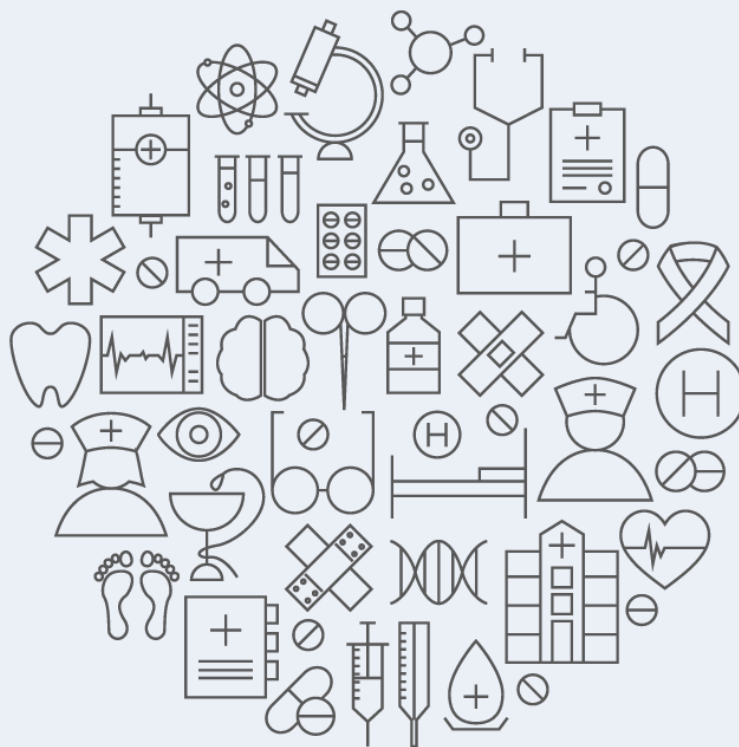


Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Dupilumabe para o tratamento de pacientes com dermatite atópica grave com idade entre 6 meses e menores de 18 anos



AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Dupilumabe para o tratamento de pacientes com
dermatite atópica grave com idade entre 6 meses e
menores de 18 anos

Rio de Janeiro-RJ

Outubro/2023

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO	9
2. RESUMO EXECUTIVO	10
3. CONDIÇÃO CLÍNICA	17
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	17
3.2. Tratamento recomendado	21
4. TECNOLOGIA	24
4.1. Descrição	24
4.2. Ficha técnica	24
5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	29
5.1. Pergunta estruturada	29
5.2. Critérios de elegibilidade	31
5.3. Busca por evidências	32
5.4. Seleção de estudos e extração de dados	37
5.5. Resultados	52
5.6 Discussão e conclusões	91
5.7 Elementos pós-texto	94
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	55
6.1 Métodos	95
6.2 Resultados	99
6.3 Discussão e conclusões	101
6.4 Elementos pós-texto	101
7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	102
7.1 Métodos	102
7.2 Resultados	108
7.3 Discussão e conclusões	112
7.4 Elementos pós-texto	113
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	114
8.1 Avaliação por outras agências de ATS	114
8.2 Considerações sobre a implementação	116
8.3. Conclusões	116
9. REFERÊNCIAS	117
10. ANEXOS	132

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma para o diagnóstico da dermatite atópica.....	18
Figura 2- Prevalência de dermatite atópica no Brasil conforme sexo e faixa etária.	19
Figura 3. Fluxograma terapêutico atual de dermatite atópica grave para crianças com idade entre 6 meses e 18 anos de idade.	22
Figura 4. Fluxograma terapêutico de dermatite atópica grave para crianças com idade entre 6 meses e 18 anos de idade proposto	23
Figura 5. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE	40
Figura 6. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.....	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Quadro 2. Resumo executivo

Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia

Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e do parecerista)

Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e do parecerista)

Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e do parecerista)

Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e do parecerista)

Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e do parecerista)

Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e do parecerista)

Quadro 10. Estudos em andamento (versão do proponente e do parecerista)

Quadro 11. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 12. Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Quadro 13. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA

Quadro 15. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Quadro 17. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA – Ferramenta RoB 2.0.

Quadro 18. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS – Ferramenta ROBINS-I.

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA

Quadro 21. Componentes da discussão e das conclusões

Quadro 22. Componentes dos elementos pós-texto

Quadro 23. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 24. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE

Quadro 25. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Quadro 26. Componentes da discussão e conclusões

Quadro 27. Elementos pós-texto

Quadro 28. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 29. Estimativa da população elegível (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 31. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Quadro 32. Resumo dos resultados da AIO.

Quadro 33. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 34. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 35. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 36. Componentes da discussão e das conclusões

Quadro 37. Elementos pós-texto

Quadro 38. Avaliação de outras agências de ATS

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo)

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do Dupilumabe, para o tratamento de pacientes com idade entre 6 meses e menores de 18 anos com dermatite atópica grave e sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos 6 meses, visando avaliar a alteração de diretriz de utilização, no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
2023.2.000145	UAT 110	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

2. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo

TECNOLOGIA	
DUPILUMABE (Dupixent®)	
INDICAÇÃO	
<p>Tratamento de pacientes com idade entre 6 meses e menores de 18 anos, com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteróide e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos 6 meses, que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios: a. Índice de Gravidade da Dermatite Atópica (<i>Scoring Atopic Dermatitis</i>) - SCORAD superior a 50; b. Índice de Severidade e Área de Eczema (<i>Eczema Area and Severity Index</i>) - EASI superior a 21; c. Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (<i>Dermatology Life Quality Index</i>) - DLQI superior a 10; d. Índice Pediátrico de Qualidade de Vida em Dermatologia (<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>) - CDLQI superior a 12.</p>	
INTRODUÇÃO	
<p>A dermatite atópica (DA) é uma dermatose crônica, sistêmica, imuno mediada, complexa e está frequentemente associada a uma história pessoal ou familiar de atopia. O diagnóstico, na grande maioria dos casos, é clínico e baseia-se na história, morfologia e distribuição das lesões cutâneas e sintomas associados. A prevalência mundial de dermatite atópica é estimada em 2.690 casos para cada 100.000 pessoas (IC 95% 2.535 – 2.861), com evidência de pico de prevalência entre o primeiro e quinto anos de vida. No Brasil, a taxa de prevalência em 2017, segundo o <i>Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study</i> (GBD), era de 2.664 casos para cada 100.000 pessoas (IC 95%: 2.563 – 2.778), variando de 1,9% a 6,9% entre os menores de 18 anos. Os corticosteroides tópicos são amplamente endossados como tratamento de primeira linha e seu uso intermitente apropriado apresenta pouco risco. Já os corticosteroides sistêmicos, devem ser usados apenas em casos excepcionais para o tratamento de exacerbação de curto prazo ou ao iniciar outra terapia sistêmica. O tratamento sistêmico convencional recomendado para DA de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde é a ciclosporina. No entanto, para alguns casos, os tratamentos tópicos e a ciclosporina possuem efeito subótimo e os pacientes com DA continuam a apresentar sinais e sintomas intoleráveis. Além disso, no caso de crianças com DA, o uso de ciclosporina é contraindicado. Com isso, atualmente, na Saúde Suplementar brasileira, o paciente com DA grave e idade entre 6 meses e 18 anos não possui alternativas terapêuticas disponíveis para seu tratamento. O dupilumabe é a opção terapêutica sugerida pelo proponente para essa faixa etária, e está atualmente coberto pelo Rol da ANS para a população adulta na mesma indicação (DUT 65.14).</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>P (população) - Pacientes entre 6 meses e <18 anos com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteróide e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos 6 (seis) meses.</p>	<p>P (população) – idem</p> <p>I (intervenção) – idem</p>

<p>I (intervenção) - Dupilumabe, conforme posologia aprovada em bula, associado a cuidados usuais (tratamento tópico com corticosteroides ou inibidores de calcineurina)</p> <p>C (comparador) - Cuidados usuais, controlado por placebo ou não</p> <p>O (desfecho) - Desfechos de eficácia: escores avaliando extensão e/ou gravidade da doença (como EASI, SCORAD, BSA, IGA), qualidade de vida (avaliada por meio de instrumentos validados como DLQI e CDLQI), necessidade de medicamentos de resgate e desfechos reportados pelo paciente ou cuidadores, como sono, prurido, depressão e ansiedade. Desfechos de segurança: eventos adversos, eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos sérios e graves. Descontinuação devido a eventos adversos.</p> <p>T (tipo de estudo) - Ensaios clínicos randomizados</p>	<p>C (comparador) – idem</p> <p>O (desfecho) – idem</p> <p>T (tipo de estudo) – idem</p>
<p align="center">EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA</p>	
<p align="center"><i>Proponente</i></p>	<p align="center"><i>Parecerista</i></p>
<p>Dupilumabe se mostrou eficaz no controle da dermatite atópica, com bom perfil de segurança. Após 16 semanas de tratamento, a população de pacientes com 6 meses a menores de 6 anos de idade em comparação a placebo apresentou redução do escore EASI em 50,4% (IC 95% -62,4 a -38,4), aumento da probabilidade de o paciente atingir o EASI-75 (RR 5,23; IC 95% 2,63 a 10,41), redução de 38,4 pontos (IC95% -46,7 a 30,2) do escore SCORAD e redução do escore de CDLQI em 7,5 pontos (IC 95% -10,3 a -4,8); os pacientes com 6 anos a 11 anos após 16 semanas de tratamento com dupilumabe comparado a placebo demonstraram redução do escore EASI em 33,78% (IC95%: 40,34 a 27,22), aumento da probabilidade de o paciente atingir o EASI-75 (RR 2,79; IC95% 2,05 a 3,8), redução do escore SCORAD em 34,4 pontos (IC 95% -40,5 a - 28,8) e redução do escore CDLQI em 4,26 pontos (IC95% -5,61 a -2,91); os pacientes com 12 anos a menores de 18 anos após 16 semanas de tratamento com dupilumabe em comparação ao placebo apresentaram maior probabilidade de o</p>	<p>Foi realizada nova busca nas bases MEDLINE, EMBASE, LILACS e Cochrane Library. Após o processo de seleção, quatro publicações foram identificadas, sendo três ensaios clínicos randomizados (ECR) e um estudo observacional de extensão relacionado a um dos ensaios clínicos. Cada ECR incluiu pacientes com determinada faixa etária, a saber 6 meses a menos de 6 anos (LIBERTY AD PRESCHOOL), 6 a 11 anos (LIBERTY AD PEDS) e 12 a menos de 18 anos (LIBERTY AD ADOL). O estudo de extensão (LIBERTY AD PEDS-OLE) incluiu pacientes de todas as idades até 18 anos, entretanto a publicação incluída apresentou apenas os resultados da população de 12 a 18 anos. Todos os ECR incluíram pacientes com dermatite atópica com resposta inadequada a corticoide tópico entretanto, a classificação de gravidade da doença variou. No estudo LIBERTY AD PRESCHOOL e LIBERTY AD ADOL foram incluídos pacientes com dermatite atópica moderada a grave (IGA 3 a 4) e no estudo LIBERTY AD PEDS foram incluídos</p>

<p>paciente atingir o EASI-75 (RR 5,03 (IC95%: 2,37 a 10,71), redução do escore SCORAD em 34 pontos (IC 95%: -43,4 a - 24,6) e redução do escore CDLQ em 3,4 pontos (IC95% -5,0 a -1,8).</p> <p><i>[Texto transferido do documento enviado pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 6]</i></p>	<p>pacientes somente com dermatite grave (IGA 4).</p> <p>Outra diferença entre os estudos foi a associação do dupilumabe com corticoide tópico. Nos estudos LIBERTY AD PRESCHOOL e LIBERTY AD PEDS, o uso de corticoide tópico era livre para os dois braços, enquanto no estudo LIBERTY AD ADOL o corticoide sistêmico ou tópico, poderia ser usado somente em caso de tratamento de resgate em pacientes que não toleravam os sintomas da dermatite atópica, a critério do pesquisador.</p> <p>Os resultados dos três ECR incluídos mostraram que o grupo com dupilumabe obteve maior benefício em relação ao grupo comparador, com diferenças estatisticamente significativas, no seguimento de 16 semanas.</p> <p>Para os desfecho primário <i>proporção de pacientes com IGA 0-1</i>, houve maior benefício no grupo tratado com dupilumabe em relação ao placebo com a diferença percentual de 24% (IC95% 13 a 34, $p < 0,0001$, [certeza da evidência: moderada]) no estudo LIBERTY AD PRESCHOOL; de 21,4% (IC95% 11,4 a 31,4) para a dose de 300 mg a cada quatro semanas e 18,1% (IC95% 8,3 a 27) para a dose 100 mg ou 200 mg a cada duas semanas no estudo LIBERTY AD PEDS [certeza da evidência: alta para ambos os esquemas terapêuticos] e 15,5% (IC95% 6,7 a 24,3; $p < 0,001$) para a dose de 300mg – a cada quatro semanas e 22,0% (IC95% 12,2 a 31,9; $p < 0,001$) para a dose de 200 ou 300 mg a cada duas semanas no estudo LIBERTY AD ADOL [certeza da evidência: moderada para ambos os esquemas terapêuticos].</p> <p>O desfecho <i>proporção de pacientes com EASI-75</i> foi classificado como primário no estudo LIBERTY AD PEDS e como desfecho secundário nos estudos LIBERTY AD PRESCHOOL e LIBERTY AD ADOL. Houve maior benefício no grupo com dupilumabe em relação ao placebo para os três estudos. No estudo LIBERTY AD PRESCHOOL a diferença em relação ao placebo foi de 42% (IC95% 29 a 55, $p < 0,0001$, [certeza da evidência: alta]). Para o estudo LIBERTY AD PEDS a diferença foi de 42,8% (31,5 a 54,1; $p < 0,0001$) para a dose de 300 mg a cada quatro</p>
--	---

	<p>semanas e 40,4% (28,9 a 51,8); $p < 0,0001$ para a dose 100 mg ou 200 mg a cada duas semanas [certeza da evidência: alta para ambos os esquemas terapêuticos]. Para o estudo LIBERTY AD ADOL a diferença foi de 29% (IC95% 17,9 a 41,8; $p < 0,001$) para a dose de 300mg – a cada quatro semanas e de 33,2% (21,1 a 45,4; $p < 0,001$) na dose de 200 ou 300 mg a cada duas semanas [certeza da evidência: alta para ambos os esquemas terapêuticos]).</p> <p>A diferença na proporção de pacientes em EASI-50 entre o grupo dupilumabe e o placebo foi de 49% (IC95% 35 a 62; $p < 0,0001$), [certeza da evidência alta]) para o LIBERTY AD PRESCHOOL; de 47,9% (IC95% 37,8 a 58,0; $p < 0,0001$) para a dose de 300 mg a cada quatro semanas e 39,7% (28,7 a 50,7; $p < 0,0001$) para a dose 100 mg ou 200 mg a cada duas semanas [certeza da evidência: alta para ambos esquemas terapêuticos] para o estudo LIBERTY AD PEDS e para o estudo LIBERTY AD ADOL a diferença foi de 41,8 (IC95% 29,0 a 54,6); $p < 0,001$ para a dose de 300mg – a cada quatro semanas e de 48,0 (IC95% 35,3 a 60,8; $p < 0,001$) na dose de 200 ou 300 mg a cada duas semanas [certeza da evidência: alta para ambos esquemas terapêuticos].</p> <p>A diferença percentual entre a proporção de pacientes em EASI-90 nos grupos dupilumabe e placebo foi de 23% (IC95% 12 a 33, $p < 0,0001$), [certeza da evidência moderada]) no LIBERTY AD PRESCHOOL; de 34,5% (IC95% 24,6 a 44,4; $p < 0,0001$) para a dose de 300 mg a cada quatro semanas [certeza da evidência: alta) e 23% (IC95% 13,6 a 32,4; $p < 0,0001$) para a dose 100 mg ou 200 mg a cada duas semanas [certeza da evidência: moderada] para o estudo LIBERTY AD PEDS e para o estudo LIBERTY AD ADOL a diferença foi de 16,7 (IC95% 7,7 a 25,7; $p < 0,001$) para a dose de 300mg – a cada quatro semanas e de 20,8 (IC95% 11,1 a 30,5; $p < 0,001$) na dose de 200 ou 300 mg a cada duas semanas [certeza da evidência: moderada para ambos os esquemas terapêuticos]).</p> <p>Para os demais desfechos secundários, chaves e adicionais, o uso de dupilumabe também resultou em maior benefício em relação ao placebo, nos desfechos de pontuação de NRS, pico de prurido NRS, proporção de BSA</p>
--	---

	<p>afetada, alteração no POEM, alteração no SCORAD, alteração no DFI, alteração no CDLQI, alteração no IDQOL e alteração no HADS.</p> <p>A análise dos desfechos de segurança mostrou que o medicamento apresentou perfil de segurança satisfatório. Apenas 1 a 1,7% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido eventos adversos. A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento variou de 72% a 67,2% no grupo dupilumabe e de 74% a 69,4% no grupo placebo, considerando-se os três ECR.</p> <p>Não houve mortes durante os estudos. Os eventos adversos de interesse ou mais frequentes foram: infecção de pele incluindo herpes viral, reação no local da injeção, infecções incluindo nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e conjuntivite. As infecções ocorreram com frequência de até 10% nos grupos com dupilumabe, com exceção da conjuntivite (14,8%).</p>
AVALIAÇÃO ECONÔMICA	
<p>Foi realizada uma análise de custo-utilidade comparando o dupilumabe com cuidados usuais para o tratamento de crianças e adolescentes com idade entre 6 meses e menos de 18 anos com DA grave. A análise foi realizada sob a perspectiva da saúde suplementar e considerando um horizonte temporal de até 18 anos de idade. A análise resultou em um RCEI de R\$ 328.219 por QALY ganho. Os resultados da análise devem ser interpretados com cautela tendo em vista que não existem evidências robustas sobre a efetividade do tratamento para além de 16 semanas de seguimento na população alvo.</p>	
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>O proponente apresentou análise de impacto orçamentário sob a perspectiva da saúde suplementar em um horizonte temporal de cinco anos. O impacto orçamentário incremental estimado variou de R\$ 15.160.681 no primeiro ano a R\$ 35.432.871 no quinto ano, totalizando R\$ 125.965.745 em cinco anos com média de R\$ 25.193.149.</p>	<p>Os pareceristas realizaram nova análise de impacto orçamentário por considerarem que a população elegível estimada pelo proponente estaria, possivelmente, subestimada. A população elegível média anual foi estimada em 11.115 pacientes. Foram considerados dois cenários de taxa de difusão. No cenário 1 considerou-se a mesma participação de mercado do caso base do proponente (10% a 30%) que resultou em um impacto orçamentário médio anual de R\$ 138.755.023,25. No cenário 2 foi considerada uma taxa de difusão variando de 5% a 25% em</p>

	cinco anos o que resultou em um impacto orçamentário médio anual de R\$ 103.992.327,07.
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
Não foram identificadas informações provenientes do demandante.	<p><i>O Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), recomenda o uso do dupilumabe como opção para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave em adultos e crianças a partir de 6 meses de idade não respondentes a outras terapias.</i></p> <p><i>O Scottish Medicines Consortium (SMC) e Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) recomendam o dupilumabe como opção para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave ou grave, respectivamente, para pacientes a partir de 12 anos de idade, sem resposta a outras terapias.</i></p> <p><i>Não foi identificada avaliação da tecnologia realizada pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE para a população alvo da desta demanda.</i></p> <p><i>A tecnologia não foi avaliada pela Conitec para esta indicação até a data de elaboração deste documento.</i></p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
Dupilumabe é uma terapia efetiva e segura no tratamento de dermatite atópica moderada a grave, sendo esse dado suportado por diferentes ensaios clínicos randomizados com elevado rigor metodológico, dados consistentes e precisos, resultando em evidência de alta qualidade. Importante salientar que a proposta de cobertura é direcionada a pacientes entre 6 meses e <18 anos com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina, por pelo menos 6 (seis) meses. Para essa indicação, a evidência apresentou benefício importante de dupilumabe, com resultados significativos e de alta qualidade de evidência, oriundos dos estudos LIBERTY AD PRESCHOOLAR	Os resultados da síntese de evidências indicam que existe benefício no uso do dupilumabe para os pacientes com dermatite atópica moderada a grave com falha a outros tratamentos como o corticoide tópico. Houve benefícios significativos nos principais desfechos chave analisados como <i>proporção de pacientes com IGA 0-1 e EASI (total, 50%, 75% e 90%)</i> , e nos desfechos adicionais. A frequência de eventos adversos graves foi baixa e poucos pacientes descontinuando o tratamento devido aos eventos adversos. O tempo de seguimento do ECR foi de 16 semanas, pelo que não existem evidências sobre a resposta sustentada ao tratamento ou

<p>(6 meses a menores de 6) anos, LIBERTY AD PEDS (6 anos a 11 anos) e LIBERTY AD ADOL (12 anos a menores de 18 anos).</p> <p><i>[Texto transferido do documento enviado pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 7].</i></p>	<p>sobre sua segurança quando usado a longo prazo na população pediátrica.</p> <p>A análise econômica mostrou que o dupilumabe na indicação proposta é mais efetivo e geraria maior custo comparado ao cenário referência. Os resultados devem ser interpretados com cautela devido à incerteza dos parâmetros clínicos empregados na análise.</p>
---	--

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

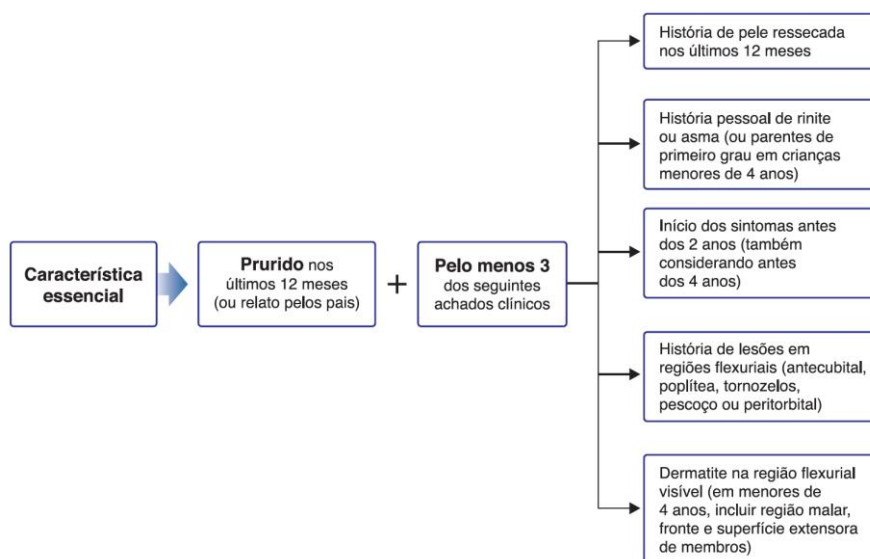
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A dermatite atópica é uma dermatose crônica, sistêmica, imuno mediada, complexa (1,2) e está frequentemente associada a uma história pessoal ou familiar de atopia (3,4). As características principais da dermatite atópica são pele seca e prurido intenso. O eczema ocorre de maneira cíclica durante a infância, podendo prolongar-se até a fase adulta, ou iniciar já na vida adulta (5–7).

Uma multiplicidade de mecanismos está envolvida na patogênese da dermatite atópica, incluindo disfunção da barreira epidérmica, fatores genéticos, desregulação imunológica com exacerbação da resposta inflamatória de tipo 2, microbioma cutâneo alterado e gatilhos ambientais de inflamação (8–12). A disfunção da barreira epidérmica é uma das principais alterações encontradas na fisiopatologia da dermatite atópica. É causada por vários fatores, incluindo produção reduzida de filagrina, desequilíbrio entre a atividade da protease do estrato córneo e antiprotease, anormalidades da junção de oclusão (*tight junction*), composição alterada e organização lamelar de lipídios epidérmicos, colonização microbiana, ciclo de prurido e liberação de citocinas pró-inflamatórias (13).

Em relação ao diagnóstico de dermatite atópica, na grande maioria dos casos, ele é clínico, baseado na história, morfologia e distribuição das lesões cutâneas e sintomas associados (4). Não havendo testes confirmatórios, o conjunto de sinais e sintomas é necessário para o diagnóstico; a avaliação clínica é considerada o padrão ouro (14,15). Vários conjuntos de critérios foram propostos para o diagnóstico de dermatite atópica e, embora sejam geralmente usados em estudos epidemiológicos, eles fornecem orientação para a abordagem diagnóstica em ambientes clínicos. Os critérios de Hanifin e Rajka, que distinguem características essenciais, comuns e associadas, e versões simplificadas derivadas empiricamente são frequentemente usados em ambientes clínicos (16–19). O Guia prático de atualização em dermatite atópica, desenvolvido em conjunto pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e a Sociedade Brasileira de Pediatria, assim como o Consenso sobre o manejo terapêutico da dermatite atópica da Sociedade Brasileira de Dermatologia determinam de forma objetiva os critérios clínicos utilizados para o diagnóstico de dermatite atópica (14,20,21) (Figura 1).

FIGURA 1. FLUXOGRAMA PARA O DIAGNÓSTICO DA DERMATITE ATÓPICA.



Fonte: Prado et al., 2022.^{8,50,51}

Diversas escalas de avaliação de gravidade de doença foram testadas e validadas para uso em estudos clínicos, como, por exemplo, *SCORing of Atopic Dermatitis* [SCORAD] e *Eczema Area and Severity Index* (EASI), *body surface area* (BSA), *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM), *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (PP-NRS), *Investigator's Global Assessment* (IGA), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) e *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS), além de escalas de mensuração da qualidade de vida do paciente com dermatite atópica como *Children's Dermatology Life Quality Index* (DLQI), *Infant's Dermatitis Quality of Life Index* (IDQoL) e *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Estas escalas são objetivas e de fácil inclusão na prática clínica, em especial, para auxílio na definição de critérios objetivos em protocolos de uso (4). Cabe ressaltar que, atualmente, há dezenas de escalas utilizadas para avaliar a gravidade da dermatite atópica publicadas na literatura, sendo que não há definido claramente um padrão-ouro e cada escala possui suas vantagens e desvantagens (22).

Como a dermatite atópica está associada a defeitos na barreira cutânea, a doença aumenta o risco de invasão de alérgenos ou patógenos e em respostas imunológicas disfuncionais, causando um ciclo vicioso de inflamação, associado a complicações da doença (23). Dessa forma, processos infecciosos secundários, seja por bactérias, vírus ou fungos, estão associados à carga da doença da dermatite atópica (20). Neste contexto, destaca-se a *Staphylococcus aureus* como agente importante na patogênese da dermatite atópica, sendo também descrita uma associação entre a gravidade das lesões e densidade relativa da colonização de *S. aureus* na pele (23,24). Apesar de menos comuns, as infecções virais difusas e disseminadas podem ser observadas, como infecção por Herpes simplex. As

infecções virais comuns na dermatite atópica incluem o vírus causador do eczema herpético (EH), causando complicações graves, incluindo ceratoconjuntivite, viremia, meningite, encefalite ou sepse bacteriana secundária. Os fungos também desempenham um papel no desenvolvimento e agravamento da doença, especialmente as leveduras *Malassezia*, com maior propensão de colonização em 29 áreas de cabeça e pescoço (24,25).

A dermatite atópica em crianças representa um risco elevado para o desenvolvimento de complicações infecciosas devido ao intenso prurido que comumente acompanha a condição. A pele afetada por prurido pode promover a formação de lesões cutâneas, potencializando a entrada de patógenos e agravando a inflamação. Em crianças com dermatite atópica, a barreira cutânea é caracteristicamente imatura, tornando a pele mais suscetível a danos e infecções. O sistema imunológico, que ainda está em processo de desenvolvimento, contribui para uma resposta imunológica inadequada à inflamação e invasão microbiana (26).

Segundo dados do *Global Burden of Disease* (GBD) de 2017, a prevalência mundial de dermatite atópica é estimada em 2.690 casos para cada 100.000 pessoas (IC 95% 2.535 – 2.861), com evidência de pico de prevalência entre o 1 e 5 anos de vida (27). Um estudo multicêntrico incluindo 18 países, publicado em 2021, avaliou a prevalência de dermatite atópica em mais de 65.000 indivíduos entre 6 meses e 18 anos de idade, identificando estimativas que variam de 2,7% a 20,1%. Tal variabilidade pode ser atribuída à grande heterogeneidade dos estudos, visto que incluíram populações diversas e utilizaram diferentes critérios diagnósticos (27). A incidência de dermatite atópica em crianças também é expressiva. Segundo a revisão sistemática de Bylund e colaboradores, as estimativas variaram de 10,2 (IC 95% 9,9 – 10,6) na Itália a 95,6 (IC 95% 93,4 – 97,9) na Escócia para cada 1.000 crianças ao ano (28). Observa-se tendência crescente na incidência e na prevalência da doença nessa população nas últimas décadas em países da América do Norte (29), Leste da Ásia (30), Europa Ocidental (31), bem como em partes do Norte da Europa (32).

No Brasil a taxa de prevalência de dermatite atópica, segundo o GBD de 2017, é de 2.664 para cada 100.000 pessoas (IC 95% 2.563 – 2.778) (27). As estimativas de prevalência por faixa etária, conforme dados do *Global Burden of Disease*, estão apresentadas na Figura 2.

FIGURA 2- PREVALÊNCIA DE DERMATITE ATÓPICA NO BRASIL CONFORME SEXO E FAIXA ETÁRIA.

