficácia de 95,0% no primeiro ano e 90,0% nos anos subsequentes. Esse dado foi aplicado considerando o número de pacientes que iniciaram as terapias a cada ano (24).

- Construção de cenários alternativos

Para a população de adultos, foram calculados três cenários com diferentes situações de incorporação. O primeiro cenário descreve o impacto orçamentário referente a incorporação de todos os medicamentos avaliados considerando uma distribuição proporcional para cada medicamento: abrocitinibe (25%), baricitinibe (25%), dupilumabe (25%) e upadacitinibe (25%). O segundo cenário representa o impacto orçamentário da incorporação do baricitinibe, baseado nos resultados da avaliação de custo-efetividade. O terceiro cenário se refere ao impacto orçamentário da incorporação do upadacitinibe (50%) e abrocitinibe (50%), de acordo com os resultados da avaliação de eficácia de melhora clínica.

Para adolescentes, o primeiro cenário descreve o impacto orçamentário referente a incorporação de todos os medicamentos avaliados considerando uma distribuição proporcional para cada medicamento: abrocitinibe (33,3%), dupilumabe (33,3%) e upadacitinibe (33,3%). O segundo cenário representa o impacto orçamentário da incorporação do upadacitinibe (100%), baseado nos resultados da avaliação de custo-efetividade e considerando o medicamento mais custo-efetivo. O terceiro cenário se refere ao impacto orçamentário da incorporação do upadacitinibe (50%) e abrocitinibe (50%), de acordo com os resultados da avaliação de custo-efetividade e considerando os dois medicamentos mais custo-efetivos.

Para crianças, não foram construídos outros cenários, uma vez que apenas o dupilumabe está disponível para essa faixa etária.

Para todos os cenários, a mesma difusão da tecnologia foi utilizada: 20% em 2025 e um incremento progressivo de 10% a cada ano, totalizando uma participação de 60% até 2029

- Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas para os cenários 1 de cada população, os quais envolvem a inclusão de todas as tecnologias avaliadas, de acordo com as recomendações em bula para cada faixa etária. Essa análise tem como objetivo estimar diferentes possibilidades orçamentárias através da variação dos limites inferior e superior de cada parâmetro utilizado no modelo. As variações dos parâmetros foram baseadas na literatura e, quando não encontradas, foram considerados pressupostos.

Nas **tabelas 9, 10 e 11** estão descritos os parâmetros utilizados para a construção do modelo para o caso base e as variações realizadas na análise de sensibilidade para adultos, adolescentes e crianças, respectivamente.

Tabela 9. Resumo dos parâmetros utilizados no caso base, limite inferior e limite superior para a análise de sensibilidade - adultos

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Custo anual de abrocitinibe 100 mg/dia	R\$ 35.890,45	R\$ 32.301,40	R\$ 54.745,38	Base: Preço ofertado pelo demandante; Inferior: pressuposto (-10%); Superior: PMVG18%
Custo anual de abrocitinibe 200 mg/dia	R\$ 40.150,00	R\$ 36.135,00	R\$ 79.080,17	Base: Preço ofertado pelo demandante; Inferior: pressuposto (-10%); Superior: PMVG18%
Custo anual de baricitinibe 2 mg/dia	R\$ 14.048,85	R\$ 12.643,97	R\$ 34.592,88	Base: Preço ofertado pelo demandante; Inferior: pressuposto (-10%); Superior: PMVG18%
Custo anual de baricitinibe 4 mg/dia	R\$ 28.097,70	R\$ 25.287,93	R\$ 54.745,62	Base: Preço ofertado pelo demandante; Inferior: pressuposto (-10%); Superior: PMVG18%
Custo anual de dupilumabe 600 mg + 300 mg/2 semanas + dose de ataque inicial	R\$ 94.574,25	R\$ 93.262,59	R\$ 99.870,44	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: PMVG18%
Custo anual de dupilumabe 600 mg + 300 mg/2 semanas (doses subsequentes)	R\$ 87.568,75	R\$ 86.257,09	R\$ 92.472,63	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: PMVG18%
Custo anual de upadacitinibe 15 mg/dia	R\$ 14.600,00	R\$ 13.140,00	R\$ 54.745,38	Base: Preço ofertado pelo demandante; Inferior: pressuposto (-10%); Superior: PMVG18%
Custo anual de upadacitinibe 30 mg/dia	R\$ 29.200,00	R\$ 26.280,00	R\$ 109.490,75	Base: Preço ofertado pelo demandante; Inferior: pressuposto (-10%); Superior: PMVG18%
Custo anual de ciclosporina + CT	R\$ 465,30	R\$ 394,12	R\$ 515,21	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: maior preço no BPS
Proporção de adultos (>18 anos) com DA moderada a grave	65%	55%	75%	Base: Mesquita, 2019; Inferior/Superior: pressuposto (10%)
Proporção de adultos (>18 anos) refratários à ciclosporina	44%	32%	57%	Base; Inferior/Superior: proposto pelo demandante
Proporção de utilização de abrocitinibe 100 mg/dia	25,9%	15,9%	35,9%	Base: demandante; Inferior/Superior: pressuposto (10%)
Proporção de utilização de abrocitinibe 200 mg/dia	74,1%	64,1%	84,1%	Base: demandante; Inferior/Superior: pressuposto (10%)
Proporção de utilização de baricitinibe 2 mg/dia	6%	3%	16%	Base: bula/IBGE; Inferior: pressuposto (-3%); Superior: pressuposto (+10%)

Proporção de utilização de baricitinibe 4 mg/dia	94%	84%	97%	Base: bula/IBGE; Inferior: pressuposto (-10%); Superior: pressuposto (+3%)
Proporção de utilização de upadacitinibe 15 mg/dia	70%	60%	80%	Base: Mesquita, 2019; Inferior/Superior: pressuposto (10%)
Proporção de utilização de upadacitinibe 30 mg/dia	30%	20%	71,4%	Base: Mesquita, 2019; Inferior: pressuposto; Superior: Schlosser, 2024
Prevalência da DA Fem_20/24	0,015	0,013	0,016	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_25/29	0,018	0,017	0,020	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_30/34	0,013	0,011	0,014	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_35/39	0,015	0,014	0,017	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_40/44	0,012	0,011	0,013	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_45/49	0,014	0,013	0,016	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_50/54	0,011	0,010	0,012	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_55/59	0,013	0,012	0,015	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_60/64	0,011	0,010	0,012	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_65/69	0,013	0,012	0,014	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_70/74	0,011	0,010	0,012	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_75/79	0,013	0,011	0,014	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_80/84	0,011	0,010	0,012	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_85/89	0,013	0,012	0,014	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_90/94	0,012	0,011	0,013	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Masc_20/24	0,014	0,013	0,015	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Masc_25/29	0,012	0,011	0,013	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Masc_30/34	0,015	0,013	0,016	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Masc_35/39	0,013	0,012	0,014	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Masc_40/44	0,015	0,014	0,017	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Masc_45/49	0,013	0,012	0,015	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Masc_50/54	0,016	0,014	0,017	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Masc_55/59	0,014	0,012	0,015	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Masc_60/64	0,016	0,015	0,018	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Masc_65/69	0,014	0,013	0,015	IHME (IC95%)

Prevalência da DA Masc_70/74	0,017	0,015	0,018	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Masc_75/79	0,014	0,013	0,016	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Masc_80/84	0,017	0,015	0,019	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Masc_85/89	0,014	0,013	0,015	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Masc_90/94	0,016	0,015	0,018	IHME (IC95%)
Participação do mercado em 2025	20%	15%	40%	Pressupostos
Participação do mercado em 2026	30%	25%	50%	Pressupostos
Participação do mercado em 2027	40%	35%	60%	Pressupostos
Participação do mercado em 2028	50%	45%	80%	Pressupostos
Participação do mercado em 2029	60%	55%	90%	Pressupostos

Notas: IHME: *The Institute for Health Metrics and Evaluation*; Masc: masculino; Fem: feminino; DA: dermatite atópica; CT: corticosteroide tópico; BPS: Banco de Preços em Saúde

Tabela 10. Resumo dos parâmetros utilizados no caso base, limite inferior e limite superior para a análise de sensibilidade – adolescentes

