

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título

Dupilumabe para crianças e adolescentes com dermatite atópica

NATS-UNIFESP-D

Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – Unifesp - Diadema

Setembro de 2023

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Dupilumabe para crianças e adolescentes com dermatite atópica.

Local e data: São Paulo, 21 de setembro de 2023.

Nome do NATS elaborador do PTC: Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – Unifesp – Diadema (NUD).

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS-UNIFESP-D declaram não possuir qualquer conflito de interesse para elaboração deste Parecer Técnico-Científico.

CONTEXTO

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode, assim, resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real¹. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde². Na avaliação da segurança, possíveis riscos associados ao uso de uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

SUMÁRIO

CONTEXTO	3
1. RESUMO EXECUTIVO	8
2. OBJETIVO.....	12
3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO.....	12
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	12
3.2. Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde	14
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	16
4.2 Tecnologias comparadoras	17
4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS	18
4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores	19
5. MÉTODOS.....	20
5.1 Pergunta estruturada	20
5.2. Critérios de elegibilidade	20
5.3 Desfechos de interesse	21
5.4 Busca por estudos	22
5.5 Seleção dos estudos	23
5.6 Extração de dados	23
5.7 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos	24
5.8 Apresentação e interpretação dos resultados	24
5.9 Avaliação da certeza da evidência	24
6. RESULTADOS.....	24
6.1 Resultados da busca.....	24
6.2 Características dos estudos incluídos	25
6.3 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos	30
6.4 Resultados dos estudos incluídos	36
6.5 Avaliação da certeza da evidência	40
7. DISCUSSÃO	48
8. CONCLUSÕES	49
9. REFERÊNCIAS	51

LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIÇÕES, ACRÔNIMOS E SIGLAS

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AMSTAR-2: A Measurement Tool to Assess systematic Reviews

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

BPS: Banco de Preços em Saúde

BSA: *body surface area* (área de superfície corporal)

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde

CADTH: Canada's Drug and Health Technology Agency

CDLQI: Child Dermatology Life Quality Index

Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

COMET: Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials

DLQI: Dermatology Life Quality Index

DM: diferença de média

DP: desvio padrão

EASI: Eczema Area and Severity Index

EASI-75: redução de 75% da pontuação no EASI

ECR: Ensaio clínico randomizado

EMA: European Medicine Agency

EP: erro padrão

FDA: Food and Drug Administration

GRADE: The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

HOME 1: Harmonizing Outcome Measures for Eczema

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

IGA: Investigator's Global Assessment

IL-4: interleucina-4

IL-13: interleucina-13

LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MMQ: média de mínimos quadrados

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NIHR: National Institute for Health Research

NRS: *numerical ratings scale* (escala de avaliação numérica)

OR: *odds ratio* (razão de chances)

PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PICOS: acrônimo para população, intervenção, comparador, *outcomes* (desfechos), *study design* (tipo de estudo)

POEM: Patient-Oriented Eczema Measure

PP-NRS: Peak Pruritus Numeric Rating Scale

PTC: Parecer Técnico-Científico

RoB: *risk of bias* (risco de viés)

RR: risco relativo

SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis

SUS: Sistema Único de Saúde

UV: Ultravioleta

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Critérios clínicos e exames complementares para orientar o planejamento do cuidado da dermatite atópica.....	14
Figura 2 Esquema resumindo as possíveis intervenções para prevenção e tratamento de fatores desencadeantes de lesões da dermatite atópica e/ou condições associadas	15
Figura 3 Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos	25

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia	16
Quadro 2. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores	19
Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS	20
Quadro 4. Ferramentas utilizadas para mensuração dos desfechos em dermatite atópica	22
Quadro 5. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.....	28
Quadro 6. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, de acordo com a ferramenta Cochrane RoB	31
Quadro 7 Resultados por desfecho dos estudos incluídos.....	37
Quadro 8 Avaliação da certeza das evidências referente aos resultados para a subpopulação de adolescentes	41
Quadro 9. Avaliação da certeza das evidências referente aos resultados para a subpopulação pediátrica (6 a 11 anos).....	44
Quadro 10. Avaliação da certeza das evidências referente aos resultados para a subpopulação pediátrica (6 meses a menos de 6 anos).....	46

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I	59
ANEXO II	63

1. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: o dupilumabe é eficaz e seguro para o tratamento de crianças e adolescentes com dermatite atópica?

Contextualização sobre a condição: dermatite atópica é uma condição crônica e inflamatória da pele que se desenvolve, na maioria dos casos, durante a infância e que pode se apresentar como uma doença episódica e de remissão, com crises que podem ocorrer de 2 a 3 meses. Estima-se que a prevalência da dermatite atópica no Brasil para crianças e adolescentes seja de 7,3% e 5,3%, respectivamente. Apesar do sintoma mais frequente ser o prurido associado a lesões eritematosas e escamosas, os sintomas da dermatite atópica variam de acordo com a idade do paciente e a gravidade da doença.

Caracterização da tecnologia: o dupilumabe (Dupixent®) é um anticorpo monoclonal injetável que bloqueia receptores compartilhados pela interleucina-13 (IL-13) e interleucina-4 (IL-4). É classificado como medicamento modificador de doença e atua diminuindo a resposta inflamatória e o comprometimento da barreira cutânea. No Brasil, o dupilumabe possui registro para indicação do tratamento de pessoas maiores de 6 meses de idade com dermatite atópica moderada a grave que não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos.

Comparadores: no contexto de elaboração deste PTC, foram considerados como comparadores alternativas farmacológicas incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) ou disponíveis na Saúde Suplementar para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave.

Avaliações prévias da tecnologia: até o momento da condução deste PTC, não há Relatório de Recomendação publicado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) sobre o dupilumabe para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave. Ainda, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas publicado para o cuidado da dermatite atópica no âmbito do SUS, entretanto uma versão preliminar do documento já foi aprovada em Reunião Ordinária da Conitec realizada em maio de 2023 incluindo ciclosporina e corticoides entre as opções terapêuticas. Na Saúde Suplementar, o dupilumabe está disponível para o tratamento de adultos com dermatite atópica grave com indicação de tratamento sistêmico e que apresentem falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina.

Delineamento dos estudos elegíveis: foram incluídas revisões sistemáticas da literatura que contemplassem a pergunta de pesquisa e atendessem aos critérios de elegibilidade. Na ausência

de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICOS, seriam considerados os seguintes desenhos de estudos primários, nesta sequência: ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).

Processo de busca e análise de evidências científicas: foi realizada uma busca sistematizada da literatura nas bases de dados MEDLINE, Embase, Cochrane Library, LILACS e Epistemonikos, utilizando filtros para revisões sistemáticas. Foram incluídas revisões sistemáticas da literatura de ECR sobre eficácia e segurança do dupilumabe para o tratamento da dermatite atópica, em comparação com placebo ou outras alternativas farmacológicas disponíveis no SUS e na Saúde Suplementar. Ainda, foi realizada busca adicional para populações não cobertas nas revisões sistemáticas incluídas. A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando o instrumento Cochrane RoB e a avaliação da certeza da evidência foi avaliada pela abordagem GRADE.

Estudos incluídos: Foram incluídos três ECR que avaliaram dupilumabe *versus* placebo para a população de crianças e adolescentes.

Para a subpopulação de **adolescentes**, um ECR (n = 251) foi identificado, e os seguintes resultados foram observados para os desfechos avaliados ao comparar dupilumabe *versus* placebo:

- Extensão e gravidade da doença: dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica nas seguintes escalas (certeza da evidência moderada):
 - EASI-75: 300 mg, a cada 4 semanas (RR 4,63; IC 95% 2,16 a 9,89); 200 ou 300 mg, a cada 2 semanas (RR 4,91; IC 95% 2,31 a 10,46);
 - IGA: 300 mg, a cada 4 semanas (RR 7,59; IC 95% 1,79 a 32,17); 200 ou 300 mg, a cada 2 semanas (RR 10,37; IC 95% 2,50 a 42,95);
 - SCORAD: 300 mg, a cada 4 semanas (DM -18,70; IC 95% -25,58 a -11,82); 200 ou 300 mg, a cada 2 semanas (DM -15,70; IC 95% -23,41 a -7,99);
 - BSA: 300 mg, a cada 4 semanas (DM -17,30; IC 95% -22,96 a -11,64); 200 ou 300 mg, a cada 2 semanas (DM -18,20; IC 95% -23,98 a -12,42).
- Intensidade do prurido (PP-NRS): dupilumabe provavelmente resulta em redução do prurido (certeza da evidência moderada): 300 mg, a cada 4 semanas (RR 5,57; IC 95% 2,00 a 15,46); 200 ou 300 mg, a cada 2 semanas (RR 7,68; IC 95% 2,83 a 20,84).
- Eventos adversos graves (EA): há incertezas quanto ao efeito do dupilumabe quando comparado ao placebo (certeza da evidência muito baixa):
 - EA graves: 300 mg, a cada 4 semanas (RR 0,34; IC 95% 0,01 a 8,26); 200 ou 300 mg, a cada 2 semanas (RR 0,34; IC 95% 0,01 a 8,26)

- Quaisquer adversos graves (EA): há incertezas quanto ao efeito do dupilumabe quando comparado ao placebo (certeza da evidência muito baixa):
 - Qualquer EA: 300 mg, a cada 4 semanas (RR 0,92; IC 95% 0,74 a 1,14); 200 ou 300 mg, a cada 2 semanas (RR 1,02; IC 95% 0,84 a 1,25).
- Controle de sintomas (POEM): dupilumabe provavelmente resulta em melhora do controle dos sintomas (certeza da evidência moderada): 300 mg, a cada 4 semanas (DM -5,00; IC 95% -7,37 a -2,63); 200 ou 300 mg, a cada 2 semanas (DM -5,40; IC 95% -7,71 a -3,09).
- Qualidade de vida (escore CDLQI): dupilumabe provavelmente resulta em melhora da qualidade de vida (certeza da evidência moderada): 300 mg, a cada 4 semanas (DM -2,70; IC 95% -4,46 a -0,94); 200 ou 300 mg, a cada 2 semanas (DM -2,90; IC 95% -4,54 a -1,26).

Para a subpopulação de **crianças entre 6 e 11 anos de idade**, a revisão sistemática incluiu um ECR (n = 367) publicado em 2020 e os seguintes resultados foram observados para os desfechos considerados na comparação dupilumabe *versus* placebo:

- Extensão e gravidade da doença: dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica nas seguintes escalas (certeza da evidência moderada):
 - EASI-75: 300 mg, a cada 4 semanas (RR 2,60; IC 95% 1,90 a 3,56); 100 ou 200 mg, a cada 2 semanas (RR 2,51; IC 95% 1,82 a 3,44);
 - IGA: 300 mg, a cada 4 semanas (RR 2,88; IC 95% 1,65 a 5,02); 100 ou 200 mg, a cada 2 semanas (RR 2,59; IC 95% 1,47 a 4,56);
 - SCORAD: 300 mg, a cada 4 semanas (MMQ [EP] -60,2 [2,1]; 100 ou 200 mg, a cada 2 semanas (MMQ [EP] -62,4 [2,1] e placebo (MMQ [EP] -29,8 [2,3];
 - BSA: 300 mg, a cada 4 semanas (MMQ [EP] -39,4 [1,6]; 100 ou 200 mg, a cada 2 semanas (MMQ [EP] -40,5 [1,6] e placebo (MMQ [EP] -21,7 [1,7]).
- Intensidade do prurido (PP-NRS): dupilumabe provavelmente resulta em redução do prurido (certeza da evidência moderada): 300 mg, a cada 4 semanas (RR 4,13; IC 95% 2,49 a 6,85); 100 ou 200 mg, a cada 2 semanas (RR 4,72; IC 95% 2,88 a 7,80).
- Eventos adversos graves (EA): dupilumabe pode resultar em aumento ou redução da incidência de EA graves (evidência de certeza baixa):
 - EA graves: 300 mg, a cada 4 semanas (RR 1,00; IC 95% 0,14 a 6,98); 100 ou 200 mg, a cada 2 semanas (RR 0,20; IC 95% 0,01 a 4,06);
- Quaisquer eventos adversos (EA): dupilumabe provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer adversos quando comparado ao placebo (certeza da evidência moderada):
 - Qualquer EA: 300 mg, a cada 4 semanas (RR 0,89; IC 95% 0,75 a 1,05); 100 ou 200 mg, a cada 2 semanas (RR 0,92; IC 95% 0,78 a 1,08).
- Controle de sintomas (POEM): dupilumabe provavelmente resulta em melhora do controle dos sintomas (certeza da evidência moderada): 300 mg, a cada 4 semanas (MMQ [EP]-13,4 [0,70]; 100 ou 200 mg, a cada 2 semanas (MMQ [EP]-13,6 [0,7]) e placebo (MMQ [EP]-5,3 [0,7]).

- Qualidade de vida (escore CDLQI): dupilumabe provavelmente resulta em melhora da qualidade de vida (certeza da evidência moderada): 300 mg, a cada 4 semanas (MMQ [EP]-10,7 [0,5]; 100 ou 200 mg, a cada 2 semanas (MMQ [EP]-10,7 [0,5]) e placebo (MMQ [EP]-6,4 [0,5]).

Para a subpopulação de **crianças entre 6 meses e menos de 6 anos**, a revisão sistemática incluiu um ECR (publicado em 2022) e os seguintes resultados foram observados para os desfechos considerados na comparação dupilumabe *versus* placebo:

- Extensão e gravidade da doença: dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica nas seguintes escalas (certeza da evidência moderada):
 - EASI-75: 300 ou 200 mg, a cada 4 semanas (RR 5,23; IC 95% 2,63 a 10,41);
 - IGA: 300 ou 200 mg, a cada 4 semanas (RR 7,30; IC 95% 2,28 a 23,35);
 - SCORAD: 300 ou 200 mg, a cada 4 semanas (MMQ -38,4; IC 95% -46,7 a -30,2);
 - BSA: 300 ou 200 mg, a cada 4 semanas (MMQ -24,3; IC 95% -31,2 a -17,3)
- Intensidade do prurido (PP-NRS): dupilumabe provavelmente resulta em redução do prurido (certeza da evidência moderada): 300 ou 200 mg, a cada 4 semanas (RR 5,44; IC 95% 2,59 a 11,42);
- Eventos adversos graves (EA): dupilumabe pode resultar em redução na incidência de eventos adversos graves (certeza da evidência baixa):
 - EA graves: 300 ou 200 mg, a cada 4 semanas (RR 0,19; IC 95% 0,04 a 0,84);
- Quaisquer eventos adversos (EA): dupilumabe provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer adversos (certeza da evidência moderada):
 - Qualquer EA: 300 ou 200 mg, a cada 4 semanas (RR 0,89; IC 95% 0,75 a 1,05);
- Controle de sintomas (POEM): dupilumabe provavelmente resulta em melhora do controle dos sintomas (certeza da evidência moderada): 300 ou 200 mg, a cada 4 semanas (MMQ -9,1; IC 95% -11,3 a -6,9);
- Qualidade de vida (escore CDLQI): dupilumabe provavelmente resulta em melhora da qualidade de vida (certeza da evidência moderada): 300 ou 200 mg, a cada 4 semanas (MMQ -7,5; IC 95% -10,3 a -4,8).