Faixa etária	Sexo feminino	Sexo masculino
28 a 364 dias	2,5%	1,9%
1 a 4 anos	6,9%	5,4%
5 a 9 anos	6,3%	4,9%
10 a 14 anos	3,9%	3,0%
15 a 19 anos	2,4%	2,0%

Fonte: Adaptado de Brasil, 2022.²⁷

Entre as crianças e adolescentes com DA, 7,6% apresentam dermatite atópica grave, segundo escala de severidade *Patient Oriented Eczema Measure* (POEM), e é possível identificar aumento da prevalência da forma grave da doença conforme a faixa etária, sendo esta igual a 6,1% em crianças de 6 meses a menores de 6 anos, 7,4% em crianças de 6 anos a menores de 12 anos e 8,2% dos adolescentes de 12 a menores de 18 anos (33).

Nos pacientes portadores da forma grave ou não-controlada da doença, há um importante impacto em diferentes domínios relacionados a qualidade de vida, como comprometimento emocional, físico, social e sexual (16,34–36). Somando-se a isso, o GBD de 2017 classificou a dermatite atópica na 59ª colocação global, entre todas as doenças e comorbidades do estudo classificadas conforme a taxa de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY). Dentre as doenças dermatológicas, a dermatite atópica encontra-se no topo na lista, com DALY estimado em 123,31 por 100.000 pessoas (IC95% 66,79 a 205,17). Além disso, deve-se ressaltar o impacto da doença na família de pacientes com dermatite atópica, levando a redução na qualidade de vida, prejuízo emocional e problemas relacionados ao sono, principalmente (34,35).

Adicionalmente, a dermatite atópica grave pode estar associada a um atraso no crescimento e no ganho de peso em crianças, o que pode ser resultado de vários fatores, incluindo a inflamação crônica, o comprometimento da qualidade do sono, a restrição alimentar decorrente da investigação de alergias associadas, a coceira incessante e o estresse psicológico. Alguns medicamentos usados para tratar a dermatite atópica, como os corticosteroides, podem afetar o crescimento quando utilizados em altas doses ou de forma prolongada (37,38).

Destaca-se também que pacientes com dermatite atópica apresentam elevado uso de recursos em saúde (39). Um estudo realizado nos EUA estima que o custo anual da dermatite atópica em 2004 foi de 4,23 bilhões de dólares (5,37 bilhões corrigidos para 2016), sendo 1,79 bilhões de custos diretos e 2,44 bilhões em custos indiretos.¹¹³ Em outro estudo europeu, pacientes com dermatite atópica moderada a grave com indicação ao tratamento sistêmico, o custo anual por paciente com dermatite

atópica não controlada foi 20.695 euros (13.702 em custos diretos e 6.993 em custos indiretos) versus 11.287 euros para pacientes com doença controlada (40).

[Texto transferido e adaptado do documento enviado pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – páginas 18 a 35]

3.2. Tratamento recomendado

O manejo da dermatite atópica visa reduzir os sintomas, melhorar as lesões cutâneas e estabelecer o controle da doença em longo prazo, reduzindo assim o número e a intensidade das exacerbações e infecções com consequente melhora na qualidade de vida do paciente. Além de considerar a resposta ao tratamento, a escolha da terapia também é baseada na gravidade da doença e na resposta ao tratamento; dermatite atópica leve geralmente pode ser controlada com tratamentos tópicos, enquanto a doença que não responde a terapia tópica pode exigir fototerapia, terapias sistêmicas como imunossupressores e terapia biológica (41).

Os corticosteroides tópicos são amplamente endossados como tratamento de primeira linha e seu uso intermitente apropriado apresenta pouco risco (42). Os inibidores de calcineurina tópicos, incluindo tacrolimus e pimecrolimus, têm eficácia clínica semelhante aos corticosteroides tópicos moderadamente potentes (43). Se o controle da doença não puder ser alcançado com medidas tópicas, a fototerapia pode ser considerada para pacientes adultos; contudo seu uso em crianças é pouco difundido e sua evidência é limitada (44).

Os corticosteroides sistêmicos devem ser usados apenas em casos excepcionais para o tratamento de exacerbação de curto prazo ou ao iniciar outra terapia sistêmica (45). O tratamento sistêmico convencional recomendado para DA de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde é a ciclosporina. Para alguns casos, os tratamentos tópicos e a ciclosporina possuem efeito subótimo e os pacientes com DA continuam a apresentar sinais e sintomas intoleráveis. Além disso, no caso de crianças com DA, o uso de ciclosporina é contraindicado. Com isso, na Saúde Suplementar brasileira, o paciente com idade entre 6 meses e 18 anos que apresentam dermatite atópica grave não possui alternativas terapêuticas disponíveis para seu tratamento.

[Texto transferido e adaptado do documento enviado pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – páginas 29 a 33]

O dupilumabe é a opção terapêutica sugerida pelo proponente para a população-alvo constituída de crianças com idade entre 6 meses e menor que 18 anos que apresentam DA grave. Este medicamento está atualmente coberto pelo Rol da ANS para a população adulta com DA grave que não respondem ou não toleram o tratamento com a ciclosporina (DUT 65.14). As figuras 3 e 4 elaboradas pelo demandante apresentam o fluxo terapêutico atual para o tratamento de crianças com DA grave e o fluxo proposto com a incorporação do dupilumabe.

FIGURA 3. FLUXOGRAMA TERAPÊUTICO ATUAL DE DERMATITE ATÓPICA GRAVE PARA CRIANÇAS COM IDADE ENTRE 6 MESES E MENORES DE 18 ANOS DE IDADE.

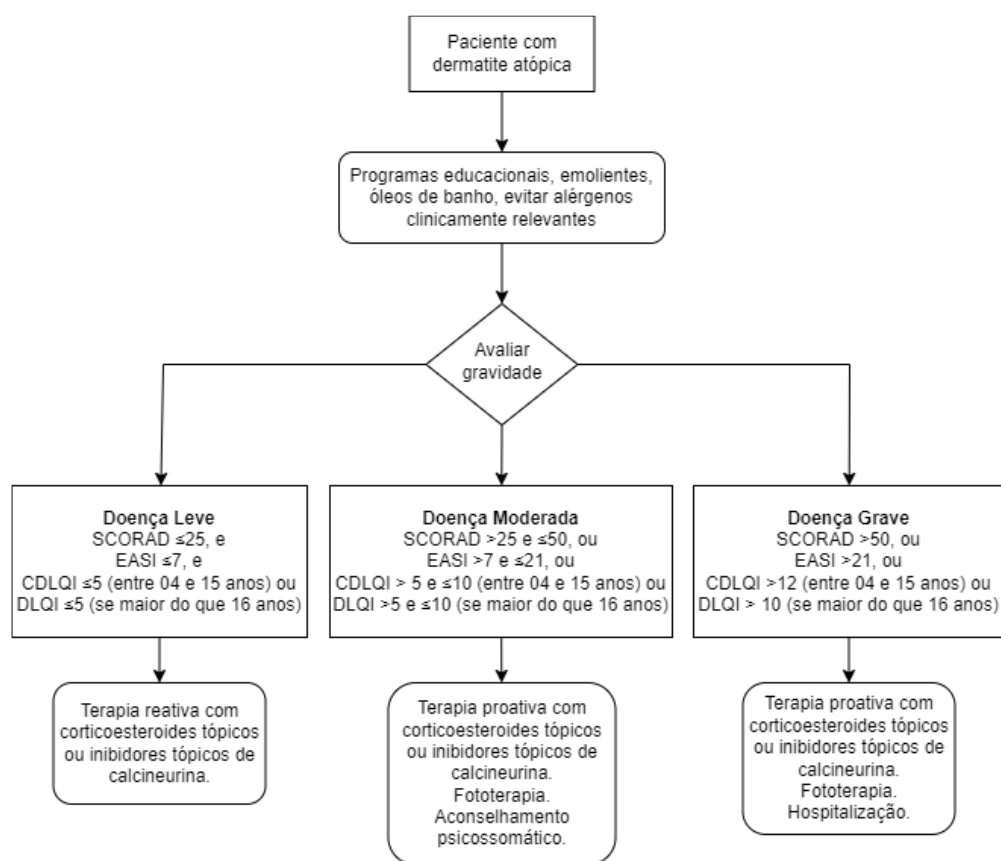
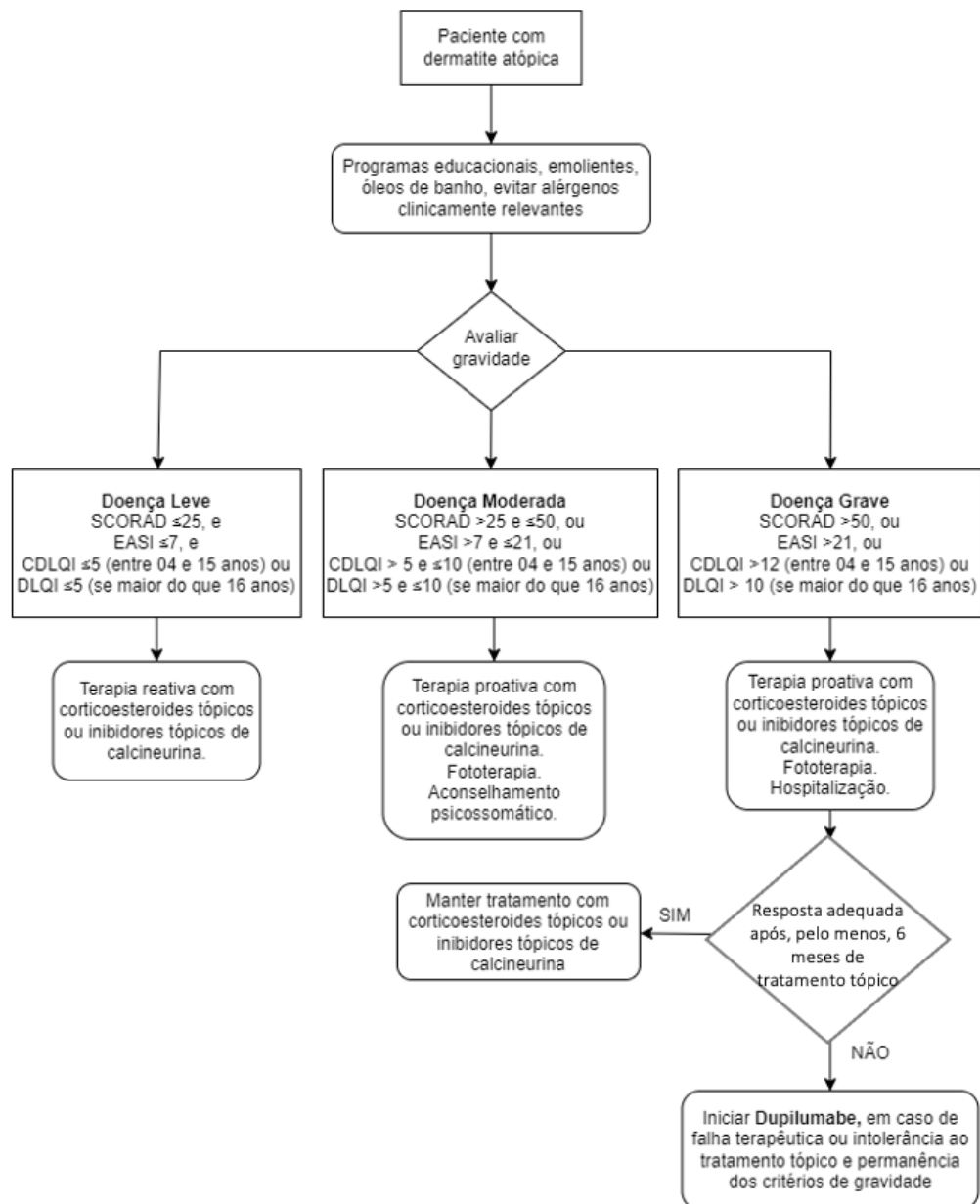


FIGURA 4. FLUXOGRAMA TERAPÊUTICO DE DERMATITE ATÓPICA GRAVE PARA CRIANÇAS COM IDADE ENTRE 6 MESES E MENORES DE 18 ANOS DE IDADE PROPOSTO



4. TECNOLOGIA

4.1. Descrição

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano que se liga especificamente à subunidade alfa do receptor de IL-4 dos complexos receptores de IL-4 e da IL-13, duas citocinas tipo 2 com papel-chave na patogênese da dermatite atópica. Os receptores IL-4 e IL-13 têm efeitos parcialmente sobrepostos e são essenciais para a produção de IgE. Além dessa função fundamental, são responsáveis por múltiplas frentes da resposta inflamatória tipo 2, como o recrutamento de eosinófilos para tecidos inflamados. O receptor IL-4 também desempenha um papel essencial na diferenciação das células Th2 (46). Dupilumabe inibe a sinalização da IL-4 via receptores de tipo 1, e a sinalização tanto da IL-4 quanto IL-13 através de receptores de tipo 2, resultando na redução da expressão de genes pró-inflamatórios de tipo 2, incluindo Th2, e regulação de determinados genes que codificam proteínas da barreira epidérmica, como a filagrina e lipídios epidérmicos nas lesões cutâneas (47). Assim, o dupilumabe restaura a função de barreira da pele causada pela deficiência de filagrina e/ou outras proteínas e regula a resposta imune, a qual nos pacientes com dermatite atópica é desviada para um aumento da expressão Th2, melhorando consequentemente a inflamação tipo 2 subjacente (48).

Para o tratamento da DA, o dupilumabe possui registro nos Estados Unidos para pacientes a partir de 6 meses de idade com a doença moderada a grave. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a agência europeia European Medicines Agency (EMA) concederam registro ao medicamento para tratamento da DA em pacientes a partir de 12 anos com a doença moderada a grave e a partir de 6 meses para doença grave, podendo ser usado em associação ou não ao tratamento tópico (49–51).

[Texto transferido do documento enviado pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – Carta da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e nas páginas 40 a 43]

4.2. Ficha técnica

Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	Tipo	Medicamento

2	Princípio ativo	Dupilumabe
3	Nome comercial	Dupixent®
4	Fabricante	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
5	Detentor do registro	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda
6	Apresentação	Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 2 ml contendo 300 mg de dupilumabe, embalagem com 2 seringas; Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 1,14 ml contendo 200 mg de dupilumabe, embalagem com 2 seringas.
7	Indicação aprovada na Anvisa	<p>Dermatite atópica Adultos e adolescentes DUPIXENT é indicado para o tratamento de pacientes a partir de 12 anos com dermatite atópica moderada a grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados. DUPIXENT pode ser utilizado com ou sem tratamento tópico.</p> <p>Crianças de 6 meses a 11 anos de idade DUPIXENT é indicado para o tratamento de crianças de 6 meses a 11 anos de idade com dermatite atópica grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados. DUPIXENT pode ser utilizado com ou sem corticosteroide tópico.</p> <p>Asma Adultos e adolescentes DUPIXENT é indicado para pacientes a partir de 12 anos como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico), que estão inadequadamente controlados, apesar de doses elevadas de corticosteroide inalatório, associado a outro medicamento para tratamento de manutenção. DUPIXENT é indicado como terapia de manutenção para pacientes com asma grave e que são dependentes de corticosteroide oral, independentemente dos níveis basais dos biomarcadores de inflamação do tipo 2.</p> <p>Crianças de 6 a 11 anos de idade DUPIXENT é indicado em crianças de 6 a 11 anos como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação do tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico), que estão inadequadamente controlados com doses médias ou altas de corticosteroide inalatório associado a outro medicamento para tratamento de manutenção.</p> <p>Rinossinusite Crônica com pólipos nasal (RSCcPN) DUPIXENT é indicado como tratamento complementar para rinossinusite crônica grave com pólipos nasal (RSCcPN) em adultos que</p>

		<p>falharam à tratamentos prévios, ou que são intolerantes ou com contraindicação à corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia.</p> <p>Prurigo Nodular (PN) DUPIXENT é indicado para o tratamento de pacientes adultos com prurigo nodular (PN) cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados. DUPIXENT pode ser utilizado com ou sem corticosteroides tópicos.</p> <p>Esofagite Eosinofílica (EEo) DUPIXENT é indicado para o tratamento de esofagite eosinofílica (EEo) em pacientes a partir de 12 anos de idade com peso corporal igual ou superior a 40 Kg.</p> <p><i>[Texto transferido do documento enviado pelo proponente 20232000145_Bula profissional registrada na ANVISA (última versão)]</i></p>
8	Indicação proposta pelo proponente	<p>Tratamento de pacientes entre 6 meses e menores de 18 anos, com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos 6 meses, que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios:</p> <p>a. Índice de Gravidade da Dermatite Atópica (SCORing Atopic Dermatitis) - SCORAD superior a 50;</p> <p>b. Índice de Severidade e Área de Eczema (Eczema Area and Severity Index) - EASI superior a 21;</p> <p>c. Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (Dermatology Life Quality Index) - DLQI superior a 10;</p> <p>d. Índice Pediátrico de Qualidade de Vida em Dermatologia (Children's Dermatology Life Quality Index- CDLQI superior a 12.</p> <p><i>[Texto transferido do documento enviado pelo proponente 20232000145_Formulário de Medicamento – página 1]</i></p>
9	Posologia e forma de administração	<p>Dermatite atópica</p> <p>A dose recomendada de DUPIXENT em pacientes adultos é uma 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>A dose recomendada de DUPIXENT em pacientes pediátricos e adolescentes varia em função do peso corporal.</p> <p>Crianças e adolescentes entre 6 e 17 anos: Para peso de 15 até menos de 30 Kg, a dose inicial é de 600 mg (2 injeções de 300 mg) e as doses subsequentes são de 300 mg a cada 4 semanas; em caso de peso corporal de 30 até menos de 60 Kg, a dose inicial é de 400 mg (2 injeções de 200 mg) e as doses subsequentes são de 200 mg a cada 2 semanas; para peso corporal de 60 Kg ou mais, a dose inicial é de 600 mg (2 injeções de 300 mg) e as doses subsequentes são de 300 mg a cada 2 semanas.</p>

		<p>Crianças de 6 meses a 5 anos de idade: Para peso de 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; para peso de 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.</p> <p>DUPIXENT pode ser usado com ou sem terapia tópica.</p> <p><i>[Texto transferido do documento enviado pelo proponente 20232000145_Bula profissional registrada na ANVISA (última versão)]</i></p>
10	Patente	Não foi identificado registro de patente.
11	Requisitos obrigatórios	Não foram identificados requisitos obrigatórios.
12	Contraindicações	DUPIXENT é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao dupilumabe ou a qualquer excipiente.
13	Precauções	<p>Gravidez DUPIXENT pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Há efeitos adversos em desfechos maternos e fetais associados à asma na gravidez. O nível de controle da asma deve ser monitorado de perto em mulheres grávidas e o tratamento deve ser ajustado conforme necessário para o controle da doença. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.</p> <p>Lactação Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde da criança amamentada devem ser considerados junto com a necessidade clínica da mãe em usar DUPIXENT e os potenciais eventos adversos na criança amamentada.</p> <p>Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas DUPIXENT apresenta uma influência insignificante ou inexistente sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.</p> <p>Atenção diabéticos: contém açúcar.</p>
14	Eventos adversos	<p>As reações adversas foram classificadas em função da frequência de acometimento:</p> <p>Reações adversas comuns – conjuntivite, herpes oral, eosinofilia, artralgia, reações no local da injeção (incluindo eritema, edema, prurido, dor e inchaço);</p> <p>Reações adversas incomuns – angioedema, prurido no olho, blefarite, ceratite, olho seco, erupção facial (<i>rash</i>);</p> <p>Reações adversas raras – reações da doença do soro, reações semelhantes à doença do soro, reações anafiláticas, ceraite ulcerativa.</p>

Comentários gerais sobre a ficha técnica
A informação sobre patente não foi identificada. Não há limitações adicionais.

5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas (52) ou de parecer técnico-científico (PTC)(53).

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

(X) Revisão sistemática.

() Parecer técnico-científico (PTC).

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
O tipo de síntese de evidências está adequado.

5.1. Pergunta estruturada

O uso do dupilumabe é eficaz/efetivo e seguro para pacientes com 6 meses e <18 anos com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos 6 (seis) meses, quando comparado a cuidados usuais?

Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e do parecerista)

Componente	Proponente	Parecerista
População	Pacientes entre 6 meses e <18 anos com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos 6 (seis) meses. Os resultados serão descritos conforme faixas etárias distintas:	Idem

	adolescentes de 12 a <18 anos, crianças de 6 a <12 anos e crianças de 6 meses a <6 anos. <i>[Texto transferido e adaptado do documento enviado pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 44]</i>	
Intervenção (tecnologia)	Dupilumabe, conforme posologia aprovada em bula, associado a cuidados usuais (tratamento tópico com corticosteroides ou inibidores de calcineurina) <i>[Texto transferido e adaptado do documento enviado pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 44]</i>	<i>Idem</i>
Comparador	Cuidados usuais, controlado por placebo ou não <i>[Texto transferido e adaptado do documento enviado pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 44]</i>	<i>Idem</i>
Desfechos (outcomes)	<u>Desfechos de eficácia:</u> escores avaliando extensão e/ou gravidade da doença (como EASI, SCORAD, BSA, IGA), qualidade de vida (avaliada por meio de instrumentos validados como DLQI e CDLQI), necessidade de medicamentos de resgate e desfechos reportados pelo paciente ou cuidadores, como sono, prurido, depressão e ansiedade. <u>Desfechos de segurança:</u> eventos adversos, eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos sérios e graves. Descontinuação devido a eventos adversos. <i>[Texto transferido e adaptado do documento enviado pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 44]</i>	<u>Desfechos de eficácia:</u> escores avaliando extensão e/ou gravidade da doença (como EASI, SCORAD, BSA, IGA, POEM), qualidade de vida (avaliada por meio de instrumentos validados como IDQOL e CDLQI) e desfechos reportados pelo paciente ou cuidadores, como sono, prurido, depressão e ansiedade. <u>Desfechos de segurança:</u> eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos sérios e graves, descontinuação devido a eventos adversos e mortes. A descrição das escalas utilizadas nos estudos para avaliação dos desfechos de eficácia é apresentada no Anexo 5.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado	Ensaio clínico randomizado (ECR) e estudo observacional (estudo de

	<i>[Texto transferido e adaptado do documento enviado pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 44]</i>	extensão com pacientes provenientes do ECR)
--	--	---

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO
A pergunta estruturada está adequada.

5.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 5**.

Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e do parecerista)

Critérios	Proponente	Parecerista
Inclusão (PICOS)	<p>ECR avaliando a eficácia e/ou segurança de dupilumabe na posologia recomendada em bula em comparação a placebo, associados a terapia padrão, em pacientes com dermatite atópica, publicados no formato de texto completo ou resumos de congresso</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento enviado pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – páginas 45 e 46]</p>	<p>P – pacientes de 6 meses a < 18 anos com dermatite atópica moderada a grave</p> <p>I – Dupilumabe</p> <p>C – placebo e corticoides</p> <p>O – todos os desfechos definidos nos protocolos dos ECR</p> <p>S – ECR e estudo observacional de extensão</p>
Exclusão (PICOS)	<p>Estudos comparando dupilumabe a outros tratamentos ativos não foram incluídos, pois esses medicamentos orais são não passíveis de cobertura pela ANS, não sendo comparadores de interesse para a presente análise.</p>	<p>P – pacientes adultos com dermatite atópica, pacientes adultos ou crianças com asma</p> <p>I – intervenção diferente</p> <p>C – não houve critério de exclusão</p>

	[Texto transferido e adaptado do documento enviado pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 46]	S – resumo de congresso, estudos observacionais, revisão narrativa, estudos com dado duplicado
Outros critérios	Não houve	Não houve

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
<p>- Os critérios de elegibilidade estão adequados. Entretanto, os estudos selecionados pelo PROPONENTE incluíram a população com dermatite atópica moderada a grave, sem nenhuma consideração adicional do PROPONENTE. A população especificada na PICO e na pergunta de pesquisa do PROPONENTE é a grave.</p> <p>- Os PARECERISTAS incluíram os mesmos estudos por serem os únicos para as populações especificadas. Considerou-se que, como a população grave também está contida na amostra em uma proporção maior, não haveria problema de evidência indireta. A porcentagem de pacientes grave foi de 77% no estudo LIBERTY AD PRESCHOOL e de 53,8% no estudo LIBERTY AD ADOL.</p> <p>- Adicionalmente, os PARECERISTAS verificaram, nas escalas utilizadas como desfechos dos estudos, que a diferenciação entre dermatite atópica grave e moderada é limítrofe, muitas vezes sendo definida por um ponto na escala.</p>

5.3. Busca por evidências

Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e do parecerista)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	Proponente	N = 260 [28 de abril de 2023]
	#1 Dermatite atópica "Dermatitis, Atopic"[Mesh] OR "Dermatitides, Atopic" OR "Atopic Dermatitis" OR "Atopic Dermatitis" 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"	

	<p>#2Dupilumabe "dupilumab"[Supplementary Concept] OR "dupilumab" OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR "Dupixent" OR "REGN668" OR "REGN-668"</p> <p>#3 ECR ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])</p> <p>#4 Crianças e adolescentes Infant[MeSH] OR Infant OR infancy OR Newborn OR Baby OR Babies OR Neonat OR Preterm OR Prematur OR Postmatur OR Child[MeSH] OR Child OR Schoolchild OR School age OR Preschool OR Kid or kids OR Toddler OR Adolescent[MeSH] OR Adoles OR Teen OR Boy OR Girl OR Minors[MeSH] OR Minors OR Puberty[MeSH] OR Pubert OR Pubescen OR Prepubescen OR Pediatrics[MeSH] OR Paediatric OR Paediatric OR Peadiatric OR Schools[MeSH] OR Nursery school OR Kindergar OR Primary school OR Secondary school OR Elementary school OR High school OR Highschool</p> <p>#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	
	<p style="text-align: center;">Parecerista</p> <p>(("Dermatitis, Atopic"[Mesh] OR "Dermatitides, Atopic" OR "Atopic Dermatitides" OR "Atopic Dermatitis" OR "Neurodermatitis, Atopic", OR "Atopic Neurodermatitides" OR "Atopic Neurodermatitis" OR "Neurodermatitides, Atopic" OR "Neurodermatitis, Disseminated" OR "Disseminated Neurodermatitides" OR "Disseminated Neurodermatitis" OR "Neurodermatitides, Disseminated" OR "Eczema, Atopic" OR "Atopic Eczema" OR "Eczema, Infantile" OR "Infantile Eczema") AND (Infant[MeSH] OR Infant OR infancy OR Newborn OR Baby OR Babies OR Neonat OR Preterm OR Prematur OR Postmatur OR Child[MeSH] OR Child OR Schoolchild OR School age OR Preschool OR Kid or kids OR Toddler OR Adolescent[MeSH] OR Adoles OR Teen OR Boy OR Girl OR Minors[MeSH] OR Minors OR Puberty[MeSH] OR Pubert OR Pubescen OR Prepubescen OR Pediatrics[MeSH] OR Paediatric OR Paediatric OR Peadiatric OR Schools[MeSH] OR Nursery school OR Kindergar OR Primary school OR Secondary school OR Elementary school OR High school</p>	<p>N = 321 [08 de setembro de 2023]</p>

	OR Highschool) AND ("dupilumab"[Supplementary Concept] OR "dupilumab" OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR "Dupixent" OR "REGN668" OR "REGN-668") AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))	
EMBASE	Proponente	N = 326 [28 de abril de 2023]
	<p>#1 Dermatite atópica 'atopic dermatitis'/exp OR 'atopic dermatitis' OR 'atopic eczema' OR 'coca sulzberger disease' OR 'coca sulzberger syndrome' OR 'dermatitis, atopic' OR 'eczema atopica' OR 'eczema endogenous' OR 'eczema infantum' OR 'eczema, infantile' OR 'endogenous eczema' OR 'infantile eczema' OR 'neurodermatitis constitutionalis' OR 'neurodermatitis disseminata' OR 'neurodermatitis, atopic constitutional'</p> <p>#2 Dupilumabe 'dupilumab'/exp OR 'dupilumab' OR 'SAR231893' OR 'SAR-231893' OR 'Dupixent' OR 'REGN668' OR 'REGN-668'</p> <p>#3 ECR 'crossover procedure'/exp AND [embase]/lim OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim) OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('single blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('double blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomization'/exp AND [embase]/lim) OR ('controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim)</p> <p>#4 Crianças e adolescentes 'Infant'/exp OR 'Infant' OR 'infancy' OR 'Newborn' OR 'Baby' OR 'Babies' OR 'Neonat' OR 'Preterm' OR 'Prematur' OR 'Postmatur' OR 'Child'/exp OR 'Child' OR 'Schoolchild' OR 'School age' OR 'Preschool' OR 'Kid or kids' OR 'Toddler' OR 'Adolescent'/exp OR 'Adoles' OR 'Teen' OR 'Boy' OR 'Girl' OR 'Minors'/exp OR 'Minors' OR 'Puberty'/exp OR 'Pubert' OR 'Pubescen' OR 'Prepubescen' OR 'Pediatrics'/exp OR 'Paediatric' OR 'Paediatric' OR 'Peadiatric' OR 'Schools'/exp OR 'Nursery school' OR 'Kindergar' OR 'Primary school' OR 'Secondary school' OR 'Elementary school' OR 'High school' OR 'Highschool'</p> <p>#5 #1 AND #2 AND #3 AND 4</p>	
	Parecerista	N = 390