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Custo anual de upadacitinibe 15 mg/dia	R\$ 14.600,00	R\$ 13.140,00	R\$ 54.745,38	Base: Preço ofertado pelo demandante; Inferior: pressuposto (-10%); Superior: PMVG18%
Custo anual de abrocitinibe 200 mg/dia	R\$ 40.150,00	R\$ 36.135,00	R\$ 79.080,17	Base: Preço ofertado pelo demandante; Inferior: pressuposto (-10%); Superior: PMVG18%
Custo anual de dupilumabe 600 mg + 300 mg/2 semanas + dose de ataque inicial	R\$ 94.574,25	R\$ 93.262,59	R\$ 99.870,44	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: PMVG18%
Custo anual de dupilumabe 600 mg + 300 mg/2 semanas (doses subsequentes)	R\$ 87.568,75	R\$ 86.257,09	R\$ 92.472,63	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: PMVG18%
Custo anual de dupilumabe 400 mg + 200 mg/2 semanas + dose de ataque inicial	R\$ 93.262,46	R\$ 91.912,59	R\$ 99.870,44	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: PMVG18%
Custo anual de dupilumabe 400 mg + 200 mg/2 semanas (doses subsequentes)	R\$ 86.354,13	R\$ 85.004,26	R\$ 92.472,63	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: PMVG18%
Custo anual de ciclosporina + CT para adolescentes (12 a <18 anos)	R\$ 482,81	R\$ 409,32	R\$ 534,73	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: maior preço no BPS
Proporção de adolescentes (12 a <18 anos) com DA moderada a grave	49,4%	39,4%	59,4%	Base: Silverberg, 2021; Inferior/Superior: pressuposto (10%)

Proporção de adolescentes (12 a <18 anos) refratários à ciclosporina	29%	21%	36%	Base; Inferior/Superior: proposto pelo demandante
Proporção de utilização de dupilumabe 400 mg + 200 mg/2 semanas	56,7%	46,7%	66,7%	Base: bula/IBGE; Inferior/Superior: pressuposto (10%)
Proporção de utilização de dupilumabe 600 mg + 300 mg/2 semanas	43,3%	33,3%	53,3%	Base: bula/IBGE; Inferior/Superior: pressuposto (10%)
Prevalência da DA Masc_15/19	0,030	0,027	0,033	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_15/19	0,039	0,035	0,042	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Masc_10/14	0,019	0,017	0,021	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_10/14	0,024	0,022	0,027	IHME (IC95%)
Participação do mercado em 2025	20%	15%	40%	Pressupostos
Participação do mercado em 2026	30%	25%	50%	Pressupostos
Participação do mercado em 2027	40%	35%	60%	Pressupostos
Participação do mercado em 2028	50%	45%	80%	Pressupostos
Participação do mercado em 2029	60%	55%	90%	Pressupostos

Notas: IHME: *The Institute for Health Metrics and Evaluation*; Masc: masculino; Fem: feminino; DA: dermatite atópica; CT: corticosteroide tópico; BPS: Banco de Preços em Saúde

Tabela 11 - Resumo dos parâmetros utilizados no caso base, limite inferior e limite superior para a análise de sensibilidade – crianças

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Custo anual de dupilumabe 200 mg + 200 mg/4 semanas + dose de ataque inicial	R\$ 44.904,15	R\$ 44.254,21	R\$ 48.085,77	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: PMVG18%
Custo anual de dupilumabe 200 mg + 200 mg/4 semanas (doses subsequentes)	R\$ 41.449,98	R\$ 40.800,04	R\$ 44.386,86	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: PMVG18%
Custo anual de dupilumabe 300 mg + 300 mg/4 semanas + dose de ataque inicial	R\$ 45.535,75	R\$ 44.904,21	R\$ 48.085,77	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: PMVG18%
Custo anual de dupilumabe 300 mg + 300 mg/4 semanas (doses subsequentes)	R\$ 42.033,00	R\$ 41.401,46	R\$ 44.386,86	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: PMVG18%
Custo anual de dupilumabe 600 mg + 300 mg/4 semanas + dose de ataque	R\$ 49.038,50	R\$ 48.358,38	R\$ 51.784,67	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: PMVG18%
Custo anual de dupilumabe 600 mg + 300 mg/4 semanas (doses subsequentes)	R\$ 42.033,00	R\$ 41.352,88	R\$ 44.386,86	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: PMVG18%

Custo anual de dupilumabe 400 mg + 200 mg/2 semanas + dose de ataque inicial	R\$ 93.262,46	R\$ 91.912,59	R\$ 99.870,44	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: PMVG18%
Custo anual de dupilumabe 400 mg + 200 mg/2 semanas (doses subsequentes)	R\$ 86.354,13	R\$ 85.004,26	R\$ 92.472,63	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: PMVG18%
Custo anual de ciclosporina + CT para crianças (6m a <2 anos)	R\$ 40,42	R\$ 48,43	R\$ 49,66	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: maior preço no BPS
Custo anual de ciclosporina + CT para crianças (2 a <6 anos)	R\$ 111,80	R\$ 106,66	R\$ 127,92	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: maior preço no BPS
Custo anual de ciclosporina + CT para crianças (6 a <12 anos)	R\$ 175,38	R\$ 158,52	R\$ 197,63	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: maior preço no BPS
Proporção de crianças (6 meses a <6 anos) com DA moderada a grave	48,5%	38,5%	58,5%	Base: Silverberg, 2021; Inferior/Superior: pressuposto (10%)
Proporção de crianças (6 a <12 anos) com DA moderada a grave	48,5%	38,5%	58,5%	Base: Silverberg, 2021; Inferior/Superior: pressuposto (10%)
Proporção de crianças (0 a <2 anos) elegíveis a terapia sistêmica	11,7%	1,7%	21,7%	Base: Paller, 2022; Inferior/Superior: pressuposto (10%)
Proporção de crianças (2 a <6 anos) elegíveis a terapia sistêmica	22,3%	12,3%	32,3%	Base: Paller, 2022; Inferior/Superior: pressuposto (10%)
Proporção de crianças (6 a <12 anos) elegíveis a terapia sistêmica	25,5%	15,5%	35,5%	Base: Paller, 2022; Inferior/Superior: pressuposto (10%)
Proporção de utilização de dupilumabe 200 mg + 200 mg/4 semanas	49,4%	39,4%	59,4%	Base: bula/IBGE; Inferior/Superior: pressuposto (10%)
Proporção de utilização de dupilumabe 300 mg + 300 mg/4 semanas	50,6%	40,6%	60,6%	Base: bula/IBGE; Inferior/Superior: pressuposto (10%)
Proporção de utilização de dupilumabe 600 mg + 300 mg/4 semanas	49,9%	39,9%	59,9%	Base: bula/IBGE; Inferior/Superior: pressuposto (10%)
Proporção de utilização de dupilumabe 400 mg + 200 mg/2 semanas	50,1%	40,1%	60,1%	Base: bula/IBGE; Inferior/Superior: pressuposto (10%)
Prevalência da DA Masc_28/364d	0,019	0,018	0,021	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_28/364d	0,025	0,023	0,026	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Masc_1/4	0,054	0,050	0,059	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_1/4	0,069	0,063	0,075	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Masc_5/9	0,049	0,045	0,053	IHME (IC95%)
Prevalência da DA Fem_5/9	0,063	0,058	0,069	IHME (IC95%)
Participação do mercado em 2025	20%	15%	40%	Pressupostos
Participação do mercado em 2026	30%	25%	50%	Pressupostos
Participação do mercado em 2027	40%	35%	60%	Pressupostos

Participação do mercado em 2028	50%	45%	80%	Pressupostos
Participação do mercado em 2029	60%	55%	90%	Pressupostos

Notas: IHME: *The Institute for Health Metrics and Evaluation*; Masc: masculino; Fem: feminino; DA: dermatite atópica; CT: corticosteroide tópico; BPS: Banco de Preços em Saúde

5. RESULTADOS

Os resultados obtidos estimam que, em 2025, haverá 4,7 milhões de pessoas com dermatite atópica no Brasil. Destes, 2,6 milhões apresentariam a forma moderada a grave da doença. Considerando a taxa de refratariedade à ciclosporina dessa população, estima-se que entre 936 e 952 mil pacientes por ano possam fazer uso das tecnologias entre 2025 e 2029. Com base na difusão da tecnologia e a continuidade do tratamento, 187.127 pacientes fariam uso dos tratamentos em 2025; 272.683 em 2026; 346.292 em 2027; 414.881 em 2028 e; 479.765 em 2029. Isso representa, aproximadamente, 4%, 6%, 7%, 9% e 10% do total da população com dermatite atópica no Brasil.

