

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

RINVOQ (UPADACITINIB)

Tratamento de adultos e adolescentes com dermatite atópica moderada a grave, candidatos a terapêutica sistémica e com resposta inadequada ou não elegíveis para imunossuppressores sistémicos

Avaliação do prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

05/07/2024

Rinvoq (Upadacitinib)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/06/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Upadacitinib

Nome do medicamento: Rinvoq

Apresentações:

28 Unidades, Comprimido de libertação prolongada, 15 mg, nº registo 5788328

28 Unidades, Comprimido de libertação prolongada, 30 mg, nº registo 5819727

Titular da AIM: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento da dermatite atópica moderada a grave em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que são candidatos a terapêutica sistémica e com resposta inadequada ou não elegíveis para imunossuppressores sistémicos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Rinvoq (Upadacitinib) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento de *Dermatite Atópica (DA) moderada a grave em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que são candidatos a terapêutica sistémica*.

Na subpopulação de adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com dermatite atópica moderada a grave candidatos e com resposta inadequada ou não elegíveis para imunossuppressores sistémicos convencionais (subpopulação 2), considera-se que a evidência submetida não é suficiente para aferir superioridade do upadacitinib face a dupilumab, no entanto é reconhecido o efeito benéfico do fármaco.

Na subpopulação de adultos com dermatite atópica moderada a grave, candidatos a terapêutica sistémica e com resposta inadequada ou não elegíveis para imunossuppressores sistémicos

convencionais (subpopulação 3), considera-se que a evidência submetida não é suficiente para aferir superioridade do upadacitinib face a baricitinib ou dupilumab, no entanto é reconhecido o efeito benéfico do fármaco.

Não foi possível avaliar a subpopulação de adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com dermatite atópica moderada a grave candidatos a terapêutica sistémica convencional (subpopulação 1) face aos comparadores definidos (metotrexato; ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetil).

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Utilização restrita a doentes com resposta inadequada ou não elegíveis para imunossuppressores sistémicos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Foi realizada uma minimização de custos entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos em sede de avaliação farmacoterapêutica.

O custo da terapêutica com Rinvoq (upadacitinib) é pelo menos 10% inferior ao custo da terapêutica alternativa mais económica selecionada. Foi estabelecido um acordo entre as partes que garante o mesmo custo de tratamento independentemente da dosagem administrada.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A dermatite atópica (eczema atópico) é uma doença inflamatória crónica da pele que tipicamente se inicia na infância e evolui por surtos. A causa é desconhecida, mas fatores endógenos e exógenos parecem estar implicados na fisiopatologia da doença, incluindo fatores genéticos, ambientais e uma resposta imunológica anormal (Williams, 2004). Na maioria dos doentes predomina uma resposta Th2 com níveis elevados de interleucina (IL)-4, IL-13, IL-5, IL-10, IL-31 e IgE.

A dermatite atópica caracteriza-se pelo aparecimento de lesões eritematosas pruriginosas, com formação de crostas que evoluem para lesões descamativas na fase crónica. Na idade adulta as lesões localizam-se preferencialmente nas mãos, pés, face posterior do pescoço e superfície flexora dos membros. O diagnóstico é clínico. Geralmente, doentes com dermatite atópica moderada ou grave

apresentam lesões persistentes ou frequentemente recorrentes, que resultam em prurido intenso e prolongado e, subseqüentemente em abrasões, hemorragia, exsudação.

A ausência de um conjunto de *outcomes standard* para dermatite atópica levou à criação da iniciativa *Harmonising Outcome Measures for Eczema* (HOME). Nesta, vários profissionais têm trabalhado para predefinir e validar um conjunto de *outcomes*. (Schmitt, 2014) As medidas de avaliação escolhidas seguem estas recomendações incluindo sinais clínicos objetiváveis (medidos por instrumentos de avaliação por clínicos), sintomas (medidos por instrumentos de avaliação dos doentes), qualidade de vida e controlo da doença a longo prazo. (Chalmers 2016; Chalmers 2018; Schmitt 2014; Spuls 2017).

As estimativas de prevalência internacional de dermatite atópica variam 2.1% a 4.9%. Na União Europeia a prevalência estimada foi de 4,4% de adultos diagnosticadas e 3,5% de adultos sob tratamento. Destaca-se que a proporção de doentes com doença grave é a mais baixa. (Barbarot, 2018).

A primeira publicação sobre a prevalência adultos com dermatite atópica seguidos em consulta de dermatologia na população portuguesa aponta para 0.7% a 1,6% (cerca de 78 300 adultos). Destes, 43% (33 900 adultos) apresentariam formas moderadas a graves. (Carmo 2018).

Outro estudo realizado através de inquérito telefónico de base populacional estima que cerca de 4.4% da população (IC 95% 3.8 a 5.0) tenha sido diagnosticada com a doença. (Carvalho 2019).

As publicações sobre prevalência infantil de dermatite atópica são escassas. Uma revisão sistemática e meta-análise dos dados em Itália aponta para cerca de 8% de prevalência nos adolescentes dos 12-17 anos e uma incidência de 7/1000 pessoas-ano em crianças dos 5-9 e 3/1000 pessoas-ano entre os 10-13 anos. (Galeone, 2019).

Um estudo internacional online recente (Silverberg, 2020) aponta para prevalência entre 10% nos EUA e 15.5% em países europeus (França, Itália, Alemanha, Espanha e Reino Unido). Destas, 3.5–13.0% tinham uma doença considerada grave avaliada pelo POEM e 2.3–8.4% considerada grave pelo PtGA.

Importância social da doença

A dermatite atópica tem um impacto relevante nos doentes. Segundo o relatório da Organização Mundial de Saúde sobre a Carga global de Doença de 2010, a doença figura em primeiro lugar entre as

patologias da pele no que diz respeito aos anos de vida ajustados por incapacidade e anos de vida com doença (Murray, 2010; Vos, 2010). No entanto, o impacto individual e na sociedade poderá ser ainda mais elevado se se tiver em consideração os efeitos psicossociais da doença.

De facto, o prurido intenso, com conseqüente perturbação do sono, e os estigmas sociais relacionados com as lesões visíveis têm um profundo impacto negativo na qualidade de vida dos doentes e das suas famílias. Acresce que esta doença tem um impacto negativo no absentismo e na produtividade laboral.

Pelas características descritas, o impacto económico da doença é substancial para o doente e para o sistema de saúde. O impacto financeiro da dermatite atópica está relacionado com tratamento farmacológico (medicamentos comparticipados e não comparticipados) da doença e das comorbilidades associadas, acesso e utilização regular de cuidados de saúde ou perda de salário por absentismo (Williams, 2004).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O upadacitinib é um inibidor seletivo e reversível de cinase de Janus (JAK). In vitro é um inibidor potente da JAK1 e inibe em menor escala a JAK2 e JAK3, o que pode mitigar o efeito da inibição da JAK2 na eritropoiese e mielopoiese, assim como o efeito imunossupressor mediado pela inibição da JAK3. A inibição da JAK 1 bloqueia a sinalização de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-2, IL-6, IL-7, IL-15 e interferão gama, importantes em diversas doenças inflamatórias.

O tratamento da dermatite atópica consiste na aplicação de emolientes, corticosteroides e inibidores da calcineurina tópicos.

Nos casos mais graves, em que não se consegue um controlo adequado da sintomatologia com terapêutica tópica e há um impacto negativo substancial na qualidade de vida, estão indicados medicamentos imunossupressores sistémicos e/ou a fototerapia. A ciclosporina é o único imunossupressor aprovado nesta indicação. Contudo, a utilização de outros imunossupressores como a azatioprina, o metotrexato ou micofenolato de mofetil é consensual na prática clínica e é sustentada em recomendações internacionais.

Mais recentemente, o dupilumab foi o primeiro tratamento dirigido da dermatite atópica, estando indicado no tratamento de indivíduos com 12 anos de idade ou superior, com dermatite atópica moderada a grave, e candidatos a terapêutica sistémica, estando, no entanto, participado no nosso país na indicação supra-descrita, mas restrito aos casos refratários ou não elegíveis a terapêutica sistémica convencional.

Estão atualmente aprovados, igualmente, fármacos que atuam nas vias de sinalização intra-celular JAK-STAT, nomeadamente o baricitinib, que já concluiu o processo de participação em Portugal.

Adequação das apresentações à posologia

Aplicando as regras previstas na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro, as embalagens propostas para avaliação prévia cumprem a adequação aos possíveis esquemas terapêuticos.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Foi analisado o benefício adicional do upadacitinib na indicação “dermatite Atópica (DA) moderada a grave em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que são candidatos a terapêutica sistémica.”

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com dermatite atópica moderada a grave candidatos a terapêutica sistémica convencional	Upadacitinib	Metotrexato; Ciclosporina; Azatioprina; Micofenolato de mofetil	Prática clínica
2	adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com dermatite atópica moderada a grave candidatos e com resposta inadequada ou não elegíveis para imunossuppressores sistémicos convencionais	Upadacitinib	Dupilumab	Prática clínica

3	adultos com dermatite atópica moderada a grave, candidatos a terapêutica sistémica e com resposta inadequada ou não elegíveis para imunossuppressores sistémicos convencionais	Upadacitinib	Baricitinib Dupilumab	Prática clínica
---	--	--------------	--------------------------	-----------------

Termos de comparação

	Medicamento em avaliação	<p>A dose recomendada de upadacitinib é de 15 mg ou 30 mg, uma vez por dia, com base na apresentação individual do doente. • Uma dose de 30 mg, uma vez por dia, pode ser adequada para doentes com elevado impacto da doença. • Uma dose de 30 mg, uma vez por dia, pode ser adequada para doentes com uma resposta inadequada a 15 mg, uma vez por dia. • Deve ser considerada a dose mínima eficaz para manutenção. Para doentes com idade ≥ 65 anos, a dose recomendada é de 15 mg, uma vez por dia. Adolescentes (entre os 12 e os 17 anos de idade) A dose recomendada de upadacitinib é de 15 mg, uma vez por dia, para adolescentes com um peso mínimo de 30 kg</p>
Termos de comparação	Medicamento comparador	<p>Ciclosporina – Idade pediátrica: 3-6 mg/kg/dia</p> <p>Azatioprina – 1-4 mg/kg/dia, a definir de acordo com actividade da enzima tiopurina metiltransferase</p> <p>Metotrexato – idade pediátrica: 0.2-0.7 mg/kg/semana</p> <p>Micofenolato de mofetilo Idade pediátrica: 30-50 mg/kg/dia</p> <p>Dupilumab: A dose recomendada de dupilumab para doentes adultos é uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida por 300 mg administrados em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea.</p> <p>Baricitinib: A dose recomendada de baricitinib é de 4 mg uma vez por dia. Para doentes com ≥ 75 anos de idade, a dose adequada é de 2 mg uma vez por dia, que pode também ser a mais apropriada para doentes com história de infeções crónicas ou recorrentes. Pode considerar-se também uma dose de 2 mg uma vez por dia para doentes que conseguiram manter o controlo da atividade da doença com a dose de 4 mg uma vez por dia e são elegíveis para redução da dose</p>

Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Foram classificados estes *outcomes* por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
<i>Medidas de eficácia</i>		
Varição da extensão e gravidade de doença objectivada em escala validada (por ex: EASI)	9	Crítica
Varição dos sintomas da doença em escala validada (por ex: POEM)	9	Crítica
Varição na qualidade de vida em escala validada (por ex: DLQI)	9	Crítica
<i>Medidas de Segurança</i>		
Mortalidade	9	Crítica
Efeitos adversos graves	8	Crítica
Eventos adversos que levam à descontinuação	8	Crítica
Qualquer efeito adverso	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Revisão sistemática e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM^{1,2,3}
- Comparação indireta com baricitinib (método de Bucher) submetida pelo titular de AIM⁴
- Estudo AD-Up (Reich et al., 2021; Silverberg et al., 2021a): ensaio clínico de fase III, multicêntrico, com dupla ocultação, que incluiu doentes adultos e adolescentes com DA moderada a grave candidatos a terapêutica sistêmica, tratados com upadacitinib (15 ou 30 mg) ou placebo, ambos em concomitância com corticoterapia tópica⁵
- Estudo MEASURE-Up1 (Guttman-Yassky et al., 2021a): ensaio clínico de fase III, multicêntrico, com dupla ocultação, que incluiu doentes adultos e adolescentes com DA moderada a grave candidatos a terapêutica sistêmica, tratados com upadacitinib (15 ou 30 mg) em monoterapia ou placebo
- Estudo MEASURE-Up2 (Guttman-Yassky et al., 2021a): ensaio clínico de fase III, multicêntrico, com dupla ocultação, que incluiu doentes adultos e adolescentes com DA moderada a grave candidatos a terapêutica sistêmica, tratados com upadacitinib (15 ou 30 mg) em monoterapia ou placebo
- HEADS-Up (Blauvelt et al., 2021c): ensaio clínico de fase III, multicêntrico, com dupla ocultação, que incluiu doentes adultos com DA moderada a grave candidatos a terapêutica sistêmica, tratados com upadacitinib 30 mg ou dupilumab 300 mg, ambos em monoterapia

Estudos excluídos na avaliação

- Estudo MEASURE-Up1 (Guttman-Yassky et al., 2021a): ensaio clínico de fase III, multicêntrico, com dupla ocultação, que incluiu doentes adultos e adolescentes com DA moderada a grave tratados com upadacitinib em monoterapia ou placebo, não permitindo a avaliação com os comparadores definidos na subpopulação 2 (melhores cuidados de suporte, incluindo corticoterapia tópica);

- Estudo MEASURE-Up2 (Guttman-Yassky et al., 2021a): ensaio clínico de fase III, multicêntrico, com dupla ocultação, que incluiu doentes adultos e adolescentes com DA moderada a grave tratados com upadacitinib em monoterapia ou placebo, não permitindo a avaliação com os comparadores definidos na subpopulação 2 (melhores cuidados de suporte, incluindo corticoterapia tópica);
- HEADS-Up (Blauvelt et al., 2021c): ensaio clínico de fase III, multicêntrico, com dupla ocultação, que incluiu doentes adultos com DA moderada a grave candidatos a terapêutica sistémica, tratados com upadacitinib 30 mg ou dupilumab 300 mg, ambos em monoterapia, correspondendo a critérios de inclusão para a meta-análise em rede, não sendo por isso avaliado separadamente.

Estudos incluídos na avaliação

Revisão sistemática e meta-análise em rede vs. dupilumab submetida pelo titular de AIM^{1,2}

Desenho de estudo

O titular de AIM submeteu uma revisão sistemática e meta-análise em rede face às opções terapêuticas alternativas.

Objetivo

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura (RSL) com o objetivo de identificar todos os estudos que avaliam a eficácia e segurança relativas de upadacitinib comparativamente com as opções terapêuticas disponíveis no tratamento de doentes DA moderada a grave.

Métodos

Foi realizada uma RSL com os seguintes critérios de inclusão:

Tabela 1 – Critérios de inclusão da RSL (fonte: referência 1)

Criteria	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	<ul style="list-style-type: none"> Adults and adolescents (≥12 years) AND Patients with moderate to severe AD* 	<ul style="list-style-type: none"> Children (<12 years) Patients with other active skin diseases or infections requiring systemic treatment, or those that would interfere with assessment of AD lesions
Intervention	<p>Any formulation of the following (with/without combination corticosteroids; concomitant therapies [eg, emollients]; rescue therapy and/or retreatment):</p> <ul style="list-style-type: none"> UPA (upadacitinib) Systemic immunosuppressants (Table 2) Topical retinoids (Table 2) IL-4 or -13 inhibitors (Table 2) JAK inhibitors (Table 2) Phototherapy (Table 2) Prednisolone (intervention of interest for non-UK affiliates) (Table 2) 	<ul style="list-style-type: none"> Emollient monotherapy TCS monotherapy Oral corticosteroid monotherapy, except prednisolone TCl monotherapy
Comparators	<ul style="list-style-type: none"> Placebo Conventional management strategies (eg, best supportive care) Active intervention (ie, head-to-head trials) 	<ul style="list-style-type: none"> No comparator (ie, single-arm trials; except for OLEs where no comparator is permitted)
Outcomes	<p>Efficacy</p> <ul style="list-style-type: none"> EASI IGA SCORAD BSA <p>PROs</p> <ul style="list-style-type: none"> POEM DLQI or CDLQI for adolescents[†] Pruritus NRS[§] HADS EQ-5D overall, or any of 5 domains, or EQVAS, or EQ-5D-Y SF-36 <p>Safety</p> <ul style="list-style-type: none"> Incidence of any AEs, including but not limited to treatment-emergent and SAEs Laboratory abnormality AEs Treatment discontinuation Reasons for treatment discontinuation (lack of efficacy, AE, SAE) 	<ul style="list-style-type: none"> General laboratory measures, unless reported as an AE (eg, ALT, AST, HDL-C, LDL-C, neutrophil/haemoglobin count, lipoprotein ratios, etc.) Pharmacodynamic/pharmacokinetic outcomes
Study design	<ul style="list-style-type: none"> RCTs (phases I–IV) Long-term follow-up studies (eg, open-label follow-up studies with continuation of treatment) Randomised crossover trials Dose-ranging RCTs (that include a control arm) Trial registries for UPA only 	<ul style="list-style-type: none"> Non-randomised trials (except OLEs of RCTs are included) Single-arm trials Dose-finding studies that do not include a control arm Studies reporting pooled data from >1 trial Case-control studies Observational studies (retrospective and prospective) Preclinical studies Prognostic studies Case reports Commentaries and letters Consensus reports Systematic and non-systematic reviews[‡] Within patient (ie, half-half) studies
Limits / language restriction	<ul style="list-style-type: none"> No restrictions on year or region English language[¶] Conference presentations published in 2018 or later 	<ul style="list-style-type: none"> Conference presentations published before 2018

AD, atopic dermatitis; AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BSA, body surface area; CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; EQ-5D-Y, EQ-5D - youth; EQVAS, EQ-5D visual analogue scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; IGA, Investigator's Global Assessment; IL-4, interleukin-4; IL-13, interleukin-13; JAK, Janus kinase; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; NRS, numerical rating scale; OLE, open-label extension; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; RCT, randomised controlled trial; SAE, serious adverse event; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; SF-36, Short Form-36 Health Survey; TCl, topical calcineurin inhibitor; TCS, topical corticosteroid; UPA, upadacitinib; VAS, visual analogue scale.

*Moderate to severe disease was defined according to thresholds for EASI, IGA, BSA, and pruritus as reported in each study.

Foram definidas as seguintes intervenções de interesse:

Tabela 2 - Critérios de inclusão relativos às intervenções (fonte: referência 1).

Generic name	Brand name	Other names
Systemic immunosuppressants of interest		
<i>Immunosuppressants</i>		
Azathioprine	Azasan® Imuran®	See Appendix (search strategies)
Ciclosporin	Neoral® Sandimmune®	See Appendix (search strategies)
Methotrexate	Trexall® Rheumatrex® Otrexup®	See Appendix (search strategies)
Mycophenolate mofetil	Cellcept®	See Appendix (search strategies)
<i>IL inhibitors</i>		
Dupilumab	Dupixent®	None
Tralokinumab	—	None
<i>JAK inhibitors</i>		
Upadacitinib	Rinvoq™	None
Baricitinib	Olumiant® Baricinix®	None
Abrocitinib	—	None
Topical retinoids		
Alitretinoin	Panretin®	See Appendix (search strategies)
Corticosteroids		
Prednisolone	PediaPred®	See Appendix (search strategies)
Phototherapy		
UVB radiation	—	None
PUVA	—	None

IL, interleukin; JAK, Janus kinase; PUVA, psoralen plus ultraviolet A; UVB, ultraviolet B.