	<p>((('atopic dermatitis'/exp OR 'atopic dermatitis' OR 'atopic eczema' OR 'coca sulzberger disease' OR 'coca sulzberger syndrome' OR 'dermatitis, atopic' OR 'eczema atopica' OR 'eczema endogenous' OR 'eczema infantum' OR 'eczema, infantile' OR 'endogenous eczema' OR 'infantile eczema' OR 'neurodermatitis constitutionalis' OR 'neurodermatitis disseminata' OR 'neurodermatitis, atopic constitutional') AND ('Infant'/exp OR 'Infant' OR 'infancy' OR 'Newborn' OR 'Baby' OR 'Babies' OR 'Neonat' OR 'Preterm' OR 'Prematur' OR 'Postmatur' OR 'Child'/exp OR 'Child' OR 'Schoolchild' OR 'School age' OR 'Preschool' OR 'Kid or kids' OR 'Toddler' OR 'Adolescent'/exp OR 'Adoles' OR 'Teen' OR 'Boy' OR 'Girl' OR 'Minors'/exp OR 'Minors' OR 'Puberty'/exp OR 'Pubert' OR 'Pubescen' OR 'Prepubescen' OR 'Pediatrics'/exp OR 'Paediatric' OR 'Paediatric' OR 'Peadiatric' OR 'Schools'/exp OR 'Nursery school' OR 'Kindergar' OR 'Primary school' OR 'Secondary school' OR 'Elementary school' OR 'High school' OR 'Highschool') AND ('dupilumab'/exp OR 'dupilumab' OR 'SAR231893' OR 'SAR-231893' OR 'Dupixent' OR 'REGN668' OR 'REGN-668') AND ('crossover procedure'/exp AND [embase]/lim OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim) OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('single blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('double blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomization'/exp AND [embase]/lim) OR ('controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim)))</p>	[08 de setembro de 2023]
Cochrane CENTRAL	Proponente	N = 202 [28 de abril de 2023]
	<p>#1 Dermatite atópica “Dermatitis, Atopic” OR “atopic dermatitis” OR “Disseminated Neurodermatitis” OR “Atopic Neurodermatitides” OR “Atopic Eczema” OR “Atopic Dermatitides” OR “Neurodermatitides, Atopic” OR “Neurodermatitides, Disseminated” OR “Neurodermatitis, Disseminated” OR “Eczema, Atopic” OR “Dermatitides, Atopic” OR “Atopic Neurodermatitis” OR “Neurodermatitis, Atopic” OR “Disseminated Neurodermatitides” OR “Eczema, Infantile” OR “Infantile Eczema”</p> <p>#2 Dermatite atópica (MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees)</p> <p>#3 Dupilumabe “dupilumab” OR “SAR231893” OR “SAR-231893” OR “Dupixent” OR “REGN668” OR “REGN-668”</p>	

	<p>#4 Crianças e adolescentes Infant OR Infant OR infancy OR Newborn OR Baby OR Babies OR Neonat OR Preterm OR Prematur OR Postmatur OR Child OR Child OR Schoolchild OR School age OR Preschool OR Kid or kids OR Toddler OR Adolescent OR Adoles OR Teen OR Boy OR Girl OR Minors OR Minors OR Puberty OR Pubert OR Pubescen OR Prepubescen OR Pediatrics OR Paediatric OR Paediatric OR Peadiatric OR Schools OR Nursery school OR Kindergar OR Primary school OR Secondary school OR Elementary school OR High school OR Highschool</p> <p>#5 Dermatite atópica #1 OR #2</p> <p>#6 #3 AND #4 AND #5</p>	
	Parecerista	[08 de setembro de 2023]
	Não realizado. Feito na Cochrane Library mas foram identificados somente 24 trials e nenhum relatório	
LILACS	Proponente	Não há informação
	O proponente relata que a LILACS foi uma das bases de dados pesquisadas mas a estratégia de busca não estava presente, nem tampouco o número de referências derivado do resultado da busca	
	Parecerista	N = 67 [08 de setembro de 2023]
	((("Dermatitis, Atopic" OR "Dermatitides, Atopic" OR "Atopic Dermatitides" OR "Atopic Dermatitis" OR "Neurodermatitis, Atopic", OR "Atopic Neurodermatitides" OR "Atopic Neurodermatitis" OR "Neurodermatitides, Atopic" OR "Neurodermatitis, Disseminated" OR "Disseminated Neurodermatitides" OR "Disseminated Neurodermatitis" OR "Neurodermatitides, Disseminated" OR "Eczema, Atopic" OR "Atopic Eczema" OR "Eczema, Infantile" OR "Infantile Eczema") AND (Infant OR Infant OR infancy OR Newborn OR Baby OR Babies OR Neonat OR Preterm OR Prematur OR Postmatur OR Child OR Child OR Schoolchild OR School age OR Preschool OR Kid or kids OR Toddler OR Adolescent OR Adoles OR Teen OR Boy OR Girl OR Minors OR Minors OR Puberty OR Pubert OR Pubescen OR Prepubescen OR Pediatrics OR Paediatric OR Paediatric OR Peadiatric OR Schools OR "Nursery school" OR Kindergar OR "Primary school" OR "Secondary school" OR "Elementary school" OR "High school" OR Highschool) AND ("dupilumab" OR "dupilumab" OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR "Dupixent" OR "REGN668" OR "REGN-668") AND ((clinical	

	AND trial) OR clinical trials as topic OR clinical trial OR random* OR random allocation OR therapeutic use))	
TOTAL PARECERISTAS		778

Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e do parecerista)

Fonte	Proponente	Parecerista
1	O proponente não realizou busca a agências internacionais de Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde.	Agências e instituições de Avaliação de Tecnologias em Saúde: <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> ; <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i> , <i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i> , <i>The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)</i> e Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC).
2	Clinicaltrials.gov <i>[Informação identificada no documento fornecido pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 45]</i>	Clinicaltrials.gov

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
As estratégias de busca estavam adequadas e foram as mesmas utilizadas para a busca de evidências pelos PARECERISTAS nas bases MEDLINE, EMBASE, LILACS e Cochrane Library.

5.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e do parecerista)

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Plataforma	Endnote®	Adequado	Os pareceristas utilizaram a plataforma Endnote® para eliminar as duplicatas e o Rayyan® para realizar a seleção após leitura de título e resumo e em seguida, seleção após leitura de texto completo.
Revisores envolvidos	<p>O processo completo de seleção de estudos foi realizado por dois revisores independentes.</p> <p><i>[Informação identificado no documento fornecido pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 45]</i></p>	Adequado	Um revisor na fase de leitura de título/resumo e dois na fase de leitura completa do texto.
Resolução divergências	<p>As discrepâncias foram resolvidas por um terceiro revisor</p> <p><i>[Informação identificada no documento fornecido pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 45]</i></p>	Adequado	Um terceiro revisor
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Organização dos dados	Não foi identificada informação sobre planilha padronizada previamente para a extração dos dados. Informado apenas que “os artigos incluídos	Não foi possível avaliar	Formulário padronizado previamente no Microsoft Office Word®

	foram descritos de maneira narrativa”.		
	<i>[Informação identificada no documento fornecido pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 47]</i>		
Revisores envolvidos	A descrição narrativa dos dados foi realizada por um revisor e conferida por segundo revisor. <i>[Informação identificada no documento fornecido pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 47]</i>	Adequado	Um revisor
Resolução divergências	Não foi identificada informação sobre a resolução das divergências	Não foi possível avaliar	Um segundo revisor checkou os dados extraídos

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
<p>- O PROPONENTE não informou como foi a organização dos dados extraídos, nem como se deu a resolução das divergências na extração.</p> <p>- Os PARECERISTAS realizaram a eliminação de duplicidade no Endnote® e a seleção na plataforma Rayyan®. A extração dos dados foi feita em planilha previamente elaborada, por um único revisor e verificadas por um segundo revisor. As dúvidas foram resolvidas em consenso com um terceiro pesquisador.</p>

FIGURA 5. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS APRESENTADO PELO PROPONENTE

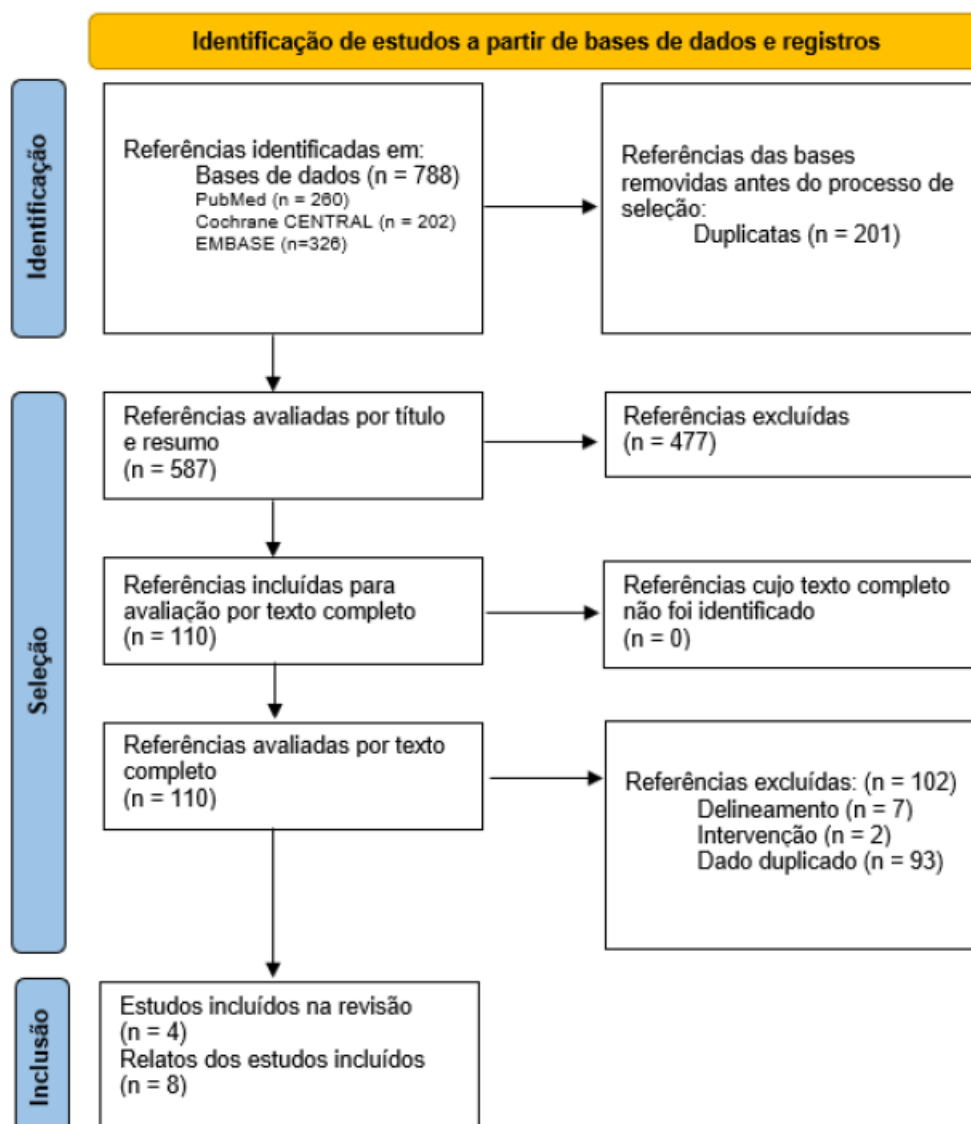
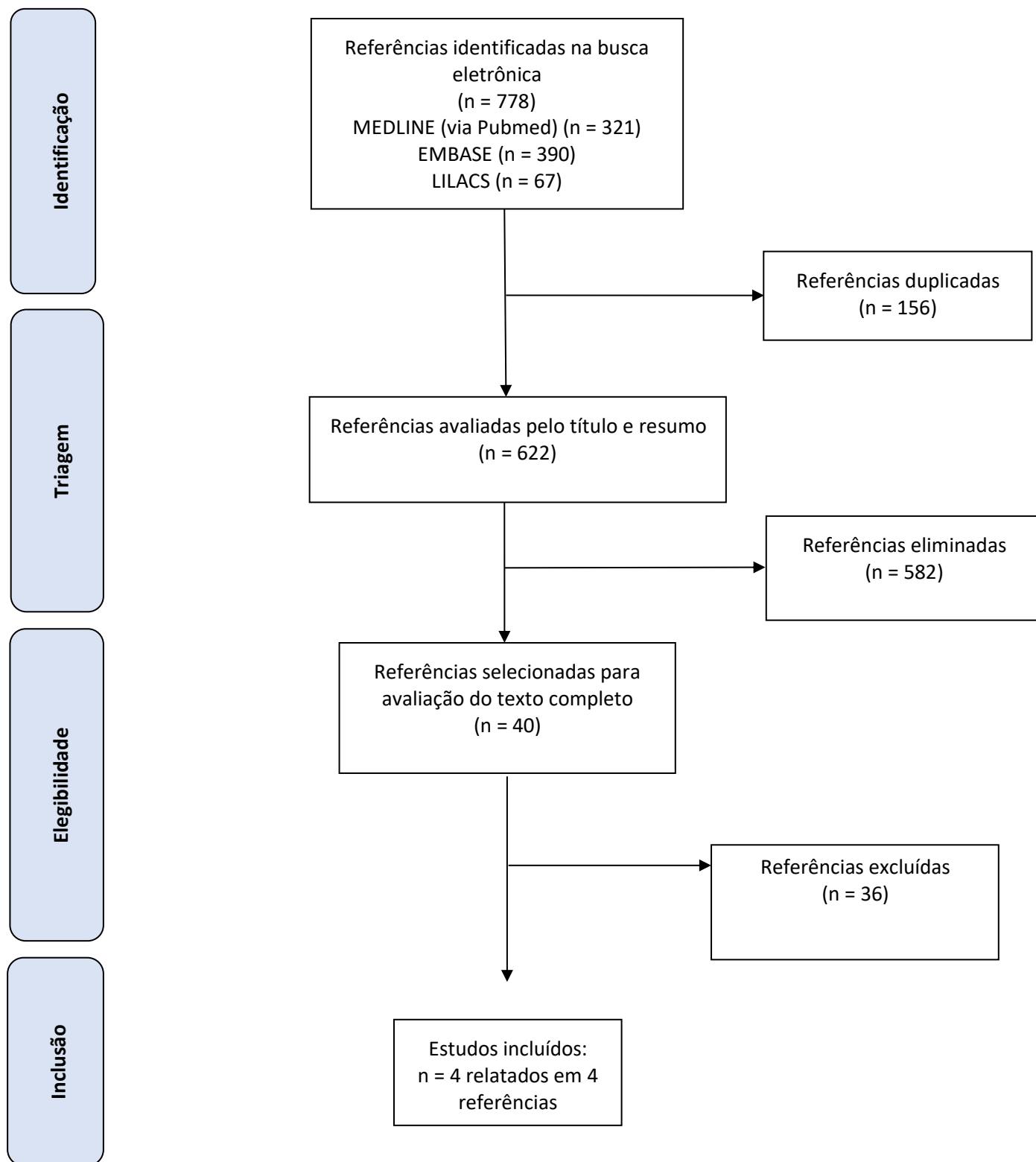


FIGURA 6. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS, VERSÃO DO PARECERISTA.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

- As estratégias de busca e as bases de pesquisa utilizadas pelo **PROPONENTE** foram adequadas.
- Os **PARECERISTAS** utilizaram a mesma estratégia de busca nas bases MEDLINE, EMBASE, LILACS e Cochrane Library.

Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e do parecerista)

PROPONENTE	
Estudo	Razão para exclusão
Simpson, 2021 (54)	Dados duplicados
Yosipovitch, 2018 (55)	Delineamento
Yosipovitch, 2021 (56)	Dados duplicados
Yosipovitch, 2021 (57)	Dados duplicados
Yosipovitch, 2021 (58)	Dados duplicados
Prajapati, 2021 (59)	Dados duplicados
Paller, 2021 (60)	Dados duplicados
Yosipovitch, 2022 (61)	Dados duplicados
Siegfried, 2019 (62)	Dados duplicados
Simpson, 2020 (63)	Delineamento
Blauvelt, 2021 (64)	Dados duplicados
Blauvelt, 2021 (65)	Dados duplicados
Paller, 2020 (66)	Dados duplicados
Paller, 2022 (67)	Delineamento
Boguniewicz, 2020 (68)	Dados duplicados
Boguniewicz, 2019 (69)	Dados duplicados

Paller, 2023(70)	Dados duplicados
Cork, 2022 (71)	Dados duplicados
Paller, 2022 (72)	Dados duplicados
Cork, 2022 (73)	Dados duplicados
Worrell, 2022 (74)	Dados duplicados
Paller, 2022 (75)	Dados duplicados
Paller, 2022 (76)	Dados duplicados
Paller, 2022 (77)	Dados duplicados
Paller, 2022 (78)	Dados duplicados
Paller, 2022 (79)	Dados duplicados
Blauvelt, 2021 (80)	Dados duplicados
Paller, 2019 (81)	Dados duplicados
Marcoux, 2021 (82)	Dados duplicados
Siegfried, 2022 (83)	Dados duplicados
Paller, 2023	Dados duplicados
Yosipovitch, 2020 (84)	Dados duplicados
Silverberg, 2020 (85)	Dados duplicados
Paller, 2022 (86)	Dados duplicados
Paller, 2021 (87)	Dados duplicados
Irvine, 2021 (88)	Dados duplicados
Paller, 2022 (89)	Dados duplicados
Irvine, 2021 (90)	Dados duplicados
Irvine, 2021 (91)	Dados duplicados
Paller, 2022 (92)	Dados duplicados
Barbarot, 2021 (93)	Dados duplicados
Paller, 2020 (94)	Dados duplicados

Wollenberg, 2021(95)	Dados duplicados
Silverberg, 2021 (96)	Dados duplicados
Wollenberg, 2021 (97)	Dados duplicados
Wollenberg, 2022 (98)	Dados duplicados
Deleuran, 2022 (99)	Dados duplicados
Arkwright, 2022 (100)	Dados duplicados
Beck, 2022(101)	Dados duplicados
Cork, 2022 (102)	Dados duplicados
Paller, 2022 (103)	Dados duplicados
Hong, 2021 (104)	Dados duplicados
Paller, 2021 (105)	Dados duplicados
Silverberg, 2019 (106)	Delineamento
Cork, 2021(107)	Intervenção
Simpson, 2021 (108)	Dados duplicados
Beck, 2021(109)	Dados duplicados
Simpson, 2022(110)	Dados duplicados
Paller, 2020 (111)	Dados duplicados
Weidinger, 2021 (112)	Dados duplicados
Weidinger, 2021(113)	Dados duplicados
Simpson, 2020(114)	Dados duplicados
Beck, 2020(115)	Dados duplicados
Paller, 2021(116)	Dados duplicados
Gooderham, 2021(117)	Dados duplicados
Silverberg, 2020(118)	Dados duplicados
Boguniewicz, 2021(119)	Dados duplicados
Beck, 2021(120)	Dados duplicados

Bieber, 2022(121)	Dados duplicados
Prescilla, 2021(122)	Dados duplicados
Wollenberg, 2022(123)	Dados duplicados
Blume-Peytavi, 2021(124)	Dados duplicados
Cork, 2021(125)	Dados duplicados
Cork, 2021(126)	Dados duplicados
Simpson, 2019(127)	Dados duplicados
Paller, 2021(128)	Dados duplicados
Paller, 2019(129)	Dados duplicados
Paller, 2019(130)	Dados duplicados
Paller, 2019(131)	Dados duplicados
Boguniewicz, 2019(132)	Dados duplicados
Simpson, 2019(133)	Dados duplicados
Simpson, 2021(134)	Dados duplicados
Paller 2021 - correction(135)	Delineamento
Paller, 2020(136)	Dados duplicados
Irvine, 2021(137)	Dados duplicados
Paller, 2021(138)	Dados duplicados
Paller, 2021(139)	Dados duplicados
Paller, 2021(140)	Dados duplicados
Paller, 2021(141)	Dados duplicados
Blauvelt, 2021(142)	Dados duplicados
Blauvelt, 2020(143)	Intervenção
de Bruin-Weller, 2020(144)	Dados duplicados
Eichenfield, 2020(145)	Dados duplicados
Simpson, 2020(146)	Delineamento

Paller, 2019(147) 97REF	Dados duplicados
Cork, 2019(148)	Delineamento
Paller, 2021(149)	Dados duplicados
Irvine, 2021(150)	Dados duplicados
Simpson, 2020 (referência não listada)	Dados duplicados
PARECERISTA	
Estudo	Razão para exclusão
Beck, 2020(115)	Dados duplicados
Beck, 2023(151)	Dados duplicados
Beck, 2021(120)	Dados duplicados
Blauvelt, 2020(152)	Dados duplicados
Blauvelt, 2021(153)	Dados duplicados
Eichenfield, 2020(145)	Dados duplicados
Eichenfield, 2022(154)	Dados duplicados
Hong, 2021 (104)	Dados duplicados
Irvine, 2021(90)	Dados duplicados
Marcoux, 2021(82)	Dados duplicados
Paller, 2019(129)	Dados duplicados
Paller, 2023(155)	Dados duplicados
Paller, 2020(94)	Dados duplicados
Paller, 2022(75)	Dados duplicados
Paller, 2023(156)	Dados duplicados
Paller, 2022(92)	Dados duplicados
Paller, 2022(89)	Dados duplicados
Paller, 2022(86)	Dados duplicados
Paller, 2022(157)	Dados duplicados

Paller, 2021(158)	Dados duplicados
Paller, 2021(87)	Dados duplicados
Paller, 2019(81)	Dados duplicados
Paller, 2023(159)	Dados duplicados
Paller, 2021 (105)	Dados duplicados
Siegfried, 2022(160)	Dados duplicados
Siegfried, 2023(161)	Dados duplicados
Siegfried, 2020(162)	Dados duplicados
Silverberg, 2021(96)	Dados duplicados
Simpson, 2022(110)	Dados duplicados
Simpson, 2021(108)	Dados duplicados
Simpson, 2019(133)	Dados duplicados
Weidinger, 2021(112)	Dados duplicados
Wollenberg, 2021(95)	Dados duplicados
Wollenberg, 2022(163)	Dados duplicados
Wollenberg, 2021(164)	Dados duplicados
Worrell, 2022 (74)	Dados duplicados

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão

As razões de exclusão dos estudos e suas referências estão adequadas. Esse tema possui muitas publicações repetidas ou com dados duplicados em diferentes periódicos científicos, motivo da maior parte das exclusões após a leitura de título/resumo e texto completo.

Quadro 10. Estudos em andamento (versão do proponente e do parecerista)

PROPONENTE	
Estudo	PICO
NCT02612454	<p>P – Pacientes de 12 a menores de 18 anos com dermatite atópica moderada a grave que tenham participado de estudos prévios avaliando o tratamento com dupilumabe, incluindo o estudo de fase IIa R668- AD-1412, o estudo de fase I e o estudo de fase III LIBERTY AD ADOL</p> <p>I – Dupilumabe (a cada duas semanas)</p> <p>C – Não tem</p> <p>O - O desfecho primário do estudo consistiu na incidência e taxa de eventos adversos (por 100 pacientes-ano) e os desfechos secundários incluíram a incidência e taxa de eventos adversos sérios (pacientes ou eventos por 100 pacientes-ano) e a incidência e taxa de eventos adversos de interesse especial (pacientes ou eventos por 100 pacientes-ano), como reações anafiláticas, reações de hipersensibilidade sistêmicas ou graves, reações malignas, infecções helmínticas, eventos relacionados a suicídio, conjuntivite ou blefarite (grave ou grave) e ceratite. Foram considerados outros desfechos secundários incluindo a proporção de pacientes com IGA escore 0/1 e com EASI-50/75/90 até a semana 52, porcentagem de mudança do SCORAD, EASI, BSA e CDLQI basais do estudo prévio até a semana 52.</p> <p>S – Estudo de extensão</p> <p><i>[Texto transferido do documento enviado pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 106 a 108]</i></p>
NCT03687359	<p>P - Pacientes menores de 12 anos com dermatite atópica moderada a grave não controlada ou sem indicação de tratamentos tópico</p> <p>I – Dupilumabe (n=144).</p> <p>C - metotrexato (n=114) e ciclosporina (n=121).</p> <p>O – EASI, BSA, DFI e POEM do início do tratamento até o ano 2 de seguimento</p> <p>S - Estudo com delineamento observacional prospectivo que avaliou dados de mundo real</p> <p><i>[Texto transferido do documento enviado pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 119]</i></p>

PARECERISTA	
Estudo	PICO
Em busca realizada em 13/09/2023 no <i>clinicaltrials.gov</i> com a estratégia de busca: "Atopic Dermatitis" AND "Dupilumab" foram identificados nove registros de ensaios clínicos em andamento, ou seja, com <i>status</i> de “não recrutando ainda”, “recrutando”, “inscrição por convite” e “ativo não recrutando”. São eles:	
<p>NCT02612454</p> <p><i>Status</i>: não recrutando ainda</p> <p>Data estimada de conclusão do estudo: agosto de 2026</p>	<p>P – Pacientes de 6 meses a 17 anos com DA que cumpriram adequadamente o protocolo do estudo pivotal (n=880)</p> <p>I – Dupilumabe a cada duas ou quatro semanas em função do peso do paciente</p> <p>C – Não tem</p> <p>O – Primários: incidência e taxa de eventos adversos emergentes do tratamento, desde o início até a última visita ao estudo. Secundários: incidência e taxa (eventos por paciente-ano) de eventos adversos graves e eventos adversos de interesse especial; proporção de pacientes que atingem e mantêm a remissão [(Avaliação Global do Investigador (IGA) 0-1)]; proporção de pacientes que alcançaram e mantiveram pelo menos 75% e 50% de redução no escore EASI (Eczema Area and Severity Index), ou seja, atingiram o EASI 50 e 75, ao longo do tempo.</p> <p>S – Estudo de intervenção, fase 3, open-label, estudo de extensão</p>
<p>NCT05680298</p> <p><i>Status</i>: não recrutando ainda</p> <p>Data estimada de conclusão do estudo: setembro de 2024</p>	<p>P – Pacientes entre 6 e 12 anos com diagnóstico de DA há, pelo menos, 1 ano (n=34)</p> <p>I – Dupilumabe (dose em função do peso do paciente)</p> <p>C – Observação de indivíduos saudáveis (n=10)</p> <p>O – Primário: variação percentual de perda de água transepidérmica (TEWL) em relação ao valor basal, após 5 coletas de amostra de pele por tape stripping (STS) avaliados na pele lesionada após 16 semanas. Secundário: alteração em relação ao valor basal no TEWL após 10, 15, 20 STS avaliados na pele lesionada após 16 semanas.</p> <p>S – Estudo de intervenção, fase 4</p>
<p>NCT04895423</p> <p><i>Status</i>: desconhecido</p> <p>Data estimada de conclusão do estudo: julho de 2023</p>	<p>P – Pacientes entre 6 e 17 anos diagnosticados com DA há, pelo menos, 1 ano (n=160)</p> <p>I – Metotrexato (10-15 mg/m² uma vez a cada 7 dias por 12 meses); Micofenolato mofetil (500-700 mg/m² 2 vezes ao dia por 12 meses); Ciclosporina (3 mg/m² 2 vezes ao dia por 12 meses); Dupilumabe (dose inicial, seguida de doses a</p>

	<p>cada 2 ou 4 semanas, quantificadas em função do peso do paciente).</p> <p>C – Comparação entre as intervenções propostas</p> <p>O – Primários: alteração do índice SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), alteração da NRS (Numeric rating scale) para coceira e monitoramento de eventos adversos no rastreamento (basal), 3, 4, 6 e 12 meses do início da terapia. Secundários: alteração nos escores de CDLQI (The Children's Dermatology Life Quality Index), POEM (Patient-Oriented Eczema Measure), CSMS (Combined Symptom and Medication Score), VAS (Visual Analog Scale) e ACT (Asthma Control Test) e dosagem sanguínea de IgE total e IgE específica para alérgenos alimentares e domiciliares no rastreamento, 3, 4, 6 e 12 meses do início da terapia.</p> <p>S – Estudo de intervenção, fase 4</p>
<p>NCT04678882</p> <p><i>Status:</i> não recrutando ainda</p> <p>Data estimada de conclusão do estudo: outubro de 2023</p>	<p>P – Japoneses entre 6 meses e 18 anos com diagnóstico de DA há, pelo menos 1 ano (ou 3 meses, para os pacientes menores 1 ano) (n=62)</p> <p>I – Dupilumabe (dose inicial seguida de doses a cada 2 ou 4 semanas)</p> <p>C – Placebo</p> <p>O – Primário: proporção de pacientes que alcançaram e mantiveram o EASI 75 na semana 16. Secundários: percentual de alteração do escore EASI; variação percentual na média semanal da NRS para coceira diária para participantes com idade entre 6 e 12 anos, para pior prurido para participantes de 12 e 18 anos e de pior arranhão/coceira para pacientes entre 6 meses e 6 anos; proporção de participantes com IGA entre 0 e 1; variação percentual para intensidade do prurido; proporção de pacientes que atingiram o EASI 50 e 90; alteração da superfície corpórea afetada pela DA; alteração de escores de qualidade de vida; alteração no Patient Oriented Eczema Measure (POEM).</p> <p>S – Estudo de intervenção, fase 3</p>
<p>NCT05601882</p> <p><i>Status:</i> recrutando</p> <p>Data estimada de conclusão do estudo: abril de 2024</p>	<p>P – Pacientes de 12 a 64 anos com DA crônica (n=880)</p> <p>I – Upadacitinib (períodos 1 e 2 do estudo); Dupilumabe (período 2 do estudo)</p> <p>C – Comparação entre as intervenções propostas</p> <p>O – Primários: percentual de pacientes que atingiram o EASI 90 e NRS para prurido entre 0 e 1. Secundários: percentual de pacientes que atingiram o EASI 90; percentual de pacientes que atingiram o escore > 1 ou > 4 no NRS para prurido (em função do seu escore basal);</p>

	<p>percentual de pacientes que atingiram o EASI 75 e o EASI 100.</p> <p>S – Estudo de intervenção, fase 3</p>
<p>NCT05436535</p> <p><i>Status:</i> recrutando</p> <p>Data estimada de conclusão do estudo: junho de 2025</p>	<p>P – Participantes a partir de 6 anos, com DA crônica que não responderam ao tratamento com esteróides (n=600)</p> <p>I – Dupilumabe; Acetonido de triancinolona</p> <p>C – Vanicream</p> <p>O – Primário: transcriptoma de fita cutânea não lesional (dia 7). Secundário: transcriptoma cutâneo não lesional e lesional no dia 7 e dias 168 a 224.</p> <p>S – Estudo de intervenção, fase 4</p>
<p>NCT05624112</p> <p><i>Status:</i> recrutando</p> <p>Data estimada de conclusão do estudo: fevereiro de 2024</p>	<p>P – Pacientes com DA de 12 a 65 anos (n=48)</p> <p>I – Dupilumabe</p> <p>C – Observação de indivíduos saudáveis</p> <p>O – Primário: variação percentual no TEWL após 5 STS avaliados na pele lesional na semana 16. Secundário: alteração no TEWL após 10, 15 e 20 STS avaliados na semana 16.</p> <p>S – Estudo de intervenção, fase 4</p>
<p>NCT05642208</p> <p><i>Status:</i> recrutando</p> <p>Data estimada de conclusão do estudo: março de 2026</p>	<p>P – Pacientes com DA a partir de 12 anos tratados previamente com Dupilumabe (n=256)</p> <p>I – Dupilumabe (redução da dose)</p> <p>C – Dupilumabe (manutenção da dose inicial)</p> <p>O – Primário: Área sob a curva da Ferramenta de Controle da Dermatite Atópica (ADCT); Secundários: variação média nos escores EASI, IGA, NRS para coceira e DLQI para crianças ou adultos; Análise de custo-utilidade e Razão de custo-utilidade incremental (QALYs) na perspectiva do sistema de saúde.</p> <p>S – Estudo de intervenção, fase 4</p>
<p>NCT05590585</p> <p><i>Status:</i> recrutando</p> <p>Data estimada de conclusão do estudo: julho de 2025</p>	<p>P – Pacientes a partir de 12 anos sem resposta adequada com medicamentos tópicos, cuja cor da pele é definida como tipo de pele de Fitzpatrick ≥ 4 (n=120)</p> <p>I – Dupilumabe (a cada duas semanas)</p> <p>C – Emoliente tópico (hidratante)</p> <p>O – Primário: proporção de pacientes com área de eczema e que atingiram o EASI 75. Secundários: proporção de pacientes com IGA de 0 a 1; alteração absoluta e percentual do EASI; proporção de pacientes que atingiram o EASI 50,</p>

	<p>75 e 90; percentual de mudança no SCORAD; alteração percentual e absoluta de pacientes com melhora no NRD para prurido, dor na pele e qualidade do sono; alteração nos escores BSA, DLQI para adultos e crianças, POEM, HADS; proporção de pacientes sem sintomas ou sintomas leves para PGID; proporção de pacientes com status “muito melhor” e “moderadamente melhor” para PGIC; incidência de eventos adversos emergentes ao tratamento; alteração nas IgEs totais e imunoglobulina E específica para alérgenos; concentração mínima de dupilumabe funcional no soro.</p> <p>S – Estudo de intervenção, fase 4</p>
--	---

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
Não foi apresentada, pelo proponente, uma busca específica sobre ensaios em andamento. Porém, dentre os estudos incluídos pelo proponente, existem estudos em andamento que foram adicionados ao Quadro 10.

