

DERMATITE ATÓPICA E DUPILUMAB

Wanderley Marques Bernardo

Há indicação do medicamento no tratamento da dermatite atópica grave? Seu uso constante é eficaz e seguro?

MÉTODO

Critérios de elegibilidade

- Paciente: dermatite atópica grave – refratária ao tratamento convencional;
- Intervenção: dupilumab;
- Comparação: placebo;
- Desfecho: redução dos efeitos da doença;
- Ensaio clínico randomizado;
- Sem restrição de período e idioma.

Base consultada e estratégia utilizada

As buscas foram realizadas na base Medline via Pubmed, utilizando a seguinte estratégia de busca: (*Dermatitis, Atopic OR Atopic Dermatitides OR Atopic Dermatitis OR Atopic Neurodermatitides OR Atopic Neurodermatitis OR Disseminated Neurodermatitides OR Disseminated Neurodermatitis OR Atopic Eczema*) AND (*dupilumab*) AND *Random**.

Dados extraídos

Os estudos selecionados segundo os critérios de elegibilidade tiveram seus textos completos acessados, dos quais foram extraídas as seguintes variáveis: nome do autor, ano de publicação, desenho de estudo, descrição da população, intervenção, comparação, desfechos e tempo de seguimento.

Risco de vieses

Os vieses avaliados foram: método de randomização e alocação, duplo cegamento e dos avaliadores, perdas, desfechos apropriados, características prognósticas dos grupos comparados, análise por ITT, presença de cálculo amostral, interrupção precoce, vieses de seleção e “*confounding bias*”. Esse risco foi estimado em muito alto, alto ou baixo.

Qualidade da análise de evidências por resultado

Expressa como muito baixa, baixa, moderada e alta. Os itens considerados (software Gradepro) foram classificados como muito alto, alto e baixo, usando os itens: risco de viés, inconsistência, precisão, evidência indireta, viés de publicação.

Expressão dos resultados (com meta-análise)

Diferença de risco de eventos (diferença entre risco absoluto de intervenção e comparação para cada desfecho) e intervalo de confiança de 95% para cada diferença de risco. Heterogeneidade expressa em I^2 variando de 0% a 100%, sendo considerada alta (inconsistência) acima de 50%. Análise por modelos randômicos ($I^2 > 50%$) e fixos ($I^2 \leq 50%$). Análise de sensibilidade para tratar $I^2 > 50%$ na presença de viés de publicação (teste de Egger).

RESULTADOS

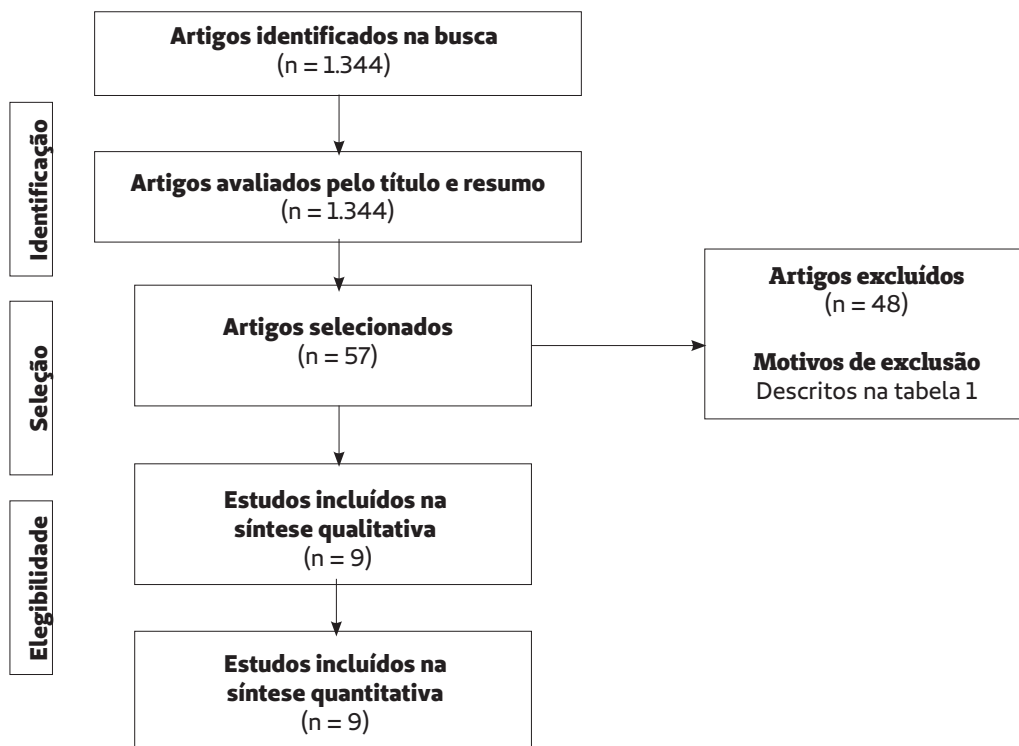
Trabalhos recuperados e selecionados (tabela 1)

Foi recuperado um total de 1.344 trabalhos, dos quais foram selecionados pelo título e/ou resumo 57 publicações. Foram incluídos 9 ensaios clínicos randomizados (ECR) para sustentar as análises e conclusões desta revisão¹⁻⁹.

Foram analisados 2.606 pacientes submetidos a dupilumab e 1.441 submetidos ao placebo. As populações são de crianças, adolescentes e adultos. O regime de dupilumab utilizado foi de

300mg SC uma vez a cada 1, 2 ou 4 semanas. O tempo de seguimento variou de 12 a 28 semanas. Os desfechos analisados foram: índice de área e gravidade de eczema – EASI 75 e 50 (melhora \geq 50% e 75%); avaliação global do investigador – IGA (0 a 1 e/ou melhora \geq 2 pontos); NRS prurido (redução \geq 3 pontos); eventos adversos tratamento emergentes (TEAEs) e EAs graves (SAEs). Não foi realizada análise de subgrupo por idade devido à homogeneidade obtida, bem como ao fato de 80% dos estudos serem em adultos.