Cenário 1 – Impacto orçamentário com a incorporação de todos os medicamentos avaliados

a) Adultos

Os resultados obtidos estimam que, em 2025, haverá 2,3 milhões de adultos com DA no Brasil (**Tabela 2**). Destes, 1,5 milhão apresentariam a forma moderada a grave da doença (**Tabela 3**). Considerando a taxa de refratariedade à ciclosporina dessa população, estima-se que entre 643 e 664 pacientes adultos por ano possam fazer uso de abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe entre 2025 e 2029 (**Tabela 4**). Com base na difusão da tecnologia e os custos considerados, foi estimado impacto orçamentário de R\$ 5,7 bilhões no primeiro ano, atingindo R\$ 51 bilhões em cinco anos (**Tabela 12**).

b) Adolescentes

Estima-se que, em 2025, haverá 487 mil adolescentes com DA no Brasil (**Tabela 2**). Destes, 240 mil apresentariam a forma moderada a grave da doença (**Tabela 3**). Considerando a taxa de refratariedade à ciclosporina dessa população, estima-se que 70 mil pacientes adolescentes por ano possam fazer uso de abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe, entre 2025 e 2029 (**Tabela 4**). Com base na difusão da tecnologia e os custos considerados, foi estimado impacto orçamentário de R\$ 683 milhões no primeiro ano, atingindo R\$ 6 bilhões em cinco anos (**Tabela 13**).

c) Crianças

Os resultados estimados sugerem que haverá, em 2025, aproximadamente 1,9 milhões de crianças com DA no Brasil (**Tabela 2**). Destas, mais de 931 mil apresentarão a forma moderada a grave da doença (**Tabela 3**). Considerando os dados de indicação de terapia sistêmica para essa população, estima-se que 222 mil (2025) e 217 mil (2029) crianças possam fazer uso de dupilumabe (**Tabela 4**). Com base na difusão da tecnologia e os custos considerados, foi estimado impacto orçamentário de R\$ 2,7 bilhões no primeiro ano, atingindo R\$ 23 bilhões em cinco anos (**Tabela 14**).

Cenário 2 – Impacto orçamentário com a incorporação do baricitinibe em adultos e upadacitinibe em adolescentes

a) Adultos

Para a população adulta, foi calculado o impacto orçamentário da incorporação do baricitinibe. Foram utilizadas as mesmas proporções aplicadas ao modelo do cenário 1 para essa população (baricitinibe 2 mg/dia: 6% e baricitinibe 4 mg/dia: 94%). O modelo mostrou um impacto orçamentário de R\$ 3,5 bilhões no primeiro ano, atingindo R\$ 31,7 bilhões em cinco anos (**Tabela 15**).

b) Adolescentes

Em relação a população adolescente, foi calculado o impacto orçamentário da incorporação apenas do upadacitinibe 15 mg. Os resultados demonstram um impacto orçamentário de R\$ 197 milhões no primeiro ano, atingindo R\$ 1,8 bilhões em cinco anos (**Tabela 16**).

Cenário 3 – Impacto orçamentário com a incorporação de abrocitinibe e upadacitinibe para adultos e adolescentes

a) Adultos

Para a população adulta, foi calculado o impacto orçamentário da incorporação de abrocitinibe e upadacitinibe, considerando uma divisão de consumo de 50% para cada medicamento. Foram utilizadas as mesmas proporções aplicadas ao modelo do cenário 1 para essa população (upadacitinibe 15 mg/dia: 70%, upadacitinibe 30 mg/dia: 30%, abrocitinibe 100 mg/dia: 25,9% e abrocitinibe 200 mg/dia: 74,1%). Foi obtido um impacto orçamentário de R\$ 3,7 bilhões no primeiro ano, atingindo R\$ 33,7 bilhões em cinco anos (**Tabela 17**).

b) Adolescentes

Em relação a população adolescente, foi calculado o impacto orçamentário da incorporação das tecnologias abrocitinibe e upadacitinibe, considerando uma divisão de consumo de 50% para cada medicamento. Assim como descrito no cenário 1, foram incluídas na análise apenas as dosagens de upadacitinibe 15 mg/dia e abrocitinibe 200 mg/dia para essa faixa etária. Os resultados demonstram um impacto orçamentário de R\$ 375 milhões no primeiro ano, atingindo R\$ 3,4 bilhões em cinco anos (**Tabela 18**).

Tabela 12. Impacto orçamentário da incorporação de abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para dermatite atópica em **pacientes adultos – Cenário 1**

Esquema terapêutico		2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 299.405.893,96	R\$ 301.917.365,80	R\$ 304.382.072,54	R\$ 306.725.722,22	R\$ 309.056.583,05
	Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas	R\$ 3.042.777.548,58	R\$ 4.224.921.584,50	R\$ 5.345.465.820,77	R\$ 6.405.844.985,40	R\$ 7.421.827.170,33
Cenário proposto	Upadacitinibe 15 mg/dia	R\$ 328.812.404,50	R\$ 480.915.195,13	R\$ 613.271.710,72	R\$ 737.663.906,62	R\$ 856.668.471,37
	Upadacitinibe 30 mg/dia	R\$ 281.839.203,86	R\$ 412.213.024,40	R\$ 525.661.466,33	R\$ 632.283.348,53	R\$ 734.287.261,18
	Abrocitinibe 100 mg/dia	R\$ 299.072.144,55	R\$ 437.417.618,02	R\$ 557.802.817,67	R\$ 670.944.050,42	R\$ 779.184.949,81
	Abrocitinibe 200 mg/dia	R\$ 957.196.396,11	R\$ 1.399.978.484,12	R\$ 1.785.277.755,03	R\$ 2.147.392.322,44	R\$ 2.493.823.110,77
	Baricitinibe 2 mg/dia	R\$ 27.119.977,39	R\$ 39.665.198,27	R\$ 50.581.774,60	R\$ 60.841.465,21	R\$ 70.656.791,71
	Baricitinibe 4 mg/dia	R\$ 849.759.291,60	R\$ 1.242.842.879,22	R\$ 1.584.895.604,07	R\$ 1.906.365.909,98	R\$ 2.213.912.806,81
	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 239.524.715,17	R\$ 214.336.215,00	R\$ 192.697.013,05	R\$ 172.387.164,20	R\$ 153.045.686,87
Impacto orçamentário		R\$ 5.726.695.787,79	R\$ 8.150.372.832,86	R\$ 10.351.271.889,69	R\$ 12.426.997.430,58	R\$ 14.414.349.665,79
Impacto orçamentário em 5 anos						R\$ 51.069.687.606,72

Nota: CT: corticosteroides tópicos (acetato de hidrocortisona 1% e dexametasona 0,1%)

Tabela 13. Impacto orçamentário da incorporação de abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para dermatite atópica em pacientes **adolescentes – Cenário 1**

Esquema terapêutico		2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 33.685.165,17	R\$ 33.697.533,35	R\$ 33.874.857,12	R\$ 33.977.958,01	R\$ 33.980.825,61
	Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas	R\$ 190.282.743,05	R\$ 261.919.758,53	R\$ 330.385.433,77	R\$ 393.822.114,76	R\$ 452.200.711,78
Cenário proposto	Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas	R\$ 245.713.208,82	R\$ 338.218.515,24	R\$ 426.628.644,39	R\$ 508.544.803,36	R\$ 583.929.428,77
	Upadacitinibe 15 mg/dia	R\$ 67.840.877,53	R\$ 98.406.636,10	R\$ 125.080.607,30	R\$ 149.673.327,24	R\$ 172.308.538,47
	Abrocitinibe 200 mg/dia	R\$ 186.562.413,22	R\$ 270.618.249,29	R\$ 343.971.670,07	R\$ 411.601.649,92	R\$ 473.848.480,78
	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 26.948.132,14	R\$ 23.925.124,99	R\$ 21.453.552,83	R\$ 19.114.439,34	R\$ 16.869.485,69
Impacto orçamentário		R\$ 683.662.209,59	R\$ 959.390.750,81	R\$ 1.213.645.051,24	R\$ 1.448.778.376,62	R\$ 1.665.175.819,88
Impacto orçamentário em 5 anos						R\$ 5.970.652.208,14

Nota: CT: corticosteroides tópicos (acetato de hidrocortisona 1% e dexametasona 0,1%)

Tabela 14 - Impacto orçamentário da incorporação de dupilumabe para dermatite atópica em **crianças** – **Cenário 1**