5.5. Resultados

5.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE incluiu, na síntese de evidências, um total de oito publicações referentes a quatro estudos, sendo três ensaios clínicos (LIBERTY AD PRESCHOOL, LIBERTY AD PEDS e LIBERTY AD ADOL) e um estudo observacional de extensão (LIBERTY AD PED OLE). O PROPONENTE descreveu as características e os resultados dos ensaios clínicos incluídos de forma narrativa e em quadros resumo (Quadro 11 e 13). O estudo de extensão foi descrito de forma narrativa.

Os PARECERISTAS incluíram quatro publicações, referentes aos mesmos três ECR e o estudo de extensão, incluído pelo PROPONENTE. As características dos estudos elaboradas pelos PARECERISTAS estão apresentadas no Quadro 12.

Quadro 11. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 11. Principais características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo	População	n (dupiluma be / placebo)	Idade (anos)	Sexo masculino	Escore EASI	Escore SCORAD	Escore DLQI	Duração do estudo (semanas)
LIBERTY AD PRESCH OOL	Pacientes pediátricos ≥ 6 meses a < 6 anos com dermatite atópica moderada a severa	162 (83/79)	Dupilu mabe: 4,2 ± 1,3 Placeb o: 3,8 ± 1,4	99 (61,1%)	Dupilu mabe: 35,1 ± 13,9 Placebo : 33,1 ± 12,2	Dupiluma be: 72,7 ± 13,0 Placebo: 72,2 ± 11,4	Dupilu mabe: 17,5 ± 5,4 Placeb o: 17,7 ± 6,3	16
LIBERTY AD PEDS	Pacientes pediátricos ≥ 6 a ≤ 11 anos com diagnóstico de dermatite atópica há pelo menos 1 ano	243 (120/123)	Dupilu mabe: 8,5 ± 1,7 Placeb o: 8,3 ± 1,8	121 (49,8%)	Dupilu mabe: 37,0 ± 12,1 Placebo : 39,0 ± 12,0	Dupiluma be: 73,4 ± 12,1 Placebo: 72,9 ± 12,0	Dupilu mabe: 15,0 ± 7,5 Placeb o: 14,6 ± 7,4	16
LIBERTY AD ADOL	Pacientes adolescentes ≥ 12 a < 18 anos com diagnóstico de dermatite atópica há pelo menos um ano e histórico de controle inadequado ou não elegível ao tratamento tópico	167 (82/85)	Dupilu mabe: 14,5 ± 1,7 Placeb o: 14,5 ± 1,8	96 (57,5%)	Dupilu mabe: 35,3 ± 13,8 Placebo : 35,5 ± 14,0	Dupiluma be: 70,6 ± 13,9 Placebo: 70,4 ± 13,3	Dupilu mabe: 13,0 ± 6,2 Placeb o: 13,1 ± 6,7	16

Dados apresentados como média ± DP, mediana (IQR) ou n de pacientes (%).

DLQI: Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (*Dermatology Life Quality Index*); DP: desvio padrão; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IQR: intervalo interquartil; NA: não avaliado; SCORAD: Índice de Gravidade da Dermatite Atópica (*SCORing Atopic Dermatitis*).

Fonte: elaboração própria.

Quadro 12. Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Estudo	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação
Paller et al., 2022 (165) Estudo LIBERTY AD PRESCHOOL (NCT03346434 – parte B) Países: 48 locais nos EUA, Alemanha, Polônia e Reino Unido Financiamento: Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals	ECR Fase 3, randomizado, duplo-cego (parte B)	Pacientes de 6 meses a menos de 6 anos com dermatite atópica moderada a grave, IGA 3 ou 4 e resposta inadequada ao corticoide tópico (n = 162)	Dupilumabe SC + corticoide tópico (n=83) <u>A cada 4 semanas (q4w)</u> 200 mg na linha de base se peso entre ≥5 kg a <15 kg ou 300 mg na linha de base se peso entre ≥15 kg a <30 kg	Placebo + corticoide tópico (n=79)	<u>Desfechos primários:</u> - Proporção de pacientes com IGA 0-1 <u>Desfechos secundários:</u> - Proporção de pacientes com EASI-75 - Alteração percentual em relação à linha de base no EASI - Alteração percentual da linha de base na pior pontuação NRS de arranhões e coceira <u>Outros desfechos secundários:</u> - Proporção de pacientes com melhora ≥4 pontos na pior pontuação NRS para arranhões e coceira - Proporção de pacientes com melhora ≥3 pontos do pior escore NRS de coceira e coceira - Proporção de pacientes com EASI-50 - Proporção de pacientes com EASI-90 - Alteração da linha de base na proporção de BSA afetada pela dermatite atópica - Mudança da linha de base no POEM - Alteração percentual da linha de base do SCORAD - Alteração da linha de base do NRS da qualidade do sono do paciente - Alteração da linha de base na pontuação NRS da dor cutânea do paciente - Mudança da linha de base em DFI - Alteração da linha de base no CDLQI - Mudança da linha de base no IDQOL - Eventos adversos
Paller et al., 2020 (166) Estudo LIBERTY AD PEDS (NCT03345914) Países: 61 locais nos EUA, Canadá, República Tcheca, Alemanha, Polônia e Reino Unido Financiamento: Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals	ECR Fase 3 randomizado, mascaramento o quádruplo	Pacientes de 6 a 11 anos com dermatite atópica grave, diagnosticado a pelo menos um ano antes da triagem, IGA com pontuação de 4 e resposta inadequada ao corticoide tópico (n = 367)	Dupilumabe SC + corticoide tópico (n=244) <u>A cada 2 semanas (q2w)</u> (n=122) - Se peso na linha de base igual a 15 a <30Kg: 100 mg q2w e 200 mg de dose de ataque - Se peso na linha de base ≥ 30Kg: 200 mg q2w e 400 mg de dose de ataque <u>A cada 4 semanas (q4w)</u> (n=123) 300 mg e 600 mg de dose de ataque	Placebo + corticoide tópico (n=123)	<u>Desfecho primário:</u> - Proporção de pacientes com pontuação IGA de 0 ou 1 (na semana 16) - Melhoria de ≥ 75% no EASI (EASI-75) em relação à linha de base até a semana 16 <u>Desfechos secundários:</u> - Variação percentual no EASI e na média semanal de NRS desde o início até a semana 16 - eventos adversos
Simpson et al., 2020 (167) Estudo LIBERTY AD ADOL (NCT03054428) Países: 45 locais nos EUA e Canadá Países: Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals	ECR fase 3, randomizado, duplo-cego	Pacientes com 12 anos ou mais e menos de 18 anos com dermatite atópica moderada a grave, inadequadamente controlada por medicamentos tópicos ou que o tratamento tópico era clinicamente desaconselhável (n = 215)	Dupilumabe SC (n=166) <u>A cada 2 semanas (q2w)</u> (n=82) - Pacientes com peso menor que 60 Kg receberam dose de ataque de 400-mg no dia 1 e 200 mg - Pacientes com peso maior que 60 kg receberam dose de ataque de	Placebo (n=85)	<u>Desfecho primário:</u> - Proporção de pacientes com pontuação IGA de 0 ou 1 até a semana 16 - Melhoria de ≥ 75% no EASI (EASI-75) em relação à linha de base até a semana 16 <u>Desfechos secundários:</u> - Variação percentual no EASI desde o início até a semana 16 - Variação percentual semanal de NRS desde o início até a semana 16 - Proporção de pacientes com melhora ≥ 3 ou ≥4 pontos na pontuação NRS - Proporção de pacientes com EASI-50 - Proporção de pacientes com EASI-90 - Alteração percentual da linha de base do SCORAD - Alteração da linha de base e na semana 16 da proporção de BSA afetada pela dermatite atópica

			400-mg no dia 1 e 300mg. <u>A cada 4 semanas (q4w)</u> (n=84) Todos os pacientes receberam dose de ataque de 600 mg e 300mg		- Total HADS na linha de base e na semana 16 - eventos adversos
Blauvelt et al., 2022 (168) Estudo LIBERTY AD PEDS-OLE (NCT02612454) Países: 84 locais nos EUA, Canadá, República Checa, Alemanha, Hungria, Polônia e Reino Unido Financiamento: Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals	Estudo de extensão aberto, não randomizado	Pacientes com idade ≥ 6 meses a < 18 anos com dermatite atópica moderada a grave que participaram anteriormente nos ensaios clínicos anteriores e foram recrutados para o estudo de extensão (n=294)	Dupilumabe subcutâneo 300 mg a cada 4 semanas, mas os pacientes poderiam ter a dose aumentada para 200 mg (para peso corporal < 60 kg) ou 300 mg (para peso corporal ≥ 60 kg) a cada 2 semanas na semana 16 após resposta clínica inadequada ou antes da semana 16	Sem comparador	- Proporção de pacientes que alcançaram IGA 0/1 - Proporção de pacientes que alcançam EASI-50 - Proporção de pacientes que alcançam EASI-75 - Proporção de pacientes que alcançam EASI-90 - Alteração percentual da linha de base do estudo principal no EASI - Alteração da linha de base do estudo principal no EASI - Alteração da linha de base do estudo parental em % de BSA afetada pela dermatite atópica - Alteração percentual da linha de base do estudo principal SCORAD - Alteração da linha de base do estudo parental no CDLQI - eventos adversos

Legenda – ECR: Ensaio Clínico Randomizado; SC: subcutâneo; EUA: Estados Unidos da América; IGA: *Investigator's Global Assessment*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; EASI-50: *at least 50% improvement from baseline in EASI*; EASI-75: *at least 75% improvement from baseline in EASI*; EASI-90: *at least 90% improvement from baseline in EASI*; NRS: *Numerical Rating Scale*; BSA: *body surface area*; POEM: *Patient-Oriented Eczema Measure*, SCORAD: *SCORing Atopic Dermatitis*; DFI: *Dermatitis Family Impact*; CDLQI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; IDQoL: *Infants' Dermatitis Quality of Life*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*.

^aImunossuppressores não esteroides sistêmicos, corticosteroides sistêmicos ou tópicos, inibidores tópicos de calcineurina e crisaborol tópico só poderiam ser usados como tratamento de resgate em pacientes com sintomas intoleráveis de dermatite atópica a critério do investigador.

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

A descrição dos estudos incluídos está adequada, entretanto faltou de informação do patrocinador do estudo.

5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

Quadro 13. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE

Desfechos	LIBERTY AD PRESCHOOL (n=162)	LIBERTY AD PEDS (n=243) ^a	LIBERTY AD ADOL (n=167)
EASI	-50,4% (-62,4 a -38,4)	-33,78% (-40,34 a -27,22)	-42,30% (-55,60 a -29,0)
EASI-75	42% (29 a 55)	48,2% (36,26 a 58,05)	33,20% (21,10 a 45,40)
SCORAD	-38,4% (-46,7 a 30,2)	-34,22% (-40,50 a -28,28)	-34,0% (-43,40 a -24,60)
CDLQI	-7,5 (-10,3 a -4,8)	-4,26 (-5,61 a -2,91)	-3,40 (-5,0 a -1,18)
IDQoL	-9,0 (-11,7 a -6,2)	-	-
BSA	-24,3% (-31,2 a -17,3)	-19,14% (23,83 a 14,45)	-18,40% (-25,10 a -11,80)
POEM	-9,1 (-11,3 a -6,9)	-8,5 (10,41 a 6,59)	-6,3 (-8,6 a -4,0)
PP-NRS ^b	39% (26 a 52) RR: 5,37 (2,56 a 11,27) ^e	30,72% (38,64 a 22,80) RR: 4,65 (2,82 a 7,66) ^e	31,8% (20,5 a 43,2) RR: 7,77 (2,86 a 21,09) ^e
HADS	-	-	-1,3 (-3,3 a 0,8)
Qualidade do sono	1,7 (1,1 a 2,3)	-2,55 (3,27 a 1,83) ^d	-
Eventos adversos ^c	53 (63,9%)	75 (62,5%)	59 (72%)
Diferença vs placebo ^e	10% (-4,30 a 23,65) RR 0,86 (0,70 a 1,06)	10,8% (-0,93 a 22,16) RR: 0,88 (0,74 a 1,05)	2,6% (-11,11 a 16,12) RR 1,04 (0,85 a 1,26)
Eventos adversos sérios ^c	0 (0%)	2 (1,7%)	0 (0%)
Diferença vs placebo ^e	5% (-0,38 a 12,28)	0% (-4,30 a 4,32)	1,2% (-3,38 a 6,41)
Descontinuação por EA ^c	1 (1,2%)	1 (0,8%)	0 (0%)
Diferença vs placebo ^e	0% (-5,67 a 5,40)	0,9% (-3,01 a 5,10)	1,2% (-3,38 a 6,41)

Dados apresentados como diferença de média dos mínimos quadrados (IC95%) ou n de pacientes (%).

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA –(Eficácia)

Desfechos	Estudos (Autor, ano) / [tempo de seguimento mediano]							
	Paller et al., 2022 – LIBERTY AD PRESCHOOL (165) [seguimento de 16 semanas]		Paller et al., 2020 – LIBERTY AD PEDS (166) [seguimento de 16 semanas]			Simpson et al., 2020 – LIBERTY AD ADOL (167) [seguimento de 16 semanas]		
	Dupilumabe 200 ou 300 mg ^a + corticoide tópico (n=83)	Placebo + corticoide tópico (n=79)	Dupilumabe 300 mg q4w + corticoide tópico (n = 122)	Dupilumabe 100 mg ou 200 mg q2w + corticoide tópico (n = 122)	Placebo + corticoide tópico (n = 123)	Dupilumabe 300 mg – q4w (n=84)	Dupilumabe 200 ou 300 mg – q2w (n=82)	Placebo (n=85)
Proporção de pacientes com IGA 0-1; n(%)	23 (28)	3 (4)	40 (32,8); p<0,0001	36 (29,5); p<0,001	14 (11,4)	15 (17,9)	20 (24,4)	2 (2,4)
Diferença vs placebo (IC 95%; p-valor)	24% (13 a 34); p<0,0001		21,4% (IC95% 11,4 a 31,4)	18,1% (IC95% 8,3 a 27)	-	15,5% (6,7 a 24,3); p<0,001	22,0% (12,2 a 31,9); p<0,001	-
Interpretação	O número de pacientes que atingiu o escore IGA 0 ou 1 foi significativamente maior nos grupos que receberam dupilumabe em relação ao grupo placebo.							
IGA 0-1 (RR[IC95%])	7,30 (IC 95% 2,28 a 23,3)		2,88 (1,65 a 5,02)	2,59 (1,47 a 4,56)	-	7,58 (1,79 a 32,17)	10,36 (2,50 a 42,95)	-
Interpretação	Aumento significativo de 7,3 vezes, em média, na proporção de IGA 0-1 ao utilizar dupilumabe		Aumento significativo de 2,9 vezes, em média, na proporção de IGA 0-1 ao utilizar dupilumabe	Aumento significativo de 2,6 vezes, em média, na proporção de IGA 0-1 ao utilizar dupilumabe	-	Aumento significativo de 7,6 vezes, em média, na proporção de IGA 0-1 ao utilizar dupilumabe	Aumento significativo de 10,3 vezes, em média, na proporção de IGA 0-1 ao utilizar dupilumabe	-
Proporção de pacientes com EASI-75; n(%)	44 (53)	8 (11)	85 (69,7)	82 (67,2)	33 (26,8)	32 (38,1)	34 (41,5)	7 (8,2)

Diferença vs placebo (IC 95%; p-valor)	42% (29 a 55); p<0,0001	42,8% (31,5 a 54,1); p<0,0001	40,4% (28,9 a 51,8); p<0,0001	-	29,9% (17,9 a 41,8); p<0,001	33,2% (21,1 a 45,4); p<0,001	-	
Interpretação	O número de pacientes que atingiu o escore EASI-75 foi significativamente maior nos grupos que receberam dupilumabe em relação ao grupo placebo.							
EASI-75 (RR[IC95%])	5,23 (2,63 a 10,41)	2,60 (1,90 a 3,56)	2,51 (1,82 a 3,44)	-	4,62 (2,16 a 9,89)	5,03 (2,37 a 10,71)	-	
Interpretação	Aumento significativo de 5,2 vezes, em média, na proporção de EASI-75 ao utilizar dupilumabe	Aumento significativo de 2,6 vezes na proporção de EASI-75 ao utilizar dupilumabe	Aumento significativo de 2,5 vezes, em média, na proporção de EASI-75 ao utilizar dupilumabe	-	Aumento significativo de 4,6 vezes, em média, na proporção de EASI-75 ao utilizar dupilumabe	Aumento de 5 vezes, em média, na proporção de EASI-75 ao utilizar dupilumabe	-	
Alteração percentual em relação à linha de base no EASI; <i>LS mean (SE)</i>	-70,0% (4,9)	-19,6% (5,1)	-82,1% (2,4); p<0,0001	-78,4% (2,4); p<0,0001	-48,6% (2,5)	-64,8% (4,5); p<0,001	-65,9% (4,0); p<0,001	-23,6% (5,5)
Diferença vs placebo % (IC 95%; p-valor)	-50,4% (-62,4 a -38,4); p<0,0001		NR		-41,2% (-54,4 a -28,0)		-42,%3 (-55,6 a -29,0)	-
Interpretação	A alteração percentual média dos mínimos quadrados em relação ao valor basal no EASI foi significativamente maior no grupo dupilumabe do que no grupo placebo.							
Alteração percentual da linha de base na pior pontuação NRS de arranhões e coceira; <i>LS mean (SE)</i>	-49,4 (5,0)	-2,2 (5,2)	NR		NR			
Diferença vs placebo; <i>LS mean (IC95%)</i>	-47,1% (-59,5 a -34,8); p<0,0001		NR		NR			

Interpretação	A alteração percentual média dos mínimos quadrados em relação ao valor basal na pontuação NRS foi significativamente maior no grupo dupilumabe do que no grupo placebo (dado não disponível para Paller et al., 2020).							
Alteração percentual média semanal no pico diário de prurido NRS; <i>LS mean (SE)</i>	NR		-54,6 (2,9); p<0,0001	-57,0 (2,8); p<0,0001	-25,9 (2,9)	-45,5 (3,5); p<0,001	-47,9 (3,4); p<0,001	-19,0 (4,1)
Diferença vs placebo; <i>LS mean (IC95%)</i>	NR		NR			-26,5 (-37,5 a -15,6)	-29,0 (-39,5 a -18,4)	-
Interpretação	A alteração percentual média nos picos diários de prurido no NRS foi significativamente maior no grupo dupilumabe do que no grupo placebo.							
Proporção de pacientes com melhora ≥4 pontos da pior pontuação NRS de arranhões e coceira; n/N (%)	40/83 (48)	7/78 (9)	61/120 (50,8); p<0,0001	70/120 (58,3); p<0,0001	15/122 (12,3)	22/83 (26,5); p<0,001	30/82 (36,6); p<0,001	4/84 (4,8)
Diferença vs placebo % (IC 95%); p-valor	39 (26 a 52); p<0,0001		NR			21,7 (11,2 a 32,3)	31,8 (20,5 a 43,2)	-
Interpretação	A proporção de melhora na pontuação de NRS foi significativamente maior no grupo dupilumabe do que no grupo placebo.							
Proporção de pacientes com melhora ≥3 pontos da pior pontuação NRS de arranhões e coceira; n/N (%)	44/83 (53)	8/78 (10)	73/121 (60,3); p<0,0001	81/120 (67,5); p<0,0001	26/123 (21.1)	32/83 (38,6); p<0,001	40/82 (48,8); p<0,001	8/85 (9,4)
Diferença vs placebo; % (IC 95%); p-valor	43 (30 a 57); p<0,0001		NR			29,1 (17,0 a 41,3)	39,4%(26,9 a 51,8)	-
Interpretação	A proporção de melhora na pontuação de NRS foi significativamente maior no grupo dupilumabe do que no grupo placebo.							

Proporção de pacientes com EASI-50; <i>n</i> (%)	57 (69)	16 (20)	111 (91)	101 (82,8)	53 (43,1)	46 (54,8)	50 (61,0)	11 (12,9)
Diferença vs placebo; % (IC 95%; <i>p</i> -valor)	49 (35 a 62); <i>p</i> <0,0001		47,9% (37,8 a 58,0); <i>p</i> <0,0001	39,7% (28,7 a 50,7); <i>p</i> <0,0001		41,8 (29,0 a 54,6); <i>p</i> <0,001	48,0 (35,3 a 60,8); <i>p</i> <0,001	-
Interpretação	O número de pacientes que atingiu o escore EASI-50 foi significativamente maior nos grupos que receberam dupilumabe em relação ao grupo placebo.							
EASI-50 (RR[IC95%])	3,40 (1,14 a 5,38)		2,11 (1,71 a 2,60)	1,92 (1,54 a 2,39)	-	4,23 (2,36 a 7,59)	4,71 (2,64 a 8,40)	-
Interpretação	Aumento significativo de 3,4 vezes, em média, na proporção de EASI-50 ao utilizar dupilumabe		Aumento significativo de 2 vezes, em média, na proporção de EASI-50 ao utilizar dupilumabe	Aumento significativo de 1,9 vezes, em média, na proporção de EASI-50 ao utilizar dupilumabe	-	Aumento significativo de 4,2 vezes, em média, na proporção de EASI-50 ao utilizar dupilumabe	Aumento significativo de 4,7 vezes, em média, na proporção de EASI-50 ao utilizar dupilumabe	-
Proporção de pacientes com EASI-90; <i>n</i> (%)	21 (25)	2 (3)	51 (41,8)	37 (30,3); <i>p</i> <0,0001	9 (7,3)	16 (19,0)	19 (23,2)	2 (2,4)
Diferença vs placebo; % (IC 95%; <i>p</i> -valor)	23 (12 a 33); <i>p</i> <0,0001		34,5% (24,6 a 44,4); <i>p</i> <0,0001	23% (13,6 a 32,4); <i>p</i> <0,0001	-	16,7 (7,7 a 25,7); <i>p</i> <0,001	20,8 (11,1 a 30,5); <i>p</i> <0,001	-
Interpretação	O número de pacientes que atingiu o escore EASI-90 foi significativamente maior nos grupos que receberam dupilumabe em relação ao grupo placebo.							
EASI-90 (RR[IC95%])	9,99 (2,42 a 41,23)		5,71 (2,94 a 11,09)	4,15 (2,09 a 8,21)	-	8,09 (1,92 a 34,12)	9,85 (2,37 a 40,95)	-
Interpretação	Aumento significativo de 10 vezes, em média, na proporção de EASI-90 ao utilizar dupilumabe		Aumento significativo de 5,6 vezes, em média, na proporção de EASI-90 ao utilizar dupilumabe	Aumento significativo de 4 vezes, em média, na proporção de EASI-90 ao utilizar dupilumabe	-	Aumento significativo de 8 vezes, em média, na proporção de EASI-90 ao utilizar dupilumabe	Aumento significativo de 9 vezes, em média, na proporção de EASI-90 ao utilizar dupilumabe	-

Alteração da linha de base na proporção de BSA afetada pela dermatite atópica; <i>LS mean (IC 95%); p valor</i>	-35,0 (2,8%)	-10,7 (2,9%)	-40,5 (1,6%); p<0,0001*	-39,4 (1,6%); p<0,0001*	-21,7 (1,7%)	-33,4 (2,3%)	-30,1 (2,3%)	-11,7 (2,7%)
Diferença vs placebo; <i>LS mean (IC 95%)</i>	-24,3 (-31,2 a -17,3); p<0,0001		NR			-21,8 (-29,0 a -14,6); p<0,001	-18,4 (-25,1 a -11,8); p<0,001	-
Interpretação	A alteração da área de superfície corporal foi significativamente maior nos grupos com dupilumabe em relação ao grupo com placebo.							
Alteração da linha de base no POEM; <i>LS mean (SE)</i>	-12,9 (0,9)	-3,8 (0,9)	-13,6 (0,7); p<0,0001	-13,4 (0,7); p<0,0001	-5,3 (0,7)	-9,5 (0,9); p<0,001	-10,1 (0,8);; p<0,001	-3,8 (1,0)
Diferença vs placebo; <i>LS mean (95% CI) p-valor</i>	-9,1 (-11,3 a -6,9); p<0,0001		NR			-5,7 (-8,2 a -3,2)	-6,3 (-8,6 a -4,0)	-
Interpretação	A medida de POEM teve alteração significativamente maior no grupo com dupilumabe em relação ao grupo placebo.							
Alteração no componente de sono de POEM; <i>LS mean (SE)</i>	NR		-2,1 (0,1); p<0,0001*	-2,1 (0,1); p<0,0001*	-1,0 (0,1)	NR		
Interpretação	A medida do componente de sono da POEM teve alteração significativamente maior no grupo com dupilumabe em relação ao grupo placebo.							
Alteração percentual da linha de base no SCORAD; <i>LS mean (SE)</i>	-54,7 (3,4)	-16,2 (3,5)	-62,4 (2,1); p<0,0001	-60,2 (2,1); p<0,0001	-29,8 (2,3)	-47,5 (3,2); p<0,001	-51,6 (3,2); p<0,001	-17,6 (3,8)
Diferença vs placebo; <i>LS mean (IC 95%; p-valor)</i>	-38,4 (-46,7 a -30,2); p<0,0001		NR			-29,9 (-40,0 a -19,8)	-34,0 (-43,4 a -24,6)	-
Interpretação	A alteração do SCORAD foi significativamente maior nos grupos com dupilumabe em relação ao grupo com placebo.							