DIAGRAMA DE FLUXO



RESULTADOS POR DESFECHOS

Índice de Área e Gravidade de Eczema – EASI 50 (melhora ≥ 50%) (figura 2)

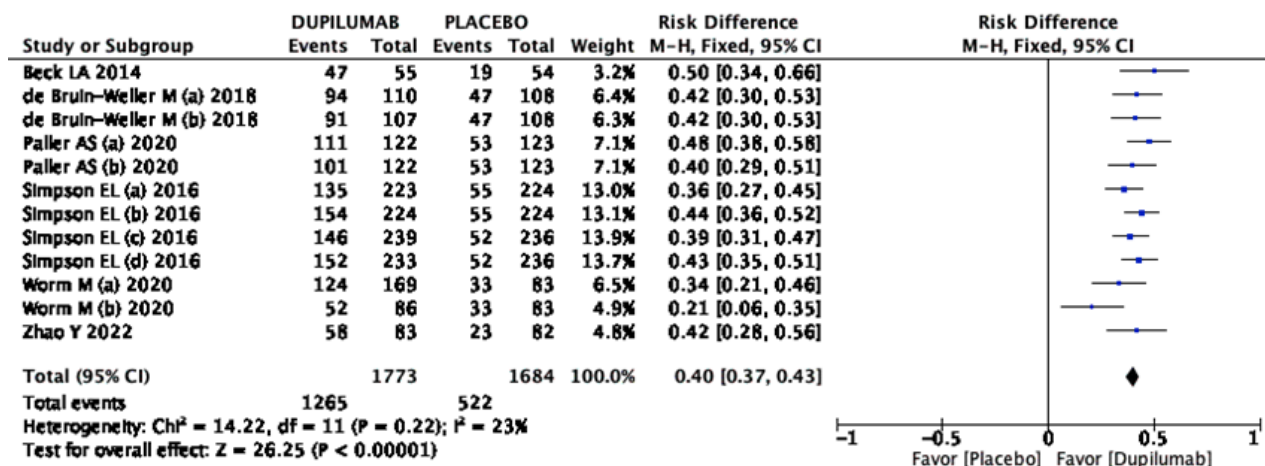


Figura 2 – Análise do desfecho EASI 50 em pacientes com DAG tratados com dupilumab

Nesta análise (figura 2), foram estudados 1.773 pacientes submetidos a dupilumab e 1.684 ao placebo. O tratamento com dupilumab aumenta a melhora ≥ 50% (EASI 50) em 40% (IC95% 37% a 43%) (NNT: 2), quando comparado ao placebo. A qualidade da evidência é alta (tabela 2).

Índice de Área e Gravidade de Eczema – EASI 75 (melhora ≥ 75%) (figura 3)

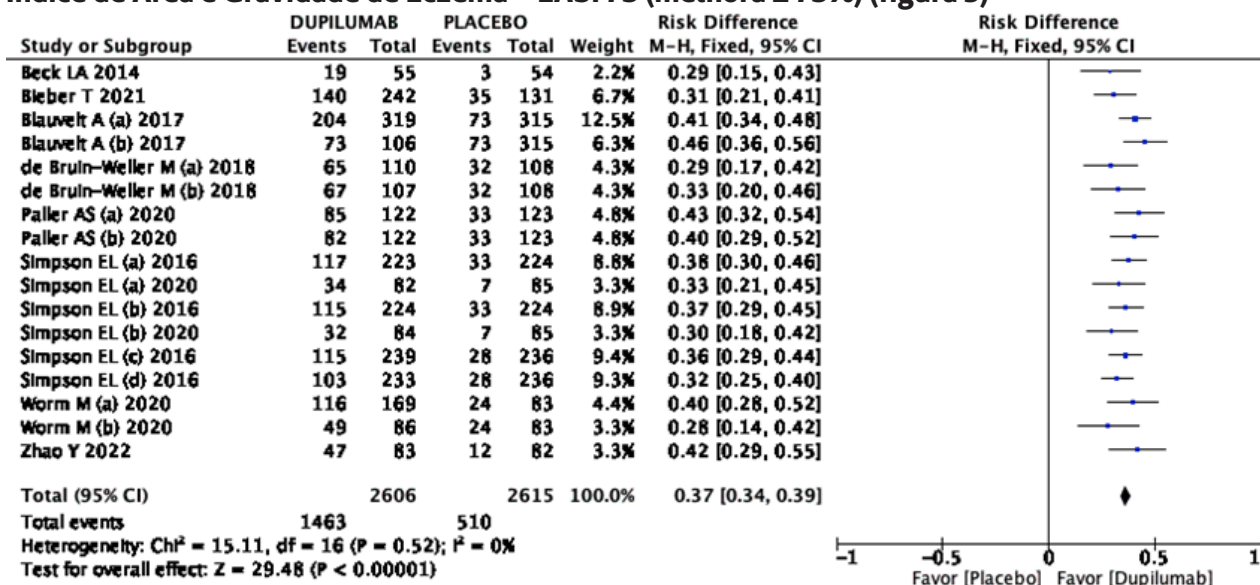


Figura 3 – Análise do desfecho EASI 75 em pacientes com DAG tratados com dupilumab

Nesta análise (figura 3), foram estudados 2.606 pacientes submetidos a dupilumab e 2.615 ao placebo. O tratamento com dupilumab aumenta a melhora ≥ 75% (EASI 75) em 37% (IC95% 34% a 39%) (NNT: 3), quando comparado ao placebo. A qualidade da evidência é alta (tabela 2).