Conclusão: Em **adolescentes** com dermatite atópica moderada a grave, o dupilumabe provavelmente reduz a extensão e a gravidade da doença, provavelmente melhora o controle de sintomas e a qualidade de vida (evidência de certeza moderada). Há incertezas quanto ao efeito do dupilumabe na incidência de quaisquer eventos adversos e EA graves quando comparado ao placebo (evidência de certeza muito baixa). Para **crianças entre 6 e 11 anos** com dermatite atópica moderada a grave, o dupilumabe provavelmente reduz a extensão e a gravidade da doença, provavelmente melhora o controle de sintomas e a qualidade de vida (evidência de certeza moderada). Pode resultar em aumento ou redução da incidência de eventos adversos graves (evidência de certeza baixa) e provavelmente resulta em pouca ou

nenhuma diferença na incidência de quaisquer adversos quando comparado ao placebo. (evidência de certeza moderada). Para **crianças entre 6 meses e menos de 6 anos** com dermatite atópica moderada a grave, o dupilumabe provavelmente reduz a extensão e a gravidade da doença, provavelmente melhora o controle de sintomas e a qualidade de vida. Provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (evidência de certeza moderada) e pode resultar em redução de eventos graves (evidência de certeza baixa).

2. OBJETIVO

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do dupilumabe para **adolescentes e crianças com dermatite atópica**. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do dupilumabe quando comparado a ciclosporina, dexametasona creme, hidrocortisona creme ou placebo.

Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia e segurança do dupilumabe especificamente para dermatite atópica, devendo considerar-se que a avaliação do dupilumabe para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICOS) deste parecer.

3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

A dermatite atópica, também conhecida como eczema ou eczema atópico, é uma condição crônica e inflamatória da pele que se desenvolve, na maioria dos casos, durante a infância³. Pode ser caracterizada como dermatite atópica intrínseca, quando não associada à imunoglobulina E (IgE), e extrínseca, quando associada à IgE – seja devido ao nível elevado da imunoglobulina ou à sensibilização mediada por IgE⁴. Apresenta-se tipicamente como uma doença episódica e de remissão, com crises que podem ocorrer por 2 a 3 meses³.

Diferenças na definição da dermatite atópica tornam heterogêneos os resultados de estudos de incidência e prevalência da doença. Uma revisão sistemática que incluiu estudos epidemiológicos sobre dermatite atópica na Europa, na Ásia, na América do Norte, na América do Sul, na África e na Austrália, estimou que a prevalência pontual de sintomas de dermatite

atópica em crianças e adultos variou entre 1,7% a 32,8% e 1,2% a 9,7%, respectivamente⁵. Especificamente no Brasil, em um estudo sobre a carga da dermatite, foi relatada taxa de prevalência de 2.664,44 por 100.000 pessoas (Intervalo de Incerteza 95%: 2.563,06 – 2.778,40)

⁶.

Sobre a população pediátrica, o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) estimou prevalência global de dermatite atópica em 12 meses que variou entre 9,8% e 20,1%, em países da América do Norte, América Latina, Europa, Oriente Médio e Eurásia, Turquia, Emirados Árabes Unidos e Ásia Oriental, sendo que a maior prevalência foi observada no Brasil (20,1%). Embora a prevalência da doença tenha sido geralmente semelhante entre as faixas etárias de cada país, diferenças incrementais na prevalência das faixas etárias mais baixas (6 meses a menos de 6 anos) para as mais altas (6 anos a menos de 12 anos e 12 a menos de 18 anos) foram observadas no Brasil⁷.

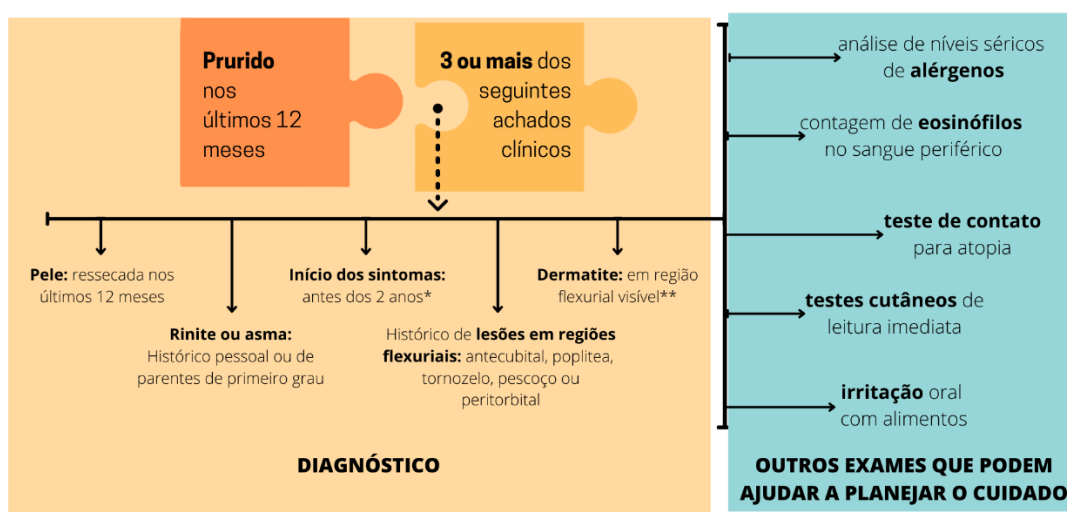
A fisiopatologia da dermatite atópica é multifatorial e pode envolver predisposição genética, disfunção da barreira epidérmica, desregulação imunobiológica e anormalidade dos microbiomas da pele e do sistema neuroimune^{8,9}. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da dermatite atópica são o histórico familiar e mutações no gene da filagrina, localizado no cromossomo 1q21.3⁸. Essa mutação compromete a barreira epidérmica, que fica mais suscetível a agentes externos. Nesse contexto, fatores ambientais como temperaturas médias mais baixas, maior aquecimento interno, menor umidade relativa e menor índice de UV podem aumentar a prevalência da dermatite atópica^{8,9}.

Em relação à sintomatologia, o fenótipo clínico da dermatite atópica costuma variar de acordo com a idade da pessoa e o grau de severidade da doença. O sintoma mais comum é o prurido que está normalmente associado a lesões eritematosas e escamosas que podem se manifestar de forma aguda, como vesículas exsudativas ou pápulas eritematosas, subagudas ou crônicas, como placas liquenificadas, escoriadas e levemente pigmentadas^{4,9}.

De forma geral, o diagnóstico da dermatite atópica é realizado por meio do quadro clínico apresentado e avaliação de características históricas, morfológicas e da distribuição de lesões de pele^{4,10}. A coexistência de outras doenças de pele com sintomas semelhantes aos da dermatite atópica, como psoríase, dermatite seborreica e a dermatite de contato, pode dificultar o correto diagnóstico da doença¹¹. A avaliação diagnóstica deve considerar o tempo de início e gravidade da doença, resposta a tratamentos anteriores, possíveis fatores desencadeantes, histórico familiar e histórico alimentar³. Um dos critérios diagnósticos mais

utilizados para avaliação da dermatite atópica é o de Hanifin-Rajka que, apesar de abrangente, é muito extenso, o que dificulta sua utilização na prática clínica. Podem ainda ser utilizados testes cutâneos pra identificar fatores desencadeantes e potencialmente alergênicos^{4,10}. A combinação do diagnóstico clínico com exames laboratoriais para orientar o cuidado da pessoa com dermatite atópica é descrita na **Figura 1**.

Figura 1 Critérios clínicos e exames complementares para orientar o planejamento do cuidado da dermatite atópica.



*Também considerado antes dos 4 anos

**Em menores de 4 anos, considerar região malar, fronte e superfície extensora de membros

Fonte: Adaptado de Adriana et al 2017¹²

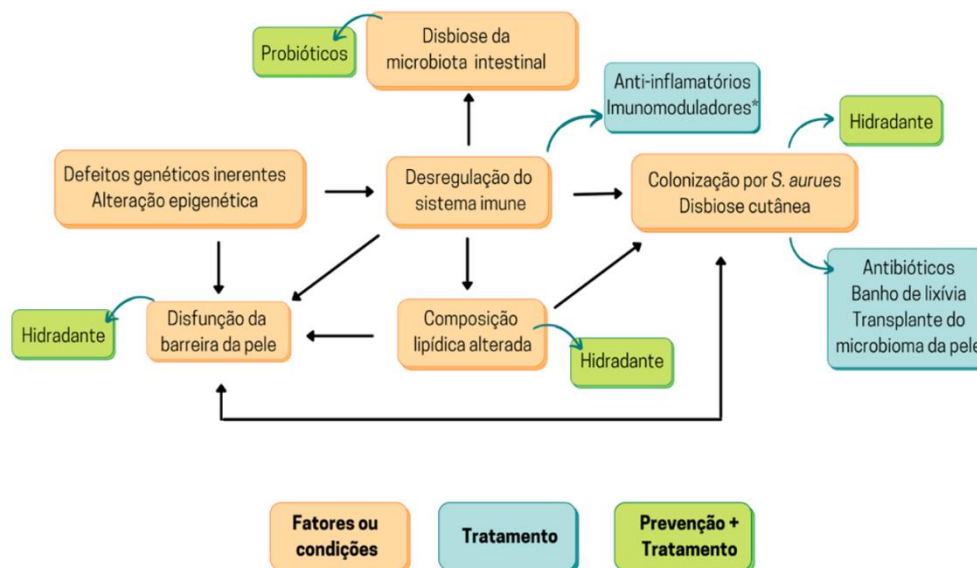
3.2. Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde

Atualmente, não há cura para a dermatite atópica. Os objetivos do tratamento são redução e alívio de sintomas, prevenção de exacerbações e otimização da prevenção a riscos terapêuticos^{4,8,9}. As estratégias terapêuticas para a prevenção e o tratamento dos sintomas da dermatite atópica podem incluir o uso de produtos hidratantes (com misturas de lipídios fisiológicos e contendo ceramida) para combater a alteração da composição lipídica da derme e problemas associados a barreira e, dessa forma, diminuir a entrada de microrganismos^{3,4,9,13}.

Entre as medidas não farmacológicas para o controle da dermatite atópica estão o apoio psicossocial, assim como prática de banho e limpeza, com o intuito da remoção de escamas, crostas, alérgenos e irritantes, e de diminuir a desidratação epidérmica associada ao banho^{4,9}.

As alternativas farmacológicas variam entre tratamentos tópicos e sistêmicos. Os medicamentos tópicos englobam corticoides tópicos, considerados a base do tratamento da dermatite atópica, e inibidores tópicos da calcineurina, como tacrolimus e pimecrolimus, geralmente utilizados como agentes de segunda linha para pessoas com resposta inadequada aos corticoides tópicos. As opções orais variam entre anti-histamínicos e medicamentos imunossupressores – incluindo inibidores de leucotrienos, ciclosporina, azatioprina, micofenolato e metotrexato. Ainda, fármacos anti-inflamatórios e biológicos podem também ser utilizados para desregulação imunológica¹⁴. A **Figura 2** resume as principais opções para o cuidado considerando fatores desencadeantes de lesões da dermatite atópica e/ou condições associadas^{15,16}.

Figura 2 Esquema resumindo as possíveis intervenções para prevenção e tratamento de fatores desencadeantes de lesões da dermatite atópica e/ou condições associadas



*Imunomoduladores: ciclosporina, metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetila.

Fonte: Traduzido de Kim J, Kim BE, Leung DYM 2019 ¹⁶

No Sistema Único de Saúde (SUS), não há, no momento, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado que preconize o tratamento a ser adotado para o controle da dermatite atópica. O documento, entretanto, já foi elaborado e aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) na 119ª Reunião Ordinária da Conitec, que ocorreu em 31 de maio de 2023¹⁷. Nesse documento, o tratamento farmacológico indicado para dermatite atópica inclui as seguintes opções terapêuticas:

ciclosporina oral (cápsulas de 25mg, 5mg e 100 mg; solução oral de 100mg/mL); dexametasona creme (1mg/g); e acetato de hidrocortisona creme (10mg/g – 1%)¹⁸. Não há opções terapêuticas para pessoas com dermatite atópica moderada a grave que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina.

Na saúde suplementar, o dupilumabe está disponível para o tratamento de pessoas com dermatite atópica grave. Pela diretriz de utilização do rol de procedimentos, o medicamento deve ser reembolsado para adultos com dermatite atópica grave e que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina. É importante ressaltar que na saúde suplementar, não são cobertos tratamentos tópicos ou outros tratamentos sistêmicos, incluindo a ciclosporina, citada na diretriz e crianças ou adolescentes não estão contemplados¹⁹.

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

4.1 Descrição técnica

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia

Item	Descrição
1	Tipo Medicamento
2	Tecnologia Dupilumabe
3	Nome comercial Dupixent®
4	Fabricantes Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
5	Detentor do registro Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
6	Data e validade do registro Dezembro de 2027
6	Apresentação <ul style="list-style-type: none"> Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 2mL contendo 300mg de dupilumabe: embalagem com 2 seringas. Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 1,14mL contendo 200mg de dupilumabe: embalagem com 2 seringas.
7	Indicação aprovada na Anvisa <ul style="list-style-type: none"> Dermatite atópica moderada a grave. Asma grave com inflamação do tipo 2. Asma grave dependente de corticoides orais.
8	Indicação avaliada no PTC Crianças e adolescentes com dermatite atópica moderada a grave, conforme indicado em bula.
9	Posologia e forma de administração O dupilumabe é administrado por meio de injeção subcutânea. Para adultos, a dose inicial é de 600mg, dividida em duas injeções de 300mg, seguida de doses de 300mg administradas uma vez a cada duas semanas (14 dias). Para crianças e adolescentes a dose é dependente do peso da pessoa.
11	Contraindicações Contraindicado para pessoas com hipersensibilidade conhecida ao dupilumabe ou a qualquer excipiente.