Alteração no componente de sono VAS de SCORAD; <i>LS mean (SE)</i>	NR	-4,3 (0,2); p<0,0001*	-4,5 (0,2); p<0,0001*	-2,0 (0,3)	NR
Interpretação	A alteração do componente de sono do SCORAD foi significativamente maior nos grupos com dupilumabe em relação ao grupo com placebo.				
Alteração da linha de base na NRS da qualidade do sono do paciente	2,0 (0,3)	0,3 (0,3)	NR		NR
Diferença vs placebo (IC 95%; p-valor)	1,7 (1,1 a 2,3); p<0,0001		NR		NR
Interpretação	A alteração do componente de sono do NRS foi significativamente maior nos grupos com dupilumabe em relação ao grupo com placebo.		NR		NR
Alteração da linha de base na pontuação NRS da dor cutânea do paciente	-3,9 (0,3)	-0,6 (0,3)	NR		NR
Diferença vs placebo (IC 95%; p-valor)	-3,3 (-4,0 a -2,6); p<0,0001		NR		NR
Interpretação	A alteração média dos mínimos quadrados em relação ao valor basal na pontuação NRS melhorou significativamente no grupo dupilumabe em comparação com o grupo placebo		NR		NR

Alteração da linha de base em DFI; <i>LS mean (SE)</i>	-10,5 (0,8)	-2,7 (0,8)	-10,8 (0,5); p<0,0001*	-10,9 (0,5); p<0,0001*	-6,8 (0,5)	NR		
Diferença vs placebo; <i>LS mean (IC 95%; p-valor)</i>	-7,8 (-9,8 a -5,8); p<0,0001		NR			NR		
Interpretação	A alteração média dos mínimos quadrados em relação ao valor basal na pontuação DFI da dor cutânea dos pacientes melhorou significativamente no grupo dupilumabe em comparação com o grupo placebo.					NR		
Alteração da linha de base no CDLQI; <i>LS mean (SE)</i>	-10,0 (1,6)	-2,5 (1,7)	-10,6 (0,5); p<0,0001	-10,7 (0,5); p<0,0001	-6,4 (0,5)	-8,8 (0,5); p<0,001	-8,5 (0,5); p<0,001	-5,1 (0,6)
Diferença vs placebo; <i>LS mean (IC 95%; p-valor)</i>	-7,5 (-10,3 a -4,8); p<0,0001		NR			-3,7 (-5,2 a -2,2)	-3,4 (-5,0 a -1,8)	-
Interpretação	A alteração média dos mínimos quadrados em relação ao valor basal na pontuação CDLQI melhorou significativamente no grupo dupilumabe em comparação com o grupo placebo.							
Alteração no item sono de CDLQI; <i>LS mean (SE)</i>	NR		-1,4 (0,1); p<0,0001*	-1,4 (0,1); p<0,0001*	-0,6 (0,1)	NR		
Interpretação	NR		A alteração do componente de sono do CDLQI foi significativamente maior nos grupos com dupilumabe em relação ao grupo com placebo.			NR		
Alteração da linha de base no IDQOL; <i>LS mean (SE)</i>	-10,9 (1,2)	-2,0 (1,1)	NR			NR		
Diferença vs placebo; <i>LS mean (IC 95%; p-valor)</i>	-9,0 (-11,7 a -6,2); p<0,0001		NR			NR		
Interpretação	A alteração média dos mínimos quadrados em relação ao valor basal na pontuação IDQoL melhorou significativamente no grupo dupilumabe em		NR			NR		

	comparação com o grupo placebo.				
Alteração da linha de base no HADS total; <i>LS mean (SE)</i>	NR	NR	-5,2 (0,7); p<0,01	-3,8 (0,7); p<0,22	-2,5 (0,8)
Diferença vs placebo; <i>LS mean (IC 95%)</i>	NR	NR	-2,7 (-4,8 a -0,6)	-1,3 (-3,3 a 0,8)	-
Interpretação	NR	NR	A alteração média dos mínimos quadrados em relação ao valor basal na pontuação HADS teve uma redução significativa no grupo dupilumabe em comparação com o grupo placebo.	A alteração média dos mínimos quadrados em relação ao valor basal na pontuação HADS teve uma redução significativa no grupo dupilumabe em comparação com o grupo placebo.	-

Dados em: n (%); *LS mean(SE)*- *least-squares mean (Standard error)*: média dos mínimos quadrados (erro padrão) ou n/N (%). NR: não relatado.

- a. dupilumabe 200 mg para peso corporal entre ≥5 kg a <15 kg ou dupilumabe 300 mg para peso corporal entre ≥15 kg a <30 kg na linha de base.

* p-valor nominal

Legenda – NA: não aplicável; NR: não reportado; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; IGA: *Investigator's Global Assessment*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; EASI-50: *at least 50% improvement from baseline in EASI*; EASI-75: *at least 75% improvement from baseline in EASI*; EASI-90: *at least 90% improvement from baseline in EASI*; NRS: *Numerical Rating Scale*; BSA: *body surface area*; POEM: *Patient-Oriented Eczema Measure*; SCORAD: *SCORing Atopic Dermatitis*; DFI: *Dermatitis Family Impact*; CDLQI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; IDQoL: *Infants' Dermatitis Quality of Life*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*.

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA (Eficácia) - continuação.

Desfechos	Estudos (Autor, ano) / [tempo de seguimento mediano]
	Blauvelt et al., 2022 – AD PEDS-OLE (168) [seguimento de 52 semanas]
	Dupilumabe + corticoide tópico (n=294)
Proporção de pacientes com IGA 0-1; n/N(%)	44/103 (42,7%)
Proporção de pacientes com EASI-50; n/N(%)	94/101 (93,1%)
Proporção de pacientes com EASI-75; n/N(%)	82/101 (81,2%)
Proporção de pacientes com EASI-90; n/N(%)	57/101 (56,4%)
Alteração percentual da linha de base do estudo principal no EASI; <i>mean ± standard deviation</i>	-83,5 ± 23,5
Alteração da linha de base do estudo principal em de BSA afetada pela DA (%)	-42,7 ± 26,2
Alteração percentual da linha de base do estudo principal SCORAD; <i>mean ± standard deviation</i>	-65,0 ± 21,3
Alteração da linha de base do estudo parental no CDLQI; <i>mean ± standard deviation</i>	-11,8 ± 6,7

a. Referente a conjuntivite.

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA – continuação (Segurança)

Desfechos	Estudos (Autor, ano) / [tempo de seguimento mediano]							
	Paller et al., 2022 – LIBERTY AD PRESCHOOL (165) [seguimento de 16 semanas]		Paller et al., 2020 – LIBERTY AD PEDS (166) [seguimento de 16 semanas]			Simpson et al., 2020 – LIBERTY AD ADOL (167) [seguimento de 16 semanas]		
	Dupilumabe + corticoide tópico (n=83)	Placebo + corticoide tópico (n=79)	Dupilumabe 300 mg q4w + corticoide tópico (n = 122)	Dupilumabe 100 mg or 200 mg q2w + corticoide tópico (n = 122)	Placebo + corticoide tópico (n = 123)	Dupilumabe 300 mg – q4w (n=84)	Dupilumabe 200/300 mg – q2w (n=82)	Placebo (n=85)
Pacientes com ≥1 EA relacionado ao tratamento; n(%)	53 (64%)	58 (74%)	78 (65,0)	82 (67,2)	88 (73,3)	53 (63,9)	59 (72,0)	59 (69,4)
RR (IC95%)	0,87 (0,70 a 1,07)		0,89 (0,75 a 1,06)	0,93 (0,79 a 1,10)	NA	0,90 (0,73 a 1,13)	1,04 (0,85 a 1,26)	NA
Interpretação	Houve redução de 13% no risco de ter ≥1 EA, entretanto esse resultado não foi significativo.		Houve redução de 11% no risco de ter ≥1 EA, entretanto esse resultado não foi significativo.	Houve redução de 7% no risco de ter ≥1 EA, entretanto esse resultado não foi significativo.	NA	Houve redução de 10% no risco de ter ≥1 EA, entretanto esse resultado não foi significativo.	Não houve redução no risco de ter ≥1 EA, entretanto esse resultado não foi significativo.	NA
Pacientes com EA relacionado ao tratamento que levam à descontinuação do tratamento	1 (1%)	1 (1%)	0	2 (1,6)	2 (1,7)	0	0	1 (1,2)
Pacientes com ≥1 EA sério relacionado ao tratamento; n(%)	0	4 (5)	2 (1,7)	0	2 (1,7)	0	0	1 (1,2)
Morte	0	0	0	0	0	0	0	0

Pacientes com ≥1 EA grave relacionado ao tratamento	2 (2%)	10 (13%)	NR			NR		
EA de interesse especial relacionado ao tratamento								
Pacientes com evento adverso de interesse especial relacionado ao tratamento	1 (1%)	0	NR			NR		
Infecção de pele excluindo herpes viral	10 (12%)	19 (24%)	NR			8 (9,6)	8 (9,8)	16 (18,8)
RR (IC95%)	0,50 (0,24 a 1,01)		NR			0,50 (0,22 a 1,11)	0,50 (0,22 a 1,11)	-
Interpretação	Houve redução de 50% no risco de infecção de pele entretanto, esse resultado não foi significativo.		NR			Houve redução de 50% no risco de infecção de pele entretanto, esse resultado não foi significativo.		
Infecção por herpes viral	5 (6%)	4 (5%)	2 (1,7)	4 (3,3)	6 (5,0)	4 (4,8)	1 (1,2)	3 (3,5)
Reação no local de injeção	2 (2%)	2 (3%)	12 (10,0)	13 (10,7)	7 (5,8)	5 (6,0)	7 (8,5)	3 (3,5)
Eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentes; n (%)								
Infecções (abaixo)	35 (42%)	40 (51%)	52 (43,3)	49 (40,2)	61 (50,8)	38 (45,8)	34 (41,5)	37 (43,5)
- Nasofaringite	7 (8%)	7 (9%)	15 (12,5)	8 (6,6)	8 (6,7)	9 (10,8)	3 (3,7)	4 (4,7)
- Infecção do trato respiratório superior	5 (6%)	6 (8%)	13 (10,8)	10 (8,2)	12 (10,0)	6 (7,2)	10 (12,2)	15 (17,6)
- Conjuntivite	3 (4%)	0	8 (6,7)	18 (14,8)	5 (4,2)	9 (10,8)	8 (9,8)	4 (4,7)
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	17 (20%)	28 (36%)	0	1 (0,8)	0	11 (13,3)	9 (11,0)	17 (20,0)
Distúrbios respiratórios	9 (11%)	15 (19%)	NR			NR		
Desordens gastrointestinais	8 (10%)	6 (8%)	NR			NR		
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	6 (7%)	7 (9%)	NR			NR		
Dermatite atópica	NR		8 (6,7)	10 (8,2)	17 (14,2)	15 (18,1)	15 (18,3)	21 (24,7)
Dor de cabeça	NR		6 (5,0)	7 (5,7)	10 (8,3)	4 (4,8)	9 (11,0)	9 (10,6)

EA: evento adverso; NR: não reportado.

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA – continuação (Segurança)

Desfechos	Estudo (Autor, ano) [tempo de seguimento mediano]
	Blauvelt et al., 2022 – AD PEDS-OLE(168) [seguimento de 52 semanas]
	Dupilumabe + corticoide tópico (n=294)
1 ou mais EA relacionado ao medicamento	73,3%
EA grave	12 (3,9 eventos por 100 pacientes-ano)
EA sério	5 (1,6 eventos por 100 pacientes-ano)
EA que levou a descontinuação	2 (0,7 eventos por 100 pacientes-ano) ^a
Eventos Adversos de interesse	
Conjuntivite viral grave	1 (0,3 eventos por 100 pacientes-ano)
Conjuntivite alérgica grave	1 (0,3 eventos por 100 pacientes-ano)
Queratoconjuntivite atópica leve	1 (0,3 eventos por 100 pacientes-ano)
Ideia suicida leve	1 (0,3 eventos por 100 pacientes-ano)
Depressão moderada	1 (0,3 eventos por 100 pacientes-ano)
Reação alérgica moderada	1 (0,3 eventos por 100 pacientes-ano)
Eventos adversos mais frequentes	
nasofaringite	20,4% (23,6 pacientes por 100 pacientes-ano)
Dermatite atópica	19,0% (21,3 pacientes por 100 pacientes-ano)
Infecção no trato respiratório superior	11,9% (12,5 pacientes por 100 pacientes-ano)
Dor de cabeça	8,8% (9,3 pacientes por 100 pacientes-ano)
Reação no local da injeção	19 pacientes (6,5%; 6,6 pacientes por 100 pacientes-ano)
Conjuntivite	26 pacientes (8,8%; 9,2 pacientes por 100 pacientes-ano)

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

- A descrição dos resultados feita pelo **PROPONENTE** foi parcialmente adequada, pois não foi incluída a descrição dos tipos de eventos adversos mais frequentes como a conjuntivite, infecções e a exacerbação da própria dermatite atópica que é mencionada nas publicações sobre o uso do dupilumabe.
- Os **PARECERISTAS** incluíram os mesmos três ECR e o estudo de extensão incluídos pelo **PROPONENTE**, optando-se por incluir as publicações mais recentes e completas dos três ECR o que resultou na diferença do número de estudos selecionados entre o proponente e parecerista.
- Os ECR LIBERTY AD PRESCHOOL (6 meses a menos que 6 anos) e LIBERTY AD ADOL (12 a menos que 18 anos) e o estudo de extensão LIBERTY AD PEDS-OLE incluíram pacientes com dermatite atópica moderada a grave, sem apresentar análise de subgrupo para a população com DA grave que é a população alvo desta demanda. O estudo LIBERTY AD PEDS (6 a 11 anos) incluiu somente população classificada com dermatite atópica grave.
- Outra diferença entre os estudos diz respeito ao uso de corticoides tópicos. Nos estudos LIBERTY AD PRESCHOOL e LIBERTY AD PEDS o corticoide foi associado ao tratamento com dupilumabe em todos os braços em comparação de forma livre, enquanto no estudo LIBERTY AD ADOL o corticoide sistêmico ou tópico não fazia parte do esquema terapêutico, podendo ser usado somente em caso

de tratamento de resgate em pacientes que não toleravam os sintomas da dermatite atópica, a critério do pesquisador.

- Para todos os desfechos de eficácia incluídos nos estudos, o grupo tratado com dupilumabe apresentou maior benefício em relação ao grupo comparador com diferenças de efeito estatisticamente significativas no tempo de seguimento de 16 semanas. Para os desfechos de segurança os resultados indicaram não haver diferença estatística entre os grupos em comparação.

- Os eventos adversos de interesse ou mais frequentes foram infecção de pele incluindo herpes viral, reação no local da injeção, infecções incluindo nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e conjuntivite. A incidência de infecções foi de até 10% nos grupos dupilumabe, com exceção da conjuntivite (14,8%). Poucos pacientes (1 a 2 [1 a 1,7%]) descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. Não houve mortes durante os estudos.

5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 15. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Ferramenta	Ferramenta RoB 2,0 para o ECR	Ferramenta adequada para avaliar o desenho de estudo	Risco de Viés da Cochrane (versão 2,0) para ECR e ROBINS-I para estudo observacional de extensão
Revisores envolvidos	realizadas por dois revisores independentes	Adequado	Um revisor
Resolução divergências	discrepâncias resolvidas por terceiro revisor	-	Um revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- O **PROPONENTE** realizou a avaliação do risco de viés com a ferramenta adequada para o ensaio clínico randomizado (ferramenta Cochrane *Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2,0 – RoB 2,0*). Para o estudo observacional não foi apresentada avaliação da qualidade.

- Os **PARECERISTAS** utilizaram a mesma ferramenta de avaliação do risco de viés RoB 2.0 (169), para os três ECR incluídos. Para o estudo observacional AD PEDS-OLE foi utilizada a ferramenta ROBINS-I (170).

Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

No estudo LIBERTY AD PRESCHOOL (165) para todos os desfechos, não houve penalização por risco de viés, visto que o estudo incluído na análise apresentou metodologia robusta e baixo risco de viés. Da mesma forma, no estudo LIBERTY AD PEDS (166), não houve penalização por risco de viés para todos os desfechos avaliados, tendo em vista que o estudo incluído apresentava metodologia robusta e baixo risco de viés. No estudo LIBERTY AD ADOL (127) não houve penalização para risco de viés,

[Texto Transferido do Documento Enviado pelo Proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 59].

Quadro 17. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA – Ferramenta RoB 2.0.

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Eficácia/segurança		AD PRESCHOOL	Dupilumabe + cort. tópico	Placebo + cort. tópico	+	+	+	+	+	+	Low risk
Eficácia/segurança		AD PEDS	Dupilumabe + cort. tópico	Placebo + cort. Tópico	+	+	+	+	+	+	Some concerns
Eficácia/segurança		AD ADOL	Dupilumabe	Placebo	+	+	+	+	+	+	High risk
											D1 Randomisation process
											D2 Deviations from the intended int
											D3 Missing outcome data
											D4 Measurement of the outcome
											D5 Selection of the reported result

Estudo	LIBERTY AD PRESCHOOL (165)	LIBERTY AD PEDS (166)	LIBERTY AD ADOL (167)
Geração da sequência de alocação	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “Randomisation was done by a central interactive web response system, This sequence was generated by a biostatistician who did not have any further role in the trial”.</p> <p>Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “Randomization was performed using a centralized response system assigned to the designated study pharmacist or qualified designee (...)”</p> <p>Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “...according to a central randomization scheme provided by an interactive voice response system (IVRS)/interactive web response system (IWRS) to the designated study pharmacist (or qualified designee)”.</p>
Sigilo de alocação	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “Study drug kits coded with a medication numbering system were used to mask treatment allocation”,</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “Patients and all other personnel were blinded to all randomization procedures.”</p> <p>Justificativa: o método para manutenção do sigilo durante o</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “Blinded study drug kits coded with a medication numbering system will be used. In order to maintain the blind, lists linking these codes with product lot numbers will</p>

		processo de randomização parece adequado.	<i>not be accessible to individuals involved in study conduct."</i>
Mascaramento (participantes/equipe)	Baixo risco <i>Citação: "double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial",</i>	Baixo risco Observação: Inicialmente o estudo foi duplo-cego para todos, entretanto em determinado momento do estudo, 68 pacientes tiveram o cegamento potencialmente aberto. Houve aumento no tamanho da amostra para manter o equilíbrio e o poder do estudo. Justificativa: Análises posteriores indicaram a ausência de vieses devido à abertura do cegamento.	Baixo risco Citação "this study will remain blinded to all individuals until the prespecified unblinding to conduct the primary analyses."
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Baixo risco <i>Citação: "double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial, An independent data and safety monitoring committee conducted masked monitoring of patient safety data",</i> Não há informação específica sobre avaliadores dos desfechos.	Baixo risco Justificativa: No clinicaltrials.gov o estudo está classificado com mascaramento quádruplo (paciente, cuidador, pesquisador e avaliador do desfecho)	Baixo risco Citação "this study will remain blinded to all individuals until the prespecified unblinding to conduct the primary analyses."
Dados incompletos dos desfechos	Baixo risco Justificativa: Houve perda de seguimento de apenas 2 pacientes durante o estudo.	Baixo risco Citação: "Of 474 patients screened, 367 patients were enrolled, randomized, and included in the FAS, of whom 362 (98.6%) received ≥ 1 dose of study treatment and were included in the safety analysis set. Among the 5 patients (1.4%) randomized and not treated, 3 patients were randomized in error and 2 patients withdrew consent. As a result, 351 patients (95.6%) completed the study treatment." Justificativa: Os resultados de todos os pacientes estão apresentados.	Baixo risco Justificativa: Houve perda de seguimento de apenas 1 paciente durante o estudo.
Relato seletivo dos desfechos	Baixo risco Justificativa: Os desfechos planejados em protocolo estão publicados	Baixo risco Justificativa: Os desfechos planejados em protocolo estão publicados	Baixo risco Justificativa: Os desfechos planejados em protocolo estão publicados
Outros vieses	Risco baixo Justificativa: nenhuma fonte adicional de viés foi identificada	Risco baixo Justificativa: nenhuma fonte adicional de viés foi identificada	Risco baixo Justificativa: nenhuma fonte adicional de viés foi identificada
GLOBAL	Baixo Risco de Viés	Baixo Risco de Viés	Baixo Risco de Viés

Quadro 18. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS – Ferramenta ROBINS-I.

Estudo	Blauvelt et al., 2022 – AD PEDS-OLE (168) [seguimento de 52 semanas]
Viés devido ao Confundimento	Risco Grave Não foi utilizado método para controle de confusão. Citação: “the concomitant use of topical corticosteroids or other AD therapies was not standardized. The efficacy data were presented as observed analysis and did not account for potential confounding”.
Viés na seleção dos participantes do estudo	Risco Moderado Os participantes vieram de estudos anteriores com dupilumabe e entraram em diferentes tempos e com esquema terapêuticos diferentes. Pacientes vindos do estudo R668-AD-1412 entraram no Q1 de 2015 e pacientes dos estudos R668-AD-1526 e R668-AD-1607 no Q3 2017. Citação: “Adolescent patients from study R668-AD-1412 were initially assigned to receive dupilumab 2 or 4 mg/kg qw but were switched to the q4w regimen with optional uptitration to q2w following a protocol amendment. LIBERTY AD PED-OLE, adolescent patients with moderate-to-severe AD who had previously participated in dupilumab trials received dupilumab 300 mg q4w, but could be uptitrated to 200 mg (for body weight < 60 kg) or 300 mg (for body weight ≥ 60 kg) q2w at week 16 upon inadequate clinical response, or prior to week 16 if deemed necessary by the investigator”.
Viés na classificação das intervenções	Risco Baixo Justificativa: As informações usadas para definir os grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção e estão bem descritas nos métodos.
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Risco Baixo Justificativa: Não houve desvio das intervenções pretendidas.
Viés devido a falta de dados	Risco Baixo Citação: “No missing values were imputed” Justificativa: A maioria dos pacientes completou o estudo e tem resultados.
Viés na mensuração dos resultados	Risco Baixo Justificativa: Estudo com apenas um grupo e as ferramentas para avaliação dos desfechos eram padronizadas para a doença e já utilizadas em estudos anteriores.
Viés na seleção do resultado relatado	Risco Baixo Justificativa: Os desfechos planejados em protocolo foram relatados.
VIÉS GLOBAL	Risco Grave Justificativa: O estudo é considerado com risco grave de viés em pelo menos um domínio, mas não possui risco crítico de viés em qualquer domínio. O risco grave é devido a provável viés de confundimento que o estudo poder ter, uma vez que outras intervenções não foram controlados.

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

O **PROPONENTE** classificou os três ECR como de baixo risco de viés na ferramenta Rob 2.0 e não avaliou a qualidade metodológica do estudo observacional.

Os **PARECERISTAS** obtiveram o mesmo resultado de risco de viés de acordo com a ferramenta Rob 2.0 em que os três ECR foram avaliados como de baixo risco de viés conforme justificados no Quadro 17. Os **PARECERISTAS** avaliaram o estudo de extensão AD PEDS OLE com a ferramenta ROBINS-I (170). O estudo foi classificado como de risco grave de viés devido ao provável viés de confundimento já que outras intervenções concomitantes não foram controladas e pelo potencial viés de seleção já que os pacientes ingressaram no estudo em diferentes tempos e com esquemas terapêuticos diferentes. Pacientes advindos do estudo R668-AD-1412 entraram no Q1 de 2015 e pacientes dos estudos R668-AD-1526 e R668-AD-1607 no Q3 2017.

5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 13. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE no estudo LIBERTY AD PRESCHOOL.

Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com Dupilumabe		Risco com placebo	Diferença de risco com Dupilumabe
Escore EASI-75											
162 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	8/79 (10.1%)	44/83 (53.0%)	RR 5.23 (2.63 para 10.41)	101 por 1.000	428 mais por 1.000 (de 165 mais para 953 mais)
Escore SCORAD											
162 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	79	83			Diferença de média de 38,4 por cento menor (46,7 menor para 30,2 menor)
Escore CDLQI											
162 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	38	47			Diferença de média de 7,5 pontos menor (10.3 menor para 4.8 menor)
Escore IDQoL											
162 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	41	36			Diferença de média de 9,0 pontos menor (11.7 menor para 6.2 menor)

Área de superfície corporal afetada (BSA)

162 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	79	83			Diferença de média de 24,3 pontos menor (31,2 menor para 17,3 menor)
----------------	-----------	-----------	-----------	------------------------	--------	--------------	----	----	--	--	---

Escore POEM

162 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta					Diferença de média de 9,1 pontos menor (11,3 menor para 6,9 menor)
----------------	-----------	-----------	-----------	------------------------	--------	--------------	--	--	--	--	---

Avaliação Global do Investigador (IGA) 0-1

162 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	3/79 (3.8%)	23/83 (27.7%)	RR 7.3 (2.3 para 23.3)	38 por 1.000	239 mais por 1.000 (de 49 mais para 847 mais)
----------------	-----------	-----------	-----------	------------------------	--------	--------------	----------------	------------------	----------------------------------	--------------	---

Escore PP-NRS (melhora em ≥4 pontos na escala NRS)

162 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	7/78 (9%)	40/83 (48.2%)	RR 5.37 (2.56 para 11.27)	90 por 1.000	392 mais por 1.000 (de 140 mais para 910 mais)
----------------	-----------	-----------	-----------	------------------------	--------	--------------	--------------	------------------	-------------------------------------	--------------	--

Dor cutânea (NRS)

162 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	79	83			Diferença de média de 3,3 pontos menor (4,0 menor para 2,6 menor)
----------------	-----------	-----------	-----------	------------------------	--------	--------------	----	----	--	--	--

Qualidade do sono (NRS)											
162 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	79	83			Diferença de média de 1,7 pontos maior (1,1 maior para 2,3 maior)
Eventos adversos											
162 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	58/78 (74.4%)	53/83 (63.9%)	RR 0.86 (0.70 para 1.06)	744 por 1.000	105 menos por 1.000 (de 225 menos para 42 mais)
Eventos adversos sérios											
162 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	4/78 (5.1%)	0/83 (0.0%)	RR 0.110 (0.006 para 1.930)	51 por 1.000	45 menos por 1.000 (de 50 menos para 47 mais)
Descontinuação devido a eventos adversos											
162 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	1/78 (1.3%)	1/83 (1.2%)	RR 0.94 (0.06 para 14.77)	13 por 1.000	1 menos por 1.000 (de 12 menos para 177 mais)

CDLQI: Índice Pediátrico de Qualidade de Vida em Dermatologia; CI: Intervalo de confiança; EASI: Índice de Severidade e Área de Eczema; EASI-50: melhora de pelo menos 50% do EASI basal; EASI-75: melhora de pelo menos 75% do EASI basal; EASI-90: melhora de pelo menos 90% do EASI basal; ECR: ensaio clínico randomizado; IDQoL: Índice de qualidade de vida em dermatite atópica infantil; IGA: Avaliação Global do Investigador; NRS: Pruritus Numerical Rating Scale; POEM: Medida de Eczema Orientada ao Paciente; RR: Risco relativo; SCORAD: Índice de Gravidade da Dermatite Atópica.

a. Apesar do tamanho pequeno de participantes incluídos, a magnitude de efeito foi grande e os dados são consistentes com os resultados em outras faixas etárias, não levando a reduzir o nível de evidência devido a imprecisão

b. A evidência apresentou limitações relacionadas a imprecisão devido ao pequeno número de pacientes avaliados (162 pacientes, sendo 83 do grupo que recebeu Dupilumabe e 79 do grupo que recebeu placebo).

Fonte: elaboração própria.

Tabela 14. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE no estudo LIBERTY AD PEDS.

Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistênci a	Evidênc ia indireta	Imprecis ão	Viés de publicaçã o	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com Dupilumabe		Risco com placebo	Diferença de risco com Dupilumabe
Escore EASI-75											
243 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	33/123 (26.8%)	90/120 (75.0%)	RR 2.79 (2.05 para 3.81)	268 por 1.000	480 mais por 1.000 (de 282 mais para 754 mais)
Escore SCORAD											
243 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	123	120			Diferença de média de 34,4 pontos menor (40,5 menor para 28,28 menor)
Escore CDLQI											
243 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	123	120			Diferença de média de 4,26 pontos menor (5,61 menor para 2,91 menor)
Área de superfície corporal afetada (BSA)											
243 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	123	120			Diferença de média de 19,14 pontos menor (23,83 menor para 14,45 menor)
Escore POEM											

243 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	123	120				Diferença de média de 8,5 pontos menor (10,41 menor para 6,59 menor)
Avaliação Global do Investigador (IGA) 0-1												
243 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	14/123 (11.4%)	41/120 (34.2%)	RR 3.00 (1.73 para 5.21)	114 por 1.000	228 mais por 1.000 (de 83 mais para 479 mais)	
Escore PP-NRS (melhora em ≥4 pontos na escala NRS)												
243 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	15/123 (12.2%)	68/120 (56.7%)	RR 4.65 (2.82 para 7.66)	122 por 1.000	445 mais por 1.000 (de 222 mais para 812 mais)	
Qualidade do sono^c												
243 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	123	120				Diferença de média de 2,55 pontos menor (3,27 menor para 1,83 menor)
Eventos adversos												
243 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	88/123 (71.5%)	75/119 (63%)	RR 0.88 (0.74 para 1.05)	715 por 1.000	86 menos por 1.000 (de 186 menos para 36 mais)	
Eventos adversos sérios												
243 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	2/123 (1.6%)	2/119 (1.7%)	RR 1.02 (0.15 para 7.16)	16 por 1.000	0 menos por 1.000 (de 14 menos para 100 mais)	
Descontinuação devido a eventos adversos												
243 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	2/123 (1.6%)	1/119 (0.8%)	RR 0.51 (0.05 para 5.58)	16 por 1.000	8 menos por 1.000 (de 15 menos para 74 mais)	

Os resultados do estudo LIBERTY AD PED estão apresentados no artigo sem a combinação dos grupos de interesse e avaliação do delta (variação entre linha de base e semana 16) entre os grupos. Portanto, os dados apresentados na tabela são da combinação dos grupos de interesse (300mg q4w para <30kg + 200mg q2w para >30 kg) como diferença de médias comparado ao grupo placebo.