Avaliação Global do Investigador – IGA (0-1 e melhora ≥ 2 pontos) (figura 4)

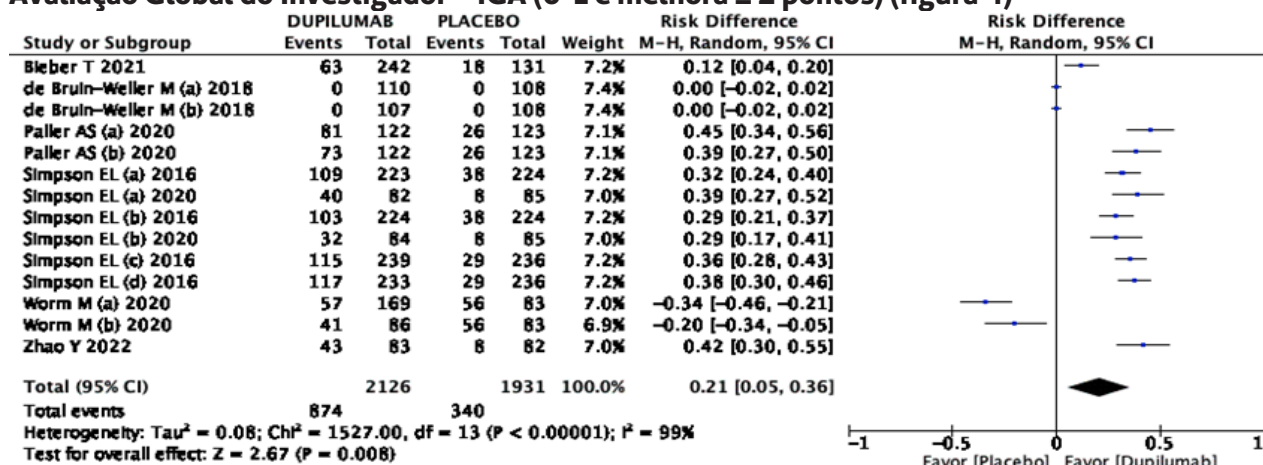


Figura 4 – Análise do desfecho IGA em pacientes com DAG tratados com dupilumab

Nesta análise (figura 4), foram estudados 2.606 pacientes submetidos a dupilumab e 2.615 ao placebo. O tratamento com dupilumab aumenta a melhora medida pelo IGA em 25% (IC95% 23% a 27%) (NNT: 4), quando comparado ao placebo. A qualidade da evidência é alta (tabela 2).

NRS prurido (redução ≥ 3 pontos) (figura 5)

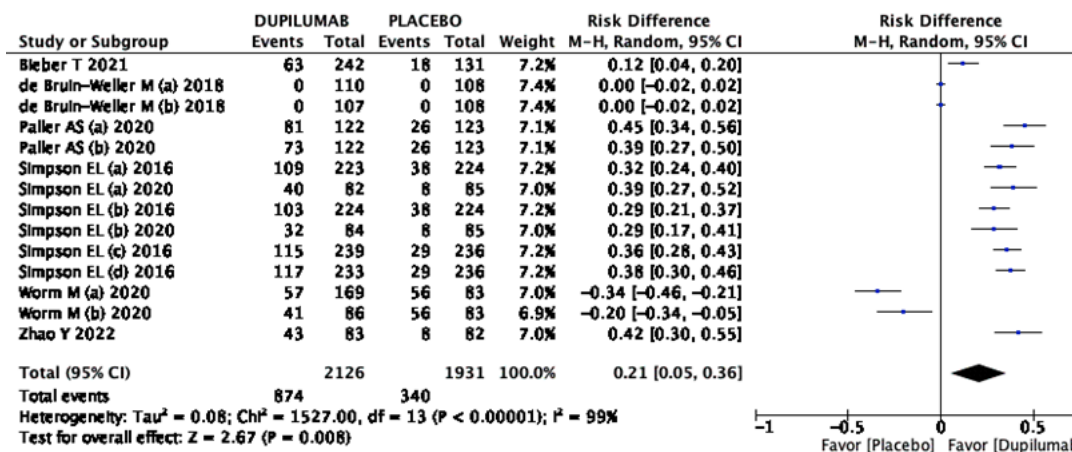


Figura 5 – Análise do desfecho NRS prurido em pacientes com DAG tratados com dupilumab

Nesta análise (figura 5), foram estudados 2.126 pacientes submetidos a dupilumab e 1.931 ao placebo. O tratamento com dupilumab reduz o prurido medido pelo NRS em 21% (IC95% 5% a 36%) (NNT: 5), quando comparado ao placebo. A qualidade da evidência é baixa (tabela 2).