A revisão sistemática foi conduzida de acordo com os requerimentos da Centre for Reviews and Dissemination (CRD), da Cochrane e da NICE, e os achados foram reportados de acordo com as *guidelines* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

A pesquisa foi efetuada nas seguintes bases de dados, até maio de 2021:

- MEDLINE® In-Process
- MEDLINE
- MEDLINE Epub Ahead of Print
- Embase
- LILACS

Rinvoq (Upadacitinib)

- PsycINFO
- DARE
- The Cochrane Library, incorporating:
 - o the Health Technology Assessment Database (HTA)
 - o the NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
 - o the Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
 - o the Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
 - o the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Foi realizada pesquisa de literatura cinzenta nos abstracts dos seguintes congressos:

- American Academy of Dermatology (AAD)
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)
- International Symposium on Atopic Dermatitis (ISAD)
- Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD)

Foram pesquisadas as bases de dados ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register e World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) para ensaios clínicos a decorrer.

Foram ainda pesquisados sites das agências de HTA.

Foi realizada pesquisa das referências das RSL encontradas.

Dois revisores realizaram as várias fases de pesquisa e seleção de estudos de forma independente, sendo utilizado um terceiro revisor em caso de desacordo.

Foi avaliada a qualidade dos estudos incluídos de acordo com a NICE single technology appraisal (STA). Esta abordagem é baseada em guidelines do Centre for Reviews and Disseminations e inclui a avaliação de viés de seleção, performance, atrito e viés de deteção.

Resultados

O fluxograma da RS é apresentado na figura 1.

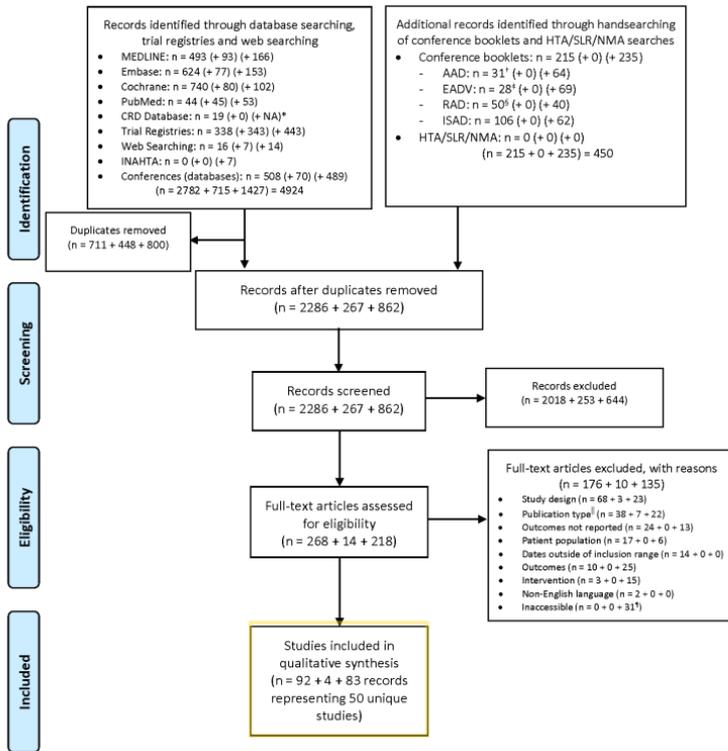


Figure 1. PRISMA diagram for clinical evidence

AAD, American Academy of Dermatology; CRD, Centre for Reviews and Dissemination; EADV, European Academy of Dermatology and Venereology; HTA, Health Technology Assessment; INAHTA, International Network of Agencies for HTA database; ISAD, International Society of Atopic Dermatitis; NMA, network meta-analysis; RAD, Revolutionizing Atopic Dermatitis; SLR, systematic literature review; UPA, upadacitinib. *CRD Databases were not searched for the May 2021 update as they are no longer updated. Instead, the INAHTA Database was searched.

[†]A total of 56 records from the AAD conference were screened. The remaining 25 records were identified through database searching and were pooled under "Conferences (databases): n = 508."

[‡]After literature searching, 25 conference proceedings from EADV 2018 were unretrievable.

[§]RAD 2020 (April) was searched. Abstracts from the inaugural 2019 conference were inaccessible.

[¶]Publication types excluded were commentaries, letters to the editor, review papers, consensus reports.

[¶]After title-abstract screening, 31 conference proceedings from EADV 2020 did not progress in the SLR due to access issues.

Figura 1 - Fluxograma da RS (fonte: referência 1).

Através da pesquisa inicial e das duas atualizações posteriores, foi identificado um total de 50 estudos únicos que cumpriam os critérios de inclusão e exclusão:

- Upadacitinib (UPA): 5 estudos em 24 publicações e 2 registros de estudos
- Abrocitinib (ABR): 6 estudos em 30 publicações
- Azathioprine (AZA): 1 estudo em 1 publicação

Rinvoq (Upadacitinib)

- Baricitinib (BAR): 7 estudos em 20 publicações
- Ciclosporin (CsA): 5 estudos em 5 publicações
- Dupilumab (DUP): 13 estudos em 67 publicações
- Methotrexate (MTX): 2 estudos em 5 publicações
- Mycophenolate mofetil: 1 estudo em 1 publicação
- Phototherapy: 2 estudos em 2 publicações
- Prednisolone (PRED): 3 estudos em 3 publicações
- Tralokinumab (TRA): 5 estudos em 19 publicações

Tabela 3 - Ensaios incluídos na RSL (fonte: referência 1).

Study/ Author year	Pub type	Objective	Study design	Population	Intervention/ comparator	Number of patients*	Treatment duration (time on treatment and study duration)	Outcomes reported (primary outcomes in bold)	Country/ region	Secondary references
M16-048 (NCT02925117) Guttman- Yassky 2020 ³⁵	Journal article	To evaluate the safety and efficacy of multiple doses of the selective JAK 1 inhibitor UPA in pts with moderate to severe AD	Phase 2b, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Adults 18–75 yrs with moderate to severe AD and an inadequate response to TCSs or TCIs within 1 year before screening, or pts for whom topical txs were otherwise medically inadvisable (eg, because of important side effects or safety risks)	UPA 7.5 mg UPA 15 mg UPA 30 mg QD, PO PBO, QD PO	167 UPA 7.5 mg: 42 UPA 15 mg: 42 UPA 30 mg: 42 PBO: 41	<u>Period 1</u> Tx: 16 wks <u>Period 2</u> Tx: 72 wks Study: 88 wks	EASI EASI 50 EASI 75 EASI 90 IGA 0/1 Pruritus NRS Pruritus NRS ≥4-point improvement SCORAD SCORAD 50 SCORAD 75 SCORAD 90 BSA POEM DLQI	Australia Canada Finland Germany Japan Netherlands Spain US	<i>Trial registries</i> Clinical Trials.gov ⁵¹ EU-CTR ⁵² <i>Abstracts</i> Guttman- Yassky 2019 (JCAD) ³³ Guttman- Yassky 2019 (JCAD) ³⁴ Guttman- Yassky 2019 (JAAD) ³² Reich 2019 ³⁸ Beck 2018 ²⁸ Hong 2019 ³⁶ De Bruin- Weller 2018 ³¹ Reich 2018 ³⁷ Song 2019 ³⁹ Beck 2019 (Allergy) ³⁰ Beck 2019 (JACI) ²⁹ Reich 2020 ⁴⁵ Silverberg 2020 ⁴⁶ Ständer 2021 ⁴⁷ Guttman- Yassky 2020 ⁴⁴

Rinvoq (Upadacitinib)

MEASURE UP 1 (NCT03569293) Guttman-Yassky 2021 ²⁷	Conference abstract	To assess the efficacy and safety of UPA monotherapy vs PBO in adolescents and adults with moderate to severe AD	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Adolescents 12–17 yrs (body weight ≥40 kg) and adults 18–75 yrs with moderate to severe AD	UPA 15 mg QD, PO UPA 30 mg QD, PO PBO, QD PO	847 UPA 15 mg: 281 UPA 30 mg: 285 PBO: 281	Tx: 16 wks	EASI 75 vIGA-AD 0/1 EASI 90 POEM DLQI DLQI 0/1 Worst pruritus NRS ≥4-point improvement Others NR	NR	Ardern-Jones 2021 ⁴⁰ Simpson 2021 ⁴³ Blauvelt 2021 ⁴¹ Eyerich 2021 ⁴²
MEASURE UP 2 (NCT03607422) Guttman-Yassky 2021 ²⁷	Conference abstract	To assess the efficacy and safety of UPA monotherapy vs PBO in adolescents and adults with moderate to severe AD	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Adolescents 12–17 yrs (body weight ≥40 kg) and adults 18–75 yrs with moderate to severe AD	UPA 15 mg QD, PO UPA 30 mg QD, PO PBO, QD PO	836 UPA 15 mg: 276 UPA 30 mg: 282 PBO: 278	Tx: 16 wks	EASI 75 vIGA-AD 0/1 EASI 90 POEM DLQI DLQI 0/1 Worst pruritus NRS ≥4-point improvement Others NR	NR	Ardern-Jones 2021 ⁴⁰ Simpson 2021 ⁴³ Blauvelt 2021 ⁴¹ Eyerich 2021 ⁴²
AD UP (NCT03568318) Reich 2021 ⁴⁹	Conference abstract	To assess the efficacy and safety of UPA vs placebo, both in combination with TCS, in adolescents and adults with moderate to severe AD	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Adolescents 12–17 yrs (body weight ≥40 kg) and adults 18–75 yrs with chronic AD	UPA 15 mg QD, PO + TCS UPA 30 mg QD, PO + TCS PBO + TCS, QD PO	901 UPA 15 mg + TCS: 300 UPA 30 mg + TCS: 297 PBO + TCS: 304	Tx: 16 wks	EASI 75 vIGA-AD 0/1 EASI 90 Worst pruritus NRS ≥4-point improvement TCS-free days with EASI 75 response Others NR	NR	Reich 2021 ⁴⁸ Ardern-Jones 2021 ⁴⁰ Simpson 2021 ⁴³ Blauvelt 2021 ⁴¹ Eyerich 2021 ⁴²
HEADS UP (NCT03738397) Blauvelt 2021 ⁵⁰	Conference abstract	To assess the safety and efficacy of UPA vs DUP in adults with moderate to severe AD	Phase 3, multicentre, randomised, active-controlled, double-blind	Adults with moderate to severe AD	UPA 30 mg QD DUP 300 mg Q2W	692 UPA 30 mg QD: 348 DUP 300 mg Q2W: 344	Tx: 16 wks Study: NR, data presented through 24 wks	EASI 75 Worst Pruritus NRS EASI 90 EASI 100 Worst pruritus NRS ≥4-point improvement	NR	—
Study M12 (NCT01548404) Beck 2014 ²³	Journal article	To assess the clinical efficacy and safety of weekly DUP 300 mg SC in adults who had moderate to severe AD poorly controlled with topical agents	Phase 2a, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Adults ≥18 yrs with moderate to severe AD poorly controlled with topical agents	DUP 300 mg QW, SC PBO QW, SC	109 DUP 300 mg QW: 55 PBO: 54	Tx: 12 wks Study: 28 wks	EASI EASI 50 Pruritus NRS 5-D pruritus BSA SCORAD IGA 0/1	Czech Republic France Germany Hungary Poland	Tsianakas 2018 ¹⁴⁰
Study C4 (NCT01639040) Beck 2014 ²³	Journal article	To evaluate DUP in combination with topical glucocorticoids in adults with moderate to severe AD	Phase 2a, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Adults ≥18 yrs with moderate to severe AD and history of IR to a stable (≥1 month) of TCS or TCI tx	DUP 300 mg QW, SC + TCS PBO QW, SC + TCS	31 DUP 300 mg QW + TCS: 21 PBO + TCS: 10	Tx: 4 wks Study: 12 wks	Incidence and severity of AEs EASI Pruritus NRS IGA SCORAD IGA 0/1 EASI 50	Germany Hungary Poland	Thaçi 2014 ¹³⁹

LIBERTY AD SOLO1 (NCT02277743) Simpson 2016 ²⁴	Journal article	To confirm the efficacy and safety of DUP monotherapy in adults with moderate to severe AD	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Adults ≥18 yrs with moderate to severe AD for which topical tx provided inadequate control or was medically inadvisable	DUP 300 mg QW/Q2W, SC Pts received a 600-mg loading dose of DUP on day 1. PBO QW, SC	671 DUP 300 mg Q2W: 224 DUP 300 mg QW: 223 PBO: 224	Tx: 16 wks Study: up to 28 wks	IGA 0/1 and reduction of ≥2 points EASI 75 (Co-primary (in EU and Japan only)) EASI Pruritus NRS Pruritus NRS 3/4-point change SCORAD GISS EASI 50 EASI 90 BSA DLQI POEM HADS Safety	Bulgaria Canada Denmark Estonia Finland Germany Japan Singapore Spain US	Silverberg 2020 ¹⁴⁹
LIBERTY AD SOLO2 (NCT02277769) Simpson 2016 ²⁴	Journal article	To confirm the efficacy and safety of DUP monotherapy in adults with moderate to severe AD	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Adults ≥18 yrs with moderate to severe AD for which topical tx provided inadequate control or was medically inadvisable	DUP 300 mg QW/Q2W, SC Pts received a 600-mg loading dose of DUP on day 1. PBO QW, SC	708 DUP 300 mg Q2W: 233 DUP 300 mg QW: 239 PBO: 236	Tx: 16 wks Study: up to 28 wks	See SOLO1, above	Canada France Germany Hong Kong Italy Lithuania Poland Republic of Korea UK US	Silverberg 2020 ¹⁴⁹
LIBERTY AD SOLO-CONTINUE	Journal article	To assess the efficacy and safety of different DUP	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-	DUP-treated pts who had achieved an IGA score 0/1	DUP 300 mg QW or Q2W, SC (continue pt's original	422 DUP 300 mg Q2W/QW: 169	Tx: 36 wks Study: 36 wks	EASI EASI 75 (Co-primary) IGA 0/1	North America Europe Asia	Worm 2018 ¹⁴¹

Study/ Author year	Pub type	Objective	Study design	Population	Intervention/ comparator	Number of patients*	Treatment duration (time on treatment and study duration)	Outcomes reported (primary outcomes in bold)	Country/ region	Secondary references
(NCT02395133) Worm 2020 ¹⁴²		regimens in maintaining response after 16 weeks of initial tx	controlled, double-blind	or EASI 75 at week 16 of the preceding SOLO studies (SOLO1: NCT02277743 ; SOLO2: NCT02277769)	SOLO1/SOLO 2 regimen) DUP 300 mg Q4W, SC DUP 300 mg Q8W, SC PBO QW, SC	(Q2W: 89, QW: 80) DUP 300 mg Q8W: 84 DUP 300 mg Q4W: 86 PBO: 83 (Parent study dosage: DUP 300 mg Q2W: 199, DUP 300 mg QW: 223)		IGA ≤1-point change Pruritus NRS ≥3-point worsening Safety	Japan	
R668-AD-1021 (NCT01859988) Thaçi 2016 ¹³⁸	Journal article	To assess the efficacy and safety of several dose regimens of DUP in adults with moderate-to-severe AD inadequately controlled by topical tx	Phase 2b, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Adults ≥18 yrs with moderate to severe AD not adequately controlled by topical tx, or for whom topical tx was inadvisable	DUP, SC: 300 mg QW 300 mg Q2W 200 mg Q2W 300 mg Q4W 100 mg Q4W Loading dose: 600 mg PBO QW, SC	380 DUP 300 mg QW: 63 DUP 300 mg Q2W: 64 DUP 200 mg Q2W: 62 DUP 300 mg Q4W: 65 DUP 100 mg Q4W: 65 PBO: 61	Tx: 16 wks Study: 32 wks	EASI Pruritus NRS IGA 0/1 SCORAD EASI 50 EASI 75 EASI 90 Safety	Canada Czech Republic Germany Hungary Japan Poland US	Simpson 2016 ¹³⁵ Bieber 2017 ¹⁰⁹ Silverberg 2020 ¹⁵³
LIBERTY AD CAFÉ (NCT02755649) De Bruin-Weller 2018 ¹²⁰	Journal article	To evaluate the efficacy and safety of DUP with concomitant TCS in pts with AD and a history of IR or intolerance to CsA, or CsA-	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Adults ≥18 yrs with moderate to severe AD and IR to TCS, or intolerance and/or unacceptable toxicity to CsA, or CsA-	DUP SC: 300 mg QW 300 mg Q2W Loading dose: 600 mg PBO QW, SC	325 DUP 300 mg QW: 110 DUP 300 mg Q2W: 107 PBO: 108	Tx: 16 wks Study: 32 wks (Screening: 4 wks Follow-up: 12 wks)	EASI 75 EASI 50/90 Pruritus NRS Pruritus NRS ≥4-point reduction SCORAD GISS BSA	Austria Belgium Germany Ireland Netherlands Poland Russia Slovakia Spain	Bouaziz 2019 ¹¹⁵ Simpson 2018 ¹³³ De Bruin-Weller 2018 ¹¹⁹ Simpson 2018 ¹³⁴

Rinvoq (Upadacitinib)

		naive pts for whom CsA tx was medically inadvisable		naive pts for whom CsA tx is contraindicated				DLQI POEM HADS TCS tx EASI 75 in CsA-experienced pts SCORAD 50 IGA 0/1 and 2-point reduction	UK	Blauvelt, 2018a ¹¹¹ Silverberg 2020 ¹⁵³ Barbarot 2020 ¹⁵²
LIBERTY AD CHRONOS (NCT02260986) Blauvelt 2017 ¹¹⁰	Journal article	To evaluate the long-term (52 wk) efficacy and safety of DUP with medium-potency TCS versus PBO with TCS in adults with moderate to severe AD	Phase 3, multicentre, placebo-controlled, double-blind	Age ≥18 years; moderate to severe AD, with history of IR to medium-potency to high-potency TCS (+/- TCI), or systemic tx, within the past 6 months, or both	DUP SC: 300 mg QW 300 mg Q2W Loading dose: 600 mg with TCS PBO QW, SC with TCS	740 DUP 300 mg QW + TCS: 319 DUP 300 mg Q2W + TCS: 106 PBO + TCS: 315	Tx: 52 wks Study: 64 wks	IGA 0/1 and ≥2-point reduction EASI 75 (Co-primary) EASI Pruritus NRS SCORAD GISS BSA HADS POEM DLQI Medication-free days Incidence of flares	Australia Canada Czech Republic Hungary Italy Japan Netherlands New Zealand Poland Romania South Korea Spain UK US	Prens 2018 ¹³⁰ De Bruin-Weller 2018 ¹¹⁸ Simpson 2018 ¹³³ Silverberg 2020 ¹³² Simpson 2018 ¹³⁴ Blauvelt, 2018a ¹¹¹ Blauvelt, 2018b ¹¹² Papp 2020 ¹⁵⁷ Silverberg 2020 ¹⁵⁹ Silverberg 2020 (Dermatitis) ¹⁵³ Herranz Pinto ¹⁵⁶ de Bruin-Weller 2020 ¹⁵⁵ Barbarot 2020 ¹⁵²