Esquema terapêutico		2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 33.676.768,37	R\$ 33.563.108,26	R\$ 33.344.658,33	R\$ 33.167.331,57	R\$ 32.983.781,33
	Dupilumabe 200mg + 200 mg/4 semanas	R\$ 347.157.565,56	R\$ 471.892.494,64	R\$ 585.019.368,33	R\$ 686.951.556,98	R\$ 779.605.687,45
Cenário proposto	Dupilumabe 300mg + 300 mg/4 semanas	R\$ 361.018.087,93	R\$ 490.733.151,24	R\$ 608.376.698,96	R\$ 714.378.605,57	R\$ 810.732.020,68
	Dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas	R\$ 697.529.750,74	R\$ 910.345.414,27	R\$ 1.124.558.648,94	R\$ 1.325.260.606,73	R\$ 1.511.368.916,09
	Dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas	R\$ 1.332.321.500,48	R\$ 1.830.452.755,95	R\$ 2.280.663.476,61	R\$ 2.698.023.363,03	R\$ 3.084.727.225,52
	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 26.941.414,69	R\$ 23.830.943,47	R\$ 21.133.261,84	R\$ 18.694.664,00	R\$ 16.427.614,13
Impacto orçamentário		R\$ 2.731.291.551,05	R\$ 3.693.691.651,31	R\$ 4.586.406.796,34	R\$ 5.410.141.464,75	R\$ 6.169.877.682,53
Impacto orçamentário em 5 anos						R\$ 22.591.409.145,98

Nota: CT: corticosteroides tópicos (acetato de hidrocortisona 1% e dexametasona 0,1%)

Tabela 15 - Impacto orçamentário da incorporação de **baricitinibe** para dermatite atópica em pacientes **adultos** – **Cenário 2**

Esquema terapêutico		2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 299.405.893,96	R\$ 301.917.365,80	R\$ 304.382.072,54	R\$ 306.725.722,22	R\$ 309.056.583,05
	Baricitinibe 2 mg/dia	R\$ 108.479.909,57	R\$ 158.660.793,09	R\$ 202.327.098,39	R\$ 243.365.860,85	R\$ 282.627.166,83
Cenário proposto	Baricitinibe 4 mg/dia	R\$ 3.399.037.166,38	R\$ 4.971.371.516,87	R\$ 6.339.582.416,27	R\$ 7.625.463.639,92	R\$ 8.855.651.227,23
	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 239.524.715,17	R\$ 214.336.215,00	R\$ 192.697.013,05	R\$ 172.387.164,20	R\$ 153.045.686,87
Impacto orçamentário		R\$ 3.447.635.897,16	R\$ 5.042.451.159,16	R\$ 6.430.224.455,17	R\$ 7.734.490.942,74	R\$ 8.982.267.497,88
Impacto orçamentário em 5 anos						R\$ 31.637.069.952,11

Nota: CT: corticosteroides tópicos (acetato de hidrocortisona 1% e dexametasona 0,1%)

Tabela 16 - Impacto orçamentário da incorporação de upadacitinibe para dermatite atópica em pacientes adolescentes – Cenário 2

Esquema terapêutico		2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 33.685.165,17	R\$ 33.697.533,35	R\$ 33.874.857,12	R\$ 33.977.958,01	R\$ 33.980.825,61
Cenário proposto	Upadacitinibe 15 mg/dia	R\$ 203.726.358,96	R\$ 295.515.423,74	R\$ 375.617.439,34	R\$ 449.469.451,19	R\$ 517.443.058,46
	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 26.948.132,14	R\$ 23.925.124,99	R\$ 21.453.552,83	R\$ 19.114.439,34	R\$ 16.869.485,69
Impacto orçamentário		R\$ 196.989.325,92	R\$ 285.743.015,39	R\$ 363.196.135,04	R\$ 434.605.932,51	R\$ 500.331.718,54
Impacto orçamentário em 5 anos						R\$ 1.780.866.127,40

Nota: CT: corticosteroides tópicos (acetato de hidrocortisona 1% e dexametasona 0,1%)

Tabela 17 - Impacto orçamentário da incorporação de abrocitinibe e upadacitinibe para dermatite atópica em pacientes adultos – Cenário 3

Esquema terapêutico		2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 299.405.893,96	R\$ 301.917.365,80	R\$ 304.382.072,54	R\$ 306.725.722,22	R\$ 309.056.583,05
Cenário proposto	Upadacitinibe 15 mg/dia	R\$ 657.624.809,01	R\$ 961.830.390,27	R\$ 1.226.543.421,44	R\$ 1.475.327.813,23	R\$ 1.713.336.942,74
	Upadacitinibe 30 mg/dia	R\$ 563.678.407,72	R\$ 824.426.048,80	R\$ 1.051.322.932,67	R\$ 1.264.566.697,06	R\$ 1.468.574.522,35
	Abrocitinibe 100 mg/dia	R\$ 598.144.289,09	R\$ 874.835.236,04	R\$ 1.115.605.635,33	R\$ 1.341.888.100,84	R\$ 1.558.369.899,61
	Abrocitinibe 200 mg/dia	R\$ 1.914.392.792,21	R\$ 2.799.956.968,24	R\$ 3.570.555.510,07	R\$ 4.294.784.644,88	R\$ 4.987.646.221,54
	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 239.524.715,17	R\$ 214.336.215,00	R\$ 192.697.013,05	R\$ 172.387.164,20	R\$ 153.045.686,87
Impacto orçamentário		R\$ 3.673.959.119,24	R\$ 5.373.467.492,55	R\$ 6.852.342.440,02	R\$ 8.242.228.697,99	R\$ 9.571.916.690,07
Impacto orçamentário em 5 anos						R\$ 33.713.914.439,86

Nota: CT: corticosteroides tópicos (acetato de hidrocortisona 1% e dexametasona 0,1%)

Tabela 18- Impacto orçamentário da incorporação de abrocitinibe e upadacitinibe para dermatite atópica em pacientes adolescentes – Cenário 3

Esquema terapêutico		2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 33.685.165,17	R\$ 33.697.533,35	R\$ 33.874.857,12	R\$ 33.977.958,01	R\$ 33.980.825,61
Cenário proposto	Upadacitinibe 15 mg/dia	R\$ 101.863.179,48	R\$ 147.757.711,87	R\$ 187.808.719,67	R\$ 224.734.725,59	R\$ 258.721.529,23
	Abrocitinibe 200 mg/dia	R\$ 280.123.743,57	R\$ 406.333.707,64	R\$ 516.473.979,09	R\$ 618.020.495,38	R\$ 711.484.205,38
	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg/dia + CT	R\$ 26.948.132,14	R\$ 23.925.124,99	R\$ 21.453.552,83	R\$ 19.114.439,34	R\$ 16.869.485,69
Impacto orçamentário		R\$ 375.249.890,01	R\$ 544.319.011,16	R\$ 691.861.394,46	R\$ 827.891.702,30	R\$ 953.094.394,69
Impacto orçamentário em 5 anos						R\$ 3.392.416.392,62

Nota: CT: corticosteroides tópicos (acetato de hidrocortisona 1% e dexametasona 0,1%)

Análise de sensibilidade

Foi realizada a análise de sensibilidade determinística para o cenário 1 de cada população, o qual envolve a inclusão de todas as tecnologias avaliadas, de acordo com as recomendações em bula para cada faixa etária

a) Adultos

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais afetaram o modelo foram a proporção de adultos refratários à ciclosporina, com uma variação entre R\$ 37,1 bilhões a R\$66,1 bilhões do impacto orçamentário em 5 anos, seguido da proporção de adultos com DA moderada a grave (R\$ 43,2 a 58,9 bilhões) e a participação de mercado em 2029 (R\$50 bilhões a R\$ 60 bilhões). Os custos anuais dos medicamentos abrocitinibe 200 mg/dia, upadacitinibe 15 mg/dia, baricitinibe 4 mg/dia e upadacitinibe 30 mg/dia, uma vez que foram considerados os preços listados na tabela da CMED (PMVG18%) na análise de sensibilidade. Os resultados da análise de sensibilidade estão descritos no **Tabela 19** e na **Figura 1**.