12	Precauções	Não utilizar para o tratamento de sintomas agudos, exacerbações, broncoespasmo agudo ou estado de mal asmático. Os efeitos em gestantes não estão bem estabelecidos, por isso, é preferível evitar o uso de dupilumabe durante a gravidez.
13	Riscos associados	O dupilumabe pode causar efeitos colaterais.
14	Eventos adversos	Eventos adversos comuns incluem reações no local da injeção (eritema, edema, prurido, dor e inchaço), eosinofilia, conjuntivite alérgica, artralgia e herpes oral. Entre eventos adversos incomuns ou raros estão angioedema, erupção facial (<i>rash</i>), prurido no olho, blefarite, ceratite, olho seco, reações anafiláticas, doença do soro ou semelhantes à doença do soro.
15	Patente*	Requerente: Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Data do pedido: 12/01/2018 Número do pedido: 300922

*Fonte: PATENTSCOPE

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro sanitário do dupilumabe no Brasil em 2017. O medicamento, no país, é direcionado para pessoas com idade a partir de 12 anos que apresentam dermatite atópica moderada a grave quando a doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados. Para crianças entre 6 meses e 11 anos de idade, é indicado para dermatite atópica grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados. Além da dermatite, o dupilumabe é, também, indicado para pessoas com asma, rinossinusite crônica com pólipos nasais, prurido nodular e esofagite eosinofílica²⁰.

Em outros países, a European Medicines Agency (EMA) concedeu, em 2017, registro do dupilumabe para pessoas com idade superior a 12 anos com dermatite atópica moderada a grave elegíveis à terapia sistêmica, ou crianças entre 6 e 11 anos de idade com dermatite grave elegíveis à terapia sistêmica²¹. O registro na Food and Drug Administration (FDA) foi obtido no mesmo ano com indicação para adultos e crianças acima de 6 anos com dermatite atópica moderada a grave cuja doença não foi adequadamente controlada com terapia tópica ou devido à impossibilidade de utilizá-la²².

4.2 Tecnologias comparadoras

No SUS, o PCDT direcionado para o tratamento da dermatite atópica foi aprovado pela Conitec em 31 de maio de 2023¹⁷. Ele, no entanto, ainda não foi publicado pela comissão. Nesse documento, o tratamento farmacológico indicado para dermatite atópica inclui as seguintes

opções terapêuticas: ciclosporina oral (cápsulas de 25mg, 50mg e 100mg; solução oral de 100mg/mL), dexametasona creme (1mg/g) e acetato de hidrocortisona creme (10mg/g – 1%)¹⁸.

A ciclosporina é uma opção terapêutica sistêmica para o tratamento da dermatite atópica refratária ao tratamento tópico convencional ou como primeira linha de tratamento para pessoas com dermatite moderada a grave^{4,23,24}. A dose e duração do tratamento deve considerar o grau de severidade da dermatite e outras morbidades²³ e, com o intuito de minimizar potenciais eventos adversos, a menor dose para controle efetivo da doença é recomendada⁴. Os eventos adversos relacionados ao uso de ciclosporina, como nefrotoxicidade e hipertensão, impedem a utilização prolongada deste medicamento^{23,24}.

Corticoides tópicos, como hidrocortisona e dexametasona na apresentação creme, são utilizados como primeira linha de tratamento da dermatite atópica leve. Podem também ser considerados como medicamento de resgate em casos graves¹⁴. A escolha do corticoide deve considerar a pessoa, a extensão da doença e o grau de inflamação^{3,25}.

Na saúde suplementar, apenas o dupilumabe está disponível para o tratamento de pessoas com dermatite atópica, o qual é direcionado para adultos que apresentem dermatite atópica grave e que apresentam falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina¹⁹. Não há outras tecnologias cobertas pela saúde suplementar para crianças, adolescentes ou adultos com dermatite atópica moderada.

4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal injetável que bloqueia receptores compartilhados pela interleucina-13 (IL-13) e interleucina-4 (IL-4)^{4,9,14}, diminuindo a resposta inflamatória e o comprometimento da barreira cutânea⁹. Diferente dos demais medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento da dermatite atópica, o dupilumabe é recomendado como medicamento modificador da doença em pessoas com dermatite atópica moderada a grave refratários ao tratamento tópico ou quando o tratamento sistêmico não é aconselhável²⁴. É recomendável que, antes de iniciar a terapia sistêmica, seja realizada uma avaliação para diversos fatores, como comorbidades, alergia de contato, prevenção de gatilhos e impacto na qualidade de vida¹⁴. Seu uso deve ser combinado com emolientes e pode-se ainda considerar a utilização em associação com anti-inflamatórios tópicos²⁴. Em contrapartida, o uso do dupilumabe pode causar eventos adversos como reações alérgicas graves, incluindo reação anafilática, eritema, conjuntivite alérgica, artralgia e herpes oral²⁰.

4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores

Os custos para a tecnologia avaliada e os comparadores utilizados neste PTC foram levantados e apresentados no **Quadro 2** (preços unitário, da apresentação, do tratamento semanal e do tratamento anual). Essas informações foram coletadas a partir do Banco de Preços em Saúde referentes aos preços praticados em 2022²⁶.

Quadro 2. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores

Medicamento	Unidade de fornecimento	Preço unitário (R\$) ^a	Preço da apresentação (R\$)	Custo do tratamento semanal (R\$)	Custo do tratamento anual (R\$)
Crianças e adolescentes de 6 a 17 anos (peso corporal 30 até menos de 60Kg)^b					
Dupilumabe (175mg/mL)	Seringa de 1,14mL	R\$ 3.336,00	R\$ 6.720,00 (2 srg)	Dose inicial: R\$ 6.720,00 A cada 2 semanas: R\$ 3.336,00	R\$ 90.072,00
Crianças de 6 meses a 5 anos de idade (5 até menos de 15Kg)^c					
Dupilumabe (175mg/mL)	Seringa de 1,14mL	R\$ 3.336,00	R\$ 6.720,00 (2 srg)	Dose inicial: R\$ 3.336,00 A cada 4 semanas: R\$ 3.336,00	R\$ 43.368,00
Crianças de 6 meses a 5 anos de idade (15 até menos de 30Kg)^d					
Dupilumabe (150mg/mL)	Seringa de 2mL	R\$ 3.885,12	R\$ 7.770,24 (2 srg)	Dose inicial: R\$ 3.885,12 A cada 4 semanas: R\$ 3.885,12	R\$ 50.506,56
Outros medicamentos^e					
Ciclosporina oral	Comprimido de 25mg	R\$ 1,13	R\$ 22,60 (20 caps) R\$ 33,90 (30 caps) R\$ 56,50 (50 caps)	R\$ 118,65	R\$ 3.701,88
	Comprimido de 50mg	R\$ 2,11	R\$ 42,20 (20 caps) R\$ 63,30 (30 caps) R\$ 105,50 (50 caps)	R\$ 118,16	R\$ 3.810,66
	Comprimido de 100mg	R\$ 4,09	R\$ 81,80 (20 caps) R\$ 122,70 (30 caps) R\$ 204,50 (50 caps)	R\$ 114,52	R\$ 4.294,50
	100mg/mL em frasco de 50mL	R\$ 216,44	R\$ 216,44	R\$ 216,44	5.194,56
Dexametasona 0,1% (1mg/g)	Bisnaga de 10g	R\$ 1,34	R\$ 1,34	R\$ 1,34	R\$ 16,08‡
Acetato de hidrocortisona 1% (10mg/g)	Bisnaga de 15g	R\$ 7,55	R\$ 7,55	R\$ 7,55	R\$ 90,60‡
	Bisnaga de 20g	R\$ 6,50	R\$ 6,50	R\$ 6,50	R\$ 78,00‡
	Bisnaga de 30g	R\$ 10,38	R\$ 10,38	R\$ 10,38	R\$ 124,56‡

a. média ponderada de preços praticados em 2022 obtidos pelo Banco de Preços em Saúde ²⁶; **b.** dose inicial de 400mg (duas injeções de 200mg), seguida de 200mg administrada uma vez a cada duas semanas (a cada 14 dias); **c.** dose inicial de 200mg (duas injeções de 200mg), seguida de 200mg administrada uma vez a cada quatro semanas; **d.** dose inicial de 300mg (duas injeções de 300mg), seguida de 300mg administrada uma vez a cada quatro semanas; **e.** considerando pessoas de 75kg e um ano com 52 semanas. ‡ Foi considerado que só uma bisnaga foi totalmente utilizada para cada mês.

5. MÉTODOS

5.1 Pergunta estruturada

O dupilumabe é eficaz e seguro para o tratamento de crianças e adolescentes com dermatite atópica?

Tal pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, *outcomes* (desfechos) e *study design* (tipo de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 3**.

Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS

P (população)	Crianças e adolescentes (entre 6 meses e 17 anos) com dermatite atópica de qualquer gravidade
I (intervenção)	Dupilumabe (Dupixent®) em monoterapia, de acordo com a dose preconizada em bula – 200mg ou 300mg
C (comparador(es))	Placebo ou alternativas farmacológicas disponíveis no Sistema Único de Saúde ou na saúde suplementar
O (desfechos – <i>outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none">• Desfechos primários (I) Extensão e gravidade da doença (escores EASI - Eczema Area and Severity Index; IGA - Investigator's Global Assessment; SCORAD - Scoring Atopic Dermatitis; BSA - Body Surface Area). (II) Intensidade do prurido (escala PP-NRS - Peak Pruritus Numeric Rating Scale). (III) Eventos adversos graves.• Desfechos secundários (IV) Controle dos sintomas (escore POEM - Patient-Oriented Eczema Measure). (V) Qualidade de vida (escore DLQI - Dermatology Life Quality Index). (VI) Quaisquer eventos adversos.
S (tipo de estudo)	Revisões sistemáticas e/ou ensaios clínicos randomizados.

5.2. Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** crianças e adolescentes (entre 6 meses e 17 anos) com diagnóstico de dermatite atópica, em qualquer grau de severidade da doença, tendo ou não recebido alguma forma de tratamento prévio para a doença.
- **Intervenção:** dupilumabe isolado ou em associação com outras intervenções, na dose preconizada em bula da Anvisa. Foram incluídos apenas os estudos que avaliaram o dupilumabe na dose terapêutica aprovada pela Anvisa: crianças-adolescentes ≥ 15 kg a < 30 kg: dose inicial de 600mg, seguida de 300mg administrados a cada 4 semanas, crianças-

adolescentes $\geq 30\text{kg}$ a $< 60\text{kg}$: dose inicial de 400mg, seguida de 200mg administrados a cada 2 semanas; crianças-adolescentes $\geq 60\text{kg}$: dose inicial de 600mg, seguida de 300mg administrados a cada 2 semanas; crianças $\geq 5\text{kg}$ a $< 15\text{kg}$: dose inicial de 200mg, seguida de 200mg a cada 4 semanas; crianças $\geq 15\text{kg}$ a $\leq 30\text{kg}$: dose inicial de 300mg, seguida de 300mg administrados a cada 4 semanas²⁰.

- **Comparador(es):** apesar de ainda não haver PCDT publicado para o tratamento da dermatite atópica, o documento está em elaboração pela Conitec e a versão final do PCDT foi contemplada na 119ª Reunião Ordinária da Conitec, que ocorreu em 31 de maio de 2023¹⁷. O documento aprovado recomenda as seguintes alternativas farmacológicas para o tratamento da dermatite atópica: ciclosporina oral (cápsulas de 25mg, 50mg e 100mg; solução oral de 100mg/mL), dexametasona creme (1mg/g) e acetato de hidrocortisona creme (10mg/g – 1%)¹⁸. Dessa forma, as três opções terapêuticas foram consideradas como comparadores, bem como placebo ou tratamento de suporte.
- **Tipo de estudo incluído no PTC:** Para inclusão dos estudos, foi seguida a hierarquia dos níveis de evidência. Uma vez existindo uma ou mais revisões sistemáticas recentes e que contemplassem o PICOS deste PTC, os resultados do PTC seriam embasados em revisões sistemáticas, preferencialmente aquelas de alta qualidade metodológica, de acordo com a ferramenta A Measurement Tool to Assess systematic Reviews – 2 (AMSTAR-2)²⁷, que incluíssem maior número de estudos primários e que considerassem a dose recomendada em bula para avaliação dos resultados. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICOS e os critérios de elegibilidade deste PTC, seriam considerados os resultados de ECR.

5.3 Desfechos de interesse

Foi realizada consulta à iniciativa Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials (COMET), em 01 de junho de 2023. Foram identificados dois estudos publicados que avaliaram desfechos para dermatite atópica^{28,29}. Um deles descreve a primeira reunião do Harmonizing Outcome Measures for Eczema (HOME 1), que teve como objetivo a criação de um grupo colaborativo para definir desfechos mínimos para avaliação da dermatite atópica²⁸. O outro estudo encontrado é uma revisão sistemática publicada em 2007 que conclui que há muitas escalas para avaliar melhora clínica, mas as escalas SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), EASI (Eczema Area and Severity Index) e POEM (Patient-Oriented Eczema Measure) seriam as mais adequadas para avaliar eficácia/efetividade na dermatite atópica²⁹. As escalas avaliadas são apresentadas no **Quadro 4**.

Quadro 4. Ferramentas utilizadas para mensuração dos desfechos em dermatite atópica

Escala	Descrição	Tipo ³⁰
EASI	Eczema Area and Severity Index (Índice de Gravidade do Eczema por Área)	Escala utilizada em ensaios clínicos para avaliar a gravidade e extensão da dermatite atópica
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis (Índice de Pontuação da Dermatite Atópica)	Ferramenta usada em pesquisa clínica para padronizar a avaliação da extensão, gravidade e sintomas da dermatite atópica
IGA	Investigator's Global Assessment (Avaliação Global do Investigador)	Escala de 5 pontos que fornece uma avaliação clínica global da dermatite atópica pelo investigador
POEM	Patient -Oriented Eczema Measure (Medida de eczema orientada pelo paciente)	Questionário usado em ensaios clínicos para avaliar os sintomas da doença em crianças e adultos com eczema
Prurido – NRS	Numerical rating score (Escala de avaliação numérica)	Ferramenta utilizada pelo paciente para relato da intensidade da coceira
DLQI	Dermatology Life Quality Index (Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia)	Questionário usado para avaliar seis diferentes aspectos que podem afetar a qualidade de vida dos pacientes em dermatologia
CDLQI	Children Dermatology Life Quality Index (Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil)	Questionário autoexplicativo, preenchido pela criança sozinha e/ou com ajuda dos pais ou responsável para medir a qualidade de vida de crianças com doenças de pele
EQ-5D	EuroQol 5-Dimensions	Instrumento genérico de avaliação de qualidade de vida que tem sido aplicado a uma ampla gama de condições de saúde e tratamentos
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão)	Questionário relatado pelo paciente e desenvolvido para identificar sintomas de transtornos de ansiedade e depressão em pacientes em internados em instituições médicas não psiquiátricas

Para este PTC foram considerados os seguintes desfechos:

Primários

- Extensão e gravidade da doença (escores EASI - Eczema Area and Severity Index; IGA - Investigator's Global Assessment; SCORAD - Scoring Atopic Dermatitis; BSA - Body Surface Area).
- Intensidade do prurido (escala PP-NRS - Peak Pruritus Numeric Rating Scale).
- Eventos adversos graves.