Eventos adversos tratamento emergentes (TEAEs) (figura 6)

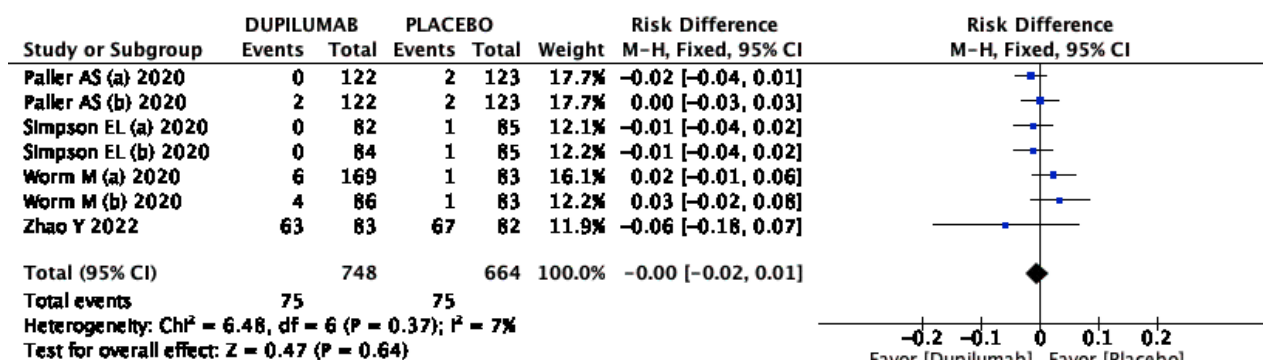


Figura 6 – Análise do TEAEs em pacientes com DAG tratados com dupilumab

Nesta análise (figura 6), foram estudados 748 pacientes submetidos a dupilumab e 664 ao placebo. Não há diferença no risco de TEAEs no tratamento com dupilumab, quando comparado ao placebo. A qualidade da evidência é alta (tabela 2).

Eventos adversos graves (SAEs) (figura 7)

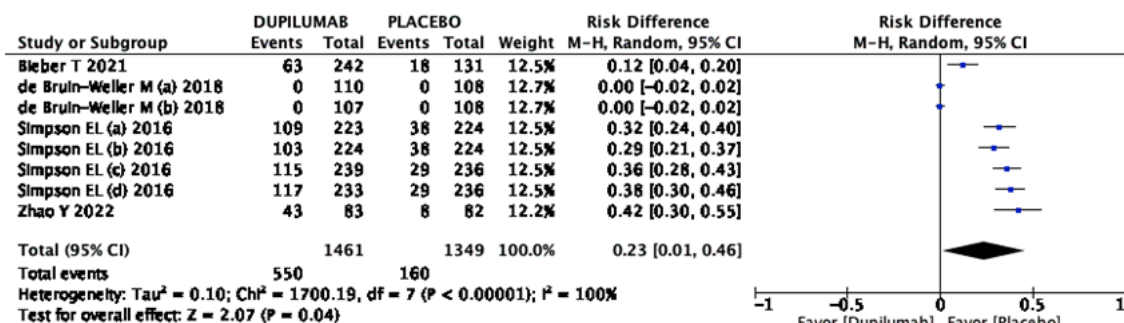


Figura 7 – Análise do SAEs em pacientes com DAG tratados com dupilumab

Nesta análise (figura 7), foram estudados 1.461 pacientes submetidos a dupilumab e 1.349 ao placebo. O tratamento com dupilumab aumenta o risco de eventos adversos graves em 23% (IC95% 1% a 46%) (NNH: 4), quando comparado ao placebo. A qualidade da evidência é baixa (tabela 2).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

O tratamento de pacientes com quadro de dermatite atópica grave por meio do uso de Dupilumab nas doses usuais, e em seguimento médio de 6 meses, produz benefício (desfechos EASI 50/75, IGA, NRS), com aumento no risco de eventos adversos graves (SAEs).

Referências

1. Zhao Y, Wu L, Lu Q, Gao X, Zhu X, Yao X, et al. The efficacy and safety of dupilumab in Chinese patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2022 Apr;186(4):633-641. doi: 10.1111/bjd.20690. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34358343; PMCID: PMC9298048.
2. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1101-1112. doi: 10.1056/NEJMoa2019380. PMID: 33761207.
3. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1282-1293. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.054. Epub 2020 Jun 20. Erratum in: *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jan;84(1):230. PMID: 32574587.
4. Worm M, Simpson EL, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour JP, Beissert S, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Feb 1;156(2):131-143. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3617. PMID: 31876900; PMCID: PMC6990756.
5. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Jan 1;156(1):44-56. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3336. PMID: 31693077; PMCID: PMC6865265.
6. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018 May;178(5):1083-1101. doi: 10.1111/bjd.16156. Epub 2018 Mar 25. PMID: 29193016.

Revisão SISTEMÁTICA

Referências

7. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1. Epub 2017 May 4. PMID: 28478972.
8. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27690741.
9. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):130-9. doi: 10.1056/NEJMoa1314768. PMID: 25006719.

TABELA 1 - DUPILUMAB NA DERMATITE ATÓPICA GRAVE

PMID	Title	First Author	Journal/Book	Year	INC/EXC (MOTIVOS)
35818735	Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies and Janus Kinase Inhibitors in Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis	Sedeh FB	Acta Derm Venereol	2022	EXCLUÍDO (REV SISTEMÁTICA)
35871814	Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial	Reich K	Lancet	2022	EXCLUÍDO: HEAD TO HEAD
35696987	Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens in Patients with Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Shih YC	Dermatology	2022	EXCLUÍDO (REV SISTEMÁTICA)
35950124	Efficacy and safety of dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials	Wu S	Postepy Dermatol Alergol	2022	EXCLUÍDO (REV SISTEMÁTICA)
35731078	IL-4/13 Blockade and sleep-related adverse drug reactions in over 37,000 Dupilumab reports from the World Health Organization Individual Case Safety reporting pharmacovigilance database (VigiBase™): a big data and machine learning analysis	Alroobaea R	Eur Rev Med Pharmacol Sci	2022	EXCLUÍDO (OBSERVACIONAL)
35259535	Dupilumab Demonstrates Rapid Onset of Response Across Three Type 2 Inflammatory Diseases	Canonica GW	J Allergy Clin Immunol Pract	2022	EXCLUÍDO (POST HOC)
35393631	Dupilumab Provides Rapid and Sustained Improvement in SCORing Atopic Dermatitis Outcomes in Paediatric Patients with Atopic Dermatitis	Wollenberg A	Acta Derm Venereol	2022	EXCLUÍDO (POST HOC)
35032695	Dupilumab Treatment Reduces Hospitalizations in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	Silverberg JI	J Allergy Clin Immunol Pract	2022	EXCLUÍDO (POOLED ANALYSIS)