Tabela 19 - Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da incorporação de dupilumabe e inibidores da JAK para o tratamento de adultos com DA moderada a grave – adultos (Cenário 1)

Parâmetros	Limite inferior	Limite superior
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$51.061.109.746,69	R\$51.078.265.466,75
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$51.055.153.439,21	R\$51.098.755.941,73
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$51.051.491.586,54	R\$51.106.079.647,08
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$51.041.042.938,49	R\$51.098.332.274,95
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$51.021.299.856,67	R\$51.118.075.356,77
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.985.031.960,83	R\$51.112.015.429,66
Custo anual de ciclosporina + CT para população adulta (>18 anos)	R\$51.153.747.751,37	R\$51.010.746.305,52
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.972.704.109,65	R\$51.118.179.355,26
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.973.905.764,31	R\$51.165.469.449,13
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$51.004.090.711,58	R\$51.200.881.397,00
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.998.029.555,12	R\$51.213.003.709,91
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.952.852.088,62	R\$51.186.523.124,82
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.937.621.516,34	R\$51.201.753.697,10
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.888.897.981,20	R\$51.160.082.419,48
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.923.029.184,39	R\$51.216.346.029,05
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.918.398.848,56	R\$51.220.976.364,88
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.905.054.190,19	R\$51.234.321.023,25
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.955.114.853,88	R\$51.298.833.112,40
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.884.339.808,24	R\$51.255.035.405,20
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.880.686.589,14	R\$51.258.688.624,30
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.861.535.201,57	R\$51.243.147.944,35
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.877.783.488,44	R\$51.261.591.725,00
Preço anual de baricitinibe 2 mg/dia ofertado pelo demandante	R\$51.044.801.086,00	R\$51.433.610.136,89
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.802.350.681,87	R\$51.203.356.069,14
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.848.065.314,06	R\$51.254.372.850,60

Proporção de pacientes adultos que utilizariam baricitinibe 2 mg	R\$50.945.255.003,13	R\$51.484.462.952,02
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.889.811.636,05	R\$51.429.439.548,07
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.702.834.725,18	R\$51.253.114.047,49
Preço anual (2025) praticado em compra pública de Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas em pacientes adultos	R\$50.959.740.662,77	R\$51.513.628.380,50
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.700.317.720,78	R\$51.254.372.549,69
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.880.561.274,79	R\$51.447.940.270,58
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.880.556.929,54	R\$51.447.948.961,08
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.840.864.658,83	R\$51.527.333.502,50
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$50.595.888.798,42	R\$51.306.587.010,87
Proporção de pacientes adultos que utilizariam upadacitinibe 15 mg	R\$50.638.640.222,67	R\$51.500.734.990,77
Proporção de pacientes adultos que utilizariam baricitinibe 4 mg	R\$50.240.136.916,12	R\$51.318.552.813,90
Preço anual (2026-2029) praticado em compra pública de Dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas em pacientes adultos	R\$50.792.382.761,79	R\$52.106.442.316,74
Preço anual de abrocitinibe 100 mg/dia ofertado pelo demandante	R\$50.795.245.066,34	R\$52.511.460.213,14
Proporção de pacientes adultos que utilizariam abrocitinibe 100 mg	R\$50.010.065.374,88	R\$52.129.309.838,56
Proporção de pacientes adultos que utilizariam abrocitinibe 200 mg	R\$49.884.307.300,58	R\$52.255.067.912,86
Proporção de pacientes adultos que utilizariam upadacitinibe 30 mg	R\$50.207.592.838,62	R\$54.638.759.946,65
Participação do mercado em 2025	R\$50.081.058.846,14	R\$55.024.202.649,05
Participação do mercado em 2026	R\$49.990.353.213,06	R\$55.387.025.181,36
Participação do mercado em 2027	R\$49.876.043.294,96	R\$55.844.264.853,74
Preço anual de upadacitinibe 30 mg/dia ofertado pelo demandante	R\$50.811.059.176,29	R\$58.181.150.453,50
Preço anual de baricitinibe 4 mg/dia ofertado pelo demandante	R\$50.289.909.957,55	R\$58.465.115.849,17
Preço anual de upadacitinibe 15 mg/dia ofertado pelo demandante	R\$50.767.954.437,89	R\$59.366.394.261,30
Participação do mercado em 2028	R\$49.734.071.397,26	R\$59.083.384.863,46
Preço anual de abrocitinibe 200 mg/dia ofertado pelo demandante	R\$50.191.320.799,87	R\$59.586.491.868,96
Participação do mercado em 2029	R\$49.591.866.805,57	R\$59.936.612.413,63
Proporção de adultos (>18 anos) com dermatite grave - SCORAD (>50)	R\$43.212.812.590,30	R\$58.926.562.623,14
Proporção de pacientes adultos (>18 anos) refratários a ciclosporina	R\$37.141.590.986,71	R\$66.158.458.945,07

Notas: Masc: masculino; Fem: feminino; DA: dermatite atópica; CT: corticosteroide tópico

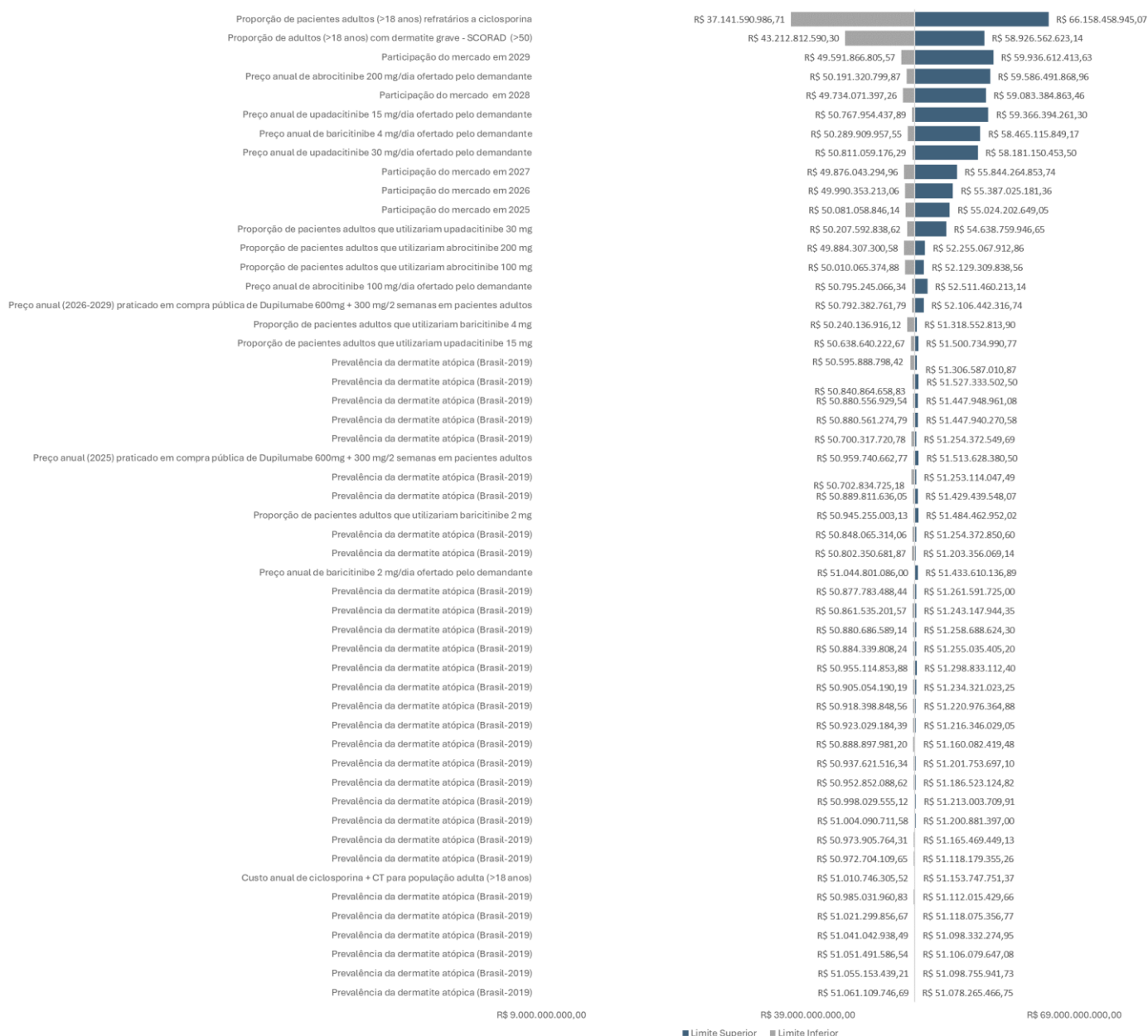


Figura 1 - Resultado da análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário da incorporação abrocitinibe, baricitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento de adultos com DA moderada a grave – adultos (Cenário 1)

Fonte: elaboração própria
 Notas: Masc: masculino; Fem: feminino; DA: dermatite atópica; CT: corticosteroide tópico

b) Adolescentes

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais afetaram o modelo eram relacionados à estimativa da população elegível: proporção de adolescentes com dermatite moderada a grave, com uma variação entre R\$ 4,3 bilhões a R\$ 7,4 bilhões do impacto orçamentário em 5 anos e proporção de pacientes com dermatite atópica moderada