										Silverberg 2021 ¹⁵⁸ Blauvelt 2021 (AAD VMX) ¹⁵⁴
LIBERTY AD OLE (NCT01949311) Beck 2020 ¹⁰⁸	Journal article	To report the safety and efficacy of up to 3 years of DUP tx in pts with moderate to severe AD	Phase 3, multicentre, open-label, single-arm	Participation in previous phase 1–3 DUP studies (including pts in the PBO groups) and adequately completed the required parent study assessments or were screened for phase 3 studies (NCT02277743/ NCT02277769), but not randomised due to randomisation closure	<i>After protocol amendment (Dec 12, 2013)</i> DUP 300 mg QW, SC (600-mg loading dose) <i>Prior to protocol amendment Oct 2013–Dec 11, 2013</i> DUP 200 mg QW, SC (400-mg loading dose)	DUP: 2677 enrolled and treated	Tx: Ongoing, up to 3 years or until approval/commercialisation at most study centres (up to 5 years in some countries) Study: Ongoing, 3–5 yrs	TEAEs Serious TEAEs IGA 0/1 EASI 75 EASI EASI 50 EASI 90 Pruritus NRS Pruritus NRS ≥ 3-point reduction POEM DLQI Rescue tx	North America Europe Asia-Pacific	Deleuran 2020 ¹²² Gebauer 2019 ¹²³ Deleuran 2019 ¹²¹ Thaci 2020 ¹⁶⁷ Blauvelt 2020 ¹⁶³ Armstrong 2020 ¹⁶¹ Blauvelt 2021 ¹⁶⁴ Beck 2021 ¹⁶² Armstrong 2021 ¹⁶⁰ Roh 2021a ¹⁶⁶ Roh 2021b ¹⁶⁵ Blauvelt 2021 (AAD VMX) ¹⁵⁴
LIBERTY AD EVALUATE (NCT02210780) Blauvelt 2019 ¹¹³	Journal article	To assess T-cell-dependent and T-cell-independent humoral immune responses to tetanus and	Phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind	Adults 18–64 yrs with moderate to severe AD and history of IR to medium-to-high potency TCS (+/- TCI)	DUP 300 mg QW, SC PBO QW, SC	194 DUP 300 mg QW: 97 PBO: 97	Tx: 16 wks Study: NR	Response to the tetanus component of Tdap Positive response to tetanus toxoid or MPSV4	US	—

Rinvoq (Upadacitinib)

		meningococcal vaccines, IgE seroconversion to tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccination, and DUP efficacy and safety		despite tx for ≥28 days or for whom topical AD therapies were inadvisable				IGA 0/1 EASI 50 EASI 75 Pruritus NRS BSA GISS POEM Safety		
LIBERTY AD ADOL (NCT03054428) Simpson 2019 ¹³⁷	Journal article	To assess the efficacy and safety of DUP monotherapy in adolescents with moderate to severe AD inadequately controlled by topical therapies	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Adolescents ≥12 to <18 yrs with moderate to severe AD inadequately controlled by topical tx or for whom topical tx was medically inadvisable	DUP Q2W, SC Weight <60 kg: 200 mg after 400-mg loading dose Weight ≥60 kg: 300 mg after 600-mg loading dose DUP Q4W, SC All pts: 300 mg after 600-mg loading dose PBO Q2W, SC	251 DUP Q2W: 82 (200 mg: 43; 300 mg: 39) DUP Q4W: 84 PBO: 85	Tx: 16 wks Study: 34 wks Screening: 5 wks (35 days) Follow-up: 12 wks	IGA 0/1 and ≥2-point reduction EASI 75 (Co-primary in Canada not US) EASI 75 (in US) EASI Pruritus NRS ≥3/4-point reduction EASI 50 EASI 90 SCORAD CDLQI POEM HADS	Canada US	Paller 2020 ¹²⁸ Simpson 2019 ¹³⁶ Boguniewicz 2019 ¹¹⁴ Paller 2019 (J Invest Dermatol) ¹²⁹ Paller 2019 (Australas J Dermatol) ¹²⁵ Paller 2019 (Ped Dermatol) ¹²⁷ Sher 2019 ¹³¹ Paller 2019 (JAAD) ¹²⁵ Paller 2019 (Ped Dermatol) ¹²⁴ Silverberg 2020 ¹³²

Study/ Author year	Pub type	Objective	Study design	Population	Intervention/ comparator	Number of patients*	Treatment duration (time on treatment and study duration)	Outcomes reported (primary outcomes in bold)	Country/ region	Secondary references
										Paller 2020 (JDNA) ¹⁴⁷ Siegfried 2020 ¹⁴⁸ Simpson 2020 ¹⁵¹ Simpson 2021 ¹⁵⁰ Eichenfield 2020 ¹⁴⁵ Beck 2020 ¹⁴⁴ Bansal 2021 ¹⁴³ Paller 2021 ¹⁴⁶ Silverberg 2020 ¹⁴⁹
LIBERTY AD PED-OLE (NCT02612454) Cork 2020 ¹¹⁷	Journal article	To investigate the long-term safety and efficacy of DUP (ongoing phase 3 OLE) in adolescents with moderate to severe AD	Phase 3, multicentre, open-label, parallel assignment	Pts aged ≥6 to <18 yrs with moderate to severe AD who had enrolled in previous DUP AD trials, including phase IIa (NCT02407756), phase III (NCT03054428), phase I (NCT03050151)	DUP 2 mg/kg QW, SC DUP 4 mg/kg QW, SC <i>(up to a maximum of 300 mg)</i>	36 enrolled and treated, ongoing	Screening period: 28 days Tx period: Ongoing (until regulatory approval in geographic region) Estimated study completion date: December 17, 2026	AEs SAEs Special interest AEs	Canada Czech Republic Germany Hungary Poland UK US	Cork 2019 ¹¹⁶ Blauvelt 2020 ¹⁷⁰ Blauvelt 2020 (JAAD) ¹⁶⁹ Blauvelt 2021 ¹⁷¹ Blauvelt 2021 (AAD VMX) ¹⁶⁸ Bansal 2021 ¹⁴³
Zhao 2021 ¹⁷² (NCT03912259)	Conference abstract	To evaluate the efficacy and safety of DUP in Chinese adult patients with moderate to severe AD	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Adults with moderate to severe AD who responded inadequately to topical corticosteroids	DUP 300 mg Q2W PBO Q2W	165 DUP 300 mg: 82 PBO: 83	<u>Tx</u> : 16 wks	IGA 0/1 and ≥2-point improvement EASI 75 Pruritus, QoL (measures NR)	China	—
B7451006 (NCT02780167) Gooderham 2019 ⁵⁴	Journal article	To demonstrate the effectiveness of JAK1 selective inhibition for the management of AD by evaluating the efficacy and safety of ABR (200 mg, 100 mg, 30 mg, and 10 mg) compared with PBO given once daily in adults with moderate to severe AD	Phase 2b, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Men or women aged 18–75 yrs with moderate to severe AD and who had an IR to topical medications (TCS or TCI) or in whom topical tx was medically inadvisable	ABR 200 mg QD, PO ABR 100 mg QD, PO ABR 30 mg QD, PO ABR 10 mg QD, PO PBO QD, PO	269 ABR 200 mg: 55 ABR 100 mg: 56 ABR 30 mg: 51 ABR 10 mg: 49 PBO: 56 Two randomised pts did not receive study tx and were not included in the safety or full analysis set	Tx: 12 wks Study: 16 wks	IGA 0/1 and ≥2-point reduction EASI EASI 50 EASI 75 EASI 90 Pruritus NRS BSA SCORAD	Australia Canada Germany Hungary US	Gooderham 2018 ⁵³ Xie 2018 ⁵⁸ Simpson 2018 ⁵⁶ Gooderham 2020 (BJD) ⁶⁰ Gooderham 2020 (JAAD) ⁵⁹ Simpson 2020 (JAAD) ⁵³ Simpson 2021 ⁷⁸ Gooderham 2021 ⁷⁷

Rinvoq (Upadacitinib)

JADE MONO-1 (NCT03349060) Simpson 2020 ⁵⁷	Journal article	To assess the efficacy and safety of ABR monotherapy in adolescents and adults with moderate to severe AD	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Pts ≥12 yrs with moderate to severe AD and IR to tx with TCS or TCI, or for whom topical tx were otherwise medically inadvisable, or who required systemic therapies to control their disease	ABR 200 mg, QD, PO ABR 100 mg, QD, PO PBO, QD, PO	387 ABR 200 mg: 154 ABR 100 mg: 156 PBO: 77	Tx: 12 wks Study: 12 wks (4-wk tx-free follow-up period)	IGA 0/1 with ≥2-point reduction EASI 75 (Co-primary) EASI 50 EASI 90 Pruritus NRS response PSAAD SCORAD 75	Australia Canada Czech Republic Germany Poland Hungary UK US	Simpson 2020 (JAAD) ⁶³ Simpson 2020 (BJD) ⁶⁵ Simpson 2020 (JAAD) ⁶⁶ Simpson 2020 (BJD) ⁶⁴ Yosipovitch 2020 ⁶⁷ Silverberg 2020 (JAAD) ⁶² Ständer 2021 ⁷⁶ Simpson 2021 ⁷⁵
JADE MONO-2 (NCT03575871) Silverberg 2020 ⁵⁵	Journal article	To investigate the efficacy and safety of ABR in adolescents and adults with moderate to severe AD in an identically designed trial	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Pts ≥12 yrs with chronic moderate to severe AD and had IR to tx with TCS or TCI, a history of topical AD tx being considered medically inadvisable, or a history of receiving systemic therapies for AD Body weight ≥40 kg	ABR 200 mg QD, PO ABR 100 mg QD, PO PBO QD, PO	391 ABR 200 mg: 155 ABR 100 mg: 158 PBO: 78	Tx: 12 wks Study: 16 wks (included 4 wks unless pt progressed to long-term extension)	IGA 0/1 with ≥2-point reduction EASI 75 (Co-primary) EASI 50 EASI 90 Pruritus NRS Pruritus NRS ≥4-point reduction IGA Pruritus NRS response (proportion of pts, time to peak) SCORAD	Australia Bulgaria Canada China Czech Republic Germany Hungary Japan South Korea Latvia Poland UK US	Silverberg 2020 (BJD) ⁶¹ Cho 2021 ⁸¹ Yosipovitch 2021 ⁸² Ständer 2021 ⁷⁶ Simpson 2021 ⁷⁵
JADE EXTEND (NCT03422822) Bhutani 2020 ⁷³	Conference abstract	To evaluate maintenance of response to ABR in patients with moderate-to-severe AD who previously recieved DUP	Phase 3, multicentre, randomised, double-blind	Adults with moderate to severe AD who received DUP treatment in JADE COMPARE	ABR 200 mg QD PO ABR 100 mg QD PO	203 ABR100: 130 ABR200: 73	Tx: 12 wks	Maintenance of IGA 0/1 response EASI 75 Peak pruritus-NRS ≥4-point improvement	NR	Shi 2021 ⁷⁴ (DUP non-responder analysis)
JADE COMPARE (NCT03720470) Bieber 2021 ⁶⁸	Journal article	To evaluate the efficacy of ABR, as compared with PBO, at 12 wks in patients with moderate to severe AD who were receiving background topical therapy	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Adults ≥18 yrs with ≥1-year history of AD (moderate to severe at baseline) and inadequate response to topical medications (given for at least 4 wks) or a need for systemic therapy to control their disease during the 6 mo before screening	ABR 100 mg ABR 200 mg QD, PO DUP 300 mg Q2W, SC; after 600-mg loading dose PBO, timing and route of administration (NR)	837 ABR 100: 238 ABR 200: 226 DUP 300: 243 PBO: 131	Tx: 16 wks Study: 20 wks	IGA 0/1 with ≥2-grade improvement EASI 75 Peak pruritus-NRS ≥4-point improvement EASI 50 EASI 90 EASI 100 Time to itch response Change in BSA involvement POEM DLQI Pruritus and Symptoms Assessment for AD HADS Scoring of Atopic Dermatitis (50% and 75% improvement)	Australia North America South America Europe Asia	Thaci 2021 ⁷¹ Ständer 2021 ⁷⁰ Lio 2021 ⁶⁹ Yosipovitch 2021 ⁷²

Study/ Author year	Pub type	Objective	Study design	Population	Intervention/ comparator	Number of patients*	Treatment duration (time on treatment and study duration)	Outcomes reported (primary outcomes in bold)	Country/ region	Secondary references
								SCORAD PP-NRS score <2 (post-hoc end point)		
JADE TEEN (NCT0379667 6) Eichenfield 2021 ⁷⁹	Conference abstract	To investigate the efficacy and safety of ABR versus PBO in adolescents with AD	Phase 3, multicentre, randomised, placebo- controlled, blinding NR	Adolescents 12-17 yrs with moderate to severe AD	ABR 200 mg ABR 100 mg QD, PO PBO, QD, PO	285 NR by tx arm	Tx: 12 wks	IGA 0/1 with ≥2-grade improvement EASI 75 Peak Pruritus NRS ≥4-point improvement	NR	McMichael 2021 ⁸⁰
I4V-MC-JAHG (NCT0257693 8) Guttman- Yassky 2019 ¹⁰²	Journal article	To evaluate the efficacy and safety of BAR in pts with moderate to severe AD	Phase 2, multicentre, randomised, placebo- controlled, double-blind	Pts ≥18 yrs with moderate to severe AD and with IR to emollients + TCS (with/ without TCIs and/or antibiotics); systemic CS (with/without phototherapy); or IS	BAR 4 mg QD, PO + TCS BAR 2 mg QD, PO + TCS PBO QD, PO + TCS	124 BAR 4 mg: 38 BAR 2 mg: 37 PBO: 49	Tx: 16 wks Study: 20 wks (includes 4-wk run-in)	EASI Itch NRS SCORAD IGA 0/1 with ≥2-point change DLQI POEM	Japan US	–
BREEZE-AD1 (NCT0333439 6) Simpson 2020 ²⁵	Journal article	To evaluate the efficacy and safety of BAR in pts with moderate to severe AD who had an IR to topical therapies	Phase 3, multicentre, randomised, placebo- controlled, double-blind	Pts ≥18 years old with moderate to severe AD and documented history of IR to topical therapies Failure to respond to systemic IS	BAR 4 mg QD, PO BAR 2 mg QD, PO BAR 1 mg QD, PO PBO QD, PO	624 BAR 4 mg: 125 BAR 2 mg: 123 BAR 1 mg: 127 PBO: 249	Tx: 16 wks Study: 20 wks (included 4 wks unless enrolment in the long-term extension study BREEZE- AD3)	vIGA-AD 0/1 with ≥2-point reduction (BAR 4 and 2 mg only) vIGA-AD 0/1 with ≥2-point reduction (BAR 1 mg) EASI EASI 75 EASI 90 Itch	Czech Republic Denmark France Germany India Italy Japan Mexico Russian Federation Taiwan	Simpson 2020 (BJD) ⁸⁸ Lio 2020 ⁸⁵ Simpson 2020 ⁸⁷ Wollenberg 2020 ⁸⁹ Buhl 2021 ⁸⁴ Reich 2020 ⁸⁶

				therapies within 6 months of screening or clinically significant adverse reactions to TCS were considered surrogates for IR to topical therapies				NRS ≥4-point reduction SCORAD 75 Skin pain NRS ADSS POEM DLQI		
BREEZE-AD2 (NCT0333442 2) Simpson 2020 ²⁵	Journal article	To evaluate the efficacy and safety of BAR in pts with moderate to severe AD who had an IR to topical therapies	Phase 3, multicentre, randomised, placebo- controlled, double-blind	Pts ≥18 years old with moderate to severe AD and documented history of IR to topical therapies Failure to respond to systemic IS therapies within 6 months of screening or clinically significant adverse reactions to TCS were considered surrogates for	BAR 4 mg QD, PO BAR 2 mg QD, PO BAR 1 mg QD, PO PBO QD, PO	615 BAR 4 mg: 123 BAR 2 mg: 123 BAR 1 mg:125 PBO: 244	Tx: 16 wks Study: 20 wks (included 4 wks unless enrolment in the long-term extension study BREEZE- AD3)	vIGA-AD 0/1 with ≥2-point reduction (BAR 4 and 2 mg only) vIGA-AD 0/1 with ≥2-point reduction (BAR 1 mg) EASI EASI 75 EASI 90 Itch NRS ≥4- point reduction SCORAD 75 Skin pain NRS ADSS POEM DLQI	Argentina Australia Austria Hungary Israel Japan Poland South Korea Spain Switzerland	Simpson 2020 ⁸⁸ Lio 2020 ⁸⁵ Simpson 2020 ⁸⁷ Wollenberg 2020 ⁸⁹ Buhl 2021 ⁸⁴ Reich 2020 ⁸⁶

Rinvoq (Upadacitinib)

				IR to topical therapies						
BREEZE-AD3 (NCT03334435) Silverberg 2021 ⁹⁰	Journal article	To evaluate the maintenance of efficacy of BAR in adults with moderate to severe AD who responded to BAR in BREEZE-AD1, BREEZE-AD2, or BREEZE-AD7, and the effect of BAR dose up-titration in pts who did not respond to BAR	Phase 3, multicentre, randomised (PBO and BAR 1-mg groups), double-blind	Pts who had previously completed BREEZE-AD1 or BREEZE-AD2* *BREEZE-AD7 data were not included in the analysis presented in the primary publication	BAR 2 mg QD, PO BAR 4 mg QD, PO	124* BAR 2 mg: 54 BAR 4 mg: 70 *Pts who entered BREEZE-AD3 as responders or partial responders to BAR in BREEZE-AD1/AD2; nonresponder data and BREEZE-AD7 pt data were not included in the analysis presented in the publication	<u>Period 1</u> Tx: 52 wks <u>Period 2</u> Tx: 52 wks Study: 104 wks + 28-day follow-up post-treatment	vIGA-AD 0/1 EASI 75 Itch NRS ≥4-point improvement Skin Pain NRS ≥4-point improvement ADSS item 2 ≥1.5-point improvement	Europe Asia Latin America Australia	—
BREEZE-AD4 (NCT03428100) Bieber 2021 ⁹¹	Conference abstract	To report 52-week results from BREEZE-AD4, evaluating BAR with TCS in adults with moderate to severe AD and inadequate response/intolerance/contraindication to CsA	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Adult pts with moderate to severe AD and IR/intolerance/contraindication to CsA	BAR 1 mg QD, PO BAR 2 mg QD, PO BAR 4 mg QD, PO PBO QD, PO	463 NR by tx arm	Tx: 52 wks* *Results reported; full study duration NR	EASI75 IGA 0/1 with ≥2 point improvement Itch NRS ≥4 point improvement* *Primary outcomes not identified	NR	—

BREEZE-AD5 (NCT03435081) Simpson 2021 ⁹⁸	Journal article	To evaluate the efficacy and safety of BAR in adult participants with moderate to severe AD	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Pts ≥18 yrs with moderate to severe AD who were intolerant to or who responded inadequately to topical therapy	BAR 2 mg QD, PO BAR 1 mg QD, PO PBO QD, PO	440 BAR 2 mg: 146 BAR 1 mg: 147 PBO: 147	Tx: 16 wks Study: 16 wks	EASI 75 vIGA-AD 0/1 with ≥2-point improvement Itch NRS ≥4-point improvement Skin pain NRS ADSS DLQI	Canada US (including Puerto Rico)	Simpson 2020 ⁹⁷ Silverberg 2021 ⁹⁶ Lio 2021a ⁹⁴ Lio 2021b ⁹³ Kwatra 2021 ⁹² Yosipovitch 2021 ⁹⁹ Rosmarin 2021 ⁹⁵
BREEZE-AD7 (NCT03733301) Reich 2020 ¹⁰⁰	Journal article	To assess the efficacy and safety of 4 mg and 2 mg of BAR in combination with background TCS therapy in adults with moderate to severe AD who previously had an IR to TCS therapy	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Pts ≥18 yrs with moderate to severe AD and IR to topical therapies or failure of systemic therapies (CsA, MTX, AZA, and MMF)	BAR 4 mg QD, PO + TCS BAR 2 mg QD, PO + TCS PBO, QD, PO + TCS	329 BAR 4 mg: 111 BAR 2 mg: 109 PBO: 109	Tx: 16 wks Study: 25 wks (included 8–35 days washout and 4 wks follow-up)	vIGA-AD 0/1 and ≥2-point improvement EASI EASI 75 EASI 90 Itch NRS ≥4-point improvement SCORAD 75 Skin pain NRS ADSS (item 2)	Argentina Australia Austria Germany Italy Japan Poland South Korea Spain Taiwan	Wollenberg 2021 ¹⁰¹ Buhl 2021 ⁸⁴
ECZTRA 1 (NCT03131648) Wollenberg 2020 ²⁸	Journal article	To evaluate the efficacy and safety of TRA monotherapy in adults with moderate to severe AD who had an IR to topical txs	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Pts ≥18 yrs with moderate to severe AD who were candidates for systemic therapy due to a recent (within 1 yr) history of IR to topical txs	TRA 300 mg Q2W, SC; after 600-mg loading dose PBO Q2W, SC	<u>Initial</u> 802 TRA Q2W: 603 PBO: 199	<u>Initial</u> Tx: 16 wks <u>Continuation</u> Tx: 36 wks (after pts re-randomised) Study: 52 wks total	IGA score of 0/1 and EASI 75 NRS ≥4-point reduction EASI EASI 50 EASI 90 Pruritus NRS	France Germany Japan Spain US	Silverberg 2021 ¹⁹⁸ Silverberg 2020 (BJD) ¹⁹⁵