Revisão SISTEMÁTICA



34358343	The efficacy and safety of dupilumab in Chinese patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Zhao Y	Br J Dermatol	2022	INCLUIDO
35297025	Rapidity of Improvement in Signs/Symptoms of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis by Body Region with Abrocitinib in the Phase 3 JADE COMPARE Study	Alexis A	Dermatol Ther (Heidelberg)	2022	EXCLUÍDO (POST HOC)
34779063	Patient-reported outcomes from the JADE COMPARE randomized phase 3 study of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis	Thyssen JP	J Eur Acad Dermatol Venereol	2022	EXCLUÍDO (POST HOC)
33878856	Dupilumab treatment induced similar improvements in signs, symptoms, and quality of life in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis with baseline Eczema Area and Severity Index Score <24 or ≥24	Offidani A	Ital J Dermatol Venerol	2022	EXCLUÍDO (POST HOC)
32347763	Dupilumab provides rapid and sustained improvement in SCORAD outcomes in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: combined results of four randomized phase 3 trials	Barbarot S	J Dermatolog Treat	2022	EXCLUÍDO (POOLED ANALYSIS)
34618162	Dupilumab Provides Rapid and Sustained Clinically Meaningful Responses in Adults with Moderate-to-severe Atopic Dermatitis	Silverberg JI	Acta Derm Venereol	2021	EXCLUÍDO (POST HOC)
34270797	The Posology of Dupilumab in Pediatric Patients With Atopic Dermatitis	Kamal MA	Clin Pharmacol Ther	2021	EXCLUÍDO: FARMACOCINETICA
34435584	Dupilumab pharmacokinetics in Chinese healthy subjects and patients with atopic dermatitis: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies	Clot PF	Int Immunopharmacol	2021	EXCLUÍDO: FARMACOCINETICA
34427891	Dupilumab Demonstrates Rapid and Consistent Improvement in Extent and Signs of Atopic Dermatitis Across All Anatomical Regions in Pediatric Patients 6 Years of Age and Older	Simpson EL	Dermatol Ther (Heidelberg)	2021	EXCLUÍDO (POST HOC)

34406366	Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial	Eichenfield LF	JAMA Dermatol	2021	EXCLUÍDO: SEM DUPILUMAB
33165005	Dupilumab Significantly Modulates Pain and Discomfort in Patients With Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of 5 Randomized Clinical Trials	Silverberg JI	Dermatitis	2021	EXCLUÍDO (POST HOC)
34462864	Laboratory Safety of Dupilumab in Patients Aged 6–11 Years with Severe Atopic Dermatitis: Results from a Phase III Clinical Trial	Paller AS	Paediatr Drugs	2021	EXCLUÍDO (DESF INTER-MED)
34347860	Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial	Blauvelt A	JAMA Dermatol	2021	EXCLUÍDO (SEM PLACEBO)
34142350	Dupilumab in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis and Prior Use of Systemic Non-Steroidal Immunosuppressants: Analysis of Four Phase 3 Trials	Griffiths C	Dermatol Ther (Heidelberg)	2021	EXCLUÍDO (POOLED ANALYSIS)
34037993	Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases	Hamilton JD	Clin Exp Allergy	2021	EXCLUÍDO (DESF INTER-MED)
32969489	Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study	Cork MJ	Br J Dermatol	2021	EXCLUÍDO (SEM PLACEBO)
33761207	Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis	Bieber T	N Engl J Med	2021	INCLUÍDO
33655423	Effect of Dupilumab on Laboratory Parameters in Adolescents with Atopic Dermatitis: Results from a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial	Siegfried EC	Am J Clin Dermatol	2021	EXCLUÍDO (DESF INTER-MED)

Revisão SISTEMÁTICA



32789996	Dupilumab significantly improves sleep outcomes in adult patients with atopic dermatitis: results from five randomized clinical trials	Beck LA	J Eur Acad Dermatol Venereol	2021	EXCLUÍDO (POOLED ANALYSIS)
32387659	Dupilumab prevents flares in adults with moderate to severe atopic dermatitis in a 52-week randomized controlled phase 3 trial	Merola JF	J Am Acad Dermatol	2021	EXCLUÍDO (CARTA AO EDITOR)
33481203	Conjunctivitis in Dupilumab Clinical Trials for Adolescents with Atopic Dermatitis or Asthma	Bansal A	Am J Clin Dermatol	2021	EXCLUÍDO (OBSERVACIONAL)
32574587	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	Paller AS	J Am Acad Dermatol	2020	INCLUÍDO
31179791	Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2	Cork MJ	J Dermatolog Treat	2020	EXCLUÍDO (POOLED ANALYSIS)
32135208	Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS	Silverberg JI	J Am Acad Dermatol	2020	EXCLUÍDO (POOLED ANALYSIS)
31407311	Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS)	Wollenberg A	Br J Dermatol	2020	EXCLUÍDO (REV SISTEMÁTICA)
31876900	Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial	Worm M	JAMA Dermatol	2020	INCLUÍDO