Secundários

- Controle dos sintomas (escore POEM - Patient-Oriented Eczema Measure).
- Qualidade de vida (escore DLQI - Dermatology Life Quality Index).
- Quaisquer eventos adversos.

5.4 Busca por estudos

Fontes e bases de dados

- Busca eletrônica

Foi realizada busca nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]) e Epistemonikos. As buscas foram realizadas no dia 11 de julho de 2023. Não foram aplicados filtros de data, idioma ou tipo de publicação. As estratégias de busca para cada uma das bases de dados consideradas, bem como o número de resultados, são apresentadas no **Anexo I**.

5.5 Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas etapas, ambas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação dos títulos e resumos de cada um dos estudos obtidos através das estratégias de busca, utilizando a plataforma Rayyan QCRI³¹. Na segunda etapa, realizou-se a leitura do texto completo dos estudos incluídos na fase anterior de seleção. As divergências foram resolvidas por meio de consenso nas duas etapas de seleção.

Foram considerados como critérios de elegibilidade para inclusão de estudos:

- a) Tipos de participantes:** crianças e adolescentes diagnosticados com dermatite atópica.
- b) Tipo de intervenção:** dupilumabe, de acordo com dose preconizada em bula.
- c) Tipo de comparador:** ciclosporina oral, dexametasona creme, hidrocortisona creme ou placebo.
- d) Tipo de estudos:** revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICOS, seriam considerados os resultados dos seguintes desenhos de estudos primários, nesta sequência: ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).

5.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes. Divergências foram resolvidas por meio de consenso. Foi utilizada uma planilha padronizada no programa Excel[®] para extração das seguintes informações:

- a) **Participantes:** condição clínica apresentada; grau de severidade da dermatite; idade dos participantes incluídos.
- b) **Grupos:** número de participantes em cada um dos grupos; intervenção, dose da intervenção; comparador utilizado, dose do comparador.
- c) **Desfechos:** medida de efeito sumário e medida de dispersão para cada um dos desfechos.

5.7 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática foi avaliado pela versão original da ferramenta Cochrane *Risk of Bias tool* – RoB³³. Essa etapa foi realizada por dois revisores, de forma independente, e as discrepâncias foram resolvidas por meio de consenso.

5.8 Apresentação e interpretação dos resultados

Foram descritas as características dos estudos incluídos, tais como desenho, braços dos estudos, desfechos avaliados, dose utilizada e participantes (n). Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos incluídos neste PTC.

5.9 Avaliação da certeza da evidência

Foi utilizada a abordagem The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)³⁴ para a avaliação da certeza das evidências obtidas para os desfechos primários ao final do PTC. A avaliação foi apresentada como uma tabela de resumo dos achados (Summary of Finding Table), disponível por meio da ferramenta GRADEpro³⁵.

6. RESULTADOS

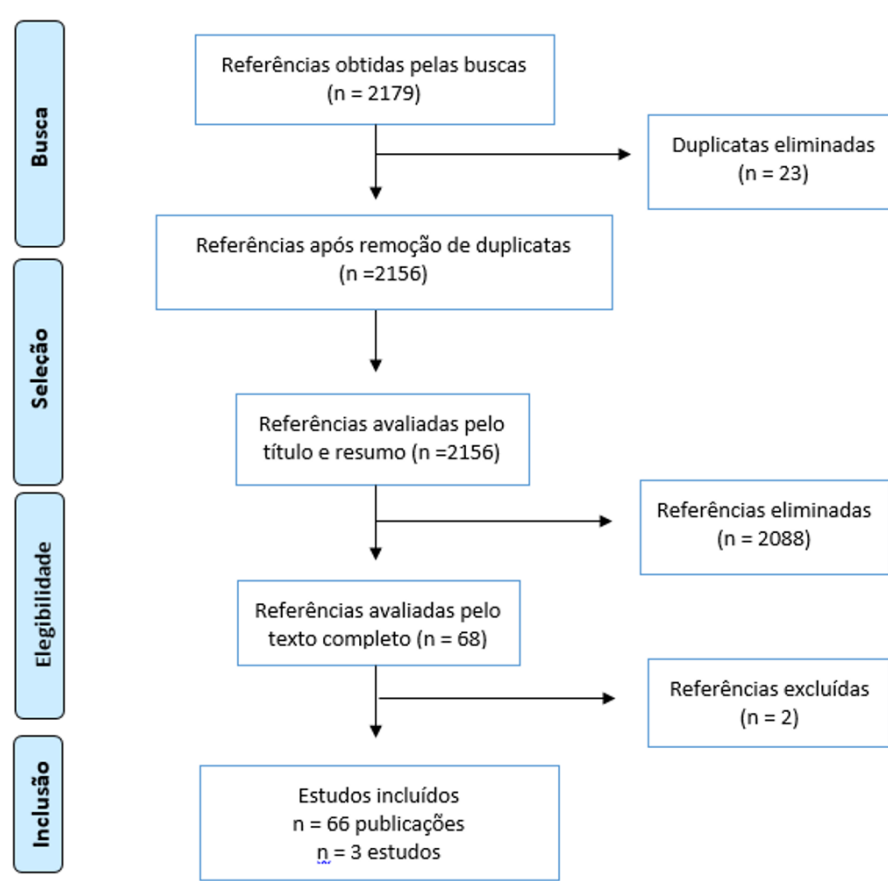
6.1 Resultados da busca

Inicialmente, foram identificadas 211 referências na busca por revisões sistemáticas. Após a eliminação de 38 duplicatas e triagem pela leitura de títulos e resumos, 37 referências foram selecionadas para avaliação por texto completo. Na ausência de revisões sistemáticas

atualizadas que contemplassem o PICOS, foi realizada uma busca por ensaios clínicos randomizados, sendo identificadas 2.179 referências. Após a eliminação de 23 duplicatas e triagem pela leitura de títulos e resumos, 68 referências foram selecionadas para avaliação por texto completo. Após análise, duas foram excluídas por não preencherem o critério de inclusão. Ao final, foram incluídas 66 referências referentes a três ensaios clínicos randomizados. O fluxograma do processo de seleção dos estudos está apresentado na **Figura 3**.

A lista de estudos excluídos e as justificativas para exclusão estão detalhadas no **Anexo II**.

Figura 3 Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos



6.2 Características dos estudos incluídos

Para a avaliação do efeito de dupilumabe no tratamento de dermatite atópica em crianças e adolescentes foram descritos os resultados dos ECR incluídos referentes a cada uma dessas populações: um ensaio clínico randomizado que envolveu adolescentes (LIBERTY AD ADOL) ³⁶,

um que envolveu crianças de 6 a 11 anos (LIBERTY AD PEDS)³⁷ e outro que envolveu crianças entre 6 meses e menos de 6 anos (LIBERTY AD PRESCHOOL)³⁸. As características dos ensaios clínicos randomizados incluídos e que são de interesse para este PTC são apresentados no **Quadro 5**.

- **DUPILUMABE EM ADOLESCENTES**

Para avaliação do dupilumabe no tratamento da dermatite atópica em adolescentes, o estudo incluído neste PTC considerou os resultados do ECR **LIBERTY AD ADOL**, conduzido em 45 centros dos Estados Unidos e Canadá. Este ECR incluiu 251 adolescentes, com idade entre 12 e 18 anos incompletos, com dermatite atópica moderada a grave diagnosticadas de acordo com o critério da Academia Americana de Dermatologia e resposta inadequada a corticoides tópicos ou para os quais terapia tópica era desaconselhável. Os participantes foram randomizados 1:1:1 para tratamento de 16 semanas com dupilumabe nos seguintes esquemas de administração:

- Grupo 1: dupilumabe 200mg (n = 43; peso basal <60kg) ou 300mg (n = 39; peso basal ≥ 60kg), a cada 2 semanas (n = 82);
- Grupo 2: dupilumabe, 300mg, a cada 4 semanas (n = 84);
- Grupo 3: placebo (n = 85).

- **DUPILUMABE EM CRIANÇAS**

Este PTC considerou dois ECR que avaliaram o dupilumabe no tratamento da dermatite atópica em crianças.

O estudo **LIBERTY AD PEDS** é um ECR fase 3, controlado por placebo, que incluiu 367 crianças com dermatite atópica grave, conduzido em 61 centros do Canadá, República Tcheca, Alemanha, Polônia, Reino Unido e Estados Unidos. Para serem incluídas no estudo, as crianças deviam ter entre 6 e 12 anos incompletos, diagnosticadas um ano antes da triagem e com histórico documentado de resposta inadequada à medicação tópica para o tratamento da dermatite atópica. Os participantes foram randomizados em três grupos para receber dupilumabe por 16 semanas no seguinte esquema de administração:

- Grupo 1: dupilumabe com dose de ataque de 200mg seguida de 100mg a cada 2 semanas para crianças entre 15kg e <30kg; ou com dose de ataque de 400mg seguida de 200mg a cada 2 semanas para crianças com peso ≥30kg (n = 122);
- Grupo 2: dupilumabe a cada 4 semanas com dose de ataque de 600mg seguida de 300mg a cada 4 semanas (n = 122);

- Grupo 3: placebo (n = 123).

Todos os participantes receberam terapia com corticoide tópico de média potência concomitantemente. Os resultados foram relatados para os três grupos do estudo e, também, de acordo com o peso da criança: <30 kg (dupilumabe 100mg a cada 2 semanas vs dupilumabe 300mg a cada 4 semanas vs placebo) e \geq 30 kg (dupilumabe 200mg a cada 2 semanas vs dupilumabe 300mg a cada 4 semanas vs placebo).

O estudo **LIBERTY AD PRESCHOOL** é um ECR fase 3, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido em centros da Europa e América do Norte. Este ECR incluiu 162 crianças entre 6 meses e 6 anos incompletos com dermatite atópica moderada a grave diagnosticadas de acordo com o critério da Academia Americana de Dermatologia e resposta inadequada a corticoides tópicos, definida como uso de corticoides tópicos durante 28 dias nos últimos 6 meses.

Os participantes foram randomizados em dois grupos 1:1 para receber dupilumabe por 16 semanas no seguinte esquema de administração:

- Grupo 1: dupilumabe 200mg para crianças com peso \geq 5 kg a <15 kg ou 300mg para crianças com peso \geq 15kg a <30kg a cada 4 semanas (n = 82);
- Grupo 2: placebo (n = 79).

Quadro 5. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos

Autor, ano NCT	Delineamento do estudo	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Fontes de financiamento
Paller 2022 (LIBERTY AD PRESCHOOL) NCT3346434	Ensaio clínico randomizado	Crianças entre 6 meses e 6 anos de idade com dermatite moderada a grave e histórico de resposta inadequada a corticoides tópicos (n = 162)	Dupilumabe associado a terapia com corticoide tópico de baixa potência (hidrocortisona creme 1% 1x ao dia a partir do dia 14), de forma que: Peso ≥5 kg a <15 kg: 200mg a cada 4 semanas durante 16 semanas Peso ≥15 kg a <30 kg: 300mg cada 4 semanas durante 16 semanas (n = 82)	Placebo administrado de forma similar ao dupilumabe e corticoide tópico de baixa potência (n = 79)	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença (EASI, SCORAD, IGA, BSA) Melhora de sintomas (NRS) Qualidade de vida (eCDLQI, IDQoL, DFI) Segurança (eventos adversos, eventos adversos graves) <p>Desfechos avaliados na semana 16</p>	Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals
Paller 2020 (LIBERTY AD PEDS) NCT3345914	Ensaio clínico randomizado	Crianças entre 6 e 11 anos com dermatite atópica com resposta inadequada a medicamentos tópicos sem gravidade definida (n = 367)	Dupilumabe associado a terapia com corticoide tópico de média potência: Grupo 1: Peso ≥15 kg a <30 kg: 200mg de ataque + 100mg a cada 2 semanas (n = 61) Peso ≥30kg: 400mg de ataque + 200mg a cada 2 semanas (n = 63) Grupo 2: 600mg de ataque, 300mg a cada 4 semanas (n = 122)	Placebo administrado de forma similar ao dupilumabe e corticoide tópico de média potência (n = 123)	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade e extensão da doença (EASI, SCORAD, IGA, BSA) Melhora no prurido (PP-NRS) Controle de sintomas (POEM) Qualidade de vida (CDLQI) Segurança (eventos adversos graves) <p>Desfechos avaliados na semana 16</p>	Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals
Simpson 2020 (LIBERTY AD ADOL) NCT3054428	Ensaio clínico randomizado	Crianças com 12 anos ou mais e mais jovens que 18 anos (n = 251)	Grupo 1: < 60kg: Dupilumabe na dose inicial de 400mg, seguida de doses de 200mg a cada 2 semanas (n = 43) ≥ 60kg: Dupilumabe na dose inicial de 600mg, seguida de doses de 300mg a cada 2 semanas (n = 39)	Placebo administrado de forma similar ao dupilumabe (n = 85)	<ul style="list-style-type: none"> Extensão e gravidade da doença (EASI, SCORAD, IGA, BSA) Melhora no prurido (PP-NRS) Controle de sintomas (escala POEM) Qualidade de vida (CDLQI) Segurança (eventos adversos graves) <p>Desfechos avaliados na semana 16</p>	Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals

			<p>Grupos 2: Dupilumabe na dose inicial de 600mg, seguida de doses de 300mg a cada 4 semanas (n = 84)</p>			
--	--	--	--	--	--	--

BSA, Body Surface Area; CDLQI, Children Dermatology Life Quality Index; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; IGA, Investigator's Global Assessment; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Score; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure.

6.3 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés dos três ECR incluídos foi analisado neste PTC com a ferramenta Cochrane *Risk of Bias* (RoB)³³ (Quadro 6).