CDLQI: Índice Pediátrico de Qualidade de Vida em Dermatologia; CI: Intervalo de confiança; EASI: Índice de Severidade e Área de Eczema; EASI-50: melhora de pelo menos 50% do EASI basal; EASI-75: melhora de pelo menos 75% do EASI basal; EASI-90: melhora de pelo menos 90% do EASI basal; ECR: ensaio clínico randomizado; IGA: Avaliação Global do Investigador; NRS: Pruritus Numerical Rating Scale; POEM: Medida de Eczema Orientada ao Paciente; RR: Risco relativo; SCORAD: Índice de Gravidade da Dermite Atópica.

a. Apesar do tamanho pequeno de participantes incluídos, a magnitude de efeito foi grande e os dados são consistentes com os resultados em outras faixas etárias, não levando a reduzir o nível de evidência devido a imprecisão.

b. A evidência apresentou limitações relacionadas a imprecisão devido ao pequeno número de pacientes avaliados (243 pacientes, sendo 120 do grupo que recebeu Dupilumabe e 123 do grupo que recebeu placebo).

c. Qualidade do sono está apresentada de acordo com avaliação utilizando o escore SCORAD.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 15. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE no estudo LIBERTY AD ADOL.

Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistênci a	Evidência indireta	Imprecis ão	Viés de publicação	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais				
							Com placebo	Com Dupilumabe		Risco com placebo	Diferença de risco com Dupilumabe			
Escore EASI-75														
167 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	7/85 (8.2%)	34/82 (41,5%)	RR 5.03 (2.37 para 10.71)	82 por 1.000	332	mais	por	1.000 (de 113 mais para 800 mais)
Escore SCORAD														
167 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	85	82			Diferença de média de 34 pontos menor (43,4 menor para 24,6 menor)			
Escore CDLQI														
167 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	85	82			Diferença de média de 3,4 pontos menor (5,0 menor para 1,8 menor)			
Área de superfície corporal afetada (BSA)														

167 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	85	82	Diferença de média de 18,4 pontos menor (25,1 menor para 11,8 menor)			
----------------	--------------	-----------	-----------	---------------------------	--------	--------------	----	----	---	--	--	--

Escore POEM

167 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	85	82	Diferença de média de 6,3 pontos menor (8,6 menor para 4,0 menor)			
----------------	--------------	-----------	-----------	---------------------------	--------	--------------	----	----	--	--	--	--

Avaliação Global do Investigador (IGA) 0-1

167 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	2/85 (2.4%)	20/82 (24.4%)	RR 10.37 (2.50 para 42.95)	24 por 1.000	220 mais por 1.000 (de 35 mais para 987 mais)
----------------	--------------	-----------	-----------	---------------------------	--------	--------------	-------------	------------------	--------------------------------------	--------------	---

Escore PP-NRS (melhora em ≥4 pontos na escala NRS)

167 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	4/85 (4.7%)	30/82 (36.6%)	RR 7.77 (2.86 para 21.09)	47 por 1.000	319 mais por 1.000 (de 88 mais para 945 mais)
----------------	--------------	-----------	-----------	---------------------------	--------	--------------	-------------	------------------	-------------------------------------	--------------	---

Escore HADS

167 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	85	82	Diferença de média de 1,3 pontos menor (3,3 menor para 0,8 maior)			
----------------	--------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	----	----	--	--	--	--

Eventos adversos

167 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	59/85 (69.4%)	59/82 (72.0%)	RR 1.04 (0.85 para 1.26)	694 por 1.000	28 mais por 1.000 (de 104 menos para 180 mais)
----------------	--------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	------------------	------------------	---------------------------------------	---------------	--

Eventos adversos sérios

167 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	1/85 (1.2%)	0/82 (0.0%)	RR 0.34 (0.01 para 8.36)	12 por 1.000	8 menos por 1.000 (de 12 menos para 87 mais)
----------------	--------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	-------------	----------------	---------------------------------------	--------------	--

Descontinuação devido a eventos adversos

167 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	1/85 (1.2%)	0/82 (0.0%)	RR 0.34 (0.01 para 8.36)	12 por 1.000	8 menos por 1.000 (de 12 menos para 87 mais)
----------------	--------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	-------------	----------------	---------------------------------------	--------------	--

^a Apesar do tamanho pequeno de participantes incluídos, a magnitude de efeito foi grande e os dados são consistentes com os resultados em outras faixas etárias, não levando a reduzir o nível de evidência devido a imprecisão

^b A evidência apresentou limitações relacionadas a imprecisão devido ao pequeno número de pacientes avaliados (167 pacientes, sendo 82 do grupo que recebeu Dupilumabe e 85 do grupo que recebeu placebo).
CDLQI: Índice Pediátrico de Qualidade de Vida em Dermatologia; CI: Intervalo de confiança; EASI: Índice de Severidade e Área de Eczema; EASI-50: melhora de pelo menos 50% do EASI basal; EASI-75: melhora de pelo menos 75% do EASI basal; EASI-90: melhora de pelo menos 90% do EASI basal; ECR: ensaio clínico randomizado; HADS: Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (Hospital Anxiety and Depression Scale); IGA: Avaliação Global do Investigador; NRS: Pruritus Numerical Rating Scale; POEM: Medida de Eczema Orientada ao Paciente; RR: Risco relativo; SCORAD: Índice de Gravidade da Dermatite Atópica.
Fonte: elaboração própria.

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA

Dupilumabe versus Placebo para pacientes com dermatite atópica (LIBERTY AD PRESCHOOL)											
População: pacientes de 6 meses a menos de 6 anos											
Intervenção: Dupilumabe 200 ou 300 mg + corticoide tópico (n=83)											
Comparação: Placebo + corticoide tópico (n=79)											

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dupilumabe + corticoide tópico	Placebo + corticoide tópico	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		

Proporção de pacientes com Avaliação Global do Investigador: 0 - 1 (IGA-Investigator's Global Assessment) (seguimento: 16 semanas)

1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	23/83 (27,7%)	3/79 (3,8%)	RR 7,30 (2,28 a 23,35)	239 mais por 1,000 (de 49 mais para 849 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
----------------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	-------------	----------------------------------	---	------------------	---------

Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 75% do EASI basal (EASI-75) (seguimento: 16 semanas)

1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave ^b	nenhum	44/83 (53,0%)	4/79 (5,1%)	RR 5,23 (2,63 a 10,41)	214 mais por 1,000 (de 83 mais para 476 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
----------------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	------------------------	--------	---------------	-------------	----------------------------------	---	--------------	---------

Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 50% do EASI basal (EASI-50) (seguimento: 16 semanas)

1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave ^b	nenhum	57/83 (68,7%)	16/79 (20,3%)	RR 3,40 (1,14 a 5,38)	486 mais por 1,000 (de 28 mais para 887 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	------------------------	--------	---------------	---------------	---------------------------------	---	--------------	------------

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dupilumabe + corticoide tópico	Placebo + corticoide tópico	Relativo (95% IC)	Absoluto (95%I IC)		

Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 90% do EASI basal (EASI-90) (seguimento: 16 semanas)

1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	21/83 (25,3%)	2/79 (2,5%)	RR 9,99 (2,42 a 41,23)	228 mais por 1,000 (de 36 mais para 1,000 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
----------------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	-------------	----------------------------------	---	------------------	------------

Proporção de pacientes com evento adverso emergente ao tratamento (TEAE) (seguimento: 16 semanas)

1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	53/83 (63,9%)	58/79 (73,4%)	RR 0,87 (0,70 a 1,07)	95 menos por 1,000 (de 220 menos para 51 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
----------------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	---------------	---------------------------------	--	------------------	------------

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco Relativo.

Explicação:

- a. IC 95% largo.
- b. Devido à magnitude do efeito, a certeza não foi rebaixada, mesmo com IC 95% um pouco largo.
- c. IC 95% inclui efeito de nulo.

Referências:

- 1. Paller et al., 2022 (165).

Dupilumabe versus Placebo para pacientes com dermatite atópica (LIBERTY AD PEDS)
População: pacientes de 6 a 12 anos

Intervenção: Dupilumabe 300 mg + corticoide tópico a cada quatro semanas (n=122)

Comparação: Placebo + corticoide tópico (n=123)

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dupilumabe + corticoide tópico a cada 4 semanas	Placebo + corticoide tópico	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		

Proporção de pacientes com Avaliação Global do Investigador: 0 - 1 (IGA-Investigator's Global Assessment) (seguimento: 16 semanas)

1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	40/122 (32,8%)	14/123 (11,4%)	RR 2,88 (1,65 a 5,02)	214 mais por 1,000 (de 74 mais para 458 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
----------------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	------------------------	--------	----------------	----------------	---------------------------------	---	--------------	---------

Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 75% do EASI basal (EASI-75) (seguimento: 16 semanas)

1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	85/122 (69,7%)	33/123 (26,8%)	RR 2.60 (1,90 a 3,56)	429 mais por 1,000 (de 241 mais para 687 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
----------------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	------------------------	--------	----------------	----------------	---------------------------------	--	--------------	---------

Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 50% do EASI basal (EASI-50) (seguimento: 16 semanas)

1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	111/122 (91,0%)	53/123 (43,1%)	RR 2,11 (1,71 a 2,61)	478 mais por 1,000 (de 306 mais para 694 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	------------------------	--------	-----------------	----------------	---------------------------------	--	--------------	------------

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dupilumabe + corticoide tópico a cada 4 semanas	Placebo + corticoide tópico	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		

Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 90% do EASI basal (EASI-90) (seguimento: 16 semanas)

1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	51/122 (41,8%)	9/123 (7,3%)	RR 5,71 (2,94 a 11,09)	345 mais por 1,000 (de 142 mais para 738 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	------------------------	--------	----------------	--------------	----------------------------------	--	--------------	------------

Proporção de pacientes com evento adverso emergente ao tratamento (TEAE) (seguimento: 16 semanas)

1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	78/120 (65,0%)	88/120 (73,3%)	RR 0,89 (0,75 a 1,05)	81 menos por 1,000 (de 183 menos para 37 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
----------------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	---------------------------------	--	------------------	---------

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco Relativo.

Explicação:

a. Limitação relacionada ao tamanho da amostra. Não penalização em função da magnitude de efeito.

b. IC 95% inclui efeito de nulo.

Referências:

1.Paller et al., 2020 (166).

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco Relativo.

Dupilumabe <i>versus</i> Placebo para pacientes com dermatite atópica (LIBERTY AD ADOL)
População: pacientes de 12 a menos que 18 anos
Intervenção: Dupilumabe 200 ou 300 mg a cada duas semanas (n=82)
Comparação: Placebo + corticoide tópico (n=85)

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dupilumabe	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Proporção de pacientes com Avaliação Global do Investigador: 0 - 1 (IGA-Investigator's Global Assessment) (seguimento: 16 semanas)

1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	20/82 (24,4%)	2/85 (2,4%)	RR 10,36 (2,50 a 42,95)	220 mais por 1,000 (de 35 mais para 987 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
----------------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	----------------	----------------------------	--	------------------	---------

Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 75% do EASI basal (EASI-75) (seguimento: 16 semanas)

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dupilumabe	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	34/82 (41,5%)	7/85 (8,2%)	RR 5,03 (2,37 a 10,71)	332 mais por 1,000 (de 113 mais para 800 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 50% do EASI basal (seguimento: 16 semanas)

1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	50/82 (61,0%)	11/85 (12,9%)	RR 4,71 (2,64 a 8,40)	480 mais por 1,000 (de 212 mais para 958 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------	------------------	---------------------------------	--	--------------	------------

Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 90% do EASI basal (EASI-90) (seguimento: 16 semanas)

1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	19/82 (23,2%)	2/85 (2,4%)	RR 9.85 (2,37 a 40,95)	208 mais por 1,000 (de 32 mais para 940 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
----------------	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	----------------	----------------------------------	---	------------------	------------

Proporção de pacientes com evento adverso emergente ao tratamento (TEAE) (seguimento: 16 semanas)

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Duplumabe	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	59/82 (72,0%)	59/85 (69,4%)	RR 1,04 (0,85 a 1,26)	28 mais por 1,000 (de 104 menos para 180 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco Relativo.

Explicação:

a. IC 95% largo.

b. IC 95% inclui efeito de nulo.

Referências: 1. Simpson et al., 2020 (167).

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito;

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente;

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito;

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

O **PROPONENTE** utilizou a ferramenta adequada para avaliar a certeza da evidência por desfechos (GRADE). A classificação da certeza da evidência foi de moderada a alta entre os desfechos nos três ECR. Os desfechos rebaixados para certeza moderada foram justificados pela imprecisão devido ao número pequeno de participantes.

Os **PARECERISTAS** utilizaram a mesma ferramenta (GRADE) para avaliar a certeza da evidência. A classificação da certeza da evidência também variou de moderada a alta devido à imprecisão em que o intervalo de confiança 95% da estimativa de risco relativo foi amplo ou incluiu o efeito nulo. Apesar de dois ECR (LIBERTY AD PRESCHOOL e LIBERTY AD ADOL) incluírem a população com classificação moderada a grave, não houve rebaixamento da certeza da evidência por evidência indireta por se considerar que a população da PICO (grave) estava contida na população dos estudos em uma proporção maior. A porcentagem de pacientes grave foi de 77% no estudo LIBERTY AD PRESCHOOL e de 53,8% no estudo LIBERTY AD ADOL. Além disso, conforme relatado anteriormente, a diferenciação entre dermatite atópica grave e moderada nas escalas utilizadas como desfecho é limítrofe e muitas vezes sendo definida por apenas um ponto na escala.

5.6 Discussão e conclusões

Quadro 21. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Sumário da evidência	<p>No presente parecer técnico-científico apresentamos as evidências, de forma atualizada e detalhada, a respeito do dupilumabe para o tratamento da dermatite atópica grave em pacientes pediátricos (entre 6 meses e menores de 18 anos). Três estudos independentes e com alta qualidade da evidência (LIBERTY AD PRESCHOOLAR para população entre 6 meses a menores de 6 anos, LIBERTY AD PEDS para 6 anos a 11 anos e LIBERTY AD ADOL para 12 anos a menores de 18 anos) mostraram resultados estatisticamente significativos e consistentes entre si para todos os desfechos de eficácia avaliados. Após 16 semanas de tratamento, a população de pacientes com 6 meses a menores de 6 anos de idade em comparação a placebo apresentou redução do escore EASI em 50,4% (IC 95% -62,4 a -38,4), aumento da probabilidade de o paciente atingir o EASI-75 (RR 5,23; IC 95% 2,63 a 10,41), redução de 38,4 pontos (IC95% -46,7 a 30,2) do escore SCORAD e redução do escore de CDLQI em 7,5 pontos (IC 95% -10,3 a -4,8). Os pacientes com 6 anos a 11 anos após 16 semanas de tratamento com dupilumabe comparado a placebo demonstraram redução do escore EASI em 33,78% (IC95%: 40,34 a 27,22), aumento da probabilidade de o paciente atingir o EASI-75 (RR 2,79; IC95% 2,05 a 3,8), redução do escore SCORAD em 34,4 pontos (IC 95% -40,5 a -28,8) e redução do escore CDLQI em 4,26 pontos (IC95% -5,61 a -2,91). Por fim, os pacientes com 12 anos a menores de 18 anos após 16 semanas de tratamento com dupilumabe em comparação ao placebo apresentaram maior probabilidade de o paciente atingir o EASI-75 (5,03 (IC95%:</p>	<p>A sumarização das evidências está adequada e os principais achados foram incluídos. A certeza da evidência foi comentada de forma geral sem especificar os desfechos. A relevância dos achados para a população específica foi discutida.</p>

	<p>2,37 a 10,71), redução do escore SCORAD em 34 pontos (IC 95%: -43,4 a -24,6) e redução do escore CDLQ em 6,3 pontos (IC95% -8,63 a -4,0). Não foram observados eventos adversos clinicamente relevantes na população avaliada; em relação ao placebo, houve maiores taxas de conjuntivite e de reação no local de administração, sendo eventos de baixa repercussão clínica.</p> <p>Nossa revisão demonstra que o dupilumabe é uma terapia efetiva e segura no tratamento de dermatite atópica grave, sendo esse dado suportado por diferentes ensaios clínicos randomizados com elevado rigor metodológico, dados consistentes e precisos, resultando em evidência de alta qualidade. Importante salientar que a proposta de cobertura é direcionada a pacientes entre 6 meses e <18 anos com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina, por pelo menos 6 (seis) meses. Para essa indicação, a evidência apresentou benefício importante de dupilumabe, com resultados significativos e de alta qualidade de evidência, oriundos dos estudos LIBERTY AD PRESCHOOLAR (6 meses a menores de 6 anos), LIBERTY AD PEDS (6 anos a 11 anos) e LIBERTY AD ADOL (12 anos a menores de 18 anos).</p> <p><i>[Texto transferido do documento enviado pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 122 e 123].</i></p>	
Limitações	<p>Não foram descritas limitações do estudo realizado pelo PROPONENTE.</p>	<p>Não foram descritas as limitações do estudo realizado pelo PROPONENTE.</p> <p>Os PARECERISTAS identificaram as seguintes limitações na análise das evidências clínicas do PROPONENTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dois dos estudos de eficácia selecionados (LIBERTY AD PRESCHOOL e LIBERTY AD ADOL) incluíram

		<p>pacientes com doença moderada que não fazem parte da população-alvo desta demanda. Como mencionado anteriormente, os pareceristas concluíram por não penalizar a certeza da evidência por evidência indireta dado que a proporção de pacientes graves nestes estudos é maior que 50%. No entanto, como não foram realizadas análises de subgrupo de acordo com a gravidade da doença, não é possível afirmar qual seria a magnitude do efeito para a subpopulação de pacientes com doença grave.</p> <p>- O PROPONENTE não discute o impacto da heterogeneidade entre os estudos no que diz respeito ao uso de corticoide tópico. Em dois os ECR selecionados, a associação do corticoide tópico era prevista em protocolo enquanto no terceiro era permitida apenas como terapia de resgate a critério do investigador.</p>
Conclusões	<p>Nesse contexto, o dupilumabe apresenta-se como uma terapia eficaz e segura, preenchendo uma importante lacuna no tratamento dos pacientes entre 6 meses e menores de 18 anos com dermatite atópica grave na saúde suplementar, faixa etária que possui necessidades específicas e uma disparidade terapêutica em comparação à população adulta.</p> <p>[Texto transferido do documento enviado pelo proponente 20232000145_PTC - Revisão Sistemática – página 123].</p>	<p>A conclusão está adequada e alinhada com o objetivo do estudo, porém não foi relacionada à certeza da evidência.</p>

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
<p>- A sumarização das evidências e conclusão apresentada pelo PROponente está adequada, no entanto, as limitações dos desfechos analisados e a certeza das evidências não foram mencionadas na conclusão.</p>

5.7 Elementos pós-texto

Quadro 22. Componentes dos elementos pós-texto

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequada	Todas as referências relevantes foram citadas e apresentadas de modo adequado.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Sem comentários adicionais

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas (3) e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- (x) Custo-utilidade
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente
<p>O proponente apresentou uma análise de custo-utilidade sobre o medicamento dupilumabe (Dupixent®) para pacientes entre 6 meses e <18 anos, com dermatite atópica grave, sem resposta adequada ao tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos seis meses.</p> <p>Considerando as evidências que embasaram o modelo econômico, o tipo de avaliação econômica está adequado.</p>

6.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 23**.

Quadro 23. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	Saúde suplementar.	Adequado: Sim.
Horizonte temporal	Até o paciente completar 18 anos	Adequado: Sim.
População-alvo	Pacientes entre 6 meses e <18 anos, com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos seis meses.	Alinhado ao PICO: Sim.
Tecnologia	Dupilumabe	Alinhado ao PICO: Sim.
Comparador	Cuidados usuais	Alinhado ao PICO: Sim.
Taxa de desconto anual	5,0 % para custos e desfechos	Adequado: Sim
Desfechos de saúde	Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos.	Adequado: Sim

Mensuração da efetividade	<p>Como parâmetro de eficácia para o modelo foi utilizado o percentual de pacientes em resposta sustentada obtidos a partir dos estudos LIBERTY AD PRESCHOOL (165), LIBERTY AD PEDS e LIBERTY AD ADOL (166), CHRONOS (171).</p>	<p>Adequado: Não</p> <p>Não existe evidência proveniente de ensaios clínicos sobre a resposta sustentada ao dupilumabe após 16 semanas de tratamento para a população alvo. Isso contrasta com o horizonte temporal da análise que é de até 18 anos, a depender da idade inicial de entrada no modelo.</p> <p>Em seu relatório, o proponente relata que a proporção de pacientes em resposta sustentada a partir de 52 semanas foi obtida de um relatório do CADTH que avaliou o dupilumabe para tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave com idade a partir de 12 anos (172). Segundo o proponente, o CADTH “utilizou método sistemático para a definição das taxas de resposta sustentada, parametrizando estas taxas de resposta a partir da curva de resposta do estudo CHRONOS, seguindo a distribuição Weibull”.</p> <p>Quanto a esta afirmação, foi possível verificar no relatório do CADTH citado que a estimativa realizada pela agência se limitou ao comparador “tratamento padrão”. De acordo com o mesmo relatório, os percentuais de resposta sustentada utilizados para o braço dupilumabe foram os informados pelo demandante tendo sido obtidos a partir de opinião de especialista. Além disso, cabe ressaltar que o ensaio clínico CHRONOS (171) avaliou a efetividade do dupilumabe em pacientes adultos com dermatite atópica.</p> <p>Em relatório mais recente (173) que avaliou o dupilumabe para tratamento de crianças de 6 meses a 12 anos de idade com dermatite atópica moderada a grave, o CADTH novamente chamou atenção para a incerteza quanto à resposta sustentada a longo prazo. Em sua</p>
----------------------------------	---	---

		<p>reanálise do modelo apresentado pela empresa, o CADTH empregou uma taxa de resposta constante de 37% para o cuidado padrão, o que contrasta com a taxa de resposta de 3% a partir do 5º ano adotada pelo proponente nesta submissão. De acordo com o CADTH, espera-se que a resposta sustentada ao cuidado padrão mantenha-se constante dada a história natural da doença (173).</p> <p>É importante ressaltar, assim como o próprio CADTH apontou em seus relatórios (172,173), que parte substancial do benefício incremental do dupilumabe estimado pelo modelo foi apurado no período extrapolado a partir das 16 semanas, de forma que a magnitude do benefício incremental com a tecnologia é altamente incerta.</p>
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)	<p>O proponente incluiu no modelo parâmetros de utilidade relativas aos pacientes responsivos e não responsivos ao tratamento. Como fonte citou o relatório de avaliação de tecnologias do NICE TA82 que avaliou a eficácia e custo efetividade do pimecrolimo e tacrolimo para dermatite atópica (174) Foram também incluídos no modelo valores de desutilidade referentes aos cuidadores e à ocorrência de eventos adversos</p>	<p>Adequado: Parcialmente</p> <p>A referência citada como fonte dos valores de utilidade empregados pelo proponente não é a referência primária dos dados. Os pareceristas verificaram que a referência primária é um estudo de validação de um instrumento para mensuração da qualidade de vida em crianças com dermatite atópica (175). Este instrumento não foi validado para a população brasileira.</p> <p>Os pareceristas reconhecem os desafios quanto à obtenção de dados de utilidade locais. No entanto, tendo em vista o importante impacto destes parâmetros no resultado do modelo, seria apropriado realizar uma busca estruturada na literatura a fim de subsidiar a escolha dos valores de utilidade empregados no modelo, bem como explorar mais detalhadamente esta incerteza por meio de cenários alternativos.</p> <p>A inclusão da desutilidade relativa a cuidadores é discutível considerando-</p>

		se a perspectiva do pagador (172), neste caso a saúde suplementar. Considerá-la favorece a tecnologia, já que acaba por superestimar seu benefício incremental. Os pareceristas realizaram uma simulação utilizando o modelo fornecido pelo proponente e quando a desutilidade do cuidador é desconsiderada a RCEI do modelo aumenta de R\$328.218,78 para R\$ 443.724,721.
Estimativa de recursos e custos	<p>Os recursos de saúde considerados se referem aos custos diretos médicos associados à aquisição de medicamentos, acompanhamento e tratamento subsequente dos pacientes, manejo de eventos adversos.</p> <p>O custo da intervenção foi definido com base no preço fábrica (PF), com aplicação de 18% de ICMS e os esquemas posológicos de acordo com a faixa etária e o custo de administração do medicamento.</p> <p>Os custos relacionados ao acompanhamento clínico e tratamento de complicações/infecções foi obtido do estudo de Mesquita et al. (174).</p>	<p>Adequado: Parcialmente</p> <p>Não está claro, na referência utilizada como fonte dos custos do acompanhamento clínico (174), qual a faixa etária considerada no estudo, se apenas adultos e/ou crianças e adolescentes.</p>
Unidade monetária	Real	Adequado: Sim.
Modelagem	Modelo de árvore de decisão acoplado a Markov	Adequado: Sim.
Pressupostos do modelo	Os pressupostos estruturais necessários para a validade do modelo foram apresentados no item métodos ou estavam disponíveis no arquivo em Microsoft Excel anexo.	Adequado: Sim
Métodos analíticos	Os métodos analíticos utilizados no modelo foram descritos.	Adequado: Sim

Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Apresentada planilha com os dados dos modelos econômicos.	A planilha foi disponibilizada e é reprodutível.

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente
Sem comentários adicionais

6.2 Resultados

Quadro 24. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	Os Parâmetros clínicos foram apresentados e descritos e se basearam nos estudos selecionados pelo proponente Os parâmetros de custos foram obtidos a partir um estudo que avaliou os custos da dermatite atópica na perspectiva da saúde suplementar. Os parâmetros de utilidade foram obtidos a partir da literatura.	Foram verificadas limitações em alguns dos parâmetros conforme descrito no quadro 23.
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	Os autores apresentaram as estimativas de custo e efetividade de cada comparador bem como os valores incrementais e a razão de custo efetividade incremental.	Adequado: Sim

Análise de sensibilidade	Foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada e análise de sensibilidade probabilística	Adequado: Parcialmente. O proponente utilizou percentuais de variação arbitrários para todos os parâmetros do modelo.
Caracterização da heterogeneidade	Não realizado.	Não aplicável

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente
Os resultados do modelo devem ser interpretados com cautela visto que não há evidências sobre a efetividade da intervenção a longo prazo. A taxa de resposta sustentada da intervenção ao longo do horizonte temporal do estudo foi obtida a partir de opinião de especialistas e extrapolação de dados de estudos realizados em população de adultos. Os valores de utilidade empregados no modelo não foram adequadamente justificados. A inclusão de desutilidade de cuidadores favorece a tecnologia. Desta forma, o benefício incremental da tecnologia pode estar superestimado.