31823222	Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from a Randomized Clinical Trial	Paller AS	Am J Clin Dermatol	2020	EXCLUÍDO (POST HOC)
31693077	Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial	Simpson EL	JAMA Dermatol	2020	INCLUÍDO
31595499	Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension	Cork MJ	Br J Dermatol	2020	EXCLUÍDO (SEM PLACEBO)
31424712	Efficacy of Dupilumab in Different Racial Subgroups of Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Three Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trials	Alexis AF	J Drugs Dermatol	2019	EXCLUÍDO (POOLED ANALYSIS)
30791102	Dupilumab provides important clinical benefits to patients with atopic dermatitis who do not achieve clear or almost clear skin according to the Investigator's Global Assessment: a pooled analysis of data from two phase III trials	Silverberg JI	Br J Dermatol	2019	EXCLUÍDO (POOLED ANALYSIS)
31066001	Infections in Dupilumab Clinical Trials in Atopic Dermatitis: A Comprehensive Pooled Analysis	Eichenfield LF	Am J Clin Dermatol	2019	EXCLUÍDO (POOLED ANALYSIS)
31109652	Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2)	Thaçi D	J Dermatol Sci	2019	EXCLUÍDO (POOLED ANALYSIS)
30389357	JAAD Game Changers: Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD)	Lake E	J Am Acad Dermatol	2019	EXCLUÍDO (FASE II)

Revisão SISTEMÁTICA



30194992	Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis	Guttman-Yassky E	J Allergy Clin Immunol	2019	EXCLUÍDO (DESF INTER-MED)
30092324	Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis	Blauvelt A	J Am Acad Dermatol	2019	EXCLUÍDO (POST HOC)
29193016	Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ)	de Bruin-Weller M	Br J Dermatol	2018	INCLUÍDO
29315479	Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a critical appraisal	Thomson J	Br J Dermatol	2018	EXCLUÍDO (COMENTÁRIO)
28845523	Dupilumab treatment improves quality of life in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized, placebo-controlled clinical trial	Tsianakas A	Br J Dermatol	2018	EXCLUÍDO (POST HOC)
28987493	Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials	Fleming P	J Am Acad Dermatol	2018	EXCLUÍDO (REV SISTEMÁTICA)
29312544	Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults	Xu X	Oncotarget	2017	EXCLUÍDO (POOLED ANALYSIS)
28478972	Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial	Blauvelt A	Lancet	2017	INCLUÍDO

28503712	Dupilumab Improves General Health-Related Quality-of-Life in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trials	Simpson EL	Dermatol Ther (Heidelberg)	2017	EXCLUÍDO (POOLED ANALYSIS)
27690741	Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis	Simpson EL	N Engl J Med	2016	INCLUÍDO
27268421	Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD)	Simpson EL	J Am Acad Dermatol	2016	EXCLUÍDO (FASE II)
26777100	Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults	Simpson EL	J Am Acad Dermatol	2016	EXCLUÍDO (FASE II)
26454361	Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial	Thaçi D	Lancet	2016	EXCLUÍDO (FASE II)
25482871	Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis	Hamilton JD	J Allergy Clin Immunol	2014	EXCLUÍDO (DESF INTER-MED)
25006719	Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis	Beck LA	N Engl J Med	2014	INCLUÍDO

TABELA 1 - DUPILUMAB NA DERMATITE ATÓPICA GRAVE

PMID	First Author	Year	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	COMPARAÇÃO	DESEFECHOS	TEMPO
34358343	Zhao Y	2022	Adultos, com DA moderada a grave por ≥ 3 anos, sem controle com medicamentos tópicos, EASI ≥ 16 , IGA ≥ 3 e $\geq 10\%$ da ASC.	Dupilumab 300mg SC, uma vez a cada 2 semanas, por 12 semanas (N: 83)	Placebo (mesmo regime) (N: 82)	IGA (em escala de 5 pontos) de 0 ou 1, e redução ≥ 2 pontos em IGA, EA	196
33761207	Bieber T	2021	Adultos com DA moderada a grave por ≥ 1 ano, sem controle com medicamentos tópicos, IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16 , e $\geq 10\%$ da ASC, PP-NRS ≥ 4 ; ou necessidade de terapia sistêmica.	Dupilumab 300mg SC, uma vez a cada 2 semanas, por 12 semanas (N: 242)	Placebo (mesmo regime) (N: 131)	Resposta IGA (pontuação de 0 ou 1 no IGA, melhoria de ≥ 2 pontos). Resposta EASI-75 ($\geq 75\%$ de melhora no EASI). EA	168
32574587	Paller AS (a)	2020	Crianças (6 a 11 anos) com DA moderada a grave por ≥ 1 ano, sem controle com medicamentos tópicos, IGA = 4, EASI ≥ 21 , e $\geq 15\%$ da ASC, PP-NRS ≥ 4 ; peso ≥ 15 kg.	Dupilumab 100 mg ou 200mg SC, uma vez a cada 2 semanas + TCS (N: 122)	Placebo (mesmo regime) (N: 123)	Resposta IGA (pontuação de 0 ou 1 no IGA). Resposta EASI-75 ($\geq 75\%$ de melhora no EASI). EA	196
	Paller AS (b)			Dupilumab 300mg SC, uma vez a cada 4 semanas + TCS (N: 122)			
31876900	Worm M (a)	2020	Dupilumab-treated patients who had achieved IGA score of 0 or 1, or 75% or greater improvement EASI-75 at week 16.	Dupilumab 300mg SC, uma vez a cada 1 ou 2 semanas (N: 169)	Placebo (mesmo regime) (N: 83)	EASI-75 and IGA maintained	252
	Worm M (b)			Dupilumab 300mg SC, uma vez a cada 4 semanas (N: 86)			