Quadro 6. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, de acordo com a ferramenta Cochrane RoB

Estudo / domínio	Paller 2020 (LIBERTY AD PEDS)	Simpson 2020 (LIBERTY AD ADOL)	Paller 2022 (LIBERTY AD PRESCHOOL)
Geração da sequência de alocação	<p style="text-align: center;">BAIXO RISCO</p> <p>Citação “Randomization was performed using a centralized scheme, provided by an interactive response system assigned to the designated study pharmacist or qualified designee, and stratified by baseline weight (<math>\leq 30\text{ kg}</math> vs <math>\leq 30\text{ kg}</math>) and region (North America vs Europe).”</p> <p>Comentário: geração da sequência realizada por sistema automatizado e por um farmacêutico independente.</p>	<p style="text-align: center;">BAIXO RISCO</p> <p>Citação “Approximately 240 patients will be randomized by weight group (<math>< 60\text{ kg}</math> or <math>\geq 60\text{ kg}</math> [with approximately 120 patients to each weight group]) and by baseline disease severity (moderate [IGA=3] vs. severe [IGA=4] AD) to 1 of the following treatment groups 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> <p>Comentário: geração da sequência realizada por sistema automatizado e por um farmacêutico independente.</p>	<p style="text-align: center;">BAIXO RISCO</p> <p>Citação “Randomisation was done by a central interactive web response system, stratified by baseline disease severity (IGA 3 vs 4), baseline bodyweight (<math>\geq 5\text{ kg}</math> to <math>< 15\text{ kg}</math> vs <math>\geq 15\text{ kg}</math> to <math>< 30\text{ kg}</math>), and region (North America vs Europe). This sequence was generated by a biostatistician who did not have any further role in the trial.”</p> <p>Comentário: geração da sequência realizada por sistema automatizado e por um estatístico independente.</p>
Sigilo de alocação	<p style="text-align: center;">BAIXO RISCO</p> <p>Citação “Randomization was performed using a centralized scheme, provided by an interactive response system assigned to the designated study pharmacist or qualified designee, and stratified by baseline weight (<math>\leq 30\text{ kg}</math> vs <math>\leq 30\text{ kg}</math>) and region (North America vs Europe). Patients and all other personnel were blinded to all randomization procedures.”</p> <p>Comentário: geração da sequência realizada por sistema automatizado e por um farmacêutico independente</p>	<p style="text-align: center;">BAIXO RISCO</p> <p>Citação “Approximately 240 patients will be randomized by weight group (<math>< 60\text{ kg}</math> or <math>\geq 60\text{ kg}</math> [with approximately 120 patients to each weight group]) and by baseline disease severity (moderate [IGA=3] vs. severe [IGA=4] AD) to 1 of the following treatment groups 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> <p>Comentário: alocação realizada centralmente por um programa de computador especializado.</p>	<p style="text-align: center;">BAIXO RISCO</p> <p>Citação “This sequence was generated by a biostatistician who did not have any further role in the trial. Study drug kits coded with a medication numbering system were used to mask treatment allocation. Lists linking the codes with product lot numbers were not accessible to individuals involved in study conduct.”</p> <p>Comentário: geração da sequência realizada por sistema automatizado e por um farmacêutico independente</p>

Mascaramento (participantes e equipe)	Extensão e gravidade da doença	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação <i>“Patients and all other personnel were blinded to all randomization procedures”</i> <i>“With the exception of the IDMC members and the provisions in Section 7.6.2, this study will remain blinded to all individuals until the prespecified unblinding to conduct the primary analyses. 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 not be accessible to individuals involved in study conduct.”</i></p> <p>Comentário: equipe e pacientes foram cegados de maneira apropriada.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação <i>“With the exception of the IDMC members and the provisions in section 5.5.2, this study will remain blinded to all individuals until the prespecified unblinding to conduct the primary analyses.”</i> <i>“An independent data and safety monitoring committee monitored patient safety (unblinded) and integrity of study results. 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 not be accessible to individuals involved in study conduct. To maintain the blind, all patients will receive Q2W injections of dupilumab or placebo starting at day 1. During weeks in which dupilumab is not administered in the Q4W dosing regimen, patients will receive placebo.”</i></p> <p>Comentário: equipe e pacientes foram cegados de maneira apropriada.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>“Participants, people giving the interventions, those assessing outcomes, and those analysing the data were masked to group assignment.”</i> <i>“except for IDMC members and the provisions specified in Section 5.5.2, will remain blinded to all individuals until the prespecified unmasking to conduct the primary analyses. Blinded study drug kits coded with a medication numbering system will be used in part B. In order to maintain the blind, lists linking these codes with product lot numbers will not be accessible to individuals involved in study conduct.”</i></p> <p>Comentário: equipe e pacientes foram cegados de maneira apropriada</p>
	Intensidade do prurido	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Controle dos sintomas	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>

Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Extensão e gravidade da doença	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação <i>“Patients and all other personnel were blinded to all randomization procedures”</i> <i>“With the exception of the IDMC members and the provisions in Section 7.6.2, this study will remain blinded to all individuals until the prespecified unblinding to conduct the primary analyses. 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 not be accessible to individuals involved in study conduct.”</i></p> <p>Comentário: avaliadores dos desfechos foram mascarados de maneira apropriada.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação <i>“With the exception of the IDMC members and the provisions in section 5.5.2, this study will remain blinded to all individuals until the prespecified unblinding to conduct the primary analyses.”</i> <i>“An independent data and safety monitoring committee monitored patient safety (unblinded) and integrity of study results.”</i> <i>“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 not be accessible to individuals involved in study conduct.”</i> <i>“To maintain the blind, all patients will receive Q2W injections of dupilumab or placebo starting at day 1. During weeks in which dupilumab is not administered in the Q4W dosing regimen, patients will receive placebo.”</i></p> <p>Comentário: avaliadores dos desfechos foram mascarados de maneira apropriada.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>“Participants, people giving the interventions, those assessing outcomes, and those analysing the data were masked to group assignment.”</i> <i>“except for IDMC members and the provisions specified in Section 5.5.2, will remain blinded to all individuals until the prespecified unmasking to conduct the primary analyses. Blinded study drug kits coded with a medication numbering system will be used in part B. In order to maintain the blind, lists linking these codes with product lot numbers will not be accessible to individuals involved in study conduct.”</i></p> <p>Comentário: avaliadores dos desfechos foram mascarados de maneira apropriada.</p>
	Intensidade do prurido	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	ALTO RISCO Citação <i>“An independent data and safety monitoring committee monitored patient safety (unblinded) and integrity of study results.”</i> Comentário: avaliadores deste desfechos não foram mascarados de maneira apropriada.	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	ALTO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>

	Qualidade de vida	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Controle dos sintomas	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
<i>Dados incompletos dos desfechos</i>	Extensão e gravidade da doença	BAIXO RISCO Citação <i>“The full analysis set (FAS) includes all randomized patients (...) Safety analysis will be based on the SAF”.</i> Comentário: dos 367 participantes randomizados, 361 (95,6%) finalizaram o estudo. Além disso, análises estatísticas adequadas foram planejadas para lidar com essas perdas	BAIXO RISCO Citação <i>“The full analysis set (FAS) includes all randomized patients (...) Safety analysis will be based on the SAF”.</i> Comentário: dos 251 participantes randomizados, 240 (98,6%) finalizaram o estudo. Além disso, análises estatísticas adequadas foram planejadas para lidar com essas perdas.	BAIXO RISCO Citação <i>“The full analysis set (FAS) includes all randomized patients (...) Safety analysis will be based on the SAF”.</i> Comentário: dos 162 participantes randomizados, 157 (96,9%) finalizaram o estudo. Além disso, análises estatísticas adequadas foram planejadas para lidar com essas perdas.
	Intensidade do prurido	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Controle dos sintomas	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	<i>Relato seletivo dos desfechos</i>	BAIXO RISCO Comentário: o protocolo do estudo foi registrado (NCT03345914) de maneira	BAIXO RISCO Comentário: o protocolo do estudo foi registrado (NCT03054428) de maneira prospectiva e todos os	BAIXO RISCO Comentário: o protocolo do estudo foi registrado (NCT03346434) de maneira

	prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.	desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.	prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.
<i>Outros vieses</i>	BAIXO RISCO^a Comentário: não foram observadas outras fontes de viés	BAIXO RISCO^a Comentário: não foram observadas outras fontes de viés	BAIXO RISCO^a Comentário: não foram observadas outras fontes de viés

a. Todos os estudos foram financiados pela mesma indústria farmacêutica, contudo, isso não pode ser indicado propriamente como um viés.

6.4 Resultados dos estudos incluídos

Os resultados para cada desfecho estão apresentados no **Quadro 7** para cada um os estudos incluídos.

Quadro 7 Resultados por desfecho dos estudos incluídos

Desfechos	Simpson 2020 (LIBERTY AD ADOL) Adolescentes	Paller 2020 (LIBERTY AD PEDS) Crianças entre 6 e 11 anos	Paller 2022 (LIBERTY AD PRESCHOOL) * Crianças entre 6 meses e 6 anos
<i>Extensão e gravidade da doença</i>			
<ul style="list-style-type: none"> EASI-75 (proporção de pacientes com melhora \geq 75% no escore EASI – pontuação de 0 a 72, maior indica pior gravidade) 	<p>Grupo 1 (300 mg/4 semanas) versus Placebo 38,1% versus 8,2%; RR 4,63; IC 95% 2,16 a 9,89; n = 169 IC 95% compatível com aumento de 2 a 9,8 vezes com o uso do dupilumabe.</p> <p>Grupo 2 (200/300 mg / 2 semanas) versus Placebo 41,5% versus 8,2%; RR 4,91; IC 95% 2,31 a 10,46; n = 167 IC 95% compatível com aumento de 2,3 a 10,4 vezes com o uso do dupilumabe.</p>	<p>Grupo 1 (300 mg/4 semanas) versus Placebo 69,7% versus 26,7%; RR 2,60; IC 95% 1,90 a 3,56; n = 245 IC 95% compatível com aumento de 90% a 3,5 vezes com o uso do dupilumabe.</p> <p>Grupo 2 (100/200 mg / 2 semanas) versus Placebo 67,2% versus 26,8%; RR 2,51; IC 95% 1,82 a 3,44; n = 245 IC 95% compatível com aumento de 82% a 3,4 vezes com o uso do dupilumabe.</p>	<p>Grupo 1 (200/300 mg / 4 semanas) versus Placebo 53% versus 11%; RR 5,23; IC 95% 2,63 a 10,41; n = 162 IC 95% compatível com aumento de 2,6 a 10,4 vezes com o uso do dupilumabe.</p>
<ul style="list-style-type: none"> IGA (proporção de pacientes com escore IGA 0 [sem lesão] ou 1 [quase sem lesão]) 	<p>Grupo 1 versus Placebo 17,9% versus 2,4%; RR 7,59; IC 95% 1,79 a 32,17; n = 169 IC 95% compatível com aumento de 80% a 32 vezes com o uso do dupilumabe.</p> <p>Grupo 2 versus Placebo 24,4% versus 2,4%; RR 10,37; IC 95% 2,50 a 42,95; n = 167 IC 95% compatível com aumento de 2,5 a 43 vezes com o uso do dupilumabe.</p>	<p>Grupo 1 versus Placebo 32,8% versus 11,4%; RR 2,88; IC 95% 1,65 a 5,02; n = 245 IC 95% compatível com aumento de 65% a 5 vezes com o uso do dupilumabe.</p> <p>Grupo 2 versus Placebo 29,5% versus 11,4%; RR 2,59; IC 95% 1,47 a 4,56; n = 245 IC 95% compatível com aumento de 40% a 4,5 vezes com o uso do dupilumabe.</p>	<p>Grupo 1 versus Placebo 28% versus 4%; RR 7,30; IC 95% 2,28 a 23,35; n = 162 IC 95% compatível com aumento de 2,2 a 23,3 vezes com o uso do dupilumabe.</p>
<ul style="list-style-type: none"> SCORAD (pontuação 0 a 103, maior indica pior gravidade) 	<p>Grupo 1 versus Placebo DM -17,30; IC 95% -22,96 a -11,64; n = 169</p>	<p>Diferença de baseline (MMQ [EP]) Grupo 1: -60,2 [2,1] [p<0,0001] (n = 122) Grupo 2: -62,4 [2,1] [p<0,0001] (n = 122) Placebo: -29,8 [2,3] (n = 123)</p>	<p>Diferença de baseline (MMQ) Grupo 1 versus Placebo -38,4; IC 95% -46,7 a -30,2; n = 162</p>

	<p>IC 95% compatível com maior redução da gravidade (22,9 a 11,6 pontos) com o uso do dupilumabe.</p> <p>Grupo 2 versus Placebo DM -18,20; IC 95% -23,98 a -12,42; n = 167 IC 95% compatível com maior redução da gravidade (23,9 a 12,4 pontos) com o uso do dupilumabe.</p>	<p>Não foram fornecidos dados numéricos para estimativa de efeito.</p>	<p>IC 95% compatível com maior redução da gravidade (46,7 a 30,2 pontos) com o uso do dupilumabe</p>
<p>• BSA (redução da área corporal afetada)</p>	<p>Grupo 1 versus Placebo DM -18,70; IC 95% -25,58 a -11,82; n = 169 IC 95% compatível com maior redução da gravidade (25,5 a 11,8 pontos) com o uso do dupilumabe.</p> <p>Grupo 2 versus Placebo DM -15,70; IC 95% -23,41 a -7,99; n = 167 IC 95% compatível com maior redução da gravidade (23,4 a 8,0 pontos) com o uso do dupilumabe.</p>	<p>Diferença de <i>baseline</i> (MMQ [EP]) Grupo 1: -39,4 (1,6) [p<0,0001] (n = 122) Grupo 2: -40,5 (1,6) [p<0,0001] (n = 122) Placebo: -21,7 (1,7) (n = 123)</p> <p>Não foram fornecidos dados numéricos para estimativa de efeito.</p>	<p>Diferença de <i>baseline</i> (MMQ) Grupo 1 versus Placebo -24,3; IC 95% -31,2 a -17,3; n = 162 IC 95% compatível com maior redução da gravidade (31,2 a 17,3 pontos) com o uso do dupilumabe.</p>
<p><i>Intensidade do prurido</i> (proporção de pacientes com redução ≥4 pontos [MCID] na escala PP-NRS [0 a 10])</p>	<p>Grupo 1 versus Placebo 26,5% versus 4,8%; RR 5,57; IC 95% 2,00 a 15,46; n = 167 IC 95% compatível com aumento de 2 a 15,4 vezes com o uso do dupilumabe.</p> <p>Grupo 2 versus Placebo 36,6% versus 4,8%; RR 7,68; IC 95% 2,83 a 20,84; n = 166 IC 95% compatível com aumento de 2,8 a 20,8 vezes com o uso do dupilumabe.</p>	<p>Grupo 1 versus Placebo 50,8% versus 12,3%; RR 4,13; IC 95% 2,49 a 6,85; n = 242 IC 95% compatível com aumento de 2,4 a 6,8 vezes com o uso do dupilumabe.</p> <p>Grupo 2 versus Placebo 58,3% versus 12,3%; RR 4,72; IC 95% 2,88 a 7,80; n = 242 IC 95% compatível com aumento de 2,8 a 7,7 vezes com o uso do dupilumabe.</p>	<p>Grupo 1 versus Placebo 48% versus 9%; RR 5,44; IC 95% 2,59 a 11,42; n = 162 IC 95% compatível com aumento de 2,5 a 11,4 vezes com o uso do dupilumabe.</p>