Quadro 25. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Item	Efetividade (AVAQ)	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo	RCEI (R\$/AVAQ)
Tecnologia-Intervenção	5,82	1,47	R\$555.961,69	R\$480.905,34	R\$328.218,78
Comparador	4,35		R\$75.056,35		

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente
Sem comentários adicionais

6.3 Discussão e conclusões

Quadro 26. Componentes da discussão e conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	O dupilumabe está associado a um incremento em custos e em ganho em saúde quando comparado aos cuidados usuais, com RCU de R\$ 328.219,78/QALY.	O proponente sumariza adequadamente os achados.
Limitações	O proponente cita como limitação apenas o fato de que as estimativas de utilidade não foram obtidas da população brasileira.	O proponente não discute as limitações relacionadas à falta de evidências sobre a resposta sustentada dos pacientes ao longo do horizonte temporal da análise e aquelas relacionadas aos valores de utilidade empregados no modelo.
Generalização dos achados Implicações para a prática	O proponente não discute aspectos relacionados à generalização dos achados ou implicações para a prática.	A capacidade de generalização dos achados é incerta tendo em vista a incerteza quanto à taxa de resposta sustentada ao longo do tempo para a população alvo e aos valores de utilidade dos estados de saúde no modelo.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Sem comentários adicionais

6.4 Elementos pós-texto

Quadro 27. Elementos pós-texto

Critério	Proponente	Análise da proposta
----------	------------	---------------------

Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequada	Adequada

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
Sem comentários adicionais

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário (3) e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

7.1 Métodos

Quadro 28. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas)

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado	Idem
Modelo	Dinâmico	Adequado	Estático

Perspectiva	Saúde Suplementar	Adequado	Idem
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	Idem
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
Tecnologia	Dupilumabe	Adequado	Idem
Comparador	Cuidados usuais	Adequado	Idem
Cenários	Cenário referência: Cuidados usuais Cenário projetado: Dupilumabe + cuidados usuais	Adequado	Idem
Participação no mercado	Primeiro ano – 10% Segundo ano – 15% Terceiro ano – 20% Quarto ano – 25% Quinto ano – 30%	Adequado	Foram calculados dois cenários. O cenário 1 considerou a mesma participação de mercado do proponente e o cenário 2 considerou o seguinte cenário alternativo: Primeiro ano – 5% Segundo ano – 10% Terceiro ano – 15% Quarto ano – 20% Quinto ano – 25%
<i>População</i>			
População	Pacientes entre 6 meses e menores de 18 anos, com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos seis meses, que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios: a) SCORAD superior a 50; b) EASI superior a 21; c) DLQI superior a 10; d) CDLQI superior a 12.	Adequada	Idem
Cálculo da população elegível	Calculada pelo método epidemiológico a partir dos seguintes parâmetros:	Inadequado	A população elegível estimada no caso base pelo proponente pode estar subestimada e, por isso, foram realizados novos

	<ul style="list-style-type: none"> - Projeção populacional do IBGE para a população entre 6 meses e 17 anos no período avaliado; - Proporção de beneficiários de planos de saúde; -Prevalência de dermatite atópica na população; -Proporção de pacientes com dermatite atópica diagnosticada; - Proporção de pacientes em acompanhamento médico, entre aqueles com a doença diagnosticada. -Proporção de dermatite atópica grave, entre os pacientes em acompanhamento médico 	<p>cálculos pelo método epidemiológico a partir dos seguintes parâmetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Projeção de número de beneficiários ANS por faixa etária e sexo (planilha padrão ANS); -Prevalência da dermatite atópica por faixa etária e sexo (177). -Proporções da forma grave 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 (177). -Proporção de pacientes não respondedores à terapia tópica 32,25% (178). <p><u>Justificativa:</u> A análise dos pareceristas não considerou o percentual de pacientes com dermatite atópica diagnosticada. O estudo citado pelo proponente como fonte do percentual consiste em uma pesquisa do tipo <i>survey</i> realizada nos Estados Unidos que incluiu indivíduos que relataram diferentes intensidades de sintomas relacionados à eczema e dermatite (179). Destes, apenas 14% relataram sintomas graves. A referência citada para este dado não é adequada pois não reflete a população alvo desta demanda (crianças com doença grave) ou o cenário brasileiro. O pressuposto adotado de que apenas 37,1% dos casos graves da doença seriam diagnosticados é incerto e favorece a tecnologia por, possivelmente, levar à</p>
--	--	--

			<p>subestimação da população elegível.</p> <p>Por isso, a análise dos pareceristas assumiu, de forma conservadora, que todos os pacientes com doença grave seriam diagnosticados e estariam sob tratamento.</p> <p>O detalhamento dos cálculos pode ser consultado na planilha de AIO em anexo.</p>
Subgrupos	Não apresentada	Não se aplica	Não se aplica
<i>Custos</i>			
Componentes e fontes (tecnologia)	<p>Preço fábrica ICMS 18% (PF 18%) da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Considerada posologia prevista em bula.</p> <p>Custos de administração do medicamento conforme o procedimento Terapia imunobiológica subcutânea (por sessão) ambulatorial (TUSS 20104421, valor de R\$ 118,68 em 2021, corrigido pelo IPCA para 31/05/2023)</p>	Adequado	<p>Idem</p> <p>O detalhamento dos custos pode ser consultado na planilha de AIO em anexo na aba “Planilha auxiliar custos”.</p>
Componentes e fontes (comparadores)	Não incluídos pois não são cobertos no Rol da ANS.	Adequado	Idem
Custos associados	Foram incluídos os custos diretos médicos associados ao acompanhamento clínico dos pacientes com doença controlada e não controlada	Parcialmente	Dada a inexistência de evidências sobre a taxa de resposta no horizonte temporal da análise para a população alvo, existe grande incerteza quanto a estes custos.

Custos não incluídos	-	-	Os custos do acompanhamento clínico dos pacientes não foram incluídos devido à incerteza quanto à taxa de resposta no horizonte temporal da análise.
Ajustes	Não apresentado	Não Aplicado	Não Aplicado

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente
Sem comentários adicionais.

Quadro 29. Estimativa da população elegível (versão do proponente e dos pareceristas)

Proponente		Parecerista	
Ano	População	Ano	População
Ano 1	2.196	Ano 1	11.207
Ano 2	2.189	Ano 2	11.163
Ano 3	2.181	Ano 3	11.119
Ano 4	2.173	Ano 4	11.073
Ano 5	2.163	Ano 5	11.015
Total	10.902	Total	55.577
Média anual	2.180	Média anual	11.207

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente
Sem comentários adicionais.

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Dupilumabe	100%	100%	100%	100%	100%
Cuidados usuais	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Dupilumabe	10%	15%	20%	25%	30%
Cuidados usuais	90%	85%	80%	75%	70%

Quadro 31. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Dupilumabe	100%	100%	100%	100%	100%
Cuidados usuais	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Dupilumabe	10%	15%	20%	25%	30%
Cuidados usuais	90%	85%	80%	75%	70%
Cenário C – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Dupilumabe	5%	10%	15%	20%	25%
Cuidados usuais	95%	90%	85%	80%	75%

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente

Sem comentários adicionais.

7.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(x) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente
<p>A análise apresentada pelo proponente apresenta limitações:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A população elegível estimada pelo proponente pode estar subestimada tendo em vista que o dado sobre o percentual de pacientes com a doença diagnóstica não é adequado à população alvo da demanda. Além disso, o proponente considerou que nem todos os pacientes com doença receberiam tratamento, o que foi considerado inadequado tendo em vista a gravidade da doença e o fato de que os pacientes são beneficiários de planos de saúde. - O proponente considerou parâmetros clínicos de efetividade e descontinuação em sua análise para os quais não existe evidência robusta para a população alvo da demanda. <p>Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja impreciso. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando como parâmetros e fontes de dados os disponíveis no Quadro 28 (quarta coluna).</p>

Quadro 32. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
----------	----------------	-----------------------------------	------------------

Impacto por cenário	<p>Cenário referência: R\$ 104.841.734 em 5 anos</p> <p>Cenário projetado: R\$ 230.807.479 em 5 anos</p>	Adequado	<p>Cenário referência: R\$ 0,00 em 5 anos</p> <p>Cenário projetado 1: R\$ 693.775.116,26 em 5 anos</p> <p>Cenário projetado 2: R\$ 519.961.635,37 em 5 anos</p>
Impacto incremental	<p>Cenário referência vs Cenário projetado: R\$ 125.965.745 em 5 anos</p>	Adequado	<p>Cenário referência vs cenário projetado 1: R\$ 693.775.116,26 em 5 anos</p> <p>Cenário referência vs cenário projetado 1: R\$ 519.961.635,37 em 5 anos</p>
Caracterização da incerteza	<p>O proponente apresentou análise de sensibilidade em que avaliou 3 cenários alternativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Desconsiderando custos assistenciais - Maior taxa de participação no mercado: 20% a 60% - Considerando que parcela da população estará em uso de dupilumabe devido ao tratamento da asma (DUTs 65.9 e 65.10). 	Adequado	<p>Os cenários explorados na análise de sensibilidade são pertinentes, porém as análises apresentam as mesmas limitações discutidas para o caso base. Em especial, o terceiro cenário em que o número de pacientes com asma tratados com dupilumabe é descontado da população elegível, atribui mais um componente de incerteza aos resultados.</p>

Quadro 33. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas)

PROPONENTE
As estimativas e fontes de dados estão disponíveis nos documentos submetidos pelo PROPONENTE – [20222000102_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES e 20222000103_Estudo de Análise de impacto orçamentário – AIO.
PARECERISTAS
As estimativas e fontes de dados estão disponíveis no Quadro 28 e na planilha eletrônica de impacto orçamentário padrão da ANS.

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
Sem comentários adicionais

Quadro 34. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas)

Proponente			
Período	Cenário de Referência	Cenário 1	-
2024	R\$ 21.122.088,00	R\$ 36.282.770,00	-
2025	R\$ 21.045.683,00	R\$ 40.735.890,00	-
2026	R\$ 20.974.918,00	R\$ 46.183.581,00	-
2027	R\$ 20.898.925,00	R\$ 51.372.248,00	-
2028	R\$ 20.800.120,00	R\$ 56.232.992,00	-
Total	R\$ 104.841.734,00	R\$ 230.807.479,00	-
Pareceristas			
Período	Cenário de Referência	Cenário 1	Cenário 2
2024	R\$ 0,00	R\$ 70.099.471,91	R\$ 35.049.735,95
2025	R\$ 0,00	R\$ 104.729.609,00	R\$ 69.819.739,34
2026	R\$ 0,00	R\$ 139.092.858,50	R\$ 104.319.643,88
2027	R\$ 0,00	R\$ 173.153.935,03	R\$ 138.523.148,02
2028	R\$ 0,00	R\$ 206.699.241,82	R\$ 172.249.368,18

Total	R\$ 0,00	R\$ 693.775.116,26	R\$ 519.961.635,37
-------	----------	--------------------	--------------------

Comentários sobre o impacto orçamentário total
Sem comentários adicionais.

Quadro 35. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas)

Proponente		
Período	Cenário 1 - Referência	-
2022	R\$ 15.160.681,00	-
2023	R\$ 19.690.207,00	-
2024	R\$ 25.208.662,00	-
2025	R\$ 30.473.322,00	-
2026	R\$ 35.432.871,00	-
Total	R\$ 125.965.745,00	-
Média	R\$ 25.193.149,00	-
Pareceristas		
Período	Cenário 1 - Referência	Cenário 2 - Referência
2022	R\$ 70.099.471,91	R\$ 35.049.735,95
2023	R\$ 104.729.609,00	R\$ 69.819.739,34
2024	R\$ 139.092.858,50	R\$ 104.319.643,88
2025	R\$ 173.153.935,03	R\$ 138.523.148,02
2026	R\$ 206.699.241,82	R\$ 172.249.368,18

Total	R\$ 693.775.116,26	R\$ 519.961.635,37
Média	138.755.023,25	R\$ 103.992.327,07

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
Os pareceristas realizaram nova análise de impacto orçamentário incluindo um cenário adicional de difusão mais lenta da tecnologia. Em ambos os cenários, o impacto incremental total resultante foi maior do que o estimado pelo proponente devido a maior população elegível estimada pelos pareceristas. O aumento da população elegível resultou, majoritariamente, do fato de que os pareceristas não aplicaram o percentual de pacientes diagnosticados com a doença já que entenderam que não existem dados adequados sobre este percentual para a população alvo da demanda que considerem o cenário brasileiro.

7.3 Discussão e conclusões

Quadro 36. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	O proponente apresenta e discute os principais achados	Adequado
Limitações	O proponente apresenta e discute as limitações	Adequado
Generalização dos achados Implicações para a prática	O proponente discute alguns aspectos relacionados à generalização dos achados e implicações na prática	Adequado

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Sem comentários adicionais.

7.4 Elementos pós-texto

Quadro 37. Elementos pós-texto

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Todas as referências relevantes foram citadas e se todas as referências citadas foram apresentadas de modo adequado.

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS está disponível no **Anexo 3 (externo)**.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 38. Avaliação de outras agências de ATS

Agência	Proponente	Parecerista
CADTH, Canadá http://www.cadthca/	<p>Não foram identificadas informações provenientes do demandante.</p>	<p><i>O Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda o reembolso do dupilumabe para o tratamento de dermatite atópica sob as seguintes condições:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacientes com 6 meses ou mais com a doença de moderada a grave, sem o controle adequado diante de terapias tópicas de prescrição, ou quando essas terapias não são aconselháveis; • pacientes inelegíveis ou intolerantes à fototerapia (quando disponível), metotrexato e ciclosporina (pacientes que obtiveram resposta ao uso de fototerapia e/ou metotrexato e ciclosporina devem ter doença refratária ou intolerância documentada); • disponibilização, pelo médico, da pontuação dos escores EASI e IGA no momento do pedido inicial de reembolso; a duração máxima da autorização é de seis meses e, para renovação, o médico deve fornecer comprovação de efeito clínico benéfico ao solicitar a continuação do reembolso, definido como uma melhora de 75% ou mais em relação à linha de base na pontuação EASI (EASI-75) seis meses após o início do tratamento. O médico deve fornecer comprovante de manutenção da resposta EASI-75 desde a linha de base a cada seis

		<p>meses para autorizações subsequentes;</p> <ul style="list-style-type: none"> o paciente deve estar sob o cuidado de um dermatologista; o medicamento não deve ser usado combinado a fototerapia ou drogas imunossupressoras, como metotrexato ou ciclosporina; redução de preço. <p>(180)</p>
<p>Conitec, Brasil http://conitec.gov.br</p>	Não foram identificadas informações provenientes do demandante.	Não foi identificado documento de recomendação de uso tecnologia pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC).
<p>NICE, Inglaterra www.nice.org.uk</p>	Não foram identificadas informações provenientes do demandante.	<i>O National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> recomenda o dupilumabe como opção para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave em adultos, mediante condições específicas, porém não há relatório de recomendação para o uso em população pediátrica (181,182).
<p>PBS, Austrália http://www.pbs.gov.au/pbs/home</p>	Não foram identificadas informações provenientes do demandante.	<i>O Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)</i> recomenda o do dupilumabe para o tratamento de dermatite atópica grave de pacientes acima de 12 anos de idade, que não responderam aos tratamentos tópicos de prescrição, condicionado a acordo comercial de preço aceitável (183).
<p>SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</p>	Não foram identificadas informações provenientes do demandante.	<i>O Scottish Medicines Consortium (SMC)</i> recomenda o uso do dupilumabe para o tratamento de pacientes portadores de dermatite atópica de severa a moderada, a partir de 12 anos de idade, candidatos à terapia sistêmica, que tiveram resposta inadequada a imunossupressores, como a ciclosporina, ou para os quais tal

		tratamento é considerado inadequado (184).
--	--	--

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; Conitec: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBS: *Pharmaceutical Benefits Scheme*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*.

8.2 Considerações sobre a implementação

Não há considerações a serem feitas sobre a implementação.

8.3. Conclusões

Os ensaios clínicos demonstraram que o dupilumabe traz benefícios estatisticamente significativos para desfechos clinicamente relevantes em crianças e adolescentes com dermatite atópica grave. A certeza da evidência foi classificada como de moderada a alta. Cabe ressaltar que o tempo de máximo de observação destes estudos foi de 16 semanas e, portanto, não existem evidências sobre a manutenção da taxa de resposta ao tratamento ou segurança após este período para a população alvo, exceto adolescentes. Neste último caso, o estudo de extensão verificou a manutenção da taxa de resposta em até 52 semanas, porém esta evidência foi classificada como de baixa certeza devido ao risco de viés.

A análise econômica mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$328.218,78 por QALY adicional com o uso de dupilumabe em comparação com cuidados usuais, considerando a perspectiva da saúde suplementar. Porém, devido à falta de evidências de eficácia a médio e longo prazo, os resultados da avaliação econômica são incertos. O impacto orçamentário incremental médio anual considerando a disponibilização do dupilumabe variou de R\$ 103.992.327,07 a R\$ 138.755.023,25 dependendo da taxa de difusão adotada.

9. REFERÊNCIAS

1. Taylor K, Swan DJ, Affleck A, Flohr C, Reynolds NJ, in collaboration with the U.K. Translational Research Network in Dermatology and the U.K. Dermatology Clinical Trials Network. Treatment of moderate-to-severe atopic eczema in adults within the U.K.: results of a national survey of dermatologists. *Br J Dermatol*. junho de 2017;176(6):1617–23.
2. Leung DYM, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: Shifting paradigms in treatment approaches. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. outubro de 2014;134(4):769–79.
3. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. agosto de 2010;105(2):99–106.
4. 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*. fevereiro de 2014;70(2):338–51.
5. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergology International*. julho de 2017;66(3):398–403.
6. Williams HC. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2 de junho de 2005;352(22):2314–24.
7. Katayama I, Aihara M, Ohya Y, Saeki H, Shimojo N, Shoji S, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergology International*. abril de 2017;66(2):230–47.
8. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. fevereiro de 2013;131(2):266–78.
9. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunological Reviews*. julho de 2011;242(1):233–46.
10. Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol*. março de 2019;180(3):464–74.
11. Ständer S. Atopic Dermatitis. Ropper AH, organizador. *N Engl J Med*. 25 de março de 2021;384(12):1136–43.
12. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. janeiro de 2019;143(1):1–11.
13. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 21 de junho de 2018;4(1):1.
14. Carvalho VO, Solé D, Antunes AA, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, 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. *Arquivos de*

- Asma, Alergia e Imunologia [Internet]. 2017 [citado 11 de outubro de 2023];1(2). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2526-5393.20170020>
15. Dizon MP, Yu AM, Singh RK, Wan J, Chren MM, Flohr C, et al. Systematic review of atopic dermatitis disease definition in studies using routinely collected health data. *Br J Dermatol*. junho de 2018;178(6):1280–7.
 16. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *The Lancet*. agosto de 2020;396(10247):345–60.
 17. Brenninkmeijer EEA, Schram ME, Leeflang MMG, Bos JD, Spuls PH. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol*. abril de 2008;158(4):754–65.
 18. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 11 de novembro de 1980;60:44–7.
 19. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *Br J Dermatol*. julho de 1996;135(1):12–7.
 20. Prado E, Pastorino AC, Harari DK, Mello MC, Chong-Neto H, Carvalho VO, et al. Dermatite atópica grave: guia prático de tratamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. AAAI [Internet]. 2022 [citado 11 de outubro de 2023];6(4). Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1324
 21. Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMMD, Hirayama ADS, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. novembro de 2023;98(6):814–36.
 22. Yang YB, Lynde CW, Fleming P. Common Atopic Dermatitis Rating Scales: A Practical Approach and Brief Review. *J Cutan Med Surg*. julho de 2020;24(4):399–404.
 23. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. janeiro de 2021;126(1):3–12.
 24. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. março de 2018;16(3):143–55.
 25. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Atopic Dermatitis: Identification and Management of Complicating Factors. *IJMS*. 11 de abril de 2020;21(8):2671.
 26. Droitcourt C, Vittrup I, Dupuy A, Egeberg A, Thyssen JP. Risk of systemic infections requiring hospitalization in children with atopic dermatitis: a Danish retrospective nationwide cohort study*. *Br J Dermatol*. julho de 2021;185(1):119–29.
 27. Urban K, Chu S, Scheufele C, Giesey RL, Mehrmal S, Uppal P, et al. The global, regional, and national burden of fungal skin diseases in 195 countries and territories: A cross-sectional analysis from the Global Burden of Disease Study 2017. *JAAD International*. março de 2021;2:22–7.
 28. Bylund S, Kobyletzki L, Svalstedt M, Svensson ◆. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160.

29. Hou A, Silverberg JI. Secular trends of atopic dermatitis and its comorbidities in United States children between 1997 and 2018. *Arch Dermatol Res.* abril de 2022;314(3):267–74.
30. Ha J, Lee SW, Yon DK. Ten-Year trends and prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis among the Korean population, 2008–2017. *Clin Exp Pediatr.* 15 de julho de 2020;63(7):278–83.
31. Robert Koch-Institut. Allergic diseases in children and adolescents in Germany. Results of the cross-sectional KiGGS Wave 2 study and trends. 2018 [citado 14 de outubro de 2023]; Disponível em: <https://edoc.rki.de/handle/176904/5772>
32. Mrkic Kobal I, Munivrana Škvorc H, Škvorc M, Munivrana Š. Time trends in asthma and atopic diseases in North-West part of Croatia—ISAAC Phase III (2013). *aei.* 1º de julho de 2021;49(4):32–7.
33. 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.* abril de 2021;126(4):417–428.e2.
34. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care.* junho de 2017;23(8 Suppl):S115–23.
35. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Sevetson E, Block JK, Qureshi AA. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *Journal of Investigative Dermatology.* janeiro de 2017;137(1):26–30.
36. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taïeb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* julho de 2006;118(1):226–32.
37. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. Phillips RS, organizador. *PLoS ONE.* 26 de janeiro de 2017;12(1):e0170259.
38. Nicholas MN, Keown-Stoneman CDG, Maguire JL, Drucker AM. Association Between Atopic Dermatitis and Height, Body Mass Index, and Weight in Children. *JAMA Dermatol.* 1º de janeiro de 2022;158(1):26.
39. Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. The burden of atopic dermatitis in US adults: Health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Journal of the American Academy of Dermatology.* janeiro de 2018;78(1):54–61.e1.
40. Ariëns L, Nimwegen K, Shams M, Bruin D, Schaft J, Os-Medendorp H, et al. Economic Burden of Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis Indicated for Systemic Treatment. *Acta Derm Venerol.* 2019;99(9):762–8.
41. Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, Ardern-Jones MR, Barbarot S, Deleuran M, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *Journal of the American Academy of Dermatology.* outubro de 2017;77(4):623–33.

42. Weidinger S, Baurecht H, Schmitt J. A 5-year randomized trial on the safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a critical appraisal. *Br J Dermatol*. outubro de 2017;177(4):999–1003.
43. Frankel HC, Qureshi AA. Comparative Effectiveness of Topical Calcineurin Inhibitors in Adult Patients with Atopic Dermatitis: *American Journal of Clinical Dermatology*. abril de 2012;13(2):113–23.
44. Pérez-Ferriols A, Aranegui B, Pujol-Montcusí JA, Martín-Gorgojo A, Campos-Domínguez M, Feltes RA, et al. Modalidades de fototerapia para el tratamiento de la dermatitis atópica: revisión sistemática de la literatura. *Actas Dermo-Sifilográficas*. junho de 2015;106(5):387–401.
45. 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. *Acad Dermatol Venereol*. junho de 2018;32(6):850–78.
46. Mowen KA, Glimcher LH. Signaling pathways in Th2 development. *Immunological Reviews*. dezembro de 2004;202(1):203–22.
47. Mecanismo de ação de Dupilumabe [Internet]. [Internet]. São Paulo; 2019. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=w-CahWFpQIA>.
48. Seegräber M, Srour J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 4 de maio de 2018;11(5):467–74.
49. U.S. Food and Drug Administration (FDA). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - DUPIXENT® (dupilumab) injection, for subcutaneous use [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761055s054lbl.pdf
50. European Medicines Agency (EMA). Summary of risk management plan for DUPIXENT (Dupilumab) [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/dupixent-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
51. SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. Dupilumabe [Bula] [Internet]. 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=183260335>
52. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaios Clínicos Randomizados. 2012. 92 p.
53. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. (último). Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
54. Simpson EL, Hong HC, Marcoux D, Chen Z, Bégo-Le Bagousse G, Wang J. Dupilumab provides early and sustained improvement of sleep disturbance in children \geq 6years with severe atopic dermatitis (AD) and adolescents with moderate-to-severe AD. *British Journal of Dermatology*. 2021;185(3):e121–2.

55. Yosipovitch G, Guillemin I, Eckert L, Reaney M, Nelson L, Clark M, et al. Validation of the Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) in adolescent moderate-to-severe atopic dermatitis patients for use in clinical trials. *Exp Dermatol*. 2018;27(S2):42.
56. Yosipovitch G, Silverberg JI, Wu JJ, Chen Z, Prescilla R, Rossi AB, et al. Rapid itch improvement in children with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a phase III subset analysis. 2021;184(3):e67–8.
57. Yosipovitch G, Silverberg JI, Wu JJ, Chen Z, Prescilla R, Rossi AB, et al. Rapid itch improvement in children with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a Phase III subset analysis. . *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(5 Suppl. 1):S14.
58. Yosipovitch G, Silverberg JI, Wu JJ, Chen Z, Prescilla R, Rossi A, et al. Rapid Itch Improvement in children with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a phase 3 subset analysis. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(S1):21.
59. Prajapati VH, Siegfried EC, Yosipovitch G, Silverberg JI, Wu JJ, Chen Z, et al. Rapid improvement in pruritus in children aged 6-11 years with severe atopic dermatitis treated with Dupilumab: analysis from the LIBERTY AD PEDS phase 3 trial. *J Cutan Med Surg*. 2021;25(1_suppl):56S.
60. Paller AS, Park YL, Lee DH, Ahn J, Yosipovitch G, Chen Z, et al. Rapid improvement in itch in children aged 6-11 years with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: analysis from the liberty ad peds phase 3 trial. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(Suppl. 221):61.
61. Yosipovitch G, Silverberg JI, Wu JJ, Chen Z, Abramova A, Prescilla R. Rapid and sustained improvement in itch in children aged 6-11 years with severe atopic dermatitis (AD) treated with dupilumab: analysis from the LIBERTY AD PEDS phase 3 trial. *Allergy asthma proc*. 2022;43(1):89.
62. Siegfried E, Weisman J, Hussain I, Lockshin B, Gooderham M, Zhang R, et al. Randomized, double-blind, phase 3 study of dupilumab versus placebo in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: study design and baseline characteristics. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(Suppl. 1):S47.
63. Simpson EL, Lockshin B, Kamal M, Davis JD, Sun X, Gadkari A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of dupilumab in children aged = 2 to < 6 years with severe, uncontrolled atopic dermatitis (LIBERTY AD PRE-SCHOOL). *Br J Dermatol*. 2020;183(4):e95–6.
64. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Hussain I, Worrell R, Chen Z, Mina-Osorio P, et al. Long-term efficacy and safety of dupilumab in adolescents with atopic dermatitis: Results from an open-label extension trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Australas J Dermatol*. 2021;62(S1):29–31.
65. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Hussain I, Chen Z, Rossi AB, Bansal A. Long-term efficacy and safety of dupilumab in adolescents with atopic dermatitis: results from an open-label extension trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Allergy Asthma Clin Immunol*. 17(1):22.
66. Paller AS, Siegfried EC, Beck LA, O'Malley JT, Shumel B. LB941 Dupilumab for atopic dermatitis in children aged ≥6 to <12 years in phase 3 LIBERTY AD PEDS trial: Analysis by baseline weight. *J Invest Dermatol*. 2020;140(7):B9.

67. Paller AS, Tan JKL, Bagel J, Rossi AB, Shumel B, Zhang H, et al. IGABSA composite for assessing disease severity and response in patients with atopic dermatitis*. *Br J Dermatol.* março de 2022;186(3):496–507.
68. Boguniewicz M, Soong W, Mina-Osorio P, Prescilla R, Chen Z, Bansal A. Efficacy of dupilumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis with and without comorbid asthma: subgroup analysis from a phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(2):AB192.
69. Boguniewicz M, Paller AS, Siegfried EC, Soong W, Blauvelt A, Weisman J, et al. Efficacy of dupilumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis with and without comorbid asthma: Subgroup analysis from a 16-week randomized phase 3 trial. *Allergy.* 2019;74(S106):582–3.
70. Paller AS, Pinter A, Lee LW, Aschoff R, Zdybski J, Schnopp C, et al. Efficacy and safety of dupilumab treatment with concomitant topical corticosteroids in children aged 6 months to 5 years with severe atopic dermatitis. *Rev Fr Allergol.* 2023;63(3):103411.
71. Cork MJ, Guttman-Yassky E, Simpson EL, Soong W, Wang Z, Chuang CC, et al. Efficacy and safety of dupilumab in children aged 6–11 years with inadequately controlled severe atopic dermatitis: Results from an open-label extension trial up to 1 year. *Rev Fr Allergol.* 2022;62(3):321.
72. Paller AS, Cork MJ, Siegfried EC, Guttman-Yassky E, Simpson EL, W. Soong, et al. Efficacy and safety of dupilumab in children aged 6-11 years with inadequately controlled severe atopic dermatitis: results from an open-label extension trial up to 1 year. *Br J Dermatol.* 2022;186(4):e159–60.
73. Cork MJ, Siegfried E, Guttman-Yassky E, Simpson E, Soong W, Wang Z, et al. Efficacy and safety of dupilumab in children aged 6- 11 years with inadequately controlled severe atopic dermatitis: 1-year OLE results. *Pediatr Dermatol.* 2022;39(S1):14.
74. Worrell R, Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, Wollenberg A, Gonzalez ME, et al. P103: efficacy and safety of dupilumab in children aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Intern Med J.* 2022;52(S5):31–2.
75. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, Wollenberg A, Gonzalez ME, Sidbury R, et al. Efficacy and safety of dupilumab in children aged ≥6 months to <6 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy asthma proc.* 2022;43(6):561.
76. Paller A, Siegfried EC, Simpson EL, Wollenberg A, Gonzalez ME, Sidbury R, et al. Efficacy and safety of dupilumab in children aged ≥6 months to <6 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2022;39(S1):8.
77. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab in children aged ≥ 6 months to < 6 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2022;186(4):e173.
78. Paller AS, Cork MJ, Siegfried EC, Simpson EL, Wollenberg A, Gonzalez ME, et al. O04: Efficacy and safety of dupilumab in children aged ≥ 6 months to < 6 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2022;187(S1):12.

79. Paller A, Siegfried EC, Simpson E, Wollenberg A, Gonzalez ME, Sidbury R, et al. Efficacy and safety of dupilumab in children aged > 6 months to < 6 years with moderate to severe atopic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(4 Suppl. 1):S12.
80. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Simpson EL, Browning J, Chen Z, Bansal A, et al. Efficacy and safety of dupilumab for up to 1year in a phase III open-label extension trial (LIBERTY AD PED-OLE) in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2021;185(3):e116.
81. Paller A, Simpson EL, Guttman-Yassky E, Gooderham M, Hussain I, Eckert L, et al. Early and sustained, clinically meaningful responses with dupilumab treatment in a phase 3 trial in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(Suppl. 1):S4.
82. Marcoux D, Wu JJ, Shumel B, Ohya Y, Zhang A, Chen Z. Dupilumab was well tolerated and significantly improved atopic dermatitis in children aged ≥ 6 to < 12 years: results from the LIBERTY AD PEDS phase 3 trial. *Pediatrics*. 2021;147(3_MeetingAbstract):300.
83. Siegfried EC, Simpson EL, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, Zhang H, et al. Dupilumab treatment shows rapid and consistent improvement in atopic dermatitis in all anatomical regions in patients aged 6 months to 5 years. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(5):778.
84. Yosipovitch G, Hong C, Simpson E, Eckert L, Chen Z, Mina-Osorio P, et al. Dupilumab treatment results in rapid improvement in itch in adult and adolescent patients with moderate-to-severe atopic dermatitis (LIBERTY AD SOLO 1 & 2, and ADOL trials). *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):AB190.
85. Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, Kim BS, Wu JJ, Eckert L, et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1328–36.
86. Paller AS, Thyssen JP, Silverberg JI, Siegfried EC, Gonzalez ME, Schneider LC, et al. Dupilumab treatment reduces skin pain in infants and young children with moderate-to-severe atopic dermatitis aged 6 months to 5 years. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(5):777–8.
87. Paller A, Marcoux D, Chen Z, Levit N, Rossi A, Chao J. Dupilumab treatment improves sleep in children aged ≥ 6 to <12 years with severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(S1):24.
88. Irvine AD, Deleuran M, Praestgaard A, Delevry D, Prescilla R, Rossi AB. Dupilumab treatment improves health-related quality of life in children aged ≥ 6 - <12 years with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(Suppl. 221):60.
89. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Dupilumab treatment improves health-related quality of life in children aged 6 months-5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2022;187(3):e104–5.
90. Irvine AD, Deleuran M, Praestgaard A, Delevry D, Rossi A. Dupilumab treatment improves health-related quality of life in children aged ≥ 6 to <12 years with severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(S1):23.