Rinvoq (Upadacitinib)

Study/ Author year	Pub type	Objective	Study design	Population	Intervention/ comparator	Number of patients*	Treatment duration (time on treatment and study duration)	Outcomes reported (primary outcomes in bold)	Country/ region	Secondary references
				(including IR to systemic therapy) or for whom topical tx was medically inadvisable		<u>Continuation tx period</u> 185 (TRA Q2W responders at wk 16) TRA Q2W: 71 TRA Q4W: 78 PBO: 36	(excluding 6 wks washout, 16 wks follow-up)	NRS ≥3-point reduction SCORAD DLQI DLQI ≥4-point reduction POEM <i>Maintenance endpoints</i> IGA 0/1 EASI 75		
ECZTRA 2 (NCT03160885) Wollenberg 2020 ²⁶	Journal article	To evaluate the efficacy and safety of TRA monotherapy in adults with moderate to severe AD who had an IR to topical txs	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Pts ≥18 yrs with moderate to severe AD who were candidates for systemic therapy due to a recent (within 1 yr) history of IR to topical txs (including IR to systemic therapy) or for whom topical tx was medically inadvisable	TRA 300 mg Q2W, SC; after 600-mg loading dose PBO Q2W, SC	<u>Initial tx period</u> 794 TRA Q2W: 593 PBO: 201 <u>Continuation tx period</u> 227 (TRA Q2W responders at wk 16) TRA Q2W: 91 TRA Q4W: 90 PBO: 46	<u>Initial</u> Tx: 16 wks <u>Continuation</u> Tx: 36 wks (after pts re-randomised) Study: 52 wks total (excluding 6 wks washout, 16 wks follow-up)	IGA score of 0/1 and EASI 75 NRS ≥4-point reduction EASI EASI 50 EASI 90 Pruritus NRS NRS ≥3-point reduction SCORAD DLQI DLQI ≥4-point reduction POEM <i>Maintenance endpoints</i> IGA 0/1 EASI 75	Australia Canada Denmark Italy Korea Poland Russia UK US	Silverberg 2021 ¹⁹⁸ Wiseman 2021 ¹⁹⁹ Silverberg 2020 (BJD) ¹⁹⁵ Kim 2021 ¹⁹⁷
ECZTRA 3 (NCT03363854) Silverberg 2020 ¹⁸⁶	Journal article	To evaluate the efficacy and safety of TRA in combination with TCS in pts with moderate to severe AD who were candidates for systemic therapy	Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Pts ≥18 yrs with moderate to severe AD and an IR to topical medications or documented systemic tx for AD in the past yr	TRA 300 mg Q2W, SC; after 600-mg loading dose PBO Q2W, SC	<u>Initial tx period</u> 380 TRA 300 mg Q2W: n=253 PBO Q2W: n=127 <u>Continuation tx period</u> 233 TRA 300 mg Q2W (wk 16 non-responders): 95 TRA 300 mg Q2W (wk 16 responders): 69 TRA 300 mg Q4W (wk 16 responders): 69	<u>Initial</u> Tx: 16 wks <u>Continuation</u> Tx: 16 wks (after pts re-randomised) Study: 46 wks total (excluding 2–6 wks washout; including 14 wks follow-up)	IGA score of 0/1 and EASI 75 Pruritus NRS NRS ≥4-point reduction EASI EASI 50 EASI 90 SCORAD DLQI DLQI ≥4-point reduction POEM TCS use <i>Maintenance endpoints</i> IGA 0/1 EASI 75	Belgium Canada Germany The Netherlands Poland Spain UK US	Silverberg 2021 ¹⁹⁸ Silverberg 2020 (BJD) ¹⁹⁵ Elewski 2021 ¹⁹⁴ Elewski 2021 (ADV) ¹⁹³ Alexis 2021 ¹⁹² Alexis 2021 (BJD) ¹⁹¹
ECZTEND (NCT03587805) Blauvelt 2021 ²⁰¹	Conference abstract	To investigate the long-term safety and efficacy of, and adherence to, TRA treatment	Phase 3, multicentre, OLE	Pts who continued, or initiated, use of SC TRA 300 mg Q2W from their original participation in a TRA AD parent trial	TRA 300 mg SC Q2W	<u>1025*</u> <u>*Registered to date; 711 previously assigned to TRA ± TCS</u>	<u>266 wks</u>	AEs IGA 0/1 EASI 75	NR	—

Rinvoq (Upadacitinib)

D2213C00001 (NCT02347176) Wollenberg 2019 ¹⁸⁰	Journal article	To investigate the efficacy, safety, and tolerability of TRA in adults with moderate to severe AD	Phase 2b, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Pts 18–75 yrs with moderate to severe AD	TRA 300 mg Q2W, SC TRA 150 mg, Q2W SC TRA 45 mg Q2W, SC PBO Q2W, SC	204 TRA 300 mg: 52 TRA 150 mg: 51 TRA 45 mg: 50 PBO: 51	Tx: 12 wks Study: 24 wks (2-wk run-in; 12-wk tx; 10-wk follow-up)	EASI IGA 0/1 with ≥2-point reduction SCORAD Pruritus NRS DLQI	Australia Canada Germany Japan Poland US	Wollenberg 2017 ¹⁸⁸ Wollenberg 2018 (JCAD) ¹⁸⁹ Guttman-Yassky 2019 ¹⁸⁴ Wollenberg 2018 (Exp Dermatol) ¹⁸⁷ Silverberg 2018 ¹⁸⁵ Silverberg 2021 ²⁰⁰
Price 2019 ¹⁸¹	Conference abstract	To examine the effects of a short course of PRED on physician-reported and PROs in pts with AD	Phase NR, single-centre, randomised, placebo-controlled, blinding NR	Pts with moderate to severe AD (30-day systemic medication wash-out period)	PRED PO: 5 days at 0.75 mg/kg 5 days at 0.5 mg/kg 5 days at 0.25 mg/kg PBO	16 PRED: 8 PBO: 8	Tx: 15 days Study: 45 days	EASI SCORAD IGA POEM DLQI (no primary outcome reported)	Canada	—
Price 2021 ¹⁸³	Conference abstract	To evaluate the effect of PRED on eosinophils, eosinophil progenitors, basophils and cytokines in chronic AD lesions and clinical scores to understand the	Phase NR, centres NR, randomised, placebo-controlled, blinding NR	Pts with severe AD (8-day systemic steroid wash-out period)	PRED: 7 days at 0.75–0.5 mg/kg PBO	16 NR by tx arm (1:1 randomisation so likely 8 pts per arm)	Tx: 7 days Study: 15 days (including 8-day washout period)	Immuno-fluorescence staining EASI SCORAD IGA POEM DLQI	NR	—
TUD_PROVE_001 (NCT00445081) Schmitt 2010 ¹⁸²	Journal article	To investigate the comparative efficacy of PRED and CsA for severe eczema	Phase 4, multicentre, randomised, active comparator, double-blind	Adults 18–55 years, with severe eczema, significantly decreased HRQoL, and disease activity that could not be adequately controlled by topical CS and by TCIs	PRED initial dose 0.5–0.8 mg/kg daily, PO, tapered to nil within 2 wks CsA 2.7–4.0 mg/kg daily, PO	38 PRED: 21 CsA: 17	Tx: 2 wks (PRED); 6 wks (CsA) PRED: Initial dose tapered to nil within 2 wks, followed by PBO for 4 wks. Study: 18 wks	SCORAD 50 Relapse rate SCORAD PGA score IGA 0/1/2 DLQI ≥5-point reduction Patient satisfaction	Germany	—
Pacor 2004 ¹⁰⁵	Journal article	To compare the clinical efficacy of TAC ointment (0.1%) given twice a day and oral CsA (3 mg/kg) given once daily	Phase (NR), single-centre, randomised, active comparator, double-blind	Pts with a confirmed diagnosis of moderate to severe AD	CsA, 3 mg/kg/day, PO, QD + PBO ointment BID TAC ointment, 0.1%, BID + PBO, PO, QD	30 CsA: 15 TAC: 15	Tx: 42 days Study: 63 days (7 days run-in, 42 days tx, 14 days post-tx follow-up)	SCORAD Laboratory data Safety (no primary outcome reported)	Italy	—
Granlund 2001 ¹⁰³	Journal article	To compare the efficacy, influence on quality of life, safety and tolerability of CsA and UVAB	Phase (NR), multicentre, randomised, standard of care comparator, open-label	Adults 18–70 yrs with severe AD	CsA 1–4 mg/kg/day, PO UVAB	72 CsA: 36 UVAB: 36	Tx: as many tx cycles as needed to keep the pt in remission Study: 12 mos	SCORAD 50 Use of emollients and TCSS Overall assessment of	Finland Norway	—

Study/ Author year	Pub type	Objective	Study design	Population	Intervention/ comparator	Number of patients*	Treatment duration (time on treatment and study duration)	Outcomes reported (primary outcomes in bold)	Country/ region	Secondary references
		phototherapy during 1 year of intermittent tx of AD in adult pts						efficacy (scale 1–5) EDI Safety		
Sowden 1991 ¹⁰⁶	Journal article	To assess the efficacy and safety of CsA in a group of adults with severe refractory AD	Phase (NR), multicentre, randomised, double-blind, crossover	Pts 17–56 yrs with severe long-standing AD resistant to conventional therapy	CsA 5 mg/kg/day, PO PBO	33 CsA–PBO: 17 PBO–CsA: 16	Tx: 8 wks tx + 8 wks crossover Study: 20 wks	Disease activity Disease extent Sleep and itch VAS Topical steroid use Withdrawals and premature crossover Safety (no primary outcome reported)	UK (England, Wales)	—
van Joost 1994 ¹⁰⁷	Journal article	To determine the efficacy, safety and tolerability of CsA in AD	Phase (NR), multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind	Pts 17–68 yrs who were suffering from severe refractory AD and resistant to other therapies, including steroid creams or ointments, and/or PUVA therapy, and/or systemic steroids	CsA 5 mg/kg/day, PO PBO	46 CsA: 23 PBO: 23	Tx: 6 wks Study: NR (pts followed up until all side effects were resolved)	Disease severity Disease extent Itch Sleep loss Global efficacy Safety (no primary outcome reported)	The Netherlands	—
Berth-Jones 2002 ⁸³	Journal article	To establish or refute the efficacy of AZA in severe AD and to investigate the safety and tolerability of AZA in this pt population	Phase (NR), multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind, crossover	Male and female pts ≥16 yrs with severe AD and serious impairment of HRQoL despite daily use of a potent TCS	AZA QD, PO: 2.5 mg/kg/day PBO QD, PO	37 <u>Period 1:</u> AZA–PBO: 19 PBO–AZA: 18 <u>Period 2:</u> AZA–PBO: 10 PBO–AZA: 15	Tx: 12 wks + 12 wks crossover Study: 24 wks	Six Area, Six Sign, AD score Severity of pruritus Sleep disturbance Work/daytime activity disruption (VAS)	UK	—
MAcAD I & III (EudraCT 2009-011132-34) Schram 2011 ¹⁷⁷	Journal article	To evaluate the efficacy, safety, and quality of life with MTX vs AZA over a 12-week period in pts with severe atopic eczema	Phase 3, single-centre, randomised, active comparator, single-blind	Adults ≥18 yrs with severe AD (with/without the presence of allergen-specific IgE) and unresponsive, contraindicated, or intolerant to CsA; MTX and AZA tx-naïve	MTX QD, PO (max dose: 22.5 mg/wk) AZA QD, PO (max dose: 2.5 mg/kg/day)	43 AZA: 23 MTX: 20	Tx: 12 wks Study: 24 wks During the 12-wk follow-up, study drugs could be continued, stopped, or switched, reflecting normal clinical practice	SCORAD SCORAD 50; IGA 0/1 PGA 0/1 EASI POEM VAS-itch and sleeplessness QoL Thymus and activation-regulated chemokine (TARC) Concomitant TCS Rescue medication use	The Netherlands	Gerbens 2018 ¹⁷⁴ Roekevisch 2018 ¹⁷⁶ Gerbens 2017 ¹⁷³
(NCT00809172) Goujon 2018 ¹⁷⁵	Journal article	Noninferiority clinical trial to evaluate the efficacy and safety of MTX vs CsA in pts	Phase 3, multicentre, randomised active comparator, evaluator-blind	Pts with chronic moderate to severe AD with SCORAD >15	MTX QW, PO (15 mg/wk) CsA QD, PO (2.5 mg/kg/day)	97 MTX: 50 CsA: 47	Tx: 24 wks Study: 24 wks	SCORAD 50 EASI 50 DLQI ≤5 Safety	France	—

		with moderate to severe AD		and an IR to TCS or topical TAC	divided into 2 oral doses) (MTX/CsA dose increased if SCORAD 50 not achieved)					
Koppelhus 2014 ¹⁰⁴	Journal article	To compare the efficacy of CsA (3 mg/kg/day) and extracorporeal photopheresis (ECP) as (administered two consecutive days twice a month) in a cohort of pts with severe AD	Phase (NR), randomised, crossover, open-label	Adults with chronic severe AD who were refractory to standard topical tx	CsA QD, PO (3 mg/kg) ECP 2J/cm ² administered on two consecutive days with intervals of 14 days	20 ECP–CsA: 10 CsA–ECP: 10	Tx: 4 mos each tx with an individual relapse period of 2–8 wks Note: washout period was 4–8 weeks per Figure 1 Study: NR	SCORAD Pruritus VAS Overall global assessment	Denmark	—
(NCT00533195) Tzaneva 2010 ¹⁸⁰	Journal article	To compare UVA1 and oral 5-MOP plus UVA with respect to efficacy, tolerability, and duration of response in pts with severe generalised AD	Phase 3, single-centre, randomised, crossover, single-blind (observer)	Adults ≥18 yrs with severe generalised AD (SCORAD ≥45)	UVA1 phototherapy PUVA (5-MOP, 2h before UVA therapy, PO: 1.2 mg/kg)	40 UVA1: 23 PUVA: 17	Tx: 15 exposures to UVA1 as first tx, and in cases of relapse, another 15 exposures to 5-MOP plus UVA as the second tx, or vice versa	Length of remission (based on SCORAD)	Austria	—

							(crossover only if pt relapses) Study: NR			
Haecck 2011 ¹⁷⁸	Journal article	To compare enteric-coated mycophenolate sodium (tablet version of mycophenolate mofetil; EC-MPS) with CsA as long-term tx in adult pts with severe AD	Phase (NR), single-centre, randomised, active comparator, single-blind (observer)	Adults ≥18 yrs with severe AD and insufficient response to tx with potent TCSS at time of inclusion	<u>Run-in</u> All pts CsA 5 mg/kg/day, PO (2 doses/day) <u>Maintenance</u> CsA: 3 mg/kg/day EC-MPS: 1440 mg/day, PO	<u>Run-in</u> All pts: 55 (no randomisation) <u>Maintenance</u> CsA: 26 EC-MPS: 24	Tx: 36 wks (including 6-wk CsA run-in for both groups + 30 wks tx) Study: 48 wks (6-wk run-in; 30 wks maintenance; 12 wks follow up)	SCORAD Serum TARC levels IgE and IgG antibodies DLQI VAS-itch VAS-sleeplessness Safety (no primary outcome reported)	The Netherlands	—
Reynolds 2001 ¹⁷⁹	Journal article	To compare narrow-band UVB, UVA, and visible light phototherapy as second-line, adjunctive tx in adult pts with moderate to severe atopic eczema	Phase (NR), single-centre, randomised, active comparator, double-blind	Pts aged 16–65 yrs with moderate to severe AD	UVB UVA Visible fluorescent light Phototherapy was twice a week for 24 exposures	73 UVB: 26 UVA: 24 Visible fluorescent light: 23	Tx: 12 wks Study: NR (12 wks tx and 3 mos follow-up)	Disease activity and extent of disease PGA VAS-itch VAS-loss of sleep Topical steroid use	UK	—

5-MOP, 5-methoxypsoralen; ABR, abrocitinib; AD, atopic dermatitis; ADSS, Atopic Dermatitis Sleep Scale; AE, adverse event; AZA, azathioprine; BAR, baricitinib; BID, twice daily; BSA, body surface area; CS, corticosteroids; CsA, ciclosporin A; DLQI, Dermatology Life Quality Index; DUP, dupilumab; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; EASI, Eczema Area and Severity Index; EASI 50, proportion of patients achieving ≥50% improvement from baseline in EASI; EASI 75, proportion of patients achieving ≥75% improvement from baseline in EASI; EASI 90, proportion of patients achieving ≥90% improvement from baseline in EASI; EC-MPS, enteric-coated mycophenolate sodium; ECP, extracorporeal photopheresis; EDI, Eczema Disability Index; GISS, Global Individual Signs Score; HRQoL, health-related quality of life; IGA, Investigator's Global

Assessment; IR, inadequate response; IS, immunosuppressant; JAK, Janus kinase; mo, month; MMF: mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; N/A, not applicable; NR, not reported; NRS, numerical rating scale; OLE, open-label extension; PBO, placebo; PGA, Patient Global Assessment; PK, pharmacokinetic; PO, per os, orally; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; PRED: prednisolone; pts, patients; PRO, patient-reported outcome; PSAAD, Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis; PUVA, psoralen plus UVA; Q2W, every two weeks; Q4W, every four weeks; Q8W, every eight weeks; QD, once daily; QW, every week; SAE, serious adverse event; SC, subcutaneous; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; SCORAD 50, proportion of patients achieving ≥50% improvement from baseline in SCORAD; SCORAD 75, proportion of patients achieving ≥75% improvement from baseline in SCORAD; TAC, tacrolimus; TCI, topical calcineurin inhibitor; TCS, topical corticosteroid; TEAE, treatment-emergent adverse event; TRA, tralokinumab; tx, treatment; UPA, upadacitinib; UVA, ultraviolet A; UVB, ultraviolet B; UVAB, ultraviolet A and B; VAS, visual analogue scale; vIGA-AD, validated Investigator's Global Assessment for AD; wk, week; yr, year.

*Number of patients randomised, unless otherwise specified.

[†]Drug survival was an outcome that included five types of discontinuation of MTX or AZA tx.

Comparação indireta vs. dupilumab

Foi realizada uma meta-análise com o objetivo de determinar a eficácia comparativa do upadacitinib 15 mg e do upadacitinib 30 mg face a dupilumab 300 mg em doentes com DA moderada a grave, nas seguintes subpopulações:

- Adultos, previamente expostos a terapêutica sistémica, em monoterapia ou com terapêutica combinada (doentes que recebiam concomitantemente CST);
- Adolescentes, em monoterapia (doentes que não recebiam concomitantemente CST).

Dos 50 estudos identificados, apenas 8 foram considerados elegíveis para a fase quantitativa da comparação de interesse (meta-análise em rede) vs dupilumab.