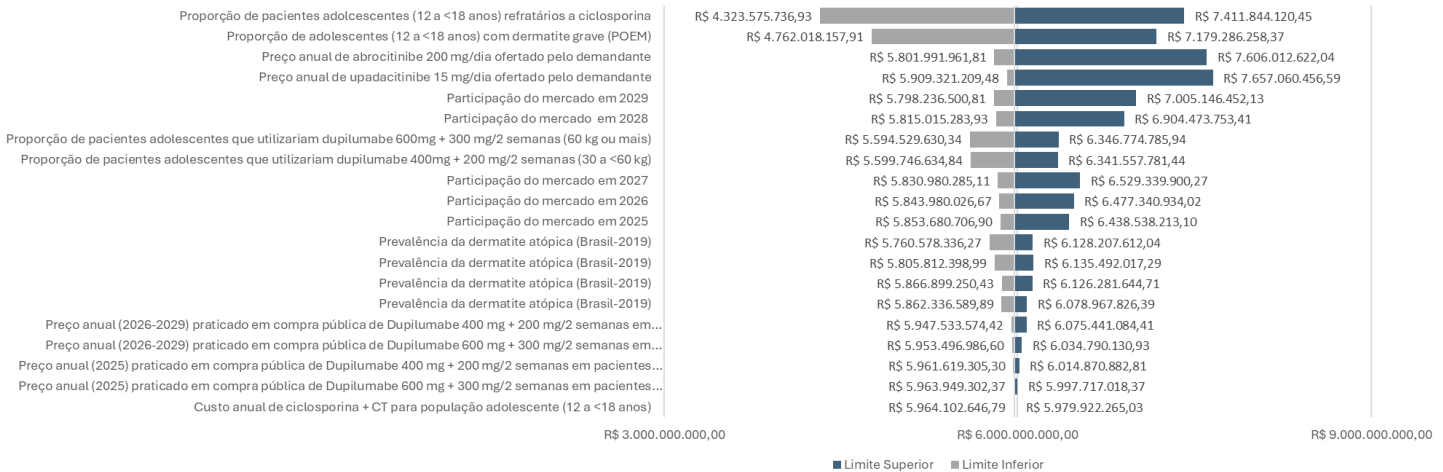
a grave (R\$ 4,7 bilhões a R\$7,2 bilhões) . Os resultados da análise de sensibilidade estão descritos no **Tabela 20** e na **Figura 2**.

Tabela 20 - Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da incorporação de dupilumabe e inibidores da JAK para o tratamento de adolescentes com DA moderada a grave (Cenário 1)

Parâmetros	Limite inferior	Limite superior
Custo anual de ciclosporina + CT para população adolescente (12 a <18 anos)	R\$ 5.979.922.265,03	R\$ 5.964.102.646,79
Preço anual (2025) praticado em compra pública de Dupilumabe 600 mg + 300 mg/2 semanas em pacientes adolescentes	R\$ 5.963.949.302,37	R\$ 5.997.717.018,37
Preço anual (2025) praticado em compra pública de Dupilumabe 400 mg + 200 mg/2 semanas em pacientes adolescentes	R\$ 5.961.619.305,30	R\$ 6.014.870.882,81
Preço anual (2026-2029) praticado em compra pública de Dupilumabe 600 mg + 300 mg/2 semanas em pacientes adolescentes	R\$ 5.953.496.986,60	R\$ 6.034.790.130,93
Preço anual (2026-2029) praticado em compra pública de Dupilumabe 400 mg + 200 mg/2 semanas em pacientes adolescentes	R\$ 5.947.533.574,42	R\$ 6.075.441.084,41
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$ 5.862.336.589,89	R\$ 6.078.967.826,39
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$ 5.866.899.250,43	R\$ 6.126.281.644,71
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$ 5.805.812.398,99	R\$ 6.135.492.017,29
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$ 5.760.578.336,27	R\$ 6.128.207.612,04
Participação do mercado em 2025	R\$ 5.853.680.706,90	R\$ 6.438.538.213,10
Participação do mercado em 2026	R\$ 5.843.980.026,67	R\$ 6.477.340.934,02
Participação do mercado em 2027	R\$ 5.830.980.285,11	R\$ 6.529.339.900,27
Proporção de pacientes adolescentes que utilizariam dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas (30 a <60 kg)	R\$ 5.599.746.634,84	R\$ 6.341.557.781,44
Proporção de pacientes adolescentes que utilizariam dupilumabe 600mg + 300 mg/2 semanas (60 kg ou mais)	R\$ 5.594.529.630,34	R\$ 6.346.774.785,94
Participação do mercado em 2028	R\$ 5.815.015.283,93	R\$ 6.904.473.753,41
Participação do mercado em 2029	R\$ 5.798.236.500,81	R\$ 7.005.146.452,13
Preço anual de upadacitinibe 15 mg/dia ofertado pelo demandante	R\$ 5.909.321.209,48	R\$ 7.657.060.456,59
Preço anual de abrocitinibe 200 mg/dia ofertado pelo demandante	R\$ 5.801.991.961,81	R\$ 7.606.012.622,04
Proporção de adolescentes (12 a <18 anos) com dermatite grave (POEM)	R\$ 4.762.018.157,91	R\$ 7.179.286.258,37
Proporção de pacientes adolescentes (12 a <18 anos) refratários a ciclosporina	R\$ 4.323.575.736,93	R\$ 7.411.844.120,45

Notas: Masc: masculino; Fem: feminino; DA: dermatite atópica; CT: corticosteroide tópico

Figura 2 - Resultado da análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário da incorporação do abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe para o tratamento de adolescentes com DA moderada a grave (Cenário 1)



Fonte: elaboração própria
Notas: Masc: masculino; Fem: feminino; DA: dermatite atópica; CT: corticosteroide tópico

c) Crianças

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais afetaram o modelo foram relacionados a estimativa da população: Proporção de pacientes pediátricos (6 a <12 anos) elegíveis a terapia sistêmica (R\$16 a R\$ 29 bilhões), Proporção de crianças (6 a <12 anos) com dermatite grave moderada a grave (R\$ 19 a R\$ 26 bilhões) e proporção de pacientes pediátricos (2 a <6 anos) elegíveis a terapia sistêmica (R\$ 20 a R\$ 25 bilhões). Os resultados da análise de sensibilidade estão descritos na **Tabela 21** e na **Figura 3**.

Tabela 21 - Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da incorporação de dupilumabe para o tratamento o tratamento de crianças com DA moderada a grave (Cenário 1)

Parâmetros	Limite inferior	Limite superior
Custo anual de ciclosporina + CT para população pediátrica (6m a <2 anos)	R\$ 22.591.360.104,25	R\$ 22.591.352.564,56
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$ 22.591.414.924,80	R\$ 22.591.397.588,32
Custo anual de ciclosporina + CTpara população pediátrica (2 a <6 anos)	R\$ 22.592.096.695,50	R\$ 22.589.253.456,94
Custo anual de ciclosporina + CT para população pediátrica (6 a <12 anos)	R\$ 22.595.686.342,23	R\$ 22.585.760.936,35
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$ 22.579.776.161,31	R\$ 22.597.225.638,31
Preço anual (2025) praticado em compra pública de Dupilumabe 200 mg + 200 mg/4 semanas	R\$ 22.579.349.682,44	R\$ 22.640.102.519,18