Revisão SISTEMÁTICA



31693077	Simpson EL (a)	2020	Adolescentes (12 a 18 anos) com DA crônica, moderada a grave por \geq 1 ano, sem controle com medicamentos tópicos.	Dupilumab 200mg SC, 1x a cada 2 semanas (N: 82)	Placebo (mesmo regime) (N: 85)	Resposta IGA (pontuação de 0 ou 1 no IGA). Resposta EASI-75 (\geq 75% de melhora no EASI). EA	196
	Simpson EL (b)			Dupilumab 300mg SC, 1x a cada 4 semanas (N: 84)			
29193016	de Bruin-Weller M (a)	2018	Adultos com DA moderada a grave, sem controle com medicamentos tópicos, IGA \geq 3, EASI \geq 20, e \geq 10% da ASC; ou refratariedade à terapia sistêmica (CsA).	Dupilumab 300mg SC, 1x a cada 1 semana + TCS (N: 110)	Placebo (mesmo regime) (N: 108)	Resposta EASI-75 (\geq 75% de melhora no EASI). EA	196
	de Bruin-Weller M (b)			Dupilumab 300mg SC, 1x a cada 2 semanas + TCS (N: 107)			
28478972	Blauvelt A (a)	2017	Adultos, com DA moderada a grave por \geq 3 anos, sem controle com medicamentos tópicos ou sistêmicos, EASI \geq 16 e IGA \geq 3.	Dupilumab 300mg SC, uma vez a cada 2 semanas (N: 319)	Placebo (mesmo regime) (N: 315)	Resposta IGA (pontuação de 0 ou 1 no IGA, melhora de \geq 2 pontos). Resposta EASI-75 (\geq 75% de melhora no EASI). EA	112
	Blauvelt A (b)			Dupilumab 300mg SC, uma vez a cada 1 semana (N: 106)			

Revisão SISTEMÁTICA



27690741	Simpson EL (a)	2016	Adultos, com DA moderada a grave por ≥ 3 anos, sem controle com medicamentos tópicos, e IGA ≥ 3 .	Dupilumab 300mg SC, uma vez a cada 1 semana (N: 223)	Placebo (mesmo regime) (N: 224)	Resposta IGA (pontuação de 0 ou 1 no IGA, melhoria de ≥ 2 pontos). Resposta EASI-75 ($\geq 75\%$ de melhora no EASI). EA	112
	Simpson EL (b)			Dupilumab 300mg SC, uma vez a cada 2 semanas (N: 224)			
	Simpson EL (c)			Dupilumab 300mg SC, uma vez a cada 1 semana (N: 239)	Placebo (mesmo regime) (N: 236)		
	Simpson EL (d)			Dupilumab 300mg SC, uma vez a cada 2 semanas (N: 233)			
25006719	Beck LA	2014	Adultos com DA moderada a grave por ≥ 3 anos, sem controle com medicamentos tópicos, IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16 , e $\geq 10\%$ da ASC.	Dupilumab 300mg SC, uma vez a cada 1 semana, por 12 semanas	Placebo (mesmo regime)	Resposta IGA (pontuação de 0 ou 1 no IGA). Resposta EASI ($\geq 50\%$ de melhora no EASI). EA	84
Legenda	Dermatite atópica (DA); Índice de Área e Gravidade de Eczema (EASI); Avaliação Global do Investigador (IGA); área de superfície corporal (ASC); eventos adversos (EA); TCS: topical corticosteroids; Ciclosporin A (CsA)						

TABELA 1 - DUPILUMAB NA DERMATITE ATÓPICA GRAVE

PMID	First Author	Year	RAN- DO- MIZA- ÇÃO	ALO- CA- ÇÃO VEN- DADA	DU- PLO CEGO	CEGA- MEN- TO DO AVA- LIA- DOR	PER- DAS	CALCULO AMOS- TRAL	CA- RAC- TERIS- TICAS PROG- NOS- TICAS	ANÁ- LISE POR ITT	IN- TER- RUP- ÇÃO PRE- COCE	DES- FE- CHOS	CON- FOUN- DING
34358343	Zhao Y	2022	VERDE	VERDE	VERDE	AMARELO	VERDE	VERDE	VERDE	VERMELHO	VERDE	VERDE	VERDE
33761207	Bieber T	2021	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERMELHO	VERDE	VERDE	VERDE
32574587	Paller AS	2020	VERDE	VERDE	VERDE	AMARELO	VERDE	VERMELHO	VERDE	VERMELHO	VERDE	VERDE	VERDE
31876900	Worm M	2020	VERDE	AMARELO	VERDE	AMARELO	VERMELHO	VERMELHO	VERDE	VERMELHO	VERDE	VERDE	VERDE
31693077	Simpson EL	2020	VERDE	VERDE	VERDE	AMARELO	VERDE	VERMELHO	VERDE	VERMELHO	VERDE	VERDE	VERDE
29193016	de Bruin- -Weller M	2018	VERDE	VERDE	VERDE	AMARELO	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE
28478972	Blauvelt A	2017	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE
27690741	Simpson EL	2016	VERDE	VERDE	VERDE	AMARELO	AMARELO	AMARELO	VERDE	AMARELO	VERDE	VERDE	VERDE
25006719	Beck LA	2014	VERDE	VERDE	VERDE	AMARELO	AMARELO	AMARELO	VERDE	AMARELO	VERDE	VERDE	VERDE
Legenda	VERMELHO: VIES +		AMARELO: SEM INFORMAÇÃO				VERDE: VIES -						