Houve ainda inclusão dos seguintes dados não resultantes da RSL descrita:

- Upadacitinib: dados dos doentes previamente expostos a Ciclosporina (CsA), como forma de avaliar doentes previamente expostos a tratamentos sistémicos, foi extraída de uma análise pós hoc dos ensaios do fármaco;
- Dupilumab: o relatório da NICE TA534 forneceu dados no subgrupo de doentes previamente expostos a CsA no programa de ensaios clínicos deste fármaco.

A tabela seguinte resume os critérios de inclusão para a meta-análise em rede.

Tabela 4 - Ensaios elegíveis para a meta-análise em rede (fonte: referência 3).

Critério	Critério de inclusão	Critério de exclusão
População	Adultos Doentes adultos (≥ 18 anos), e Diagnóstico de DA moderada a grave, e Com resposta inadequada ou intolerantes a CsA ou a terapêutica sistêmica. Adolescentes Doentes adolescentes (≥ 12 e < 18 anos), e Diagnóstico de DA moderada a grave	Crianças (< 12 anos); Doentes com outra patologia dermatológica ativa ou infecção que requeresse tratamento sistêmico, ou que interferisse com avaliação das lesões causadas pela dermatite atópica.
Intervenções	Adultos Qualquer das seguintes formulações (com/sem combinação de corticoides; terapias concomitantes [por exemplo, emolientes]; terapia de resgate e/ou retratamento): • Upadacitinib 15 mg QD • Upadacitinib 30 mg QD • Dupilumab 300 mg Q2W Adolescentes • Upadacitinib 15 mg QD • Dupilumab 300 mg Q2W	Estudos contendo apenas: • Imunossuppressores sistêmicos; • Retinóides tópicos • Fototerapia • Prednisolona
Comparadores	Placebo Intervenção ativa (ou seja, estudo de comparação direta)	Estudos incluindo apenas: • CST • Imunossuppressores sistêmicos • Retinóides tópicos • Fototerapia • Prednisolona
Objetivos	Adultos <u>Eficácia</u> • EASI 50, EASI 75, EASI 90 • EASI + DLQI (e.g. EASI 50 + DLQI ≥ 4) • Dados disponíveis para alimentar análise primária ajustada Adolescentes <u>Eficácia</u> • EASI 50, EASI 75, EASI 90 • EASI + DLQI/CDLQI (e.g. EASI 50 + DLQI ≥ 4 ou EASI 50 + CDLQI ≥ 4) • Dados disponíveis para alimentar análise primária ajustada	Estudos que disponibilizassem apenas: • SCORAD • BSA • POEM • DLQI ou CDLQI para adolescentes† • HADS • EQ-5D total, ou qualquer um dos 5 domínios, ou EQVAS, ou EQ-5D-Y • SF-36
Desenho do estudo	RCTs (fase III)	RCTs (fases I, II, IV) • Estudos seguimento de longo termo (por exemplo, estudos de seguimento, abertos, com continuação do tratamento) • RCTs de escalonamento de dose (que incluem um braço controlo) • Estudos de registo
Limites/restrições de linguagem	Sem restrições de ano ou região Língua inglesa Apresentações da conferência publicadas de 2018 em diante	

Legenda: CDLQI: Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil; CsA, ciclosporina A; CST: Corticosteroides tópicos; DA: Dermatite atópica; DLQI: Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia; EASI: Índice de Área e Gravidade do Eczema; EQ-5D: *European Quality of Life-5 Dimensions*; EQ-5D-Y: *European Quality of Life-5 Dimensions Youth*; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale*; HADS: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; POEM: Avaliação do Eczema Orientada pelo Doente; Q2W: cada 2 semanas, QD: uma vez dia, RCT: Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado, SCORAD: Avaliação de Gravidade da Dermatite Atópica; SF-36: *Short Form-36 Health Survey*. † A escala CDLQI está validada para doentes dos 4 aos 16 anos de idade. A revisão sistemática da literatura identificou estudos que incluíram doentes adolescentes dos 12 aos 16 anos de idade.

Fonte: Gunsoy, 2021a.

As características dos ensaios incluídos na meta-análise em rede encontram-se na tabela abaixo.

Tabela 5 – Características dos estudos incluídos na NMA (fonte: referência 2).

Study/ Author year/ Total sample or subgroup used	Publication type	Objective	Study design	Population	Intervention/ comparator	Number of patients*	Treatment duration (time on treatment and study duration)	Outcomes reported (primary outcomes in bold)	Country/ region	Secondary references
LIBERTY AD SOLO 1 (NCT02277743) Simpson 2016 ³² Subgroup used per TA534	Journal article	To confirm the efficacy and safety of DUP monotherapy in adults with moderate to severe AD	Phase 3, multicentre, randomised, placebo- controlled, double-blind	Adults ≥18 yrs with moderate to severe AD for which topical tx provided inadequate control or was medically inadvisable	DUP 300 mg QW/Q2W, SC Pts received a 600-mg loading dose of DUP on day 1. PBO QW, SC	671 DUP 300 mg Q2W: 224 DUP 300 mg QW: 223 PBO: 224	Tx: 16 wks Study: up to 28 wks	IGA 0/1 and reduction of ≥2 points EASI 75 (Co- primary (in EU and Japan only) EASI Pruritus NRS Pruritus NRS 3/4-point change SCORAD GISS EASI 50 EASI 90 BSA DLQI POEM HADS Safety	Bulgaria Canada Denmark Estonia Finland Germany Japan Singapore Spain US	—
LIBERTY AD SOLO 2 (NCT02277769) Simpson 2016 ³² Subgroup used per TA534	Journal article	To confirm the efficacy and safety of DUP monotherapy in adults with moderate to severe AD	Phase 3, multicentre, randomised, placebo- controlled, double-blind	Adults ≥18 yrs with moderate to severe AD for which topical tx provided inadequate control or was medically inadvisable	DUP 300 mg QW/Q2W, SC Pts received a 600-mg loading dose of DUP on day 1. PBO QW, SC	708 DUP 300 mg Q2W: 233 DUP 300 mg QW: 239 PBO: 236	Tx: 16 wks Study: up to 28 wks	See SOLO1, above	Canada France Germany Hong Kong Italy Lithuania Poland Republic of	—
Study/ Author year/ Total sample or subgroup used	Publication type	Objective	Study design	Population	Intervention/ comparator	Number of patients*	Treatment duration (time on treatment and study duration)	Outcomes reported (primary outcomes in bold)	Country/ region	Secondary references
									Korea UK US	
LIBERTY AD CAFÉ (NCT02755649) De Bruin-Weller 2018 ³³ Total sample used	Journal article	To evaluate the efficacy and safety of DUP with concomitant TCS in pts with AD and a history of IR or intolerance to CsA, or CsA- naïve pts for whom CsA tx was medically inadvisable	Phase 3, multicentre, randomised, placebo- controlled, double-blind	Adults ≥18 yrs with moderate to severe AD and IR to TCS, or intolerance and/or unacceptable toxicity to CsA, or CsA-naïve pts for whom CsA tx is contraindicated	DUP SC: 300 mg QW 300 mg Q2W Loading dose: 600 mg PBO QW, SC	325 DUP 300 mg QW: 110 DUP 300 mg Q2W: 107 PBO: 108	Tx: 16 wks Study: 32 wks (Screening: 4 wks Follow-up: 12 wks)	EASI 75 EASI 50/90 Pruritus NRS Pruritus NRS ≥4-point reduction SCORAD GISS BSA DLQI POEM HADS TCS tx EASI 75 in CsA- experienced pts SCORAD 50 IGA 0/1 and 2- point reduction	Austria Belgium Germany Ireland Netherlands Poland Russia Slovakia Spain UK	Bouaziz 2019 ³⁵ Simpson 2018 ⁴¹ De Bruin- Weller 2018 ³³ Blauvelt, 2018b ³⁹
LIBERTY AD CHRONOS (NCT02260986) Blauvelt 2017 ³³ Subgroup used per TA534	Journal article	To evaluate the long-term (52 wk) efficacy and safety of DUP with medium- potency TCS vs PBO with TCS in adults with moderate to	Phase 3, multicentre, placebo- controlled, double-blind	Age ≥18 years; moderate to severe AD, with history of IR to medium-potency to high-potency TCS (+/- TCI), or systemic tx, within the past 6	DUP SC: 300 mg QW 300 mg Q2W Loading dose: 600 mg with TCS PBO QW, SC	740 DUP 300 mg QW + TCS: 319 DUP 300 mg Q2W + TCS: 106	Tx: 52 wks Study: 64 wks	IGA 0/1 and ≥2-point reduction EASI 75 (Co- primary) EASI Pruritus NRS SCORAD	Australia Canada Czech Republic Hungary Italy Japan Netherlands	Prens 2018 ³⁶ De Bruin- Weller 2018 ³⁷ Simpson 2018 ⁴¹ Silverberg 2020 ³⁸ Blauvelt,

Study/ Author year/ Total sample or subgroup used	Publication type	Objective	Study design	Population	Intervention/ comparator	Number of patients*	Treatment duration (time on treatment and study duration)	Outcomes reported (primary outcomes in bold)	Country/ region	Secondary references
		severe AD		months, or both	with TCS	PBO + TCS: 315		GISS BSA HADS POEM DLQI Medication-free days Incidence of flares	New Zealand Poland Romania South Korea Spain UK US	2018 ⁴² Blauvelt, 2018 ⁴⁹
LIBERTY AD ADOL (NCT03054428) Simpson 2019 ³⁴ Total sample used	Journal article	To assess the efficacy and safety of DUP monotherapy in adolescents with moderate to severe AD inadequately controlled by topical therapies	Phase 3, multicentre, randomised, placebo- controlled, double-blind	Adolescents ≥12 to <18 yrs with moderate to severe AD inadequately controlled by topical tx or for whom topical tx was medically inadvisable	DUP Q2W, SC Weight <60 kg: 200 mg after 400-mg loading dose Weight ≥60 kg: 300 mg after 600-mg loading dose DUP Q4W, SC All pts: 300 mg after 600-mg loading dose PBO Q2W, SC	251 DUP Q2W: 82 (200 mg: 43; 300 mg: 39) DUP Q4W: 84 PBO: 85	Tx: 16 wks Study: 34 wks Screening: 5 wks (35 days) Follow-up: 12 wks	IGA 0/1 and ≥2-point reduction EASI 75 (Co- primary in Canada not US) EASI 75 (in US) EASI Pruritus NRS Pruritus NRS ≥3/4-point reduction EASI 50 EASI 90 SCORAD CDLQI POEM HADS	Canada US	Paller 2020 ⁴³ Simpson 2019 ⁴⁴ Boguniewicz 2019 ⁴⁵ Paller 2019 (J Invest Dermatol) ⁴⁶ Paller 2019 (Australas J Dermatol) ⁵¹ Paller 2019 (Ped Dermatol) ⁵⁰ Sher 2019 ⁴⁹ Paller 2019 (JAAD) ⁴⁷ Silverberg 2020 ⁵²
MEASURE UP 1 M16-045 (NCT03569293)	AbbVie internal document	To assess the efficacy and safety of	A Phase 3 randomised, placebo-	Adolescent and adult subjects with moderate to	UPA 15 mg QD, PBO	810 UPA 15 mg QD:	16-week double-blind, 120-week	IGA 0/1 EASI 75 EASI	Europe Canada, US (including)	Unpublished
Study/ Author year/ Total sample or subgroup used	Publication type	Objective	Study design	Population	Intervention/ comparator	Number of patients*	Treatment duration (time on treatment and study duration)	Outcomes reported (primary outcomes in bold)	Country/ region	Secondary references
Clinical study report ²⁸ Subgroup used; see above	CSR	upadacitinib for the treatment of adolescent and adult subjects with moderate to severe AD who are candidates for systemic therapy	controlled, double-blind study	severe atopic dermatitis	UPA 30 mg QD, PBO	270 UPA 30 mg QD: 270 PBO: 270	blinded extension period	50/90/100 NRS POEM EQ-5D DLQI CDLQI Flares IGA 0 SCORAD	Puerto Rico) Argentina, Columbia Australia, New Zealand Ukraine, Russia, Estonia China Japan Malaysia	
MEASURE UP 2 M18-891 (NCT03607422) Clinical study report ⁶⁰ Subgroup used; see above	AbbVie internal document CSR	To assess the efficacy and safety of upadacitinib for the treatment of adolescent and adult subjects with moderate to severe AD who are candidates for systemic therapy	A Phase 3 randomised, placebo- controlled, double-blind study	Adolescent and adult subjects with moderate to severe atopic dermatitis	UPA 15 mg QD, UPA 30 mg QD, PBO	810 UPA 15 mg QD: 270 UPA 30 mg QD: 270 PBO: 270			Europe Canada, US Australia New Zealand Singapore South Korea Taiwan	Unpublished
AD UP M16-047 (NCT03568318) Clinical study report ⁶⁰ Subgroup used; see above	AbbVie internal document CSR	To assess the efficacy and safety of upadacitinib combined with topical corticosteroids for the treatment of adolescent and adult subjects with moderate to severe AD who are candidates for systemic	A Phase III Randomised, Placebo- Controlled, Double-Blind Study	Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	UPA 15 mg QD + TCS, UPA 30 mg QD, +TCS PBO + TCS	810 UPA 15 mg QD: 270 UPA 30 mg QD: 270 PBO: 270			Europe Canada, US (including Puerto Rico) Australia New Zealand China Japan	Unpublished
Study/ Author year/ Total sample or subgroup used	Publication type	Objective	Study design	Population	Intervention/ comparator	Number of patients*	Treatment duration (time on treatment and study duration)	Outcomes reported (primary outcomes in bold)	Country/ region	Secondary references
HEADS UP M16-046 (NCT03738397) Clinical study report ²⁹ Subgroup used; see above	AbbVie internal document Topline results memo	To evaluate the efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab for the treatment of adult subjects with moderate to severe AD who are candidates for systemic therapy	A Phase 3b Multicenter, Randomised, Double-Blind, Double- Dummy, Active Controlled Study	Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	UPA 15 mg QD, UPA 30 mg QD, DUP 300 mg Q2W*: 325 *2 x 300mg SC injections at baseline followed by 300mg Q2W	650 UPA 30 mg QD: 325 DUP 300 mg Q2W*: 325 *2 x 300mg SC injections at baseline followed by 300mg Q2W		EASI 75 EASI NRS	Europe Canada, US Australia New Zealand Malaysia Singapore Taiwan	Unpublished

DUP: Dupilumab, EASI: Eczema Area and Severity Index, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, GISS: Global Individual Signs Score, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, IGA: Investigator Global Assessment, IR: Inadequate Response, NRS: Numerical Rating Scale, PBO: Placebo, POEM: Patient Oriented Eczema Measure, PTS: Patient, Q2W: Every 2 Weeks, QD: Once Daily, QW: Once a Week, SC: Subcutaneous, SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis, TCS: Topical Corticosteroids, TX: Treatment, UPA: Upadacitinib, Wks: Weeks

Análise de exequibilidade de comparação indireta

Foi realizada uma análise de exequibilidade da meta-análise em rede.

Foi avaliada a conectividade da rede através da realização de diagrama, bem como avaliada a heterogeneidade entre estudos através da avaliação do impacto de potenciais modificadores do efeito de tratamento (idade, género, duração de doença, gravidade da doença), através da comparação dos grupos placebo nos vários estudos, e através do cálculo de I^2 .

Foram identificadas as seguintes fontes de heterogeneidade:

- - Os métodos de imputação de dados foram diferentes. Estudos com dupilumab usaram *non-responder imputation* (NRI) para os dados em falta na semana 16. Os estudos com upadacitinib usaram NRI incorporando imputação múltipla para gerir as faltas de dados causadas pela COVID-19.
- - Foi identificada uma diferença no número de doentes reportados nas publicações do estudo CAFÉ e o relatório TA534. A empresa argumenta que esta poderá resultar num viés favorável ao dupilumab pela diminuição da resposta a placebo.
- - As seguintes tabelas resumem as características individuais basais dos doentes incluídos nos estudos. Foram consideradas apenas diferenças mínimas nestas características e sem necessidade de ajuste para a análise.

Neste relatório, serão considerados apenas os resultados referentes à população adulta, uma vez que o comparador dupilumab não se encontra na matriz pré-definida para a população adolescente.

Análise estatística

Foi conduzida uma meta-análise em rede com recurso a um modelo linear generalizado com recurso a simulações Monte Carlo em cadeias de Markov Bayesianas. Para todas as redes de estudos, ambos os modelos de efeitos fixos e efeitos aleatórios foram testados, quando viável. A qualidade do ajuste do modelo aos dados foi avaliada utilizando o seu desvio residual geral (Dbar), o número efetivo de parâmetros (pD), o critério de informação de desvio (DIC), e a distribuição posterior do desvio padrão entre os estudos (sd) associada ao modelo de efeitos aleatórios.

Tabela 6 - Características dos doentes incluídos nos estudos elegíveis para a meta-análise em rede em adultos (fonte: referência 2).

Table 16: Baseline characteristics of included RCTs – monotherapy network – adult systemic-exposed

Characteristic	Measure UP 1 Subgroup Adult systemic-exposed			Measure UP 2 Subgroup Adult systemic-exposed			Heads UP Subgroup Adult systemic-exposed		SOLO CAFE-like		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	UPA 30 mg	DUPI Q2W	PBO	DUPI Q2W	
	N=40	N=39	N=32	N=64	N=75	N=57	N = 50	N = 56	N=88	N=104	
Age – years	38.6 (13.4)	39.4 (13.8)	34.0 (13.2)	31.3 (11.1)	30.5 (11.6)	32.2 (10.7)	35.6 (14.3)	35.4 (11.9)	38.8 (12.9)	38.0 (13.5)	
Gender (male) n (%)	19 (47.5%)	21 (53.8%)	23 (71.9%)	49 (76.6%)	51 (68.0%)	38 (66.7%)	34 (68.0%)	34 (60.7%)	55 (62.5%)	75 (72.1%)	
Duration of AD – years ^(*)	31.0 (16.2)	27.4 (14.6)	24.2 (12.5)	25.3 (11.5)	21.6 (10.6)	23.8 (13.2)	29.9 (13.9)	29.3 (14.1)	29.9 (14.7)	29.0 (14.4)	
EASI	31.9 (13.4)	34.1 (13.1)	32.6 (11.8)	32.6 (11.8)	30.1 (11.8)	32.2 (14.3)	34.9 (15.2)	32.9 (12.4)	35.6 (14.3)	36.9 (14.6)	
IGA score n (%)	3 Moderate	19 (47.5%)	11 (28.2%)	11 (34.4%)	17 (26.6%)	27 (36.0%)	21 (36.8%)	23 (46.0%)	17 (30.4%)	3.6 (0.5)	3.7 (0.5)
	4 Severe	21 (52.5%)	28 (71.8%)	21 (65.6%)	47 (73.4%)	48 (64.0%)	36 (63.2%)	27 (54.0%)	39 (69.6%)		
PP-NRS	7.2 (1.6)	7.1 (1.9)	7.5 (1.4)	7.6 (1.8)	7.1 (1.7)	7.9 (1.6)	7.6 (1.6)	7.7 (1.7)	7.8 (1.5)	7.6 (1.6)	
DLQI score	17.8 (7.0)	18.0 (6.8)	16.5 (6.8)	18.1 (7.1)	17.9 (6.7)	18.1 (6.9)	-	-	16.6 (7.9)	15.7 (6.8)	

AD: Atopic Dermatitis, DUPI: Dupilumab, DLQI: Dermatology Life Quality Index, EASI: Eczema Area and Severity Index, IGA: Investigator's Global Assessment, PBO: Placebo, PP-NRS: Peak Pruritus Numeric Rating Scale, Q2W: Every 2 Weeks, UPA: Upadacitinib.

^(*) Disease duration since symptoms started.

