

Dupilumabe para dermatite atópica: síntese de evidências

Rafael Leite Pacheco, Carolina de Oliveira Cruz Latorraca, Eduardo Loeffel Noce Gobi,
Maykon Anderson Pires de Novais, Paola Zucchi

NATS-SPDM

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste estudo.

São Paulo, 23 de agosto de 2023.

1) **Objetivo**

Avaliar a eficácia e a segurança do uso do dupilumabe para pessoas com dermatite atópica.

2) **Métodos**

3.1 Local e desenho do estudo

Síntese de evidências realizada no núcleo de avaliação de tecnologias da Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina (SPDM). Esta síntese de evidências foi baseada na diretriz para o desenvolvimento de pareceres técnicos-científicos do Ministério da Saúde do Brasil [Ministério da Saúde 2021].

3.2 Critério de inclusão de estudos

(a) Tipo de participante

Pessoas com diagnóstico de dermatite atópica. Foram considerados pacientes com qualquer idade e qualquer grau de severidade.

(b) Tipo de intervenção

Dupilumabe em qualquer dose ou esquema de administração.

(c) Tipo de comparador

Qualquer terapia farmacológica ou intervenção inativa (placebo).

(d) Tipo de estudos

Para incluir estudos nesta síntese, foi seguida a hierarquia dos níveis de evidência. Uma vez existindo uma revisão sistemática Cochrane atualizada e de boa qualidade seguindo a ferramenta AMSTAR-2 [Shea 2017] que contemplasse o PICO do PTC, os resultados do PTC deveriam ser focados nos resultados desta revisão sistemática.

Na ausência de revisões sistemáticas Cochrane atualizadas que contemplassem adequadamente o PICO, seriam consideradas revisões sistemáticas de alta qualidade publicadas em outros periódicos científicos.

Na ausência de qualquer revisão sistemática de alta qualidade seriam considerados os seguintes desenhos de estudos primários: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos quase-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais

longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle), estudos de coorte experimental sem grupo controle (estudos de fase 1 ou 2).

3.3 Desfechos

(a) Primários

- 75% de melhora no EASI-75 (*Eczema Area and Severity Index*) no longo prazo;
- Eventos adversos graves.

(b) Secundários

- Mudança no escore POEM (Patient-Oriented Eczema Measure);
- Infecção;
- IGA (Investigators' Global Assessment) 0/1.

3.4 Busca por estudos

(a) Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Elsevier);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Buscas adicionais foram realizadas na base de literatura cinzenta DANS (<https://easy.dans.knaw.nl/ui/home>).

As estratégias de buscas completas foram realizadas em 20 de agosto de 2023 e estão disponíveis no **Suplemento 1**.

(b) Busca manual

Também foram realizadas buscas manuais na lista de referência de estudos incluídos e outras referências relevantes.

3.5 Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) [Ouzanni 2016]. Qualquer divergência foi resolvida por consenso.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os estudos

potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a leitura do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade.

3.6 Avaliação crítica dos estudos incluídos

Planejou-se avaliar a qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos no PTC utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como segue:

- Revisão sistemática: AMSTAR-2 [Shea 2017];
- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2018];
- Ensaio clínico não randomizado ou quasi-randomizado: ROBINS-I [Sterne 2016];
- Estudo longitudinal observacional comparativo (caso-controle e coorte): ROBINS-I [Sterne 2016].

3.7 Apresentação dos resultados

Planejou-se apresentar a estimativa dos desfechos dos estudos incluídos de maneira narrativa. Os dados dos desfechos foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito relatadas (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança (intervalos de confiança e valores de p).

3.8 Avaliação da certeza do conjunto das evidências obtidas

No caso da disponibilidade de avaliação da certeza das evidências em alguma revisão sistemática de alta qualidade incluída com base na ferramenta AMSTAR-2, planejou-se relatar a certeza desta revisão. Caso contrário, uma nova avaliação seria realizada utilizando a metodologia GRADE [Guyatt 2008].

3) Resultados

4.1 Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram um total de **55** referências. Após o processo de seleção, uma revisão sistemática Cochrane com metanálise em rede foi identificada e incluída [Sawangjit 2020]. Como esta revisão foi considerada como tendo alta qualidade pela ferramenta AMSTAR-2 (**Quadro 2**), os resultados deste parecer foram baseados nela.