91. Irvine AD, Deleuran M, Praestgaard A, Delevry D, Rossi AB. Dupilumab treatment improves health-related quality of life in children aged ≥ 6 to < 12 years with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2021;184(3):e71.
92. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Dupilumab treatment improved sleep quality in moderate-to-severe atopic dermatitis in children aged 6 months-5 years and their caregivers. *Br J Dermatol*. 2022;187(3):e112-3.
93. Barbarot S, Marcoux D, Boralevi F, Gooderham M, Shumel B, Chen Z, et al. Dupilumab significantly improves signs and symptoms of atopic dermatitis assessed by scorad in children aged ≥ 6 to < 12 years. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(S1):22.
94. Paller AS, Siegfried EC, Gooderham M, Beck LA, Boguniewicz M, Sher L, et al. Dupilumab significantly improves atopic dermatitis in children aged 6-11 years: results from a phase III trial (LIBERTY AD PEDS). *Br J Dermatol*. 2020;183(4):e121.
95. Wollenberg A, Paller AS, Silverberg JI, Eichenfield LF, Praestgaard A, Delevry D, et al. Dupilumab rapidly improves atopic dermatitis symptoms in children aged ≥ 6 to < 12 years as measured by poem. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(Suppl. 221):59.
96. Silverberg JI, Eichenfield LF, Wollenberg A, Praestgaard A, Delevry D, Rossi AB. Dupilumab rapidly improves atopic dermatitis symptoms in children aged ≥ 6 to < 12 years as measured by POEM. *Br J Dermatol*. 2021;185(3):e119.
97. Wollenberg A, Paller AS, Silverberg JI, Eichenfield LF, Praestgaard A, Delevry D, et al. Dupilumab rapidly improves atopic dermatitis symptoms in children aged 6 to < 12 years as measured by poem. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2021 [capturado em 22 jul. 2023];101(Suppl. 221). Disponível em: <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/2479>.
98. Wollenberg A, Marcoux D, Silverberg JI, Aoki V, Baselga E, Zhang H, et al. Dupilumab provides rapid and sustained improvement in SCORing atopic dermatitis outcomes in paediatric patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00726-adv00726.
99. Deleuran M, Simpson EL, Praestgaard A, Zhang H, Wang Z, Rossi AB. Dupilumab provides long-term improvement in sleep loss in children, adolescents, and adults with atopic dermatitis. *Allergy asthma proc*. 2022;43(6):560.
100. Arkwright PD, Beck LA, Simpson EL, Praestgaard A, Zhang H, Wang Z, et al. Dupilumab provides long-term improvement in sleep loss in children, adolescents, and adults with atopic dermatitis. *Clin Experimental Allergy*. 2022;52(8):1059.
101. Beck LA, Deleuran M, Simpson EL, Praestgaard A, Zhang H, Wang Z, et al. Dupilumab provides long-term improvement in sleep loss in children, adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2022;186(4):e139-40.
102. Cork MJ, Yosipovitch G, Silverberg JI, Praestgaard A, Zhang H, Wang Z, et al. P94: Dupilumab provides long-term improvement in pruritus in children with severe atopic dermatitis and adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2022;187(S1):79.

103. Paller A, Wollenberg A, Cork MJ, Praestgaard A, Zhang H, Wang Z, et al. Dupilumab provides long-term improvement in pruritus in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis and children with severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2022;39(S1):19–20.
104. Hong CH, Marcoux D, Wollenberg A, Simpson EL, Beck LA, Chen Z, et al. Dupilumab provides improvement of sleep in children ≥ 6 years with severe atopic dermatitis (AD) and adolescents with moderate-to-severe AD. *J Cutan Med Surg.* 2021;25(1_suppl):79S-80S.
105. Paller A, Wollenberg A, Simpson E, Beck L, Hong CH, Marcoux D, et al. P68: Dupilumab provides improvement in sleep in children aged ≥ 6 years with severe atopic dermatitis (AD) and adolescents with moderate-to-severe AD. *Br J Dermatol.* 2021;185(S1):57–8.
106. Silverberg JI, Simpson EL, Ardeleanu M, Thaçi D, Barbarot S, Bagel J, et al. Dupilumab provides important clinical benefits to patients with atopic dermatitis who do not achieve clear or almost clear skin according to the Investigator's Global Assessment: a pooled analysis of data from two phase III trials. *Br J Dermatol.* 2019;181(1):80–7.
107. Cork MJ, Thaçi 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.
108. Simpson EL, Hong HC, Marcoux D, Chen Z, Bagousse GB-L, Wang J. Dupilumab provides early and sustained improvement of sleep disturbance in children ≥ 6 years with severe atopic dermatitis (AD) and adolescents with moderate-to-severe AD. *Br J Dermatol.* 2021;185(3):e121–2.
109. Beck LA, Simpson EL, De Bruin-Weller M, Wollenberg A, Kataoka Y, Barbarot S, et al. Dupilumab provides early and sustained improvement in sleep in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(Suppl. 221):54.
110. Simpson EL, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Gooderham M, Hussain I, Chen Z, et al. Dupilumab provides early and sustained clinically meaningful responses in a phase 3 trial in adolescents with inadequately controlled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the overall population and in a subgroup of patients not achieving IGA scores of 0/1. *Allergy asthma proc.* 2022;43(1):89.
111. Paller AS, Bansal A, Simpson EL, Boguniewicz M, Blauvelt A, Siegfried EC, et al. Dupilumab provides clinically meaningful responses versus placebo: a post hoc analysis of a phase 3 trial in adolescents with moderate-to-severe AD among patients not achieving IGA score of 0/1. *J Dermatol Nurses Assoc.* 2020;12(2).
112. Weidinger S, Cork MJ, Marcoux D, Katoh N, Zhang H, Rossi AB, et al. Dupilumab provides clinically meaningful improvement in atopic dermatitis (AD) signs, symptoms, and quality of life in children with severe AD: results from the LIBERTY AD PEDS phase 3 clinical trial. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(5):1422.
113. Weidinger S, Cork M, Marcoux D, Katoh N, Zhang H, Rossi A, et al. Dupilumab provides clinically meaningful improvement in atopic dermatitis (AD) signs, symptoms, and quality of life in children with Severe AD. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(S1):21.

114. Simpson EL, Gadkari A, Beck LA, Hong HCH, Bansal A, Chen Z, et al. Dupilumab offers rapid improvement in pruritus in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis vs placebo: a post hoc analysis of a phase III trial. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):e94–5.
115. Beck LA, Simpson EL, Hong HCH, Bansal A, Chen Z, Mina-Osorio P, et al. Dupilumab offers early and sustained improvement in sleep in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):e95.
116. Paller AS, Siegfried EC, Arkwright PD, Huang R, Zhang H, Levit NA, et al. Dupilumab induces rapid and sustained improvement in clinical signs in children with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2021;184(3):e68.
117. Gooderham M, Boguniewicz M, Sher L, Weisman J, Bansal A, Staudinger HW, et al. Dupilumab in children aged ≥6 to <12 years significantly improves severe atopic dermatitis: Results from phase 3 trial (LIBERTY AD PEDS). *Australas J Dermatol*. 2021;62(S1):59–60.
118. Silverberg J, Soong W, Lockshin B, Gadkari A, Chen Z, Bansal A, et al. Dupilumab improves symptoms of anxiety and depression in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: a post hoc analysis of three phase 3 trials (LIBERTY AD SOLO 1 & 2 and ADOL). *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):AB191.
119. Boguniewicz M, Sher L, Paller AS, Siegfried EC, Soong W, Chen Z, et al. 27406 Dupilumab improves signs and symptoms of severe atopic dermatitis in children aged 6–11 years with and without comorbid asthma. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(3):AB141.
120. Beck L, Wollenberg A, Paller A, Siegfried E, Chen Z, Abramova A, et al. Dupilumab improves signs and symptoms of severe atopic dermatitis in children aged 6–11 years with and without comorbid allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):AB144.
121. Bieber T, Boguniewicz M, Siegfried EC, Chen Z, Prescilla R, Shumel B. Dupilumab improves signs and symptoms of severe atopic dermatitis in children aged 6–11 years with and without history of comorbid asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18(1):16.
122. Prescilla R, Wollenberg A, Siegfried EC, Chen Z, Abramova A. Dupilumab improves signs and symptoms of severe atopic dermatitis in children aged 6–11 years with and without comorbid allergic rhinitis. *Allergy*. 2021;76(S110):229.
123. Wollenberg A, Siegfried EC, Boguniewicz M, Chen Z, Abramova A, Prescilla R. Dupilumab improves signs and symptoms of severe atopic dermatitis in children aged 6–11 years with and without comorbid allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18(1):16.
124. Blume-Peytavi U, Baselga E, Gooderham M, Chen Z, Abramova A, Worrell R, et al. P72: dupilumab improves signs and symptoms assessed by scorad in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Intern Med J*. 2021;51(S4):25.
125. Cork MJ, Marcoux D, Wollenberg A, Prescilla R, Chen Z, Shumel B. Dupilumab improves eczema area and severity index regional scores across all anatomical regions in children aged 6–11 years with severe atopic dermatitis (AD). *Pediatr Dermatol*. 2021;38(5):1421–2.

126. Cork MJ, Marcoux D, Wollenberg A, Prescilla R, Chen Z, Rossi A, et al. Dupilumab improves EASI regional scores across all anatomical regions in children aged ≥ 6 -< 12 years with severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(S1):21.
127. Simpson EL, Paller A, Beck L, Pariser DM, Hong CH, Eckert L, et al. Dupilumab improved signs, symptoms, and quality of life in adolescent patients with atopic dermatitis not achieving investigator's global assessment 0/1. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(Suppl. 1):S45–6.
128. Paller A, Siegfried E, Yosipovitch G, Cork M, Thaci D, Chen Z, et al. Dupilumab improved itch in children aged 6-11 years with severe atopic dermatitis: analysis from the LIBERTY AD PEDS trial. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(S1):23.
129. Paller AS, Blauvelt A, Pariser DM, Soong W, Hong HCH, Zhang R, et al. Dupilumab for adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a phase 3, randomized, double-blinded trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):AB195.
130. Paller A, Blauvelt A, Pariser D, Worrell R, Soong W, Hong C, et al. Dupilumab for adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a phase 3, randomized, double-blinded trial. *Australas J Dermatol*. 2019;60(S1):69.
131. Paller A, Blauvelt A, Pariser D, Soong W, Hong CH, Zhang R, et al. Dupilumab for adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase 3, randomized, double-blinded trial. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(Suppl. 1):S45.
132. Boguniewicz M, Sher L, Paller A, Chen Z, Shah P, Rodriguez-Marco A. Dupilumab efficacy in children with atopic dermatitis aged 6 months to 5 years with and without atopic comorbidities. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(2):AB148.
133. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Pariser DM, Blauvelt A, et al. Dupilumab efficacy and safety in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, Phase III study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(5):S14–5.
134. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, et al. Dupilumab demonstrates rapid and consistent improvement in extent and signs of atopic dermatitis across all anatomical regions in pediatric patients 6 years of age and older. *Dermatol Ther*. 2021;11(5):1643–56.
135. Correction: Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, 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):1282-1293. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(1):230.
136. Paller AS, Bansal A, Simpson EL, Boguniewicz M, Blauvelt A, Siegfried EC, et al. Clinically meaningful responses to dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: post-hoc analyses from a randomized clinical trial. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(1):119–31.
137. Irvine A, Deleuran M, Praestgaard A, Delevry D, Prescilla R, Rossi AB. 27431 Dupilumab treatment improves health-related quality of life in children aged ≥ 6 to <12 years with severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(3):AB144.

138. Paller AS, Weidinger S, Cork MJ, Marcoux D, Katoh N, Zhang H, et al. Dupilumab provides clinically meaningful signs, symptoms, and quality of life in children with severe AD: Results from the LIBERTY AD PEDS phase 3 clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(3):AB141.improvement in atopic dermatitis (AD).
139. Paller AS, Siegfried EC, Yosipovitch G, Silverberg JI, Wu JJ, Chen Z, et al. 27389 Rapid and sustained improvement in itch in children aged 6–11 years with severe atopic dermatitis (AD) treated with dupilumab: Analysis from the LIBERTY AD PEDS phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(3):AB140.
140. Paller AS, Simpson EL, Beck LA, Hong HC, Marcoux D, Chen Z, et al. 27375 Dupilumab provides early and sustained improvement of sleep disturbance in children ≥ 6 years with severe atopic dermatitis (AD) and adolescents with moderate-to-severe AD. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(3):AB139.
141. Paller AS, Cork MJ, Marcoux D, Wollenberg A, Prescilla R, Chen Z, et al. 27350 Dupilumab improves Eczema Area and Severity Index regional scores across all anatomical regions in children aged 6–11 years with severe atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(3):AB136.
142. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, Simpson EL, Browning J, Chen Z, et al. 26313 Efficacy and safety of dupilumab for up to 1 year in a phase 3 open-label extension (OLE) trial (LIBERTY AD PED-OLE) in adolescents with uncontrolled, moderate-to-severe atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(3):AB97.
143. Blauvelt A, Guttman E, Hussain I, Chen Z, Mina-Osorio P, Rossi AB, et al. 15108 Long-term efficacy and safety of dupilumab in adolescents with atopic dermatitis: Results from an open-label extension trial (LIBERTY AD PED-OLE). *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):AB141.
144. De Bruin-Weller M, Deleuran M, Simpson EL, Eckert L, Bansal A, Chen Z, et al. 15117 Quality of life impact in adolescent patients with moderate to severe atopic dermatitis: Screening data from the LIBERTY AD ADOL trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):AB29.
145. Eichenfield LF, Silverberg JI, Gadkari A, Guillemin I, Chen Z, Bansal A, et al. 15013 Dupilumab improves signs, symptoms, and quality of life in adolescents with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):AB26.
146. Simpson EL, Kamal MA, Davis JD, Sun X, Gadkari A, Eckert L, et al. 14148 Pharmacokinetics, safety, and efficacy of dupilumab in children aged ≥ 2 to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis (LIBERTY AD PRE-SCHOOL). *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):AB19.
147. Paller AS, Simpson EL, De Bruin-Weller M, Weisman J, Lockshin B, Hultsch T, et al. 621 Dupilumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis and a history of inadequate response, or intolerance to cyclosporine: subgroup analysis from a pivotal 16-week trial. *J Invest Dermatol.* 2019;139(5):S106.
148. Cork MJ, Eichenfield LF, Blauvelt A, Rosmarin D, Hussain I, Davis JD, et al. 605 Efficacy and safety of dupilumab in adolescent patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2019;139(5):S104.
149. Paller A, Cork MJ, Marcoux D, Zhang H, Chuang C, Zhang A, et al. 484 Dupilumab provides clinically meaningful improvement in atopic dermatitis (AD) signs and symptoms and quality of life

- (QoL) in children with severe AD: Results from the LIBERTY AD PEDS phase 3 clinical trial. *J Invest Dermatol.* 2021;141(5):S84.
150. Irvine AD, Deleuran M, Praestgaard A, Delevry D, Levit NA, Rossi AB. 397 Dupilumab improves health-related quality of life (HRQoL) in children aged ≥ 6 – <12 years with severe atopic dermatitis (AD). *J Invest Dermatol.* 2021;141(5):S69.
 151. Beck L, Muraro A, Boguniewicz M, Chen Z, Levit N, Marco AR. Dupilumab Reduces Inflammatory Biomarkers in Patients Aged 6 Months to 18 Years With Moderate-to-Severe or Severe Atopic Dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2023;151(2):AB152.
 152. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Hussain I, Chen Z, Mina-Osorio P, Rossi AB, et al. Long-term efficacy and safety of dupilumab in adolescents with atopic dermatitis: Results from an open-label extension trial (LIBERTY AD PED-OLE). *British Journal of Dermatology.* 2020;183(4):e96.
 153. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Hussain I, Worrell R, Chen Z, Mina-Osorio P, et al. Long-term efficacy and safety of dupilumab in adolescents with atopic dermatitis: Results from an open-label extension trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Australasian Journal of Dermatology.* 2021;62:29–31.
 154. Eichenfield LF, Simpson EL, Lynde CW, Chen Z, Levit NA, Chuang CC, et al. Dupilumab improves family quality of life in children (6- 11 years) with severe atopic dermatitis: Phase 3 LIBERTY AD PEDS. *Pediatric Dermatology.* 2022;39:13–4.
 155. Paller AS, Pinter A, Lee LW, Aschoff R, Zdybski J, Schnopp C, et al. 329 Efficacy and safety of dupilumab treatment with concomitant topical corticosteroids in children aged 6 months to 5 years with severe atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology.* 2023;188:ii18–9.
 156. Paller AS, Siegfried EC, Yosipovitch G, Kwatra SG, Praestgaard A, Wang Z, et al. Dupilumab treatment results in rapid, sustained, and clinically meaningful improvement in itch in patients aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy and Asthma Proceedings.* 2023;44(3):215.
 157. Paller AS, Wollenberg A, Siegfried EC, Gonzalez ME, Lockshin B, Khokhar FA, et al. Laboratory safety from a 16-week, phase 3 study of dupilumab in patients aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology.* 2022;39(5):788–9.
 158. Paller AS, Wollenberg A, Siegfried E, Thaçi D, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Laboratory Safety of Dupilumab in Patients Aged 6-11 Years with Severe Atopic Dermatitis: Results from a Phase III Clinical Trial. *Paediatr Drugs.* 2021;23(5):515–27.
 159. Paller A, Simpson E, Siegfried E, Cork M, Wollenberg A, Arkwright P, et al. Dupilumab treatment improves health-related quality of life in children aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology.* 2023;40:36–7.
 160. Siegfried EC, Cork MJ, Arkwright PD, Wollenberg A, Eichenfield LF, Ramien M, et al. Dupilumab treatment is not associated with an increased overall risk of infections in patients aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology.* 2022;39(5):777.
 161. Siegfried EC, Simpson EL, Cork MJ, Arkwright PD, Wine Lee L, Chen Z, et al. Dupilumab Treatment Leads to Rapid and Consistent Improvement of Atopic Dermatitis in All Anatomical Regions in Patients Aged 6 Months to 5 Years. *Dermatology and Therapy.* 2023;13(9):1987–2000.

162. Siegfried EC, Simpson EL, Paller AS, Beck LA, Boguniewicz M, Khokhar FA, et al. Laboratory safety findings for dupilumab in adolescent patients with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled with or ineligible for topical therapy. *Journal of the Dermatology Nurses' Association* [Internet]. 2020;12(2). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L634422373&from=export>
163. Wollenberg A, Siegfried E, Simpson EL, Praestgaard A, Zhang H, Wang Z, et al. Dupilumab provides long-term sleep improvement in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis and children with severe atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology*. 2022;39:20.
164. Wollenberg A, Thaçi D, Cork MJ, Arkwright PD, Gooderham M, Sun X, et al. Laboratory safety of dupilumab in children aged ≥ 6 -< 12 years with severe atopic dermatitis: Results from a phase 3 trial. *Pediatric Dermatology*. 2021;38(5):1432.
165. 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. *The Lancet*. 2022;400(10356):908–19.
166. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(5):1282–93.
167. 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 Dermatology*. 2020;156(1):44–56.
168. 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). *American Journal of Clinical Dermatology*. 2022;23(3):365–83.
169. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;l4898.
170. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 12 de outubro de 2016;i4919.
171. 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. *The Lancet*. junho de 2017;389(10086):2287–303.
172. CADTH. CADTH Reimbursement Review - Pharmacoeconomic Report - Dupilumab (DUPIXENT) [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0636-dupixent-pharmacoeconomic-review-report.pdf>

- 173 CADTH. CADTH Reimbursement Review - Pharmacoeconomic Report - Dupilumab (DUPIXENT) [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0774-Dupixent-Peds.pdf>.
174. NICE. Tacrolimus and pimecrolimus for atopic eczema Technology appraisal guidance [TA82] [Internet]. 2004. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/Guidance/TA82>
175. Stevens KJ, Brazier JE, McKenna SP, Doward LC, Cork MJ. The development of a preference-based measure of health in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2005 Aug;153(2):372-7.
176. Mesquita K. Unveiling atopic dermatitis burden in Brazil: a report from clinical assistance perspective. *JBES*. agosto de 2019;11(2):153–60.
177. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007_relatorio_ciclosporina_dermatite_secretaria_772_2022_final.pdf/view
178. Zhao S, Hwang A, Miller C, Lio P. Safety of topical medications in the management of paediatric atopic dermatitis: An updated systematic review. *Brit J Clinical Pharma*. julho de 2023;89(7):2039–65.
179. Hanifin JM, Reed ML; Eczema Prevalence and Impact Working Group. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis*. 2007 Jun;18(2):82-91.
180. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Dupilumab [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0636%20Dupixent%20-%20CDEC%20Final%20-%20Recommendation%20April%2024%2C%202020%20for%20posting.pdf>
181. Dupilumab for children with severe atopic dermatitis [TS ID 10434] [Internet]. 2023. NICE. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta11031>
182. NICE. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/resources/dupilumab-for-treating-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-pdf-82606900940485>
183. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Public Summary Document - Dupilumab [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/dupilumab-atopic-dermatitis-psd-nov-2020.pdf>
184. Scottish Medicines Consortium (SMC). dupilumab 200mg and 300mg solution for injection in pre-filled syringe (Dupixent®) [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4976/dupilumab-dupixent-abbreviated-final-december-2019-for-website.pdf>

10. ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	X				
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	X				
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	X				

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições (cont.)							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	X				
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.			X		
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	X				

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos (cont.)							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.		X			
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.				X	
Modelagem							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	X				
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.				X	

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Resultados							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	X				
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	X				
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.	X				
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			X		
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				X	
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	X				

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
10	Parcial	O conjunto de valores da população geral brasileira não foi utilizado
14	Não	Os custos não incluídos não foram apresentados

Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.	X				
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	X				

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Cenários							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	X				
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	X				
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				X	
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				X	
População-alvo							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.		X			

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.		X			
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.	X				

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Impacto orçamentário							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara (<i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.	X				
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	X				
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	X				
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	X				
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.	X				
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				X	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	X				
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	X				

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
12	Não	A população alvo foi estimada considerando a proporção de pacientes diagnosticados, o que não procede tendo em vista que o dado de prevalência utilizado já considera pacientes diagnosticados.

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo)

Anexo 5. Descrição das escalas utilizadas para a avaliação dos pacientes com dermatite atópica

Escola	Descrição	Fonte
Body Surface Area (BSA) – Área de Superfície Corporal	Desfecho objetivo que avalia o percentual da superfície corporal afetada pela dermatite atópica para cada uma das maiores áreas do corpo - cabeça, tronco, pernas e braços. É reportada como o percentual corporal afetado, sendo escores mais altos indicativos de maior gravidade da doença.	1,2
Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) – Índice Pediátrico de Qualidade de Vida em Dermatologia	Medida subjetiva, auto reportada pelo paciente de 4 a 16 anos ou por um adulto, preferencialmente seus pais, que avalia o impacto de condições dermatológicas sobre a qualidade de vida por meio de um questionário. Escores mais altos indicam maior impacto da doença na qualidade de vida do paciente, podendo estar entre 0 e 30.	3,4
Dermatology Life Quality Index (DLQI) – Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia	Medida auto reportada pelo paciente, partir de 16 anos, que avalia o impacto de condições dermatológicas sobre a qualidade de vida por meio de um questionário. Escores mais altos indicam maior efeito da doença sobre a qualidade de vida do paciente, variando entre 0 e 30.	5,6
Eczema Area and Severity Index (EASI) – Índice de Severidade e Área de Eczema	Desfecho objetivo que consiste em um sistema de pontuação crescente, entre 0 e 72, em função da gravidade de dermatite atópica. É baseado na extensão e na gravidade das lesões da doença, para cada região anatômica.	7,8
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) – Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar	Escala de triagem sobre sintomas auto reportados de ansiedade e depressão. É composto por uma sub-escala para ansiedade (HADS-A) e outra para depressão (HADS-D). O escore total varia entre 0 e 42.	9,10
Infant's Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) – Índice de Qualidade de Vida em Dermatite Atópica Infantil	Medida subjetiva, reportada pelos pais do paciente, que avalia o grau de comprometimento da qualidade de vida de crianças atribuível ao eczema e a severidade do eczema. O escore final é obtido pela soma de escores e pontuações maiores indicam piora da qualidade de vida, podendo chegar a 30 pontos. No Brasil, o IDQoL não está validado.	11
Investigator's Global Assessment (IGA) – Avaliação Global do Investigador	Essa avaliação, realizada pelo investigador, utiliza a classificação entre 0 e 4 de características clínicas de eritema, infiltração, população, exsudação e formação de crostas como diretrizes para avaliação da gravidade da dermatite atópica.	12

Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) – Medida de Eczema Orientada ao Paciente	Medida subjetiva, auto reportada pelo paciente ou por seus pais, a depender de sua idade e grau de entendimento, que avalia o tempo dispendido na semana anterior com sinais e sintomas da doença (incluindo prurido, alterações na pele e qualidade do sono). A pontuação total varia de 0 a 28 e maiores pontuações indicam maior gravidade da doença.	13,14
Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) – Prurigo NRS	Medida subjetiva, auto reportada, que avalia o máximo de prurido (entre 0 e 10) e a prurido média que o paciente sentiu nas últimas 24 horas. A escala PP-NRS não está validada para crianças e seus cuidadores.	15,16,17
Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) – Sistema Informacional de Desfechos Reportados pelo Paciente	Sistema que compreende diversas escalas que mensuram a saúde física, mental e social da população adulta e pediátrica. Essas medidas podem ser reportadas pelos pais, em crianças de 1 a 5 anos; por pais ou cuidadores, em crianças de 5 a 17 anos; ou auto reportadas em crianças e adolescentes de 8 a 17 anos. O escore é baseado em uma medida de escore-T, cuja média é 50 e o desvio padrão 10.	18
Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) – Índice de Gravidade da Dermatite Atópica	Esse índice associa uma medida objetiva, avaliada pelo médico, com desfechos reportados pelo paciente (acima de 7 anos), ou por pais ou responsáveis. Ele avalia a extensão e a gravidade da doença de acordo com a intensidade de diferentes atributos da lesão e da pele sem lesão, prurido e impacto no sono. Pontuações mais altas indicam maior gravidade da dermatite atópica, variando de 0 a 103.	19,20,21,22

Legenda:

- 1- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):338–51.
- 2- Van Velsen SGA, Knol MJ, Haeck IM, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Pasmans SGMA. The self-administered eczema area and severity index in children with moderate to severe atopic dermatitis: better estimation of AD body surface area than severity: SA-EASI in children with AD. Pediatric Dermatology. 2010;27(5):470–5.
- 3- Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, MacFarlane L, Lewis-Jones MS, Basra MKA, et al. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995-2012. Br J Dermatol. 2013;169(4):734–59.
- 4- Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. Br J Dermatol. 2010;162(6):942–9.
- 5- Badia X, Mascaró JM, Lozano R. Measuring health-related quality of life in patients with mild to moderate eczema and psoriasis: clinical validity, reliability and sensitivity to change of the DLQI. The Cavide Research Group. Br J Dermatol. 1999;141(4):698–702.
- 6- Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology. 2015;230(1):27–33.
- 7- Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol. 2001;10(1):11–8.
- 8- Schram ME, Spuls PI, Leeftang MMG, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy. 2012;67(1):99–106.
- 9- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361–70.
- 10- White D, Leach C, Sims R, Atkinson M, Cottrell D. Validation of the hospital anxiety and depression scale for use with adolescents. Br J Psychiatry. 1999;175(5):452–4.
- 11- Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. Br J Dermatol. 2001;144(1):104–10.

- 12- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338–51.
- 13- Schram ME, Spuls PI, Leeftang MMG, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2012;67(1):99–106.
- 14- Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*. 2004;140(12):1513–9.
- 15- Simpson E, Beck L, Gadkari A, Eckert L, Reaney M, Kimura T, et al. Defining a responder on the Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Detailed analysis from randomized trials of dupilumab. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(6):AB93.
- 16- Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerst J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):502–7.
- 17- Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbé A, Nelson L, et al. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):761–9. 75.
- 18- Health Measures. Intro to PROMIS [Internet]. Explore Measurement Systems. Evanston; 2023 [capturado em 19 maio. 2023]. Disponível em: <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis/intro-to-promis>.
- 19- Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(2):131–56.
- 20- European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23–31.
- 21- 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850–78.
- 22- Carvalho VO, Solé D, Antunes AA, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, 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. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(2):157–82.