In Heads UP, IGA score of 3 presented as <4, but inclusion criteria precludes individuals with IGA score of <3.

In SOLO CAFE-like, IGA score presented as mean (SD).

Data are presented as mean (SD) unless otherwise specified

Table 17: Baseline characteristics of included RCTs – combination therapy network – adult systemic-exposed

Characteristic	AD UP Subgroup Systemic-exposed			CAFÉ + CHRONOS CAFÉ-like		CAFÉ trial	
	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS	PBO + TCS	DUPI Q2W + TCS	PBO + TCS	DUPI Q2W + TCS
	N = 54	N = 58	N = 57	N = 169	N = 130	N = 108	N = 107
Age – years	36.9 (13.8)	37.5 (13.9)	35.4 (12.7)	38.1 (13.0)	37.8 (12.9)	37.5 (29.0-49.0)	38.0 (25.0-47.0)
Gender (male) n (%)	42 (77.8%)	37 (63.8%)	41 (71.9%)	102 (60.4%)	77 (59.2%)	68 (63.0%)	65 (60.7%)
Duration of AD – years ^(*)	28.6 (12.1)	31.6 (15.0)	26.5 (13.7)	28.9 (15.1)	29.9 (15.4)	28.5 (19.5-40.0)	29.0 (19.0-43.0)
EASI	34.7 (13.8)	31.7 (12.8)	30.0 (13.5)	34.8 (12.0)	33.6 (10.5)	31.7 (24.2-40.7)	31.6 (25.2-39.2)
IGA score n (%)	3 Moderate	19 (35.2%)	23 (39.7%)	3.5 (0.5)	3.5 (0.5)	3.0 (3.0-4.0)	3.0 (3.0-4.0)
	4 Severe	35 (64.8%)	35 (60.3%)				
PP-NRS	7.1 (1.3)	7.1 (1.6)	7.6 (1.7)	6.9 (2.1)	6.9 (2.1)	6.9 (4.9-8.1)	7.0 (5.4-8.0)
DLQI score	17.4 (7.4)	17.8 (6.6)	18.1 (6.9)	14.8 (7.7)	14.6 (7.5)	13.0 (7.0-19.5)	14.0 (8.0-22.0)

AD: Atopic Dermatitis, DUPI: Dupilumab, DLQI: Dermatology Life Quality Index, EASI: Eczema Area and Severity Index, IGA: Investigator's Global Assessment, PBO: Placebo, PP-NRS: Peak Pruritus Numeric Rating Scale, Q2W: Every 2 Weeks, TCS: Topical Corticosteroids. ^(*) Disease duration since symptoms started.

AD UP subgroup and CAFÉ + CHRONOS CAFÉ-like data are presented as mean (SD) unless otherwise specified. CAFÉ trial data are presented as median (interquartile range) unless otherwise specified.

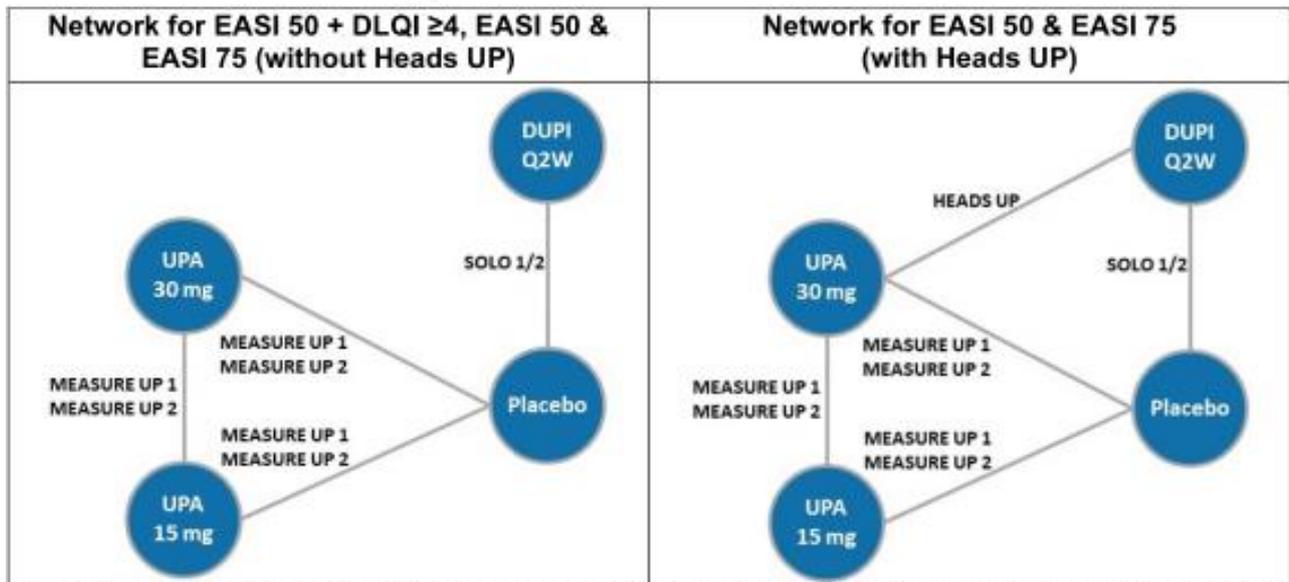
Meta-análise em rede

Resultados

Rede de evidência

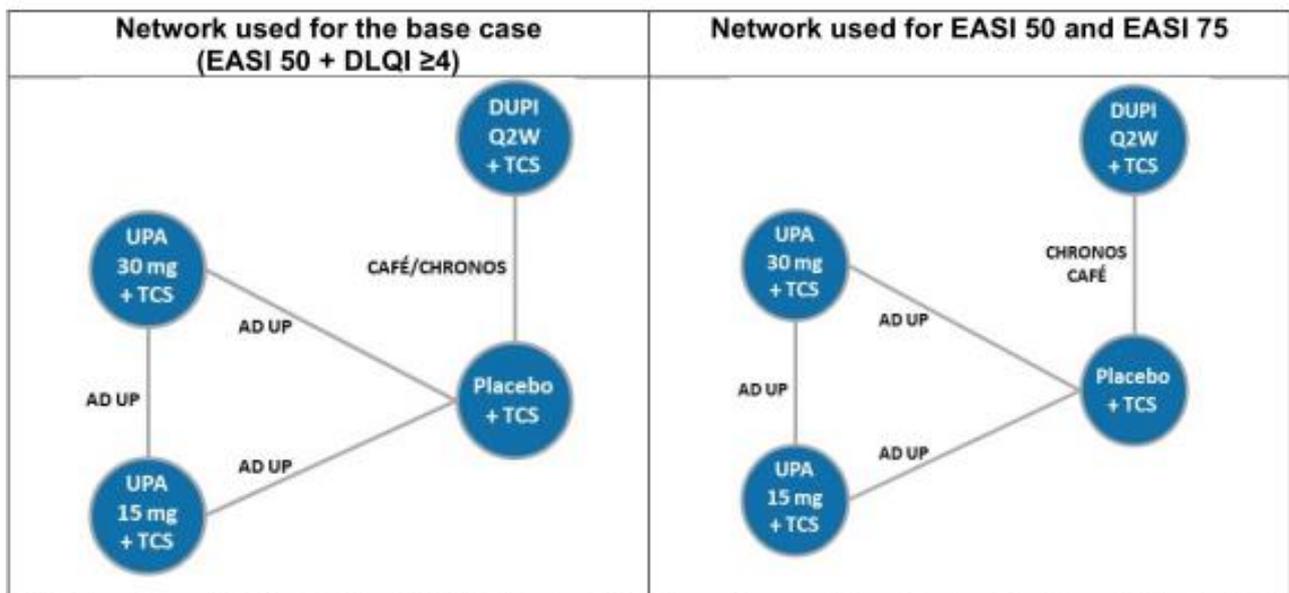
Foram identificadas as seguintes redes com base nos estudos selecionados.

Figure 1: Adult systemic-exposed NMA – network plots for EASI 50 + DLQI ≥4, EASI 50 and EASI 75 for monotherapy



DLQI: Dermatology Life Quality Index, DUPI: Dupilumab, EASI: Eczema Area and Severity Index, Q2W: Every 2 Weeks, UPA: Upadacitinib

Figure 2: Adult systemic-exposed NMA – network plot for EASI 50 + DLQI ≥4, EASI 50 and EASI 75 for combination therapy with TCS



DLQI: Dermatology Life Quality Index, DUPI: Dupilumab, EASI: Eczema Area and Severity Index, Q2W: Every 2 Weeks, TCS: Topical Corticosteroids, UPA: Upadacitinib

Figura 2 - Redes identificadas na NMA Upa vs Dupi (fonte: referência 2).

O modelo de efeitos fixos foi o preferido em todas as análises de resultados que foram conduzidas. Embora tenha sido feita a análise de resultados utilizando o modelo dos efeitos aleatórios, este foi apenas um exercício de sensibilidade, não tendo este modelo sido selecionado para a análise principal uma vez que os intervalos de credibilidade eram demasiado alargados e não eram concordantes com os resultados dos ensaios clínicos (em termos de amplitude dos IC) e/ou a distribuição posterior da heterogeneidade entre os estudos não demonstrou ser suficientemente atualizada a partir do prior uniforme (0,5). Os resultados obtidos através do modelo dos efeitos aleatórios devem-se, principalmente, ao reduzido número de estudos que avaliou cada um dos tratamentos incluídos nas redes, havendo redes constituídas com apenas uma fonte de evidência para cada tratamento. Por esta razão, em alguns casos, não foi possível avaliar a heterogeneidade entre os estudos devido à escassez de informação.

Eficácia

Adultos com exposição sistémica – Rede de Terapêutica Combinada

A tabela seguinte resume os resultados obtidos nesta comparação.

Tabela 7 - Resumo dos resultados NMA Upa vs Dupi - Terap combinada (fonte: referência 2)

Treatment	EASI 50 + DLQI ≥4		EASI 75		EASI 50	
	Fixed effects	Random effects	Fixed effects	Random effects	Fixed effects	Random effects
	Median log-odds estimate (95% CrI) vs placebo					
Upadacitinib 15 mg	2.269 (1.412, 3.197)	2.265 (-4.025, 8.595)	1.897 (1.085, 2.770)	1.914 (-3.159, 7.083)	2.579 (1.681, 3.585)	2.586 (-1.952, 7.100)
Upadacitinib 30 mg	3.103 (2.106, 4.236)	3.116 (-3.249, 9.444)	2.313 (1.460, 3.222)	2.332 (-2.819, 7.472)	3.379 (2.283, 4.731)	3.385 (-1.208, 7.941)
Dupilumab 300 mg Q2W	2.130 (1.616, 2.670)	2.139 (-4.191, 8.400)	1.614 (1.110, 2.132)	1.784 (-1.764, 5.580)	2.020 (1.471, 2.606)	2.022 (-1.174, 5.277)
	Mean log-odds estimate (SD) vs placebo					
Upadacitinib 15 mg	2.278 (0.455)	2.279 (2.911)	1.905 (0.429)	1.926 (2.310)	2.593 (0.486)	2.586 (2.023)
Upadacitinib 30 mg	3.12 (0.545)	3.112 (2.938)	2.321 (0.449)	2.332 (2.317)	3.413 (0.623)	3.392 (2.061)
Dupilumab 300 mg Q2W	2.133 (0.268)	2.131 (2.898)	1.616 (0.26)	1.841 (1.655)	2.024 (0.289)	2.035 (1.434)
	SUCRA					
Placebo	0.0%	15.1%	0.0%	11.1%	0.0%	5.9%
Upadacitinib 15 mg	55.5%	56.2%	62.5%	59.0%	65.0%	62.1%
Upadacitinib 30 mg	96.4%	73.7%	91.8%	72.0%	95.9%	83.5%
Dupilumab 300 mg Q2W	48.1%	54.9%	45.7%	57.9%	39.1%	48.5%
	Fit statistics					
Between trial SD [mean (SD)]	N/A	2.493 (0.138, 4.873)	N/A	1.515 (0.082, 4.722)	N/A	1.017 (0.036, 4.621)
D _{res} (mean)	5.05	5.07	8.46	7.09	6.11	6.78
p _D	5.05	5.07	6.00	6.98	6.11	6.78
DIC	10.10	10.14	14.45	14.07	12.21	13.56

CrI: Credible Interval, DIC: Deviance Information Criterion, DLQI: Dermatology Life Quality Index, DRES: Posterior mean of the residual deviance, EASI: Eczema Area and Severity Index, NA: Not Available, pD: Effective number of parameters, Q2W: Every 2 Weeks, SD: Standard Deviation, SUCRA: Surface Under the Cumulative Rankin

	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Dupilumab 300 mg Q2W
EASI 50 + DLQI ≥4				
Placebo		<u>9.674</u> (4.105, 24.450)	<u>22.265</u> (8.211, 69.151)	<u>8.413</u> (5.031, 14.439)
Upadacitinib 15 mg	<u>0.103</u> (0.041, 0.244)		<u>2.288</u> (0.807, 7.237)	<u>0.871</u> (0.301, 2.396)
Upadacitinib 30 mg	<u>0.045</u> (0.014, 0.122)	<u>0.437</u> (0.138, 1.239)		<u>0.377</u> (0.108, 1.182)
Dupilumab 300 mg Q2W	<u>0.119</u> (0.069, 0.199)	<u>1.148</u> (0.417, 3.317)	<u>2.649</u> (0.846, 9.229)	
EASI 75				
Placebo		<u>6.667</u> (2.960, 15.966)	<u>10.107</u> (4.307, 25.089)	<u>5.023</u> (3.033, 8.434)
Upadacitinib 15 mg	<u>0.150</u> (0.063, 0.338)		<u>1.509</u> (0.670, 3.489)	<u>0.752</u> (0.275, 1.968)
Upadacitinib 30 mg	<u>0.099</u> (0.040, 0.232)	<u>0.663</u> (0.287, 1.492)		<u>0.497</u> (0.176, 1.347)
Dupilumab 300 mg Q2W	<u>0.199</u> (0.119, 0.330)	<u>1.329</u> (0.508, 3.636)	<u>2.010</u> (0.742, 5.687)	
EASI 50				
Placebo		<u>13.188</u> (5.370, 36.048)	<u>29.350</u> (9.806, 113.354)	<u>7.538</u> (4.352, 13.542)
Upadacitinib 15 mg	<u>0.076</u> (0.028, 0.186)		<u>2.218</u> (0.637, 9.126)	<u>0.571</u> (0.181, 1.681)
Upadacitinib 30 mg	<u>0.034</u> (0.009, 0.102)	<u>0.451</u> (0.110, 1.570)		<u>0.256</u> (0.060, 0.890)
Dupilumab 300 mg Q2W	<u>0.133</u> (0.074, 0.230)	<u>1.753</u> (0.595, 5.531)	<u>3.906</u> (1.124, 16.745)	

DLQI: Dermatology Life Quality Index, EASI: Eczema Area and Severity Index, Q2W: Every 2 Weeks

Na comparação entre pares, não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre upadacitinib 30 mg e dupilumab 300 mg nas avaliações de EASI 50 + DLQI ≥4 (OR = 0.377 CrI 95% de 0.108, 1.182) e de EASI 75 (OR = 0.497 CrI 95% de 0.176, 1.347).

Apenas no EASI 50 o resultado favorece o upadacitinib com significado estatístico (OR = 0.256 CrI 95% de 0.060, 0.890).

Na comparação entre dupilumab 300mg e upadacitinib 30mg, existe uma maior probabilidade de superioridade do upadacitinib 30 mg, conforme é observável pelos resultados SUCRA para os três *outcomes* reportados, mas esta análise possui um grau de incerteza muito elevado.

Adultos com exposição sistêmica – Rede de Monoterapia

A tabela seguinte resume os resultados obtidos nesta comparação.

Tabela 8 - Resumo dos resultados NMA Upa vs Dupi – Monoterapia (fonte: referência 2)

Treatment	EASI 75		EASI 50	
	Fixed effects	Random effects	Fixed effects	Random effects
	Median log-odds estimate (95% CrI) vs placebo			
Upadacitinib 15 mg	<u>2.607 (1.938, 3.339)</u>	<u>2.691 (0.878, 4.691)</u>	<u>2.293 (1.698, 2.922)</u>	<u>2.282 (0.322, 4.205)</u>
Upadacitinib 30 mg	<u>3.129 (2.486, 3.823)</u>	<u>3.222 (1.546, 5.076)</u>	<u>3.081 (2.476, 3.733)</u>	<u>3.167 (1.444, 5.061)</u>
Dupilumab 300 mg Q2W	<u>2.077 (1.42, 2.79)</u>	<u>2.123 (0.09, 4.285)</u>	<u>2.189 (1.61, 2.802)</u>	<u>2.280 (0.195, 4.522)</u>
	Mean log-odds estimate (SD) vs placebo			
Upadacitinib 15 mg	<u>2.614 (0.357)</u>	<u>2.719 (0.939)</u>	<u>2.298 (0.313)</u>	<u>2.280 (0.949)</u>
Upadacitinib 30 mg	<u>3.135 (0.342)</u>	<u>3.249 (0.871)</u>	<u>3.086 (0.320)</u>	<u>3.196 (0.890)</u>
Dupilumab 300 mg Q2W	<u>2.084 (0.348)</u>	<u>2.144 (1.023)</u>	<u>2.194 (0.304)</u>	<u>2.310 (1.055)</u>
	SUCRA			
Placebo	<u>0.0%</u>	<u>1.3%</u>	<u>0.0%</u>	<u>1.5%</u>
Upadacitinib 15 mg	<u>64.6%</u>	<u>64.8%</u>	<u>53.8%</u>	<u>52.7%</u>
Upadacitinib 30 mg	<u>98.7%</u>	<u>91.1%</u>	<u>99.6%</u>	<u>92.4%</u>
Dupilumab 300 mg Q2W	<u>36.7%</u>	<u>42.8%</u>	<u>46.6%</u>	<u>53.4%</u>
	Fit statistics			
Between trial SD [mean (SD)]	N/A	0.661 (0.038, 3.405)	N/A	0.728 (0.049, 3.501)
D _{res} (mean)	11.71	10.15	12.82	10.14
p _D	7.14	9.18	7.11	9.36
DIC	18.85	19.32	19.92	19.50

CrI: Credible Interval, DIC: Deviance Information Criterion, DRES: Posterior Mean of the Residual Deviance, EASI: Eczema Area and Severity Index, NA: Not Available, p_D: Effective Number of Parameters, Q2W: Every 2 Weeks, SD: Standard Deviation, SUCRA: Surface Under the Cumulative Ranking

	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Dupilumab 300 mg Q2W
EASI 75				
Placebo		<u>13.558</u> (6.943, 28.192)	<u>22.844</u> (12.014, 45.726)	<u>7.980</u> (4.135, 16.280)
Upadacitinib 15 mg	<u>0.074</u> (0.035, 0.144)		<u>1.682</u> (0.951, 3.010)	<u>0.590</u> (0.261, 1.315)
Upadacitinib 30 mg	<u>0.044</u> (0.022, 0.083)	<u>0.594</u> (0.332, 1.051)		<u>0.350</u> (0.176, 0.686)
Dupilumab 300 mg Q2W	<u>0.125</u> (0.061, 0.242)	<u>1.696</u> (0.760, 3.824)	<u>2.855</u> (1.459, 5.679)	
EASI 50				
Placebo		<u>9.909</u> (5.461, 18.583)	<u>21.781</u> (11.892, 41.795)	<u>8.923</u> (5.001, 16.476)
Upadacitinib 15 mg	<u>0.101</u> (0.054, 0.183)		<u>2.195</u> (1.146, 4.270)	<u>0.902</u> (0.416, 1.953)
Upadacitinib 30 mg	<u>0.046</u> (0.024, 0.084)	<u>0.456</u> (0.234, 0.873)		<u>0.411</u> (0.208, 0.792)
Dupilumab 300 mg Q2W	<u>0.112</u> (0.061, 0.200)	<u>1.109</u> (0.512, 2.402)	<u>2.433</u> (1.262, 4.809)	

EASI: Eczema Area and Severity Index, Q2W: Every 2 Weeks

	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Dupilumab 300 mg Q2W
EASI 75				
Placebo		14.751 (2.405, 109.012)	25.067 (4.694, 160.107)	8.357 (1.094, 72.575)
Upadacitinib 15 mg	0.068 (0.009, 0.416)		1.694 (0.270, 11.109)	0.568 (0.044, 7.076)
Upadacitinib 30 mg	0.040 (0.006, 0.213)	0.590 (0.090, 3.705)		0.336 (0.040, 2.604)
Dupilumab 300 mg Q2W	0.120 (0.014, 0.914)	1.761 (0.141, 22.751)	2.979 (0.384, 25.313)	
EASI 50				
Placebo		9.792 (1.380, 67.051)	23.734 (4.236, 157.759)	9.777 (1.215, 91.997)
Upadacitinib 15 mg	0.102 (0.015, 0.724)		2.433 (0.372, 19.408)	1.003 (0.078, 15.151)
Upadacitinib 30 mg	0.042 (0.006, 0.236)	0.411 (0.052, 2.692)		0.412 (0.047, 3.625)
Dupilumab 300 mg Q2W	0.102 (0.011, 0.823)	0.997 (0.066, 12.756)	2.426 (0.276, 21.281)	

EASI: Eczema Area and Severity Index, Q2W: Every 2 Weeks

Na comparação entre pares utilizando efeitos fixos, não existem resultados disponíveis para o EASI 50 + DLQI ≥ 4 . Os resultados favorecem o upadacitinib 30 mg face a dupilumab 300 mg nas avaliações de EASI 75 e EASI 50, com significado estatístico. Quando utilizada a metodologia de efeitos aleatórios, os resultados mantêm a superioridade do upadacitinib mas sem significado estatístico.