TABELA 1 - DUPILUMAB NA DERMATITE ATÓPICA GRAVE

PMID	First Author	Year	IGA (0 a 1 e/ ou melhora ≥ 2 pontos)		EASI 75 (melhora ≥ 75%)		EASI 50 (melhora ≥ 50%)		NRS prurido (redução ≥ 3 pontos)		TEAEs		SAEs	
			DU-PILUMAB	PLA-CEBO	DU-PILUMAB	PLA-CEBO	DU-PILUMAB	PLA-CEBO	DU-PILUMAB	PLA-CEBO	DU-PILUMAB	PLA-CEBO	DU-PILUMAB	PLA-CEBO
34358343	Zhao Y	2022	22 (83)	4 (82)	47 (83)	12 (82)	58 (83)	23 (82)	43 (83)	8 (82)	63 (83)	67 (82)	1 (83)	3 (82)
33761207	Bieber T	2021	88 (242)	18 (131)	140 (242)	35 (131)	-	-	63 (242)	18 (131)	-	-	2 (242)	5 (131)
32574587	Paller AS (a)	2020	40 (122)	14 (123)	85 (122)	33 (123)	111 (122)	53 (123)	81 (122)	26 (123)	0 (122)	2 (123)	-	-
	Paller AS (b)		36 (122)	14 (123)	82 (122)	33 (123)	101 (122)	53 (123)	73 (122)	26 (123)	2 (122)	2 (123)	-	-
31876900	Worm M (a)	2020	68 (169)	9 (83)	116 (169)	24 (83)	124 (169)	33 (83)	57 (169)	56 (83)	6 (169)	1 (83)	-	-
	Worm M (b)		29 (86)	9 (83)	49 (86)	24 (83)	52 (86)	33 (83)	41 (86)	56 (83)	4 (86)	1 (83)	-	-
31693077	Simpson EL (a)	2020	20 (82)	2 (85)	34 (82)	7 (85)	0 (82)	0 (85)	40 (82)	8 (85)	0 (82)	1 (85)	-	-
	Simpson EL (b)		15 (84)	2 (85)	32 (84)	7 (85)	-	-	32 (84)	8 (85)	0 (84)	1 (85)	-	-

Revisão SISTEMÁTICA



29193016	de Bruin-Weller M (a)	2018	43 (110)	15 (108)	65 (110)	32 (108)	94 (110)	47 (108)	38 (110)	13 (108)	-	-	2 (110)	2 (108)
	de Bruin-Weller M (b)		43 (107)	15 (108)	67 (107)	32 (108)	91 (107)	47 (108)	43 (107)	13 (108)	-	-	2 (107)	2 (108)
28478972	Blauvelt A (a)	2017	125 (319)	39 (315)	204 (319)	73 (315)	-	-	193 (319)	85 (315)	-	-	9 (319)	16 (315)
	Blauvelt A (b)		41 (106)	39 (315)	73 (106)	73 (315)	-	-	69 (106)	85 (315)	-	-	4 (106)	16 (315)
27690741	Simpson EL (a)	2016	83 (223)	23 (224)	117 (223)	33 (224)	135 (223)	55 (224)	109 (223)	38 (224)	-	-	2 (223)	11 (224)
	Simpson EL (b)		85 (224)	23 (224)	115 (224)	33 (224)	154 (224)	55 (224)	103 (224)	38 (224)	-	-	7 (224)	11 (224)
	Simpson EL (c)		87 (239)	20 (236)	115 (239)	28 (236)	146 (239)	52 (236)	115 (239)	29 (236)	-	-	8 (239)	13 (236)
	Simpson EL (d)		84 (233)	20 (236)	103 (233)	28 (236)	152 (233)	52 (236)	117 (233)	29 (236)	-	-	4 (233)	13 (236)
25006719	Beck LA	2014	10 (55)	2 (54)	19 (55)	3 (54)	47 (55)	19 (54)	-	-	-	-	1 (55)	7 (54)
Legenda	Dermatite atópica (DA); Índice de Área e Gravidade de Eczema (EASI); Avaliação Global do Investigador (IGA); eventos adversos (EA); EA tratamento emergente (TEAEs) e EAs graves (SAEs)													

Revisão SISTEMÁTICA



Autor(es):

Pergunta: DUPILUMAB comparado ao PLACEBO para DERMATITE ATÓPICA

Contexto:

Bibliografia: . DUPILUMAB for DERMATITE ATÓPICA. Base de Dados de Revisões Sistemáticas da Cochrane [Year], Número [Issue].

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty assessment	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	DUPILUMAB	PLACEBO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
IGA (melhora)												
17	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	919/2606 (35.3%)	268/2615 (10.2%)	RR 3.45 (3.04 para 3.92)	251 mais por 1.000 (de 209 mais para 299 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
EASI 75 (melhora ≥ 75%)												
17	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	1463/2606 (56.1%)	510/2615 (19.5%)	RR 2.87 (2.64 para 3.13)	365 mais por 1.000 (de 320 mais para 415 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
EASI 50 (melhora ≥ 50%)												

Revisão SISTEMÁTICA



12	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	1265/1773 (71.3%)	522/1684 (31.0%)	RR 2.29 (2.12 para 2.47)	400 mais por 1.000 (de 347 mais para 456 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
NRS prurido (redução ≥ 3 pontos)												
14	ensaios clínicos randomizados	não grave	muito gravea	não grave	não grave	nenhum	874/2126 (41.1%)	340/1931 (17.6%)	RR 2.52 (1.50 para 4.21)	268 mais por 1.000 (de 88 mais para 565 mais)	⊕⊕○○ Baixa	
TEAEs												
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	75/748 (10.0%)	75/664 (11.3%)	RR 0.96 (0.80 para 1.15)	5 menos por 1.000 (de 23 menos para 17 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
SAEs												
8	ensaios clínicos randomizados	não grave	muito gravea	não grave	não grave	nenhum	550/1461 (37.6%)	160/1349 (11.9%)	RR 3.19 (2.51 para 4.06)	260 mais por 1.000 (de 179 mais para 363 mais)	⊕⊕○○ Baixa	
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio												

Explanations

a. HETEROGENEITY > 75%