<p><i>Eventos adversos graves</i></p>	<p>Grupo 1 versus Placebo 1,2% versus 0%; RR 0,34; IC 95% 0,01 a 8,26; n = 168 IC 95% compatível com redução de 99% a um aumento de 8 vezes na incidência de eventos graves com o uso do dupilumabe.</p> <p>Grupo 2 versus Placebo 1,2% versus 0%; RR 0,34; IC 95% 0,01 a 8,26; n = 167 IC 95% compatível com redução de 99% a um aumento de 8 vezes na incidência de eventos graves com o uso do dupilumabe.</p>	<p>Grupo 1 versus Placebo 1,7% versus 1,7%; RR 1,00; IC 95% 0,14 a 6,98; n = 240 IC 95% compatível com redução de 86% a um aumento de 7 vezes na incidência de eventos graves com o uso do dupilumabe.</p> <p>Grupo 2 versus Placebo 0% versus 1,7%; RR 0,20; IC 95% 0,01 a 4,06; n = 242 IC 95% compatível com redução de 99% a um aumento de 8 vezes na incidência de eventos graves com o uso do dupilumabe.</p>	<p>Grupo 1 versus Placebo 2% versus 13%; RR 0,19; IC 95% 0,04 a 0,84; n = 161 IC 95% compatível com redução de 99% a 16% na incidência de eventos graves com o uso do dupilumabe.</p>
<p><i>Quaisquer eventos adversos</i></p>	<p>Grupo 1 versus Placebo 63,9% versus 69,4%; RR 0,92; IC 95% 0,74 a 1,14; n = 168 IC 95% compatível com redução de 26% a um aumento de 14% na incidência de eventos graves com o uso do dupilumabe.</p> <p>Grupo 2 versus Placebo 72% versus 69,4%; RR 1,02; IC 95% 0,84 a 1,25; n = 167 IC 95% compatível com redução de 16% a um aumento de 25% na incidência de eventos graves com o uso do dupilumabe.</p>	<p>Grupo 1 versus Placebo 65,0% versus 73,3%; RR 0,89; IC 95% 0,75 a 1,05; n = 240 IC 95% compatível com redução de 25% a um aumento de 5% na incidência de eventos graves com o uso do dupilumabe.</p> <p>Grupo 2 versus Placebo 67,2% versus 73,3%; RR 0,92; IC 95% 0,78 a 1,08; n = 242 IC 95% compatível com redução de 22% a um aumento de 8% na incidência de eventos graves com o uso do dupilumabe.</p>	<p>Grupo 1 versus Placebo 64% versus 74%; RR 0,87; IC 95% 0,71 a 1,07; n = 161 IC 95% compatível com redução de 29% a 7% na incidência de quaisquer eventos com o uso do dupilumabe.</p>
<p><i>Qualidade de vida</i> (escala CDLQI, 0 a 30 pontos; quanto maior, pior a qualidade de vida; MCID=4)</p>	<p>Grupo 1 versus Placebo DM -2,70; IC 95% -4,46 a -0,94; n = 169 IC 95% compatível com melhora de 4,5 a 0,9 pontos com o uso de dupilumabe.</p>	<p>Diferença de <i>baseline</i> (MMQ [EP]) Grupo 1: -10.7 (0,5) [p<0,0001] (n = 122) Grupo 2: -10.6 (0,5) [p<0,0001] (n = 122) Placebo: -6.4 (0,5) (n = 123)</p>	<p>Diferença de <i>baseline</i> (MMQ) Grupo 1 versus Placebo -7,5; IC 95% -10,3 a -4,8; n = 162</p>

	<p>Grupo 2 versus Placebo DM -2,90; IC 95% -4,54 a -1,26; n = 167 IC 95% compatível com melhora de 4,5 a 1,2 pontos com o uso de dupilumabe.</p>	Não foram fornecidos dados numéricos para estimativa de efeito.	IC 95% compatível com melhora de 10,3 a 4,8 pontos com o uso de dupilumabe.
Controle dos sintomas (escala POEM, 0 a 28 pontos, quanto maior, pior)	<p>Grupo 1 versus Placebo DM -5,00; IC 95% -7,37 a -2,63; n = 169 IC 95% compatível com melhora de 7,3 a 2,6 pontos com o uso de dupilumabe.</p> <p>Grupo 2 versus Placebo DM -5,40; IC 95% -7,71 a -3,09; n = 167 IC 95% compatível com melhora de 7,7 a 3,1 pontos com o uso de dupilumabe.</p>	<p>Diferença de <i>baseline</i> (MMQ [EP]) Grupo 1: -13,4 (0,7) [p<0,0001] (n = 122) Grupo 2: -13,6 (0,7) [p<0,0001] (n = 122) Placebo: -5,3 (0,7) (n = 123)</p> <p>Não foram fornecidos dados numéricos para estimativa de efeito.</p>	<p>Diferença de <i>baseline</i> (MMQ) Grupo 1 versus Placebo -9,1; IC 95% -11,3 a -6,9; n = 162 IC 95% compatível com melhora de 11,3 a 6,9 pontos com o uso de dupilumabe.</p>

BSA: body surface área, CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index, DM: Diferença de média, EASI: Eczema Area and Severity Index, EASI-75: 75% improvement from baseline in EASI score, EP: Erro padrão, IGA: Investigator's Global Assessment, IC95%: Intervalo de confiança de 95%, NRS: Numerical Rating Scale, MCID: Minimal clinically important difference, MMQ: diferença dos mínimos quadrados, POEM: Patient-Oriented Eczema Measure, SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis, RR: Risco relativo.

6.5 Avaliação da certeza da evidência

A certeza no conjunto final das evidências foi avaliada por meio da abordagem GRADE³⁴ para os desfechos das três populações estudadas - adolescentes e crianças (Quadros 8 a 10).

Quadro 8 Avaliação da certeza das evidências referente aos resultados para a subpopulação de adolescentes

Dupilumabe para dermatite atópica moderada a grave em adolescentes						
População: Adolescentes (12 anos ou mais) com dermatite atópica moderada a grave						
Intervenção: dupilumabe (200 ou 300 mg/2 semanas e 100 ou 300 mg/4 semanas)						
Comparador: placebo						
Seguimento: 16 semanas						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (95% IC)		Risco relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Interpretação
	Risco com Placebo	Risco com Dupilumabe				
Extensão e gravidade da doença Eczema Area and Severity Index (EASI-75) <ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (300 mg) <i>versus</i> Placebo 	82 por 1000	381 por 1000 (178 para 814)	RR 4,63 (2,16 a 9,89)	169 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
	82 por 1000	404 por 1000 (190 para 861)	RR 4,91 (2,31 a 10,46)	167 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
Extensão e gravidade da doença Investigator's Global Assessment (IGA) <ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (300 mg) <i>versus</i> Placebo 	24 por 1000	179 por 1000 (42 para 757)	RR 7,59 (1,79 a 32,17)	169 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
	24 por 1000	244 por 1000 (59 para 1000)	RR 10,37 (2,50 a 42,95)	167 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
Extensão e gravidade da doença SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) <ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (300 mg) <i>versus</i> Placebo 	média 53.1 pontos	MD 17.3 pontos menos (22.96 menos para 11.64 menos)	-	169 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
	média 53.1 pontos	MD 18.2 pontos menos (23.98 menos para 12.42 menos)	-	167 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.

<p>Extensão e gravidade da doença</p> <p>Body Surface Area (BSA)</p> <ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (300 mg) <i>versus</i> Placebo 	média 42.1 pontos	MD 18.7 pontos menos (25.58 menos para 11.82 menos)	-	169 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
<ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (200/300 mg) <i>versus</i> Placebo 	média 42.1 pontos	MD 15.7 pontos menos (23.41 menos para 7.99 menos)	-	167 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
<p>Eventos adversos graves</p> <ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (300 mg) <i>versus</i> Placebo 	12 por 1000	4 por 1000 (0 para 97)	RR 0,34 (0,01 a 8,26)	168 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	Há incertezas quanto ao efeito do dupilumabe na incidência de eventos adversos graves quando comparado ao placebo.
<ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (200/300 mg) <i>versus</i> Placebo 	12 por 1000	4 por 1000 (0 para 97)	RR 0,34 (0,01 a 8,26)	167 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	Há incertezas quanto ao efeito do dupilumabe na incidência de eventos adversos graves quando comparado ao placebo.
<p>Qualquer evento adverso</p> <ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (300 mg) <i>versus</i> Placebo 	694 por 1000	673 por 1000 (625 para 722)	RR 0,92 (0,74 a 1,14)	168 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	Há incertezas quanto ao efeito do dupilumabe na incidência de quaisquer eventos adversos quando comparado ao placebo.
<ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (200/300 mg) <i>versus</i> Placebo 	694 por 1000	708 por 1000 (583 para 868)	RR 1,02 (0,84 a 1,25)	167 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	Há incertezas quanto ao efeito do dupilumabe na incidência de quaisquer eventos adversos quando comparado ao placebo.
<p>Intensidade do prurido (PP-NRS)</p> <ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (300 mg) <i>versus</i> Placebo 	48 por 1000	265 por 1000 (95 para 736)	RR 5,57 (2,00 a 15,46)	167 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução do prurido, quando comparado ao placebo.
<ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (200/300 mg) <i>versus</i> Placebo 	48 por 1000	366 por 1000 (135 para 992)	RR 7,68 (2,83 a 20,84)	166 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução do prurido, quando comparado ao placebo.
<p>Controle dos sintomas</p> <p>Patient Oriented Eczema Measure (POEM)</p> <ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (300 mg) <i>versus</i> Placebo 	média 16.2 pontos	MD 5.0 pontos menos (7.37 menos para 2.63 menos)	-	169 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em melhora do controle dos sintomas, quando comparado ao placebo.
<ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (200/300 mg) <i>versus</i> Placebo 	média 16.2 pontos	MD 5.4 pontos menos (7.71 menos para 3.09 menos)	-	167 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em melhora do controle dos sintomas, quando comparado ao placebo.

Qualidade de vida Children Dermatology Life Quality Index (CDLQI) <ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (300 mg) <i>versus</i> Placebo 	média 7.9 pontos	MD 2.7 pontos menos (4.46 menos para 0.94 menos)	-	169 (1 ECR)	⊕ ⊕ ⊕ ○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em melhora da qualidade de vida, quando comparado ao placebo.
<ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (200/300 mg) <i>versus</i> Placebo 	média 7.9 pontos	MD 2.9 pontos menos (4.54 menos para 1.26 menos)	-	167 (1 ECR)	⊕ ⊕ ⊕ ○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em melhora da qualidade de vida, quando comparado ao placebo.

DM: diferença média. RR: Risco relativo. ECR: ensaio clínico randomizado. IC: intervalo de confiança.

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

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

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

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicação

a. Imprecisão: rebaixado um nível devido ao pequeno tamanho da amostra.

b. Imprecisão: rebaixado um nível devido ao amplo IC e poucos eventos.

c. Limitações metodológicas: rebaixado um nível devido a viés de atrito.

Quadro 9. Avaliação da certeza das evidências referente aos resultados para a subpopulação pediátrica (6 a 11 anos)

Dupilumabe para dermatite atópica moderada a grave em crianças (6 a 11 anos)						
População: Crianças com dermatite atópica moderada a grave Intervenção: dupilumabe (300 mg/4 semanas e 100 ou 200 mg/2 semanas) Comparador: placebo Seguimento: 16 semanas						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (95% IC)		Risco relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Interpretação
	Risco com Placebo	Risco com Dupilumabe				
Extensão e gravidade da doença Eczema Area and Severity Index (EASI-75) <ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (300 mg) <i>versus</i> Placebo 	268 por 1000	698 por 1000 (510 para 955)	RR 2,60 (1,90 a 3,56)	245 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
	268 por 1000	673 por 1000 (488 para 923)	RR 2,51 (1,82 a 3,44)	245 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
Extensão e gravidade da doença Investigator's Global Assessment (IGA) <ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (300 mg) <i>versus</i> Placebo 	114 por 1000	328 por 1000 (188 para 571)	RR 2,88 (1,65 a 5,02)	245 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
	114 por 1000	295 por 1000 (167 para 519)	RR 2,59 (1,47 a 4,56)	245 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
Extensão e gravidade da doença SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)	Diferença de baseline (MMQ [EP]) Grupo 1: -60,2 [2,1] [p<0,0001] (n = 122) Grupo 2: -62,4 [2,1] [p<0,0001] (n = 122) Placebo: -29,8 [2,3] (n = 123)			367 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
Extensão e gravidade da doença Body Surface Area (BSA)	Diferença de baseline (MMQ [EP]) Grupo 1: -39,4 (1,6) [p<0,0001] (n = 122) Grupo 2: -40,5 (1,6) [p<0,0001] (n = 122) Placebo: -21,7 (1,7) (n = 123)			367 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
Eventos adversos graves <ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (300 mg) <i>versus</i> Placebo 	17 por 1000	17 por 1000 (2 para 116)	RR 1,00 (0,14 a 6,98)	240 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	Dupilumabe pode resultar em um aumento ou redução na incidência de eventos adversos graves quando comparado ao placebo.

<ul style="list-style-type: none"> Dupilumbe (100/200 mg) <i>versus</i> Placebo 	17 por 1000	3 por 1000 (0 para 68)	RR 0,20 (0,01 a 4,06)	242 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	Dupilumabe pode resultar em um aumento ou redução na incidência de eventos adversos graves quando comparado ao placebo
Qualquer evento adverso						
<ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (300 mg) <i>versus</i> Placebo 	733 por 1000	653 por 1000 (550 para 770)	RR 0,89 (0,75 a 1,05)	240 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer adversos quando comparado ao placebo.
<ul style="list-style-type: none"> Dupilumbe (100/200 mg) <i>versus</i> Placebo 	733 por 1000	675 por 1000 (572 para 792)	RR 0,92 (0,78 a 1,08)	242 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer adversos quando comparado ao placebo.
Intensidade do prurido (PP-NRS)						
<ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (300 mg) <i>versus</i> Placebo 	123 por 1000	508 por 1000 (306 para 842)	RR 4,13 (2,49 a 6,85)	242 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução do prurido, quando comparado ao placebo.
<ul style="list-style-type: none"> Dupilumbe (100/200 mg) <i>versus</i> Placebo 	123 por 1000	580 por 1000 (354 para 959)	RR 4,72 (2,88 a 7,80)	242 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução do prurido, quando comparado ao placebo.
Controle dos sintomas Patient Oriented Eczema Measure (POEM)			Diferença de baseline (MMQ [EP]) Grupo 1: -13,4 (0,7) [p<0,0001] (n = 122) Grupo 2: -13,6 (0,7) [p<0,0001] (n = 122) Placebo: -5,3 (0,7) (n = 123)	367 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em melhora do controle dos sintomas, quando comparado ao placebo.
Qualidade de vida Children Dermatology Life Quality Index (CDLQI)			Diferença de baseline (MMQ [EP]) Grupo 1: -10,7 (0,5) [p<0,0001] (n = 122) Grupo 2: -10,6 (0,5) [p<0,0001] (n = 122) Placebo: -6,4 (0,5) (n = 123)	367 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em melhora da qualidade de vida, quando comparado ao placebo.

DM: diferença média. ECR: ensaio clínico randomizado. EP: Erro padrão. IC: intervalo de confiança. MMQ: diferença dos mínimos quadrados. RR: Risco relativo.