Na comparação entre dupilumab 300mg e upadacitinib 30mg, existe uma maior probabilidade de superioridade do upadacitinib 30 mg, conforme é observável pelos resultados SUCRA para os dois *outcomes* reportados, mas a incerteza em torno desta análise hierárquica é muito elevada.

Adolescentes (população global) – Rede de Monoterapia

Relativamente aos adolescentes, apenas foi possível realizar uma comparação indireta na população global em monoterapia, tendo sido considerado inexecutável a realização da mesma na subpopulação com exposição sistémica prévia.

	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Dupilumab 300 mg Q2W
EASI 75			
Placebo		<u>20.894 (8.907, 54.668)</u>	<u>8.236 (3.523, 21.983)</u>
Upadacitinib 15 mg	<u>0.048 (0.018, 0.112)</u>		<u>2.529 (0.696, 9.164)</u>
Dupilumab 300 mg Q2W	<u>0.121 (0.045, 0.284)</u>	<u>0.395 (0.109, 1.438)</u>	
EASI 50			
Placebo		<u>6.314 (3.114, 13.231)</u>	<u>10.896 (5.136, 24.917)</u>
Upadacitinib 15 mg	<u>0.158 (0.076, 0.321)</u>		<u>1.728 (0.603, 5.119)</u>
Dupilumab 300 mg Q2W	<u>0.092 (0.04, 0.195)</u>	<u>0.579 (0.195, 1.659)</u>	

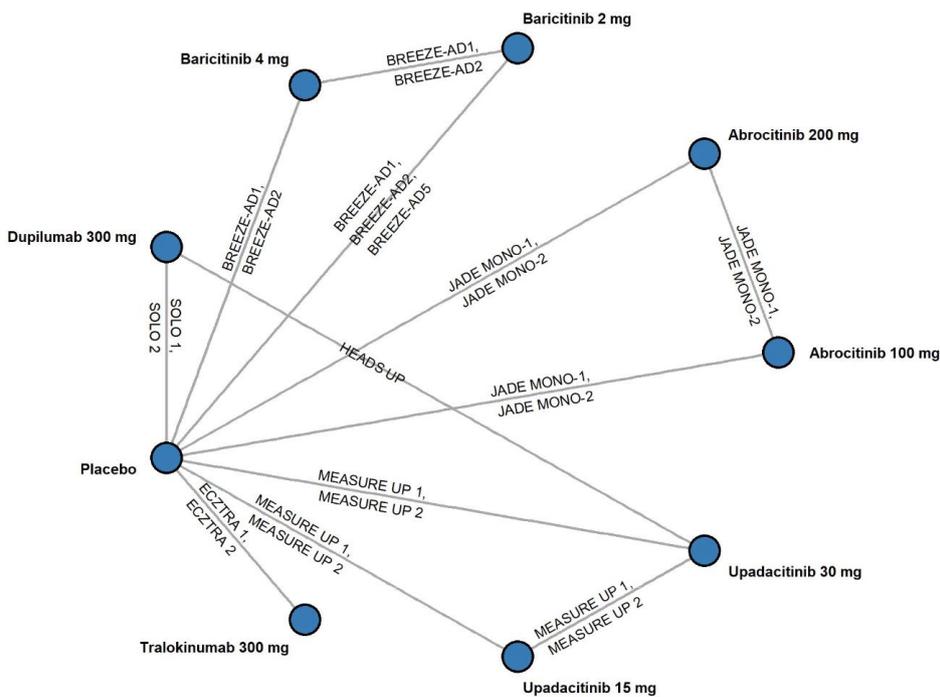
EASI: Eczema Area and Severity Index, Q2W: Every 2 Weeks

Face ao dupilumab, o upadacitinib 15 mg não mostrou diferenças estatisticamente significativas em relação ao EASI 75 e EASI 50.

Comparação indirecta - upadacitinib vs. baricitinib⁴

Desenho de estudo

Após pedido de elementos, foi submetida a rede da meta-análise completa, incluindo as comparações com baricitinib.



Uma vez que a rede que incluía a comparação com baricitinib estava desconectada da restante rede, o titular de AIM optou por conduzir uma análise de comparação indirecta por método de Bucher, que teve como objectivo primário comparar a eficácia de upadacitinib à de baricitinib, em monoterapia e em terapêutica combinada, no tratamento de DA moderada a grave em:

- Doentes adultos elegíveis para terapêutica sistémica (população intenção de tratar [ITT]);
- Doentes adultos previamente expostos a CsA (como substituição da população já tratada com imunossuppressores sistémicos convencionais).

Foram seleccionados os seguintes *outcomes*:

- Proporção de doentes que alcançam uma resposta EASI 50;
- Proporção de doentes que alcançam uma resposta EASI 75;
- Proporção de doentes que alcançam uma resposta EASI 90;
- Proporção de doentes que alcançaram uma melhoria no WP-NRS ≥ 4 .

Métodos

Com base na revisão sistemática descrita anteriormente, foram seleccionados os estudos que abrangessem a população definida.

Os dados sobre EASI50, EASI75, EASI90 e WP-NRS ≥ 4 foram extraídos a partir das publicações primárias de estudos com baricitinib e a partir dos relatórios dos estudos clínicos (i.e., *clinical study reports*) e análises *post-hoc* com upadacitinib. Cada um dos estudos incluídos compreendeu um braço de placebo e um ou mais grupos de tratamento ativo (upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg, baricitinib 2 mg, baricitinib 4 mg).

As estimativas de efeito indireto do tratamento foram produzidas usando o método de Bucher. O método DerSimonian e Laird foi usado para conduzir uma meta-análise de efeitos aleatórios para cada tratamento ativo versus o comparador comum (placebo). Foram calculados valores de I^2 , intervalos de confiança a 95% associados e valores p para cada comparação. Valores de $I^2 > 50\%$ foram considerados indicativos de heterogeneidade entre os estudos. Como as estimativas de efeitos fixos e aleatórios

geram resultados comparáveis na ausência de heterogeneidade, as estimativas de efeitos aleatórios foram usadas independentemente da heterogeneidade ter sido identificada.

Resultados

A tabela seguinte descreve os estudos incluídos na comparação indirecta.

Tabela 9 - Estudos de incluídos na comparação com baricitinib (fonte: referência 4)

Study/ Author year	Publication type	Objective	Study design	Population	Intervention/ comparator	Number of patients*	Treatment duration	Outcomes reported (primary outcomes in bold)	Country/ region	Secondary references
BREEZE-AD1 (NCT03334396) Simpson 2020 ³	Journal article	To evaluate the efficacy and safety of BAR in patients with moderate to severe AD who had an IR to topical therapies	Phase 3, multicenter, randomized, placebo- controlled, double-blind	Pts ≥18 years old with moderate to severe AD and documented history of IR to topical therapies Failure to respond to systemic IS therapies within 6 months of screening or clinically significant adverse reactions to TCS were considered surrogates for IR to topical therapies	BAR 4 mg QD, PO BAR 2 mg QD, PO PBO QD, PO	497 BAR 4 mg: 125 BAR 2 mg: 123 PBO: 249	Tx: 16 wks Study: 20 wks (included 4 wks unless enrolment in the long- term extension study BREEZE- AD3)	vIGA-AD 0/1 with ≥2-point reduction (BAR 4 and 2 mg only) vIGA-AD 0/1 with ≥2-point reduction EASI EASI75 EASI90 Itch NRS 4-point reduction SCORAD 75 Skin pain NRS ADSS POEM DLQI	Czech Republic Denmark France Germany India Italy Japan Mexico Russian Federation Taiwan	—
BREEZE-AD2 (NCT03334422) Simpson 2020 ⁴	Journal article	To evaluate the efficacy and safety of BAR in patients with moderate to severe AD who had an IR to topical therapies	Phase 3, multicenter, randomized, placebo- controlled, double-blind	Pts ≥18 years old with moderate to severe AD and documented history of IR to topical therapies Failure to respond to systemic IS therapies within 6 months of screening or clinically significant adverse reactions to TCS were considered surrogates for IR to topical therapies	BAR 4 mg QD, PO BAR 2 mg QD, PO PBO QD, PO	490 BAR 4 mg: 123 BAR 2 mg: 123 PBO: 244	Tx: 16 wks Study: 20 wks (included 4 wks unless enrolment in the long- term extension study BREEZE- AD3)	vIGA-AD 0/1 with ≥2-point reduction (BAR 4 and 2 mg only) vIGA-AD 0/1 with ≥2-point reduction EASI EASI75 EASI90 Itch NRS 4- point reduction SCORAD 75 Skin pain NRS ADSS POEM DLQI	Argentina Australia Austria Hungary Israel Japan Poland South Korea Spain Switzerland	—

Rinvoq (Upadacitinib)

BREEZE-AD7 (NCT03733301) Reich 2020 ⁷	Journal article	To evaluate the efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids (TCS) in participants with moderate to severe atopic dermatitis	Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled	Pts ≥18 years old with moderate to severe AD and documented history of IR to topical therapies	BAR 4 mg QD, PO with TCS BAR 2 mg QD, PO with TCS PBO QD, PO with TCS	329 BAR 4mg with TCS: 111 BAR 2mg with TCS: 109 PBO: 109	Tx: 16 wks	vIGA-AD 0/1 with ≥2-point reduction EASI75 EASI90 EASI SCORAD75 Itch NRS 4-point reduction ADSS Skin pain NRS EASI50 IGA 0 POEM HADS DLQI WPAI-AD	Argentina Australia Austria Germany Italy Japan Korea Poland Spain Taiwan	
MEASURE UP 1 M16-045 (NCT03569293) Clinical study report	AbbVie internal document CSR	To assess the efficacy and safety of upadacitinib for the treatment of adolescent and adult subjects with moderate to severe AD who are candidates for systemic therapy	A Phase 3 randomised, placebo-controlled, double-blind study	Adolescent and adult subjects with moderate to severe atopic dermatitis	UPA 15 mg QD, UPA 30 mg QD, PBO	810 UPA 15 mg QD: 270 UPA 30 mg QD: 270 PBO: 270	16-week double-blind, 120-week blinded extension period	IGA 0/1 EASI 75 EASI 50/90/100 NRS POEM EQ-5D DLQI CDLQI Flares IGA 0 SCORAD	Europe Canada, US (including Puerto Rico) Argentina, Columbia Australia, New Zealand Ukraine, Russia, Estonia China Japan Malaysia	Unpublished
BREEZE-AD5 (NCT03435081) Simpson 2020 ⁵ .	Journal article	To evaluate the efficacy and safety of baricitinib in adult participants with moderate to severe atopic dermatitis	Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled	Pts ≥18 years old with moderate to severe AD and documented history of IR or intolerance to topical therapies	BAR 2mg QD, PO PBO QD, PO	293 BAR 2mg: 146 PBO: 147	Tx: 16 wks	EASI75 vIGA-AD 0/1 with ≥2-point reduction EASI EASI90 SCORAD75 Itch NRS ADSS Skin Pain NRS EASI50 IGA 0 SCORAD SCORAD90 BSA POEM PGI-S-AD HADS DLQI WPAI-AD EQ-5D-5L	Canada Puerto Rico United States	Simpson 2020 ⁶

Rinvoq (Upadacitinib)

MEASURE UP 2 M18-891 (NCT03607422) Clinical study report	AbbVie internal document CSR	To assess the efficacy and safety of upadacitinib for the treatment of adolescent and adult subjects with moderate to severe AD who are candidates for systemic therapy	A Phase 3 randomised, placebo- controlled, double-blind study	Adolescent and adult subjects with moderate to severe atopic dermatitis	UPA 15 mg QD, UPA 30 mg QD, PBO	810 UPA 15 mg QD: 270 UPA 30 mg QD: 270 PBO: 270			Europe Canada, US Australia New Zealand Singapore South Korea Taiwan	Unpublished
AD UP M16-047 (NCT03568318) Clinical study report	AbbVie internal document CSR	To assess the efficacy and safety of upadacitinib combined with topical corticosteroids for the treatment of adolescent and adult subjects with moderate to severe AD who are candidates for systemic therapy	A Phase III Randomised , Placebo- Controlled, Double- Blind Study	Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	UPA 15 mg QD + TCS, UPA 30 mg QD, +TCS PBO + TCS	810 UPA 15 mg QD: 270 UPA 30 mg QD: 270 PBO: 270			Europe Canada, US (including Puerto Rico) Australia New Zealand China Japan	Unpublished

A tabela seguinte descreve os dados disponíveis em cada estudo para os *outcomes* selecionados.

Tabela 10 - Dados disponíveis para a comparação indirecta por estudo – Upa vs Bari (fonte: referência 4).

Study	Arm	ITT population								CsA-experienced subpopulation							
		Monotherapy				Combination therapy				Monotherapy				Combination therapy			
		EASIS0	EASIS75	EASIS90	WIPNRS4	EASIS0	EASIS75	EASIS90	WIPNRS4	EASIS0	EASIS75	EASIS90	WIPNRS4	EASIS0	EASIS75	EASIS90	WIPNRS4
BREEZE 1	Placebo Bari 2mg Bari 4mg	X	X	X	X												
BREEZE 2	Placebo Bari 2mg Bari 4mg	X	X	X	X												
BREEZE 5	Placebo Bari 2mg	X	X	X	X												
MEASURE UP 1	Placebo UPA 15mg UPA 30mg	X	X	X	X					X ²	X ²	X ²	X ²				
MEASURE UP 2	Placebo UPA 15mg UPA 30mg	X	X	X	X					X ²	X ²	X ²	X ²				
BREEZE 4	Placebo Bari 2mg Bari 4mg					X ¹	X ¹	X ¹	X ¹					X	X	X	X
BREEZE 7	Placebo Bari 2mg Bari 4mg					X	X	X	X								
AD UP	Placebo UPA 15mg UPA 30mg					X	X	X	X					X ²	X ²	X ²	X ²

¹BREEZE 4 recruited patients that are not controlled with cyclosporine or for those who cannot take oral cyclosporine because it is not medically advisable. This population is included in both analyses; ² Data for the CsA-experienced subpopulation for MEASURE UP1, MEASURE UP2, and AD UP studies based on subgroup analyses

As tabelas seguintes descrevem as características basais dos doentes incluídos nos estudos originais, por análise. A média de idades é comparável entre estudos. Existiu uma percentagem maior de homens na maior em todos os estudos. Na comparação de monoterapia, a duração de doença foi maior nos estudos BREEZE, apesar da DLQI basal ser melhor. Não foram consideradas diferenças significativas com necessidade de ajustes.

Tabela 11 - Características basais dos doentes incluídos - Upa vs Bari, monoterapia (ITT) (fonte: referência 4).

	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			BREEZE 1			BREEZE 2			BREEZE 5		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	
	n=281	n=281	n=285	n=278	n=276	n=282	n=249	n=123	n=125	n=244	n=123	n=123	n=147	n=146	
Age – years	34.4	34.1	33.6	33.4	33.3	34.1	35	35	37	35	36	34	39	40	
Gender (male) n (%)	144 (51%)	157 (56%)	155 (54%)	154 (55%)	155 (56%)	162 (57%)	148 (59.4%)	82 (66.7%)	83 (66.4%)	154 (63.1%)	65 (52.8%)	82 (66.7%)	67 (46%)	77 (53%)	
Duration of AD – years	21.3	20.5	20.4	21.1	18.8	20.8	26	25	25	25	24	23	23	24	
EASI	28.8	30.6	29.0	29.1	28.6	29.7	32	31	32	33	35	33	27	26.6	
IGA score n (%)	3 Moderate 4 Severe	156 (56%)	154 (55%)	154 (54%)	125 (45%)	126 (46%)	126 (45%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	86 (59%)	85 (58%)
		125 (44%)	127 (45%)	131 (46%)	153 (55%)	150 (54%)	156 (55%)	105 (42.2%)	52 (42.3%)	51 (40.8%)	121 (49.6%)	62 (50.4%)	63 (51.2%)	61 (41%)	61 (42%)
WP-NRS (%)	7.3	7.2	7.3	7.3	7.2	7.3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
DLQI score (%)	17.0	16.2	16.4	17.1	16.9	16.7	7.4	7.7	7.1	8.1	7.7	8.4	7	8	

Tabela 12 - Características basais dos doentes incluídos - Upa vs Bari, terapia combinada (ITT) (fonte: referência 4).

	AD UP			BREEZE 7			BREEZE 4		
	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS	PBO + TCS	BARI + TCS 2 mg	BARI + TCS 4 mg
	n=304	n=300	n=297	n=109	n=109	n=111	n=93	n=185	n=92
Age – years	34.3	32.5	35.5	33.7	33.8	33.9	38.7	37.3	38.7
Gender (male) n (%)	178 (58.6%)	179 (59.7%)	190 (64.0%)	71 (65.1%)	70 (64.2%)	75 (67.6%)	49 (52.6%)	133 (71.8%)	57 (62%)
Duration of AD – years	24.30	22.90	23.098	22	24.6	25.5	NR	NR	NR
EASI	30.26	29.16	29.72	25.8	29.3	30.9	30.9	30.6	32.7
IGA score n (%)	3 Moderate 4 Severe	141 (46.4%)	143 (47.7%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
		163 (53.6%)	157 (52.3%)	NR	48 (44%)	50 (46%)	50 (45%)	50 (53.8%)	93 (50.5%)
WP-NRS (%)	1.63	1.76	1.65	NR	NR	NR	NR	NR	NR
DLQI score (%)	6.99	7.20	7.00	7.9	7.7	7.9	6.9	7.4	8.1

Tabela 13 - Características basais dos doentes incluídos - Upa vs Bari, terapia combinada (pós CsA) (fonte: referência 4).