4.2 Caracterização da revisão sistemática incluída

O **Quadro 1** apresenta as principais características da revisão sistemática incluída.

Quadro 1. Características da revisão sistemática incluída

| Autor, ano | Comparação de interesse | Estudos incluídos na comparação de interesse | Desfechos de interesse incluídos | Avaliação do risco de viés | Avaliação da certeza da evidência |
|----------------------|--|--|---|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Swangjit 2020 | P: pessoas de qualquer idade diagnosticadas com eczema I: Imunossupressivo ou imunomodulador sistêmico C: Placebo / nenhuma intervenção | 74 ensaios clínicos randomizados (n = 8.177 participantes) | <ul style="list-style-type: none"> • Proporção de participantes com 75% de melhora no escore EASY. • Proporção de participantes com 50% de melhora no escore POEM. • Proporção de participantes com eventos adversos graves. • Proporção de participantes com IGA 0 ou 1. | Tabela de risco de viés da Cochrane | GRADE |

4.3 Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída

O **Quadro 2** apresenta a avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída por domínio da ferramenta AMSTAR-2.

| Item do AMSTAR-2 | Swangjit 2020 |
|---|---------------|
| (1) questões de pesquisa e critérios de inclusão das revisões incluindo os componentes do PICO; | Sim |
| (2) disponibilidade de um projeto a priori; | Sim |
| (3) justificativa para a escolha dos desenhos de estudo incluídos; | Sim |
| (4) estratégias de busca; | Sim |
| (5) processo de seleção dos estudos com dupla checagem; | Sim |
| (6) processo de extração de dados com dupla checagem; | Sim |
| (7) lista de estudos excluídos e motivo da exclusão; | Sim |
| (8) características dos estudos incluídos; | Sim |
| (9) métodos para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos; | Sim |
| (10) relato das fontes de financiamento dos estudos incluídos; | Sim |
| (11) métodos para síntese quantitativa; | Sim |
| (12) avaliação do impacto do risco de viés nos resultados das sínteses; | Sim |
| (13) consideração do risco de viés na interpretação e discussão dos resultados; | Sim |

| | |
|--|-------------|
| (14) discussão e explicações sobre a heterogeneidade; | Sim |
| (15) investigação do viés de publicação; | Sim |
| (16) relato do conflito de interesse dos autores da revisão. | Sim |
| Confiança final dos resultados | Alta |

4.4 Efeitos da intervenção e certeza final das evidências

4.4.1 Melhora de 75% no EASI-75 (entre 6 e 13 meses):

No total, dois ensaios clínicos randomizados incluindo 764 participantes foram analisados. A revisão considerou a certeza da evidência como muito baixa de que o uso do dupilumabe melhorou o escore EASI-75 *versus* placebo (RR 2,59; IC 95% 1,87 a 3,60; 2 ECR, 764 participantes, certeza da evidência muito baixa).

4.4.2 Eventos adversos graves (entre 5 e 16 meses):

No total, três ensaios clínicos randomizados incluindo 1.082 participantes foram analisados. A revisão considerou a certeza da evidência como baixa do uso do dupilumabe no risco de eventos adversos graves (RR 0,68; IC 95% 0,38 a 1,21; 3 ECR, 1.082 participantes, baixa certeza da evidência).

4.4.3 Diferença no escore POEM (Patient-Oriented Eczema Measure, até 4 meses):

No total, cinco ensaios clínicos randomizados incluindo 1.997 participantes foram analisados. A revisão considerou a certeza da evidência como alta de que o uso do dupilumabe *versus* placebo apresentou diferença no escore POEM (DM 7,3 maior; IC 95% 6,61 a 8,00; 5 ECR, 1.997 participantes, alta certeza da evidência).

4.4.4 Infecção (entre 1 e 4 meses):

No total, quatro ensaios clínicos randomizados incluindo 990 participantes foram analisados. A revisão considerou a certeza da evidência como muito baixa do uso do dupilumabe para infecções (RR 0,43; IC 95% 0,18 a 1,06; 4 ECR, 990 participantes, muito baixa certeza da evidência).