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

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

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

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicação

a. Imprecisão: rebaixado um nível devido ao pequeno tamanho da amostra.

b. Imprecisão: rebaixado um nível devido ao amplo IC e poucos eventos.

Quadro 10. Avaliação da certeza das evidências referente aos resultados para a subpopulação pediátrica (6 meses a menos de 6 anos)

Dupilumabe para dermatite atópica moderada a grave em crianças (6 meses a menos de 6 anos)						
População: crianças com dermatite atópica moderada a grave Intervenção: dupilumabe (300 ou 200mg/4 semanas) + corticoide Comparador: placebo + corticoide Seguimento: 16 semanas						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (95% IC)		Risco relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Interpretação
	Risco com Placebo	Risco com Dupilumabe				
Extensão e gravidade da doença Eczema Area and Severity Index (EASI-75)	101 por 1000	530 por 1000 (266 para 1000)	RR 5,23 (2,63 a 10,41)	162 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
Extensão e gravidade da doença Investigator's Global Assessment (IGA)	38 por 1000	277 por 1000 (87 para 883)	RR 7,30 (2,28 a 23,35)	162 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
Extensão e gravidade da doença SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)	Mudança do baseline -54,7%	MMQ 38,4% menos (46,7 menos para 30,2 menos)	-	162 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
Extensão e gravidade da doença Body Surface Area (BSA)	Mudança do baseline -35%	MMQ 24,3% menos (31,2 menos para 17,3 menos)	-	162 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
Eventos adversos graves	128 por 1000	24 por 1000 (5 para 108)	RR 0,19 (0,04 a 0,84)	161 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^b	Dupilumabe pode resultar em redução na incidência de eventos adversos graves quando comparado ao placebo.
Qualquer evento adverso	744 por 1000	662 por 1000 (558 para 781)	RR 0,89 (0,75 a 1,05)	161 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer adversos quando comparado ao placebo.
Intensidade do prurido (PP-NRS)	90 por 1000	488 por 1000 (232 para 842)	RR 5,44 (2,59 a 11,42)	161 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução do prurido, quando comparado ao placebo.
Controle dos sintomas Patient Oriented Eczema Measure (POEM)	Mudança do baseline -12,9%	MMQ 7,5 pontos menos (10,3 menos para 4,8 menos)	-	162 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.

Qualidade de vida Children Dermatology Life Quality Index (CDLQI)	Mudança do baseline -10%	MMQ 9,1 pontos menos (11,3 menos para 6,9 menos)	-	162 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica, quando comparado ao placebo.
---	-----------------------------	---	---	----------------	-------------------------------	--

DM: diferença média. ECR: ensaio clínico randomizado. EP: Erro padrão. IC: intervalo de confiança. MMQ: diferença dos mínimos quadrados. RR: Risco relativo.

*A certeza da evidência não foi avaliada, pois o estudo não forneceu estimativa de efeito entre os grupos e não há dados numéricos suficientes para o cálculo desta estimativa.

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

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

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

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicação

a. Imprecisão: rebaixado um nível devido ao pequeno tamanho da amostra.

b. Imprecisão: rebaixado dois níveis devido ao pequeno tamanho da amostra e poucos eventos.

7. DISCUSSÃO

A utilização do dupilumabe para a população de crianças e adolescentes diagnosticada com dermatite atópica foi avaliada por meio de uma revisão sistemática, a qual incluiu 3 ECR.

De forma geral, os resultados observados na população pediátrica vão de encontro àqueles observados para as populações adulta e de adolescentes – favorecendo o dupilumabe em comparação ao placebo. Apesar disso, destaca-se a necessidade de estabelecer a comparação do medicamento com outras tecnologias indicadas para casos mais graves da doença, objetivando estabelecer o perfil do dupilumabe frente a outros medicamentos de segunda e terceira linha de tratamento. Ainda, é necessário lembrar que foi incluído apenas um ensaio clínico randomizado para a população de adolescentes, crianças entre 6 meses e 6 anos incompletos e crianças entre 6 e 11 anos de idade, revelando uma demanda por novos estudos para essas populações.

Em 2017, a EMA concedeu registro do dupilumabe para pessoas com idade superior a 12 anos com dermatite atópica moderada a grave elegíveis à terapia sistêmica, ou crianças entre 6 e 11 anos com dermatite grave elegíveis à terapia sistêmica²¹. O registro na FDA também foi obtido em 2017 com indicação para adultos e crianças acima de 6 anos com dermatite atópica moderada a grave cuja doença não foi adequadamente controlada com terapia tópica ou devido à impossibilidade de utilizá-la²².

Agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde também avaliaram o dupilumabe para o tratamento da dermatite atópica. A primeira avaliação realizada pelo Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH), em 2018, não recomendou o uso do dupilumabe para pessoas com dermatite atópica moderada a grave³⁹, alegando ausência de evidências que comparassem o dupilumabe com outros medicamentos comumente usados para o tratamento da dermatite atópica⁴⁰. Entretanto, essa recomendação foi alterada em 2023, passando a indicar o medicamento para pessoas com idade superior a 12 anos com dermatite atópica moderada a grave não controlada com terapias tópicas. A avaliação do dupilumabe para a população pediátrica entre 6 meses e 12 anos incompletos ainda está em elaboração e tem previsão de publicação para setembro de 2023^{41,42}.

O National Institute of Health and Care Excellence (NICE) publicou, em 2018, uma avaliação de tecnologia sobre o dupilumabe para dermatite atópica onde o medicamento é recomendado para adultos com dermatite atópica moderada a grave apenas se não houve resposta adequada a pelo menos uma terapia sistêmica⁴³.

O primeiro registro do dupilumabe (Dupixent®) no Brasil consta com a data de 11/12/2017 de acordo com consulta ao portal de dados abertos do Governo Federal. O medicamento ainda não foi avaliado para incorporação no Sistema Único de Saúde para qualquer indicação. Na Saúde Suplementar, o dupilumabe está presente no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS apenas para a população adulta com dermatite atópica grave, não incluindo crianças, adolescentes e adultos com dermatite atópica moderada¹⁹.

8. CONCLUSÕES

Considerando os critérios de elegibilidade estabelecidos por este PTC, os estudos incluídos se concentraram na avaliação do dupilumabe para dermatite atópica moderada a grave inadequadamente controlada por medicamentos tópicos em comparação com o placebo.

Em **adolescentes** com dermatite atópica moderada a grave, o dupilumabe provavelmente reduz a extensão e a gravidade da doença, provavelmente melhora o controle de sintomas e a qualidade de vida (evidência de certeza moderada). Há incertezas quanto ao efeito do dupilumabe na incidência de quaisquer eventos adversos e EA graves quando comparado ao placebo (evidência de certeza muito baixa). Para **crianças entre 6 e 11 anos** com dermatite atópica moderada a grave, o dupilumabe provavelmente reduz a extensão e a gravidade da doença, provavelmente melhora o controle de sintomas e a qualidade de vida (evidência de certeza moderada). Pode resultar em aumento ou redução da incidência de eventos adversos graves (evidência de certeza baixa) e provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer adversos quando comparado ao placebo (evidência de certeza moderada). Para **crianças entre 6 meses e menos de 6 anos** com dermatite atópica moderada a grave, o dupilumabe provavelmente reduz a extensão e a gravidade da doença, provavelmente melhora o controle de sintomas e a qualidade de vida. Provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (evidência de certeza moderada) e pode resultar em redução de eventos graves (evidência de certeza baixa).

Para determinar o real valor do dupilumabe na terapia para dermatite atópica é necessário também avaliar o medicamento em relação às outras intervenções disponibilizadas no SUS e na saúde suplementar.

Limitações

Para todas as populações, não foram encontrados estudos que avaliaram o dupilumabe frente a outras tecnologias indicadas para casos mais graves da doença. Para a população de adolescentes, crianças entre 6 meses e 6 anos incompletos e crianças entre 6 e 11 anos de idade, foi incluído apenas um ensaio clínico randomizado para cada faixa etária. Não foram identificados estudos em populações com dermatite atópica leve.

9. REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey TS. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. *Agency Healthc Res Qual*. 2006;(12):1–28.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*. 1999.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. 2007. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57/chapter/Introduction%0Ahttps://www.nice.org.uk/guidance/cg57>
4. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, al. et. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pacific J Allergy Immunol* [Internet]. 2021. Disponível em: https://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2021/09/4_AP-010221-1050-No-Supplement.pdf
5. Bylund S, LB K, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2020;100(12):adv00160–adv00160. Disponível em: <http://www.epistemonikos.org/documents/e04c04771a7845ec2de25ae68f950f86fca6dc10>
6. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990–2017. *Br J Dermatol* [Internet]. 2021;184(2):304–9. Disponível em: <https://academic.oup.com/bjd/article/184/2/304/6599716>
7. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2021;126(4):417–428.e2. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120620312758>
8. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2021;61(3):324–38. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s12016-021-08880-3>
9. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2020 [citado 6 de junho de 2023];101(10):590–8. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0515/p590.html>
10. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. fevereiro de 2014;70(2):338–51. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962213010955>
11. Avena-Woods C. Overview of Atopic Dermatitis [Internet]. 2017 [citado 6 de junho de 2023]. Disponível em: <https://www.ajmc.com/view/overview-of-atopic-dermatitis-article>
12. Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma, Alerg e Imunol* [Internet]. 2017;1(2). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2526-5393.20170019>
13. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2018;120(1):10–22.e2. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120617312607>
14. Silverberg NB. Atopic dermatitis prevention and treatment. *Cutis*. 2017;100(3):173–7.

15. Czarnowicki T, Malajian D, Khattri S, Correa da Rosa J, Dutt R, Finney R, et al. Petrolatum: Barrier repair and antimicrobial responses underlying this “inert” moisturizer. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1091-1102.e7.
16. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc* [Internet]. 2019;40(2):84–92. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/10.2500/aap.2019.40.4202>
17. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Conitec em tempo real [Internet]. 2023 [citado 6 de junho de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/reunioes-da-conitec/conitec-em-tempo-real-1/conitec-em-tempo-real>
18. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação - Versão preliminar do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Dermatite Atópica. 2023.
19. Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa - RN no 465 de 24 de fevereiro de 2021. 2021; Disponível em: <https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=NDaZMw==>
20. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. [Bula] Dupixent® (dupilumabe) - Solução injetável 200 mg e 300 mg. 2023.
21. European Medicines Agency (EMA). Dupixent®. Dupilumabe. Summary of Product Characteristics. 2017.
22. Food and Drug Administration (FDA). [Label] Dupixent®. Dupilumabe. 2022.
23. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordero KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014;71(2):327–49. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019096221401264X>
24. 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 Dermatology Venereol*. 2018;32(6):850–78.
25. Ministry of Health Malaysia. Clinical Practice Guideline. Management of atopic eczema. 2018.
26. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. 2023 [citado 6 de junho de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>
27. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017;j4008. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
28. Schmitt J, Williams H. Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME). Report from the First International Consensus Meeting (HOME 1), 24 July 2010, Munich, Germany. *Br J Dermatol* [Internet]. 2010;163(6):1166–8. Disponível em: <https://academic.oup.com/bjd/article/163/6/1166/6643885>
29. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2007;120(6):1389–98. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674907015746>
30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Common Drug Review. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. 2021;(March):1–9. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0598 Onpattro - CDEC Final Recommendation July 29%2C 2019 for posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0598%20Onpattro%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20July%2029%202019%20for%20posting.pdf)

31. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1):210. Disponível em: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
32. Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-streit B, King VJ. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol* 130. 2021;130:13–20.
33. Higgins J, Green S, (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. Cochrane Collab [Internet]. 2011; Disponível em: <https://handbook-5-1.cochrane.org/whnjs.htm>
34. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann H. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336.
35. McMaster University. GRADEpro GDT [website] [Internet]. 2011. Disponível em: <https://www.gradepro.org/>

Estudos incluídos

36. LIBERTY AD ADOL

- 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.
- Blume-Peytavi U, Baselga E, Gooderham M, Chen Z, Abramova A, Worrell R, et al. Dupilumab improves signs and symptoms assessed by scorad in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Intern Med J*. 2021;51:25.
- 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.
- Siegfried EC, Bieber T, Simpson EL, Paller AS, LA B, M B, et al. Effect of Dupilumab on Laboratory Parameters in Adolescents with Atopic Dermatitis: Results from a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial. *New Zealand*, 2021. 2021-3. 243-55 p.
- 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.
- Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, MJ G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3 randomized clinical trial. *United States*, 2020. 2020-1-1. 44-56 p.
- Paller A, Blauvelt A, Pariser D, Soong W, Hong C-H, 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:S45.
- 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;60:69.
- 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:S4.

- Paller AS, Blauvelt A, Pariser DM, Soong W, Hong HC-H, 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.
- 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:S47.
- Simpson E, Cork M, Arkwright P, Deleuran M, Chen Z, Rodriguez Marco A, et al. Dupilumab decreases total and allergen-specific IGE in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(5):S54-S5.
- 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 Aesthetic Dermatol*. 2019;12(5):S14-S5.

37. LIBERTY AD PEDS

- 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;38:22.
- 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.
- Boguniewicz M, Sher L, Paller A, Siegfried E, Chen Z, Prescilla R, et al. Dupilumab improves signs and symptoms of severe atopic dermatitis in children aged 6–11 years with and without comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):AB32.
- Boguniewicz M, Sher L, Paller AS, Siegfried EC, Soong W, Chen Z, et al. 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.
- Cork MJ, Wollenberg A, Siegfried E, Chen Z, Levit NA, Marco AR. Dupilumab treatment is associated with reductions in serum immunoglobulin E and thymus and activation-regulated chemokine levels in children aged 6 to 11 years with severe atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2022;52(8):1059.
- Cork MJ, Wollenberg A, Siegfried EC, Rossi AB, Chen Z, Levit NA, et al. Dupilumab treatment in children aged 6–11 years with severe atopic dermatitis is associated with reductions in serum immunoglobulin E and thymus and activation-regulated chemokine levels. *Rev Fr Allergol*. 2023;63(3).
- Eichenfield LF, Simpson EL, Lynde CW, Chen Z, Levit NA, Chuang C-C, et al. Dupilumab improves family quality of life in children (6- 11 years) with severe atopic dermatitis: Phase 3 LIBERTY AD PEDS. *Pediatr Dermatol*. 2022;39:13-4.
- 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;62:59-60.