Preço anual (2025) praticado em compra pública de Dupilumabe 300 mg + 300 mg/4 semanas	R\$ 22.579.307.044,62	R\$ 22.650.652.436,03
Preço anual (2025) praticado em compra pública de Dupilumabe 600 mg + 300 mg/4 semanas	R\$ 22.567.462.938,55	R\$ 22.688.098.489,68
Preço anual (2026-2029) praticado em compra pública de Dupilumabe 200 mg + 200 mg/4 semanas	R\$ 22.559.620.769,08	R\$ 22.709.889.984,64
Preço anual (2026-2029) praticado em compra pública de Dupilumabe 300 mg + 300 mg/4 semanas	R\$ 22.559.508.131,67	R\$ 22.735.560.068,98
Proporção de pacientes pediátricos (0 a <2 anos) elegíveis a terapia sistêmica	R\$ 22.467.218.965,98	R\$ 22.715.599.325,98
Preço anual (2026-2029) praticado em compra pública de Dupilumabe 600 mg + 300 mg/4 semanas	R\$ 22.529.235.490,42	R\$ 22.806.588.939,05
Preço anual (2025) praticado em compra pública de Dupilumabe 400 mg + 200 mg/2 semanas	R\$ 22.543.676.208,07	R\$ 22.825.075.697,09
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$ 22.401.292.469,84	R\$ 22.829.054.991,14
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$ 22.319.340.483,97	R\$ 22.863.477.807,98
Preço anual (2026-2029) praticado em compra pública de Dupilumabe 400 mg + 200 mg/2 semanas	R\$ 22.467.475.439,89	R\$ 23.153.158.337,15
Proporção de crianças que utilizariam dupilumabe 200mg + 200 mg/4 semanas (5 a <15kg)	R\$ 22.009.963.306,44	R\$ 23.172.854.985,51
Proporção de crianças que utilizariam dupilumabe 300mg + 300 mg/4 semanas (15 a <30 kg)	R\$ 22.001.784.905,55	R\$ 23.181.033.386,40
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$ 21.977.572.883,76	R\$ 23.205.245.408,19
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019)	R\$ 21.858.770.441,02	R\$ 23.470.575.591,92
Participação do mercado em 2025	R\$ 22.148.278.619,68	R\$ 24.363.931.251,16
Proporção de crianças que utilizariam dupilumabe 600mg + 300 mg/4 semanas (15 a <30 kg)	R\$ 21.475.184.817,69	R\$ 23.707.633.474,26
Participação do mercado em 2026	R\$ 22.113.706.028,61	R\$ 24.502.221.615,44
Proporção de crianças (6 meses a <6 anos) com dermatite grave (POEM)	R\$ 21.387.147.857,02	R\$ 23.795.670.434,93
Participação do mercado em 2027	R\$ 22.071.152.924,79	R\$ 24.672.434.030,71
Participação do mercado em 2028	R\$ 22.014.849.888,23	R\$ 26.050.764.692,47
Proporção de crianças que utilizariam dupilumabe 400mg + 200 mg/2 semanas (30 a <60 kg)	R\$ 20.351.011.976,69	R\$ 24.831.806.315,26
Participação do mercado em 2029	R\$ 21.922.656.980,17	R\$ 26.603.922.140,79
Proporção de pacientes pediátricos (2 a <6 anos) elegíveis a terapia sistêmica	R\$ 20.037.433.925,86	R\$ 25.145.384.366,09
Proporção de crianças (6 a <12 anos) com dermatite grave (POEM)	R\$ 19.137.647.930,61	R\$ 26.045.170.361,34
Proporção de pacientes pediátricos (6 a <12 anos) elegíveis a terapia sistêmica	R\$ 16.022.490.755,96	R\$ 29.160.327.535,99

Notas: Masc: masculino; Fem: feminino; DA: dermatite atópica; CT: corticosteroide tópico

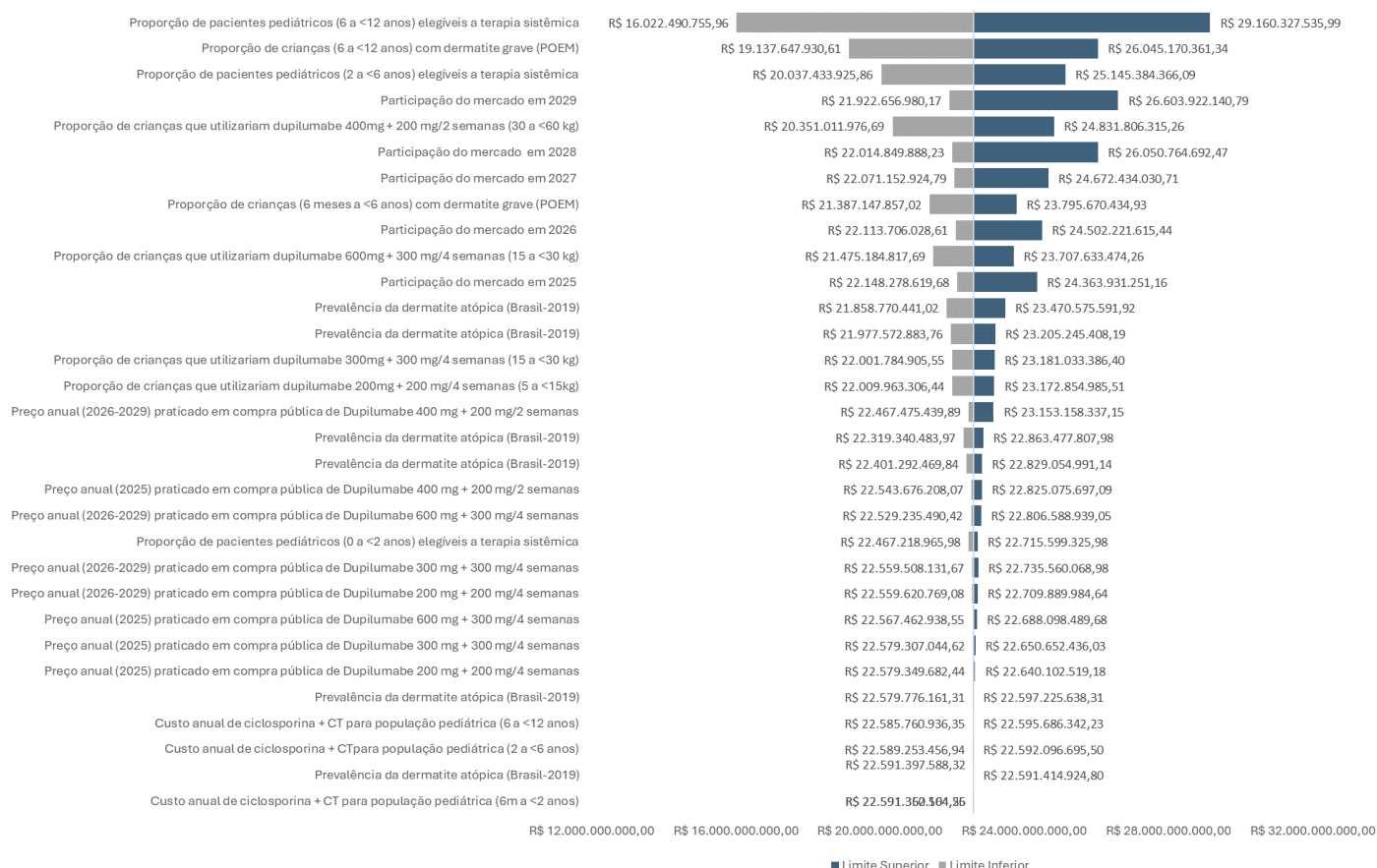


Figura 3 - Resultado da análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário da incorporação de dupilumabe para o tratamento de crianças com DA moderada a grave (Cenário 1)

Fonte: elaboração própria

Notas: Masc: masculino; Fem: feminino; DA: dermatite atópica; CT: corticosteroide tópico

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para as análises de impacto orçamentário, foram construídos cenários considerando a incorporação de todas as tecnologias disponíveis para adultos, adolescentes e crianças com uma difusão no mercado variando entre 20% no primeiro ano a 60% no quinto ano da análise.

Em cinco anos, foi estimado o impacto de R\$51 bilhões para adultos, R\$ 5,9 bilhões para adolescentes e R\$ 22,6 bilhões para crianças. No Total, considerando a incorporação de todas as tecnologias para todas as faixas etárias, estimou-se um impacto total de R\$ 79.631.748.960,83 em cinco anos.

Para adultos, outros dois cenários foram construídos, considerando as tecnologias mais custo-efetivas (Cenário 2 - baricitinibe) e aquelas que apresentaram as maiores probabilidades de serem mais eficazes (Cenário 3 - upadacitinibe e abrocitinibe). Na incorporação do baricitinibe, para adultos, foi estimado um impacto de R\$ 31,6 bilhões em cinco anos.

Na incorporação do upadacitinibe e do abrocitinibe, o impacto estimado foi de R\$ 33,7 bilhões em cinco anos. Sendo assim, desconsiderar a incorporação do dupilumabe na população de adultos resultou em uma redução do impacto orçamentário em R\$ 19 bilhões no cenário 2 e R\$ 17,3 bilhões no cenário 3. É importante lembrar que o baricitinibe foi considerada a tecnologia com menor probabilidade de ser mais efetiva dentre as avaliadas e adultos.

Para adolescentes, caso as três tecnologias avaliadas (abrocitinibe, dupilumabe e upadacitinibe) sejam incorporadas, o impacto orçamentário é de R\$ 6 bilhões. Foram construídos mais dois cenários considerando apenas a incorporação do upadacitinibe (Cenário 2) e a incorporação do abrocitinibe e upadacitinibe (Cenário 3). Em cinco anos, no cenário 2, estimou-se o impacto de R\$ 1,8 bilhões e, no cenário 3, o impacto de R\$ 3,4 bilhões, inferiores àqueles que consideraram, também, a incorporação do dupilumabe.

Para crianças, como há apenas o dupilumabe disponível para o tratamento da DA moderada a grave, não foram construídos outros cenários.