4.4.5 IGA (*Investigators' Global Assessment, até 4 meses*):

No total, dez ensaios clínicos randomizados incluindo 2.347 participantes foram analisados. A revisão considerou a certeza da evidência como moderada do uso do dupilumabe para o IGA (RR 3,58; IC 95% 3,00 a 4,26; 10 ECR, 2.347 participantes, moderada certeza da evidência).

Tabela 1. Efeito da intervenção (resultados da revisão sistemática Sawangjit 2020) e avaliação da certeza da evidência com base na metodologia GRADE.

| Desfecho avaliado | Efeito da intervenção |
|---------------------------|---|
| Melhora de 75% no EASI-75 | RR 2,59; IC 95% 1,87 a 3,60; 2 ECR, 764 participantes, certeza da evidência muito baixa |
| Eventos adversos graves | RR 0,68; IC 95% 0,38 a 1,21; 3 ECR, 1.082 participantes, baixa certeza da evidência |
| Diferença no escore POEM | DM 7,3 maior; IC 95% 6,61 a 8,00; 5 ECR, 1.997 participantes, alta certeza da evidência |
| Infecção | RR 0,43; IC 95% 0,18 a 1,06; 4 ECR, 990 participantes, muito baixa certeza da evidência |
| IGA | RR 3,58; IC 95% 3,00 a 4,26; 10 ECR, 2.347 participantes, moderada certeza da evidência |

DM = diferença média; EASI = *Eczema Area and Severity Index*; ECR = Ensaio Clínico randomizado; IC = Intervalo de Confiança; IGA = *Investigators' Global Assessment*; POEM = *Patient-Oriented Eczema Measure*;
 RR = Risco relativo.

4) Discussão

5.1 Síntese dos achados

Esta síntese de evidências incluiu uma revisão sistemática Cochrane de alta qualidade com metanálise em rede que avaliou o efeito de terapias sistêmicas para pessoas com dermatite atópica.

Os resultados indicam que, quando comparado ao placebo, há incertezas sobre os efeitos do dupilumabe na melhora de 75% do escore EASI e no tratamento de infecções, o dupilumabe pode resultar em diminuição, aumento ou não alterar a incidência de eventos adversos, o dupilumabe provavelmente melhora o escore IGA e apresenta um efeito positivo no escore POEM.

Até o momento, o dupilumabe parece ser o tratamento biológico mais efetivo para dermatite atópica. Porém, dada a falta de dados comparando tratamentos convencionais com tratamentos biológicos recentes, grandes incertezas permanecem quanto à eficácia e segurança dessas novas

intervenções, como o dupilumabe, quando comparadas ao tratamento convencional, como a ciclosporina.

5.3 Limitações desta síntese

Esta síntese possui as limitações decorrentes do conjunto de evidências disponíveis na literatura. Os ensaios clínicos compararam apenas o dupilumabe ao placebo, não há comparações com outras intervenções e, além disso, possuem limitações metodológicas.

5) Conclusão

Com base em resultado de uma revisão sistemática Cochrane com alta qualidade metodológica com metanálise em rede, esta síntese de evidências identificou que há incertezas sobre os efeitos do dupilumabe na melhora de 75% do escore EASI e no tratamento de infecções, o dupilumabe pode resultar em diminuição, aumento ou não alterar a incidência de eventos adversos, o dupilumabe provavelmente melhora o escore IGA e apresenta um efeito positivo no escore POEM.

7) Referências

- Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1307.
- Doong JC, Chichester K, Oliver ET, et al. Chronic Idiopathic Urticaria: Systemic Complaints and Their Relationship with Disease and Immune Measures. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:1314.
- Dupixent: Dupilumabe [bula de medicamento]. Farm. Resp.: Ricardo Jonsson. Registrado e Importado por: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Data do registro: 2019.
- Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:664.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2018]. The Cochrane Collaboration, 2018. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. [Acessado em 23 de agosto de 2023].
- Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:465.
- Lee JK, Simpson RS. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 May-Jun;7(5):1659-1661.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.018. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30496828.

Ministério da Saúde do Brasil. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 9. Art. No.: CD013206. DOI: 10.1002/14651858.CD013206.pub2.

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of intervention; *BMJ* 2016;355:i4919. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>.

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73:1393.