- 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.
- 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.
- Irvine AD, Deleuran M, Praestgaard A, Delevry D, Prescilla R, Rossi AB. Dupilumab treatment improves healthrelated quality of life in children aged ≥ 6 – < 12 years with severe atopic dermatitis. *Acta Derm-Venereol*. 2021;101:60.
- 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;38:23.
- 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.
- 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.
- 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;38:24.
- Paller A, Siegfried E, Yosipovitch G, Cork M, Thaçi 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;38:23.
- Paller A, Siegfried EC, De Bruin-Weller M, Lockshin B, Cohen D, Praestgaard A, et al. Dupilumab in children aged 6–11 years promotes rapid improvement in clinical signs of atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2022;39:19.
- Paller A, Wollenberg A, Cork M, Siegfried E, Chen Z, Vakil J, et al. Dupilumab treatment leads to mild transient increases in eosinophil levels without clinical relevance in children aged 6–11 years with severe atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(12):1687-8.
- Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, MJ C, PD A, 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. *United States* 2020 2020-11. 1282-93 p.
- 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;101:61.
- 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.
- 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.

- Paller AS, Weidinger S, Cork MJ, Marcoux D, Katoh N, Zhang H, 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. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(3):AB141.
- 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 Cutaneous Med Surg*. 2021;25(1):56S.
- 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.
- Simpson EL, de Bruin-Weller M, Bansal A, Chen Z, Nelson L, Whalley D, et al. Definition of Clinically Meaningful Within-Patient Changes in POEM and CDLQI in Children 6 to 11 Years of Age with Severe Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther*. 2021;11(4):1415-22.
- 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;38:21.
- 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.
- 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;101:59-60.
- 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.

38. LIBERTY AD PRE SCHOOL

- Cork M, Lockshin B, Pinter A, Chen Z, Prescilla R, Shumel B. Clinically meaningful responses to dupilumab among children aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2023;40:16-7.
- 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 Aesthetic Dermatol*. 2022;15(4):S12.
- 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;39:8.
- 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. *Pediatr Dermatol*. 2023;40:36-7.
- Paller A, Simpson E, Siegfried E, Cork M, Wollenberg A, Arkwright P, et al. Dupilumab treatment improved sleep quality in moderate-to-severe atopic dermatitis in children aged 6 months to 5 years and their caregivers. *Pediatr Dermatol*. 2023;40:37.

- Paller A, Simpson E, Siegfried E, Praestgaard A, Wang Z, Prescilla R. 42260 Dupilumab Improves Family Quality of Life in Children Aged 6 months to 5 Years With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(3):AB150.
- Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, MJ C, A W, PD A, 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. *England2022* 2022-9-17. 908-19 p.
- Paller AS, Cork MJ, Siegfried EC, Simpson EL, Wollenberg A, Gonzalez ME, et al. Efficacy and safety of dupilumab in children aged \geq 6 months to $<$ 6 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2022;187:12.
- Paller AS, Pinter A, Lee LW, Aschoff R, Zdybski J, Schnopp C, et al. Efficacy and safety of dupilumab with topical corticosteroids in children aged 6 months to 5 years with severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2023;40:18.
- 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.
- Paller AS, Siegfried EC, Yosipovitch G, Kwatra SG, Praestgaard A, Prescilla R, et al. CO224 Dupilumab reduces itch in children with moderate-to-severe atopic dermatitis aged 6 months to 5 years. *Value Health.* 2023;26(6):S57-S8
- Paller AS, Siegfried EC, Yosipovitch G, Kwatra SG, Praestgaard A, Wang Z, et al. 43731 Dupilumab reduces itch in children with moderate-to-severe atopic dermatitis aged 6 months to 5 years. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(3):AB151.
- 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 Asthma Proc.* 2023;44(3):215.
- 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. *Pediatr Dermatol.* 2023;40:36.
- Paller AS, Siegfried EC, Yosipovitch G, Kwatra SG, Rossi AB, Praestgaard A, 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. *Rev Fr Allergol.* 2023;63(3).
- Paller AS, Silverberg JI, Siegfried EC, Gonzalez ME, Schneider LC, Sidbury R, et al. Dupilumab treatment reduces skin pain in infants and young children aged 6 months-5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2022;187(3):e101.
- Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab in children aged \geq 6 months to $<$ 6 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2022;186(4):e173.
- 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-e5.
- 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-e3.
- 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.
 - 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. *Pediatr Dermatol.* 2022;39(5):777.
 - 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.
 - Worrell R, Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, Wollenberg A, Gonzalez ME, et al. Efficacy and safety of dupilumab in children aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Intern Med J.* 2022;52:31-2.
39. (CADTH) CA for D and T in H. Clinical Review Report Migalastat. 2018;(January):1–78.
40. (CADTH) CA for D and T in H. Dupilumab (Dupixent). Clinical Review Report. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2018.
41. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Dupilumab - Dupixent®. 2018;(July):1–7. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0635_Entyvio_CDEC_Final_Recommendation_May_21_2020_for_posting.pdf
42. Canada's Drug and Health Technology Agency. CADTH Reimbursement Recommendation. Dupilumab (Dupixent). *Can J Heal Technol.* 2023;3(2).
43. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. 2018.

ANEXO I

Estratégias de busca para revisões sistemáticas

Base	Estratégia	Resultados
MEDLINE via PubMed	("dupilumab" [Supplementary Concept] OR (SAR231893) OR (SAR-231893) OR (Dupixent) OR (REGN668) OR (REGN-668)) AND (((("Dermatitis, Atopic"[Mesh] OR (Atopic Dermatitis) OR (Atopic Dermatitis) OR (Dermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Atopic) OR (Atopic Neurodermatitides) OR (Atopic Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Disseminated) OR (Disseminated Neurodermatitides) OR (Disseminated Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Disseminated) OR (Eczema, Atopic) OR (Atopic Eczema) OR (Eczema, Infantile) OR (Infantile Eczema)) OR ("Eczema"[Mesh] OR (Eczemas) OR (Dermatitis, Eczematous) OR (Dermatitides, Eczematous) OR (Eczematous Dermatitis) OR (Eczematous Dermatitis)))) AND systematic [sb]	58
EMBASE via Elsevier	('atopic dermatitis'/exp OR 'atopic constitutional neurodermatitis' OR 'atopic eczema' OR 'atopic neurodermatitis' OR 'coca sulzberger disease' OR 'coca sulzberger syndrome' OR 'dermatitis, atopic' OR 'eczema atopica' OR 'eczema endogenous' OR 'endogenous eczema' OR 'neurodermatitis constitutionalis' OR 'neurodermatitis disseminata' OR 'neurodermatitis, atopic constitutional' OR 'atopic dermatitis' OR 'eczema'/exp OR 'baker eczema' OR 'eczematoid syndrome' OR 'eczematous dermatitis' OR 'eczematous eruption' OR 'eczematous skin' OR 'eczema') AND ('dupilumab'/exp OR 'bat 2406' OR 'bat2406' OR 'dupixent' OR 'regn 668' OR 'regn668' OR 'sar 231893' OR 'sar231893' OR 'dupilumab') AND ('systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR (('comprehensive':ti,ab,kw OR 'integrated':ti,ab,kw OR 'integrative':ti,ab,kw OR 'mapping':ti,ab,kw OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'narrative':ti,ab,kw OR 'scoping':ti,ab,kw OR 'systematic':ti,ab,kw) AND ('search':ti,ab,kw OR 'searched':ti,ab,kw OR 'searches':ti,ab,kw OR 'studies':ti,ab,kw) AND ('cinahl':ti,ab,kw OR 'cochrane':ti,ab,kw OR 'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw OR 'pubmed':ti,ab,kw OR 'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR 'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic review':ti,ab,kw OR 'bibliographic reviews':ti,ab,kw OR 'literature review':ti,ab,kw OR 'literature reviews':ti,ab,kw OR 'literature search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'narrative review':ti,ab,kw OR 'narrative reviews':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR 'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory review':ti,ab,kw OR 'framework synthesis':ti,ab,kw OR 'integrated review':ti,ab,kw OR 'integrated reviews':ti,ab,kw OR 'integrative review':ti,ab,kw OR 'integrative reviews':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'meta-review':ti,ab,kw OR 'meta-synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology review':ti,ab,kw OR 'mixed methods review':ti,ab,kw OR 'mixed methods synthesis':ti,ab,kw OR (overview NEAR/4 reviews) OR ('prisma':ti,ab,kw AND 'preferred':ti,ab,kw) OR 'prisma-p':ti,ab,kw OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid literature review':ti,ab,kw OR 'rapid literature search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR	91

	'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'state of the art review':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic medline':ti,ab,kw OR 'systematic pubmed':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic search':ti,ab,kw OR 'systematic searches':ti,ab,kw OR 'systematical literature review':ti,ab,kw OR 'systematical review':ti,ab,kw OR 'systematical reviews':ti,ab,kw OR 'systematically identified':ti,ab,kw OR 'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella reviews':ti,ab,kw OR '13616137':is OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
LILACS	(mh: "Dermatite Atópica" OR (Dermatitis, Atopic) OR (Dermatitis Atópica) OR (Eczema Atópico) OR (Eczema Infantil) OR (Neurodermite Atópica) OR (Neurodermite Disseminada) OR mh: C16.320.850.210\$ OR mh: C17.800.174.193\$ OR mh: C17.800.815.193\$ OR mh: C17.800.827.210\$ OR mh: C20.543.480.343\$) AND ((dupilumabe) OR (dupilumab) OR (dupixent)) AND (db:("LILACS"))	14
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Dermatitis] explode all trees #2 (Neurodermatitis, Atopic) OR (Atopic Neurodermatitides) OR (Dermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitides, Disseminated) OR (Atopic Neurodermatitis) OR (Atopic Eczema) OR (Atopic Dermatitides) OR (Atopic Dermatitis) OR (Neurodermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Disseminated) OR (Disseminated Neurodermatitis) OR (Eczema, Atopic) OR (Disseminated Neurodermatitides) OR (Eczema, Infantile) OR (Infantile Eczema) #3 - #1 OR #2 #4 (Dupilumab) OR (SAR231893) OR (Dupixent) OR (REGN668) OR (REGN-668) #5 - #3 AND #4	6
Epistemonikos	(dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR Dupixent OR REGN668 OR REGN-668) AND ((Dermatitis, Atopic) OR (Atopic Dermatitides) OR (Atopic Dermatitis) OR (Dermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Atopic) OR (Atopic Neurodermatitides) OR (Atopic Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Disseminated) OR (Disseminated Neurodermatitides) OR (Disseminated Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Disseminated) OR (Eczema, Atopic) OR (Atopic Eczema) OR (Eczema, Infantile) OR (Infantile Eczema)) OR ("Eczema"[Mesh] OR (Eczemas) OR (Dermatitis, Eczematous) OR (Dermatitides, Eczematous) OR (Eczematous Dermatitides) OR (Eczematous Dermatitis)) Filtro Tipo de publicação: Revisão sistemática PubMed Central: no PMC Cochrane reviews: no	42

Estratégia de busca para ensaios clínicos randomizados

Base	Estratégia	Resultados
MEDLINE via PubMed	#1 "dupilumab"[Supplementary Concept] OR (dupilumab) OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR (Dupixent) OR "REGN668" OR "REGN-668"	863

	<p>#2 "Dermatitis, Atopic"[Mesh] OR (Atopic Dermatitides) OR (Atopic Dermatitis) OR (Dermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Atopic) OR (Atopic Neurodermatitides) OR (Atopic Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Disseminated) OR (Disseminated Neurodermatitides) OR (Disseminated Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Disseminated) OR (Eczema, Atopic) OR (Atopic Eczema) OR (Eczema, Infantile) OR (Infantile Eczema)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 ((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>#5 #3 AND #4</p>	
EMBASE via Elsevier	<p>#1 'dupilumab'/exp OR dupilumab OR 'sar231893' OR 'sar-231893' OR dupixent OR 'regn668' OR 'regn-668'</p> <p>#2 'atopic dermatitis'/exp OR (Atopic Dermatitides) OR (Atopic Dermatitis) OR (Dermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Atopic) OR (Atopic Neurodermatitides) OR (Atopic Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Disseminated) OR (Disseminated Neurodermatitides) OR (Disseminated Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Disseminated) OR (Eczema, Atopic) OR (Atopic Eczema) OR (Eczema, Infantile) OR (Infantile Eczema)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-</p>	627

	<p>sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*':ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*':ti,ab,tt NOT random*':ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*':ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)))</p> <p>#5 #3 AND #4</p> <p>#6 #5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
LILACS	<p>(mh: "Dermatite Atópica" OR (Dermatitis, Atopic) OR (Dermatitis Atópica) OR (Eczema Atópico) OR (Eczema Infantil) OR (Neurodermite Atópica) OR (Neurodermite Disseminada) OR mh: C16.320.850.210\$ OR mh: C17.800.174.193\$ OR mh: C17.800.815.193\$ OR mh: C17.800.827.210\$ OR mh: C20.543.480.343\$) AND ((dupilumabe) OR (dupilumab) OR (dupixent)) AND (db:("LILACS"))</p>	14
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees</p> <p>#2 (Atopic Dermatitides) OR (Atopic Dermatitis) OR (Dermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Atopic) OR (Atopic Neurodermatitides) OR (Atopic Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Disseminated) OR (Disseminated Neurodermatitides) OR (Disseminated Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Disseminated) OR (Eczema, Atopic) OR (Atopic Eczema) OR (Eczema, Infantile) OR (Infantile Eczema)</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 (dupilumab) OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR (Dupixent) OR "REGN668" OR "REGN-668"</p> <p>#5 #3 AND #4</p> <p>#6 #5 in Trials</p>	555
Epistemonikos	<p>#1 (title:(dupilumab)) OR abstract:(dupilumab)) AND (title:(Atopic Dermatitis) OR (Dermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Atopic) OR (Atopic Neurodermatitides) OR (Atopic Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Disseminated) OR (Disseminated Neurodermatitides) OR (Disseminated Neurodermatitis) OR</p>	120

	(Neurodermatitides, Disseminated) OR (Eczema, Atopic) OR (Atopic Eczema) OR (Eczema, Infantil) OR (Infantil Eczema)) OR abstract:((Atopic Dermatitis) OR (Dermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Atopic) OR (Atopic Neurodermatitides) OR (Atopic Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Disseminated) OR (Disseminated Neurodermatitides) OR (Disseminated Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Disseminated) OR (Eczema, Atopic) OR (Atopic Eczema) OR (Eczema, Infantil) OR (Infantil Eczema)))	
	#2 #1 AND publication type: primary studies	

ANEXO II

Estudos excluídos por leitura de texto completo e motivo da exclusão

População de interesse
Zhao Y et al. The efficacy and safety of dupilumab in Chinese patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Dermatol. 2022;186(4):633-641. doi: 10.1111/bjd.20690. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34358343; PMCID: PMC9298048.
Análise de subgrupo
Deleuran M et al. Dupilumab Provides Significant Clinical Benefit in a Phase 3 Trial in Adolescents with Uncontrolled Atopic Dermatitis Irrespective of Prior Systemic Immunosuppressant Use. Acta Derm Venereol. 2021;101(7):adv00504. doi: 10.2340/00015555-3848. PMID: 34043020; PMCID: PMC9413654.