Nas análises de sensibilidades, os parâmetros que mais impactaram foram aqueles relacionados com a estimativa da população elegível e da proporção de pacientes com dermatite atópica moderada a grave. Os dados epidemiológicos da DA no Brasil são escassos e frágeis. Para reduzir as incertezas das análises, os dados utilizados e os resultados com um dermatologista especialista,

Por fim, os impactos orçamentários estimados foram baseados na proposta de preços, feitas pelos demandantes, para os medicamentos abrocitinibe, baricitinibe e upadacitinibe. Caso os preços sugeridos para os medicamentos não se mantenham ao longo dos anos, o impacto orçamentário é superior, como demonstrado nas análises de sensibilidade.

7. REFERÊNCIAS

1. Portaria conjunta SAES/SECTICS nº 34, de 20 de dezembro de 2023 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatite Atópica., (2023).
2. Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMM, Hirayama ADS, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. *An Bras Dermatol*. 2023;98(6):814-36.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TelEDdCe, Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília; 2012 [Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf.
4. Estatística I-IBdGe. Projeção da população 2020 [Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>.
5. Evaluation I-lfHMa. Healthdata - prevalência da dermatite atópica no Brasil por faixa etária e sexo 2024 [Available from: <https://vizhub.healthdata.org/epi/>.
6. Mesquita K. Unveiling atopic dermatitis burden in Brazil: a report from clinical assistance perspective. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2019;11(2):153-60.
7. 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;31(3):236-45.
8. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(4):417-28 e2.
9. Paller AS, Guttman-Yassky E, Schuttelaar MLA, Irvine AD, Baselga E, Kataoka Y, et al. Disease characteristics, comorbidities, treatment patterns and quality of life impact in children <12 years old with atopic dermatitis: Interim results from the PEDISTAD Real-World Registry. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(5):1104-8.
10. Ministério da S. Banco de Preços em Saúde (BPS). 2023.
11. Anvisa ANDVS-. Bula do CIBINQO 2024 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351540303202144/?substancia=32081>.
12. Kamphuis E, Boesjes CM, Loman L, Kamsteeg M, Haack I, Van Lynden-van Nes AMT, et al. Real-world Experience of Abrocitinib Treatment in Patients with Atopic Dermatitis and Hand Eczema: Up to 28-week Results from the BioDay Registry. *Acta Derm Venereol*. 2024;104:adv19454.
13. Anvisa ANDVS-. Bula do RINVOQ 2024 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351057673201909/?substancia=26325>.
14. 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 Dermatol Venereol*. 2024;38(2):e152-e4.
15. Schlosser AR, Boeijsink N, Olydam J, Nijsten TEC, Hijnen D. Upadacitinib treatment in a real-world difficult-to-treat atopic dermatitis patient cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(2):384-92.
16. Melgosa Ramos FJ, Gonzalez-Delgado V, Motilla JMS, Marta GP, Mateu Puchades A, Sergio SA. Upadacitinib effectiveness in moderate-to-severe atopic dermatitis: A real-life multicentre and retrospective study. *Australas J Dermatol*. 2023;64(4):e361-e4.
17. Tran V, Ross G. A real-world Australian experience of upadacitinib for the treatment of severe atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*. 2023;64(4):e352-e6.
18. Estatística I-IBdGe. Projeções da População do Brasil 2020 [Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>.
19. Watanabe A, Kamata M, Okada Y, Suzuki S, Ito M, Mizukawa I, et al. Real-world effectiveness and safety of baricitinib including its effect on biomarkers and laboratory data in Japanese adult patients with atopic dermatitis: a single-center retrospective study. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy*. 2024;7.

20. Estatística I-IBdGe. Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo e idade 2008 [Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/2657#resultado>].
21. Blauvelt A, Gooderham M, Foley P, Griffiths CEM, Cather JC, De Bruin-Weller M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids: A 1-year randomized, placebocontrolled phase 3 trial (chronos). *Internal Medicine Journal*. 2017;47:25-.
22. Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Demographics, healthcare utilization and drug use in children and adults with atopic dermatitis in Denmark: a population-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(6):1133-42.
23. Chovatiya R, Begolka WS, Thibau IJ, Silverberg JI. The financial burden of out-of-pocket healthcare expenses on caregivers of children with atopic dermatitis in the United States. *Skin Health Dis*. 2023;3(1):e191.
24. Gori N, Sernicola A, Tolino E, Mariano M, Galluzzo M, Moretta G, Coppola R, D'Alessio A, Sansone M, Maffei V, Paolino C, Ferrao C, Cascia L, Addio P, Di Nardo L, Chiricozzi A, Del Duca E, Cristaudo A, Bianchi L, Pallotta S, Panasiti V, Pellacani G, Potenza C, Peris K. Analysis of predictive factors influencing dupilumab continuation rate in adult patients with atopic dermatitis: results from an Italian multicenter study. *J Dermatolog Treat*. 2023 Dec;34(1):2230685. doi: 10.1080/09546634.2023.2230685. PMID: 37400981.

APÊNDICE – BUSCA PATENTÁRIA

1. Estratégia de busca

ABROCITINIBE			
Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR112012008823	Derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina como inibidores de janus kinase (jak), seu uso e composição farmacêutica ou veterinária que os compreende.	Pfizer INC. (US)	11/02/2034

BARACITINIBE			
Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
PI0909040	Derivados de azetidina e ciclobutano, seus usos, e composição	Incyte Holdings Corporation (US)	10/03/2029

DUPILUMABE			
Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR112013008366	Formulações farmacêuticas líquidas estáveis contendo anticorpos anti-receptor de interleucina-4 humana alfa, e recipiente contendo as referidas formulações	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (US)	05/10/2031
BR122019023269	Composição Farmacêutica Compreendendo Um Anticorpo Que Se Liga Especificamente Ao Receptor Da Interleucina-4 (Il-4r) Para Uso No Tratamento De Asma Moderada A Grave Ou Grave Em Um Indivíduo	Sanofi Biotechnology (FR) / Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (US)	20/08/2033
PI0719953	Anticorpos humanos de alta afinidade para receptor de il-4 humano	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (US)	02/10/2027

UPADACITINIBE			
Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR112012013349	Compostos tricíclicos	Abbvie Inc. (US)	01/12/2030
BR112015032330	Carboxamidas primárias como inibidores de BKT	Abbvie Inc. (US)	26/06/2034
PI0915374	Composição farmacêutica oral de liberação prolongada uma vez ao dia compreendendo (3S,4R)-3-ETIL-4-(3H-IMIDAZO[1,2-A]PIRROLO[2,3-E]PIRAZIN-8-IL)-N-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)PIRROLI-DINA-1- CARBOXAMIDA	Abbvie Inc. (US)	17/10/2036
BR122022 024891	Hidrato de tartarato cristalino do composto (3S,4R)-3-ETIL-4-(3H-IMIDAZO[1,2-A]PIRROLO[2,3-E]PIRAZIN-8-IL)-N-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)PIRROLI-DINA-1-CARBOXAMIDA	Abbvie Inc. (US)	17/10/2036
BR122022024919	Composição farmacêutica de liberação prolongada compreendendo (3S,4R)-3-ETIL-4-(3H-IMIDAZO[1,2-	Abbvie Inc. (US)	17/10/2036

	A]PIRROLO[2,3-E]PIRAZIN-8-IL)-N-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)PIRROLI-DINA-1-CARBOXAMIDA		
BR122022024925	Base livre amorfa do composto (3S,4R)-3-ETIL-4-(3H-IMIDAZO[1,2- A]PIRROLO[2,3-E]-PIRAZIN-8-IL)-N-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)PIRROLIDINA-1- CARBOXAMIDA e composição farmacêutica contendo a mesma	Abbvie Inc. (US)	17/10/2036
BR122022024934	Composto N-((1S,3R,4S)-3-ETIL-4-(6H-PIRROLO[2,3-e][1,2,4]TRIAZOLO[4,3-a]PIRAZIN-1-IL)CICLOPENTIL)CICLOPROPANOSULFONAMIDA e um sal farmaceuticamente aceitável deste	Abbvie Inc. (US)	09/06/2029

Para a elaboração desta seção, foram realizadas 4(quatro) buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes dos medicamentos. A busca foi realizada em 13 de maio de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis:
 - i. ["abrocitinib"]
 - ii. ["baricitinib"]
 - iii. ["dupilumab"]
 - iv. ["upadacitinib"]
- (2) Espacenet; PatentScope e Orange book: documento de patente internacional.
- (3) INPI: documento de patente nacional.

2. Busca patentária

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 13 mai 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP Acesso em 13 mai 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 13 mai 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 11 mar 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 13 mai 2024.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136