	AD UP			BREEZE 4		
	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS	PBO + TCS	BARI + TCS 2 mg	BARI + TCS 4 mg
	n = 58	n = 57	n = 57	n=93	n=185	n=92
Age – years	36.9	37.5	35.4	38.7	37.3	38.7
Gender (male) n (%)	42 (77.8%)	37 (63.8%)	41 (71.9%)	49 (52.6%)	133 (71.8%)	57 (62%)
Duration of AD – years	28.6	31.6	26.5	NR	NR	NR
EASI	34.7	31.7	30.0	30.9	30.6	32.7
IGA score n (%)	3 Moderate	19 (35.2%)	23 (39.7%)	26 (45.6%)	NR	NR
	4 Severe	35 (64.8%)	35 (60.3%)	31 (54.4%)	50 (53.8%)	93 (50.5%)
WP-NRS (%)	7.1 (1.3)	7.1 (1.6)	7.6 (1.7)	NR	NR	NR
DLQI score (%)	7.4	6.6	6.9	6.9	7.4	8.1

Não foi apresentada uma avaliação da exequibilidade da comparação, além da já descrita anteriormente.

Não foi apresentada uma avaliação do risco de viés dos estudos primários.

Eficácia

Adultos, população ITT, em monoterapia

As tabelas seguintes resumem os resultados obtidos nesta comparação. Todas as comparações de Upadacitinib vs Baricitib são favoráveis ao Upadacitinib com significado estatístico.

Tabela 14 - Estimativas obtidas na meta-análise de efeitos aleatórios para a evidência de comparação directa – Upa vs Bari, monoterapia ITT (fonte: referência 4).

Table 9. Random-effects meta-analysis estimates obtained for available direct evidence using the DSL method (ITT population, monotherapy network)

Measure	UPA 30mg vs. Placebo	BARI 4mg vs. Placebo	BARI 2mg vs. Placebo	UPA 15mg vs. Placebo
EASIS0				
OR (95% CI); p-value	12.66 (9.48, 16.91); <.001	3.46 (2.40, 5.00); <.001	2.81 (2.05, 3.87); <.001	7.74 (5.93, 10.11); <.001
RD (95% CI); p-value	54.8 (49.7, 59.9); <.001	21.3 (14.5, 28.2); <.001	17.3 (12.0, 22.6); <.001	47.0 (41.8, 52.1); <.001
EASIS75				
OR (95% CI); p-value	18.81 (13.86, 25.51); <.001	3.69 (2.36, 5.77); <.001	3.26 (2.22, 4.81); <.001	10.80 (8.06, 14.47); <.001
RD (95% CI); p-value	61.6 (57.0, 66.1); <.001	15.4 (9.7, 21.2); <.001	13.9 (8.3, 19.5); <.001	50.2 (45.2, 55.1); <.001
EASIS90				
OR (95% CI); p-value	22.76 (15.68, 33.04); <.001	4.47 (2.47, 8.08); <.001	3.80 (2.19, 6.57); <.001	12.76 (8.81, 18.49); <.001
RD (95% CI); p-value	55.3 (50.8, 59.8); <.001	10.8 (6.2, 15.5); <.001	9.4 (3.6, 15.1); 0.001	40.8 (35.3, 46.3); <.001
WPNRS4				
OR (95% CI); p-value	12.67 (9.19, 17.48); <.001	3.77 (2.25, 6.31); <.001	3.10 (1.73, 5.57); <.001	7.57 (5.49, 10.44); <.001
RD (95% CI); p-value	48.9 (44.2, 53.7); <.001	12.1 (7.0, 17.2); <.001	9.6 (3.0, 16.3); 0.004	35.6 (30.4, 40.9); <.001

ITT: intent-to-treat; UPA: upadacitinib; BARI: baricitinib; EASI: Eczema Area and Severity Index; WPNRS: Worst Pruritus-Numerical Rating Scale; OR: odds ratio; RD: risk difference; CI: confidence interval.

Tabela 15 – Estimativas de efeito indireto do tratamento obtidas usando o método de Bucher – Upa vs Bari, monoterapia ITT (fonte: referência 4).

Table 10. Indirect treatment effect estimates obtained using the Bucher method¹ (ITT population, monotherapy network)

Measure	UPA 30mg vs. BARI 4mg	UPA 30mg vs. BARI 2mg	UPA 15mg vs. BARI 4mg	UPA 15mg vs. BARI 2mg	BARI 4mg vs. BARI 2mg
EASI 50					
OR (95% CI); p-value	3.66 (2.29, 5.83); <.001	4.50 (2.93, 6.91); <.001	2.23 (1.42, 3.52); <.001	2.75 (1.82, 4.16); <.001	1.28 (0.89, 1.85); 0.178
RD (95% CI); p-value	33.5 (25.0, 42.0); <.001	37.6 (30.4, 44.7); <.001	25.7 (17.3, 34.1); <.001	29.7 (22.3, 37.1); <.001	4.7 (-3.4, 12.8); 0.258
EASI 75					
OR (95% CI); p-value	5.10 (2.97, 8.77); <.001	5.76 (3.52, 9.43); <.001	2.93 (1.71, 5.00); <.001	3.31 (2.04, 5.37); <.001	1.23 (0.81, 1.87); 0.339
RD (95% CI); p-value	46.1 (38.8, 53.4); <.001	47.6 (39.4, 55.9); <.001	34.7 (27.2, 42.3); <.001	36.1 (26.6, 45.7); <.001	2.4 (-5.2, 10.1); 0.529
EASI 90					
OR (95% CI); p-value	5.09 (2.53, 10.26); <.001	6.01 (3.04, 11.85); <.001	2.86 (1.42, 5.75); 0.003	3.37 (1.74, 6.54); <.001	1.38 (0.79, 2.41); 0.256
RD (95% CI); p-value	44.4 (38.0, 50.9); <.001	45.9 (36.7, 55.1); <.001	30.0 (22.2, 37.7); <.001	31.4 (21.1, 41.8); <.001	2.7 (-4.7, 10.1); 0.473
WPNRS4					
OR (95% CI); p-value	3.36 (1.83, 6.18); <.001	4.11 (1.87, 9.07); <.001	2.01 (1.09, 3.69); 0.025	2.43 (1.14, 5.18); 0.021	1.40 (0.73, 2.71); 0.314
RD (95% CI); p-value	36.9 (29.9, 43.8); <.001	39.3 (28.8, 49.8); <.001	23.5 (15.9, 31.2); <.001	26.0 (14.3, 37.7); <.001	3.9 (-4.8, 12.7); 0.380

ITT: intent-to-treat; UPA: upadacitinib; BARI: baricitinib; EASI: Eczema Area and Severity Index; WPNRS: Worst Pruritus-Numerical Rating Scale; OR: odds ratio; RD: risk difference; CI: confidence interval.

Adultos, terapia combinada

As tabelas seguintes resumem os resultados obtidos nesta comparação por método de Bucher. Todas as comparações de Upadacitinib vs Baricitib são favoráveis ao Upadacitinib com significado estatístico, exceto no *outcome* WPNRS4.

Tabela 16 - Estimativas obtidas na meta-análise de efeitos aleatórios para a evidência de comparação directa – Upa vs Bari, terapia combinada ITT (fonte: referência 4).

Table 11. Random-effects meta-analysis estimates obtained for available direct evidence using the DSL method (ITT population, combination therapy network)

Measure	UPA 30mg + TCS vs. Placebo + TCS	BARI 4mg + TCS vs. Placebo + TCS	BARI 2mg + TCS vs. Placebo + TCS	UPA 15mg + TCS vs. Placebo + TCS
EASI50				
OR (95% CI); p-value	10.87 (5.86, 20.16); <.001	2.61 (1.55, 4.37); <.001	2.19 (1.51, 3.19); <.001	6.32 (3.52, 11.35); <.001
RD (95% CI); p-value	47.4 (34.9, 59.9); <.001	23.3 (11.3, 35.3); <.001	19.2 (10.4, 28.0); <.001	40.5 (27.8, 53.3); <.001
EASI75				
OR (95% CI); p-value	9.43 (6.50, 13.68); <.001	2.68 (1.72, 4.19); <.001	2.18 (1.42, 3.35); <.001	5.12 (3.62, 7.26); <.001
RD (95% CI); p-value	50.8 (40.3, 61.3); <.001	19.6 (9.3, 29.9); <.001	14.6 (5.1, 24.2); 0.003	38.4 (27.6, 49.1); <.001
EASI90				
OR (95% CI); p-value	11.22 (7.46, 16.86); <.001	2.13 (1.20, 3.78); 0.010	1.38 (0.77, 2.49); 0.277	4.91 (3.28, 7.35); <.001
RD (95% CI); p-value	49.8 (43.1, 56.5); <.001	8.9 (2.2, 15.5); 0.009	3.5 (-2.0, 8.9); 0.212	29.5 (22.7, 36.3); <.001
WPNRS4				
OR (95% CI); p-value	9.90 (4.64, 21.13); <.001	3.66 (1.83, 7.30); <.001	2.46 (1.49, 4.07); <.001	5.83 (2.74, 12.41); <.001
RD (95% CI); p-value	48.2 (41.4, 54.9); <.001	22.3 (14.3, 30.3); <.001	13.5 (7.0, 20.1); <.001	35.2 (28.3, 42.1); <.001

ITT: intent-to-treat; UPA: upadacitinib; BARI: baricitinib; TCS: topical corticosteroid; EASI: Eczema Area and Severity Index; WPNRS: Worst Pruritus-Numerical Rating Scale; OR: odds ratio; RD: risk difference; CI: confidence interval.

Tabela 17 - Estimativas de efeito indireto do tratamento obtidas usando o método de Bucher – Upa vs Bari, terapia combinada ITT (fonte: referência 4).

Table 12. Indirect treatment effect estimates obtained using the Bucher¹ method (ITT population, combination therapy network)

Measure	UPA 30mg + TCS vs. BARI 4mg + TCS	UPA 30mg + TCS vs. BARI 2mg + TCS	UPA 15mg + TCS vs. BARI 4mg + TCS	UPA 15mg + TCS vs. BARI 2mg + TCS	BARI 4mg + TCS vs. BARI 2mg + TCS
EASI50					
OR (95% CI); p-value	4.17 (1.86, 9.33); <.001	4.95 (2.82, 8.70); <.001	2.43 (1.11, 5.30); 0.026	2.88 (1.70, 4.88); <.001	1.17 (0.81, 1.70); 0.410
RD (95% CI); p-value	24.2 (6.8, 41.5); 0.006	28.3 (17.2, 39.3); <.001	17.3 (-0.2, 34.8); 0.053	21.4 (10.1, 32.7); <.001	4.0 (-4.7, 12.8); 0.368
EASI75					
OR (95% CI); p-value	3.51 (1.97, 6.28); <.001	4.32 (2.45, 7.61); <.001	1.91 (1.08, 3.36); 0.025	2.35 (1.35, 4.07); 0.002	1.22 (0.84, 1.79); 0.301
RD (95% CI); p-value	31.2 (16.5, 45.9); <.001	36.2 (22.0, 50.3); <.001	18.8 (3.9, 33.7); 0.014	23.7 (9.4, 38.1); 0.001	5.0 (-3.7, 13.6); 0.260
EASI90					
OR (95% CI); p-value	5.28 (2.61, 10.67); <.001	8.11 (3.97, 16.55); <.001	2.31 (1.14, 4.66); 0.019	3.55 (1.74, 7.23); <.001	1.53 (0.93, 2.51); 0.095
RD (95% CI); p-value	40.9 (31.5, 50.3); <.001	46.3 (37.7, 55.0); <.001	20.6 (11.1, 30.1); <.001	26.0 (17.4, 34.7); <.001	5.4 (-1.1, 11.9); 0.105
WPNRS4					
OR (95% CI); p-value	2.71 (0.97, 7.54); 0.057	4.02 (2.12, 7.61); <.001	1.59 (0.57, 4.43); 0.372	2.37 (1.25, 4.47); 0.008	1.49 (1.00, 2.20); 0.049
RD (95% CI); p-value	25.8 (15.4, 36.3); <.001	34.6 (25.2, 44.0); <.001	12.9 (2.3, 23.4); 0.017	21.6 (12.1, 31.2); <.001	8.6 (0.4, 16.9); 0.041

ITT: intent-to-treat; UPA: upadacitinib; BARI: baricitinib; TCS: topical corticosteroid; EASI: Eczema Area and Severity Index; WPNRS: Worst Pruritus-Numerical Rating Scale; OR: odds ratio; RD: risk difference; CI: confidence interval.

Já na rede de meta-análise global, não se verificam diferenças significativas entre upadacitinib 30mg e baricitinib 4mg, em relação a PGA 0/1 ou ao EASI 75.

Tabela 18 - Resultados da NMA global de PGA 0/1, terapia combinada (fonte: referência 2).

Comparator	Treatment								
	Upadacitinib 30 mg + TCS	Abrocitinib 200 mg + TCS	Upadacitinib 15 mg + TCS	Dupilumab 300 mg + TCS	Abrocitinib 100 mg + TCS	Baricitinib 4 mg + TCS	Trelokinumab 300 mg + TCS	Baricitinib 2 mg + TCS	Placebo + TCS
Placebo + TCS	**11.735** (7.395, 18.285)	**6.375** (4.11, 9.978)	**5.435** (3.573, 8.471)	**4.354** (3.119, 6.122)	**3.71** (2.373, 5.828)	**2.606** (1.557, 4.479)	**1.811** (1.137, 2.936)	**1.761** (1.057, 3.012)	
Baricitinib 2 mg + TCS	**6.664** (3.372, 13.095)	**3.816** (1.809, 7.139)	**3.087** (1.564, 6.083)	**2.472** (1.316, 4.565)	**2.105** (1.051, 4.164)	1.48 (0.854, 2.294)	1.029 (0.505, 2.08)		**0.568** (0.332, 0.946)
Trelokinumab 300 mg + TCS	**8.811** (3.415, 12.324)	**3.514** (1.834, 6.709)	**3.002** (1.583, 5.702)	**2.402** (1.337, 4.272)	**2.048** (1.065, 3.916)	1.44 (0.71, 2.928)		0.972 (0.481, 1.978)	**0.552** (0.341, 0.879)
Baricitinib 4 mg + TCS	**4.503** (2.274, 8.875)	**2.443** (1.218, 4.849)	**2.087** (1.052, 4.123)	1.689 (0.887, 3.106)	1.422 (0.708, 2.825)		0.694 (0.342, 1.409)	0.676 (0.458, 1.048)	**0.384** (0.223, 0.642)
Abrocitinib 100 mg + TCS	**3.188** (1.708, 5.92)	**1.317** (1.182, 2.504)	1.487 (0.782, 2.742)	1.174 (0.817, 1.688)		0.703 (0.354, 1.412)	**0.489** (0.255, 0.938)	**0.479** (0.24, 0.951)	**0.27** (0.172, 0.421)
Dupilumab 300 mg + TCS	**2.895** (1.571, 4.684)	**1.464** (1.024, 2.085)	1.248 (0.727, 2.172)		0.852 (0.592, 1.225)	0.599 (0.322, 1.128)	**0.416** (0.234, 0.748)	**0.404** (0.219, 0.76)	**0.23** (0.163, 0.321)
Upadacitinib 15 mg + TCS	**2.157** (1.557, 2.999)	1.172 (0.628, 2.162)		0.801 (0.48, 1.375)	0.681 (0.365, 1.283)	**0.479** (0.243, 0.95)	**0.333** (0.175, 0.632)	**0.324** (0.164, 0.639)	**0.184** (0.118, 0.28)
Abrocitinib 200 mg + TCS	1.842 (0.998, 3.434)		0.853 (0.462, 1.59)	**0.683** (0.477, 0.976)	**0.582** (0.399, 0.846)	**0.409** (0.206, 0.821)	**0.285** (0.149, 0.545)	**0.277** (0.14, 0.553)	**0.157** (0.1, 0.243)
Upadacitinib 30 mg + TCS		0.543 (0.291, 1.002)	**0.484** (0.333, 0.682)	**0.371** (0.213, 0.637)	**0.318** (0.169, 0.585)	**0.222** (0.113, 0.44)	**0.154** (0.081, 0.293)	**0.15** (0.076, 0.297)	**0.085** (0.055, 0.13)

Asterisks indicate significance (odds ratio credible intervals do not cross 1)

Tabela 19 - Resultados da NMA global de EASI 75, terapia combinada (fonte: referência 2).

		Treatment								
		Upadacitinib 30 mg + TCS	Abrocitinib 200 mg + TCS	Upadacitinib 15 mg + TCS	Dupilumab 300 mg + TCS	Abrocitinib 100 mg + TCS	Baricitinib 4 mg + TCS	Tralokinumab 300 mg + TCS	Baricitinib 2 mg + TCS	Placebo + TCS
Comparator	Placebo + TCS	**9.504** (6.568, 13.902)	**6.431** (4.287, 9.743)	**5.153** (3.648, 7.338)	**5.077** (3.813, 6.809)	**3.889** (2.64, 5.791)	**2.717** (1.743, 4.283)	**3.889** (1.49, 3.594)	**2.221** (1.449, 3.459)	
	Baricitinib 2 mg + TCS	**4.28** (2.412, 7.587)	**2.895** (1.593, 5.239)	**2.919** (1.327, 4.036)	**2.285** (1.351, 3.837)	1.75 (0.974, 3.139)	1.222 (0.834, 1.786)	1.037 (0.558, 1.924)		**0.45** (0.289, 0.69)
	Tralokinumab 300 mg + TCS	**4.131** (2.315, 7.371)	**2.791** (1.53, 5.09)	**2.238** (1.272, 3.915)	**2.205** (1.301, 3.723)	1.888 (0.936, 3.043)	1.179 (0.628, 2.21)		0.965 (0.52, 1.792)	**0.434** (0.278, 0.671)
	Baricitinib 4 mg + TCS	**3.503** (1.949, 6.283)	**2.369** (1.288, 4.335)	**1.897** (1.072, 3.345)	**1.871** (1.093, 3.179)	1.432 (0.788, 2.592)		0.849 (0.453, 1.592)	0.819 (0.56, 1.199)	**0.368** (0.233, 0.574)
	Abrocitinib 100 mg + TCS	**2.442** (1.425, 4.213)	**1.851** (1.128, 2.428)	1.324 (0.782, 2.239)	1.306 (0.819, 1.851)		0.889 (0.386, 1.268)	0.592 (0.328, 1.068)	0.571 (0.318, 1.027)	**0.267** (0.173, 0.379)
	Dupilumab 300 mg + TCS	**1.872** (1.171, 3.017)	1.266 (0.878, 1.835)	1.015 (0.645, 1.597)		0.766 (0.54, 1.098)	**0.535** (0.316, 0.915)	**0.453** (0.269, 0.769)	**0.438** (0.261, 0.74)	**0.197** (0.147, 0.262)
	Upadacitinib 15 mg + TCS	**1.845** (1.29, 2.655)	1.247 (0.729, 2.14)		0.996 (0.626, 1.549)	0.755 (0.447, 1.278)	**0.527** (0.299, 0.933)	**0.447** (0.255, 0.786)	**0.431** (0.248, 0.754)	**0.194** (0.138, 0.274)
	Abrocitinib 200 mg + TCS	1.478 (0.85, 2.58)		0.802 (0.487, 1.371)	0.78 (0.545, 1.141)	**0.605** (0.412, 0.887)	**0.422** (0.231, 0.777)	**0.358** (0.196, 0.654)	**0.345** (0.191, 0.628)	**0.185** (0.103, 0.323)
	Upadacitinib 30 mg + TCS		0.876 (0.388, 1.177)	**0.542** (0.377, 0.775)	**0.534** (0.331, 0.854)	**0.409** (0.237, 0.702)	**0.285** (0.159, 0.513)	**0.242** (0.138, 0.432)	**0.234** (0.132, 0.415)	**0.105** (0.072, 0.152)

Asterisks indicate significance (odds ratio credible intervals do not cross 1)

Tabela 20 - Resultados da NMA global de EASI 90, terapia combinada (fonte: referência 2).

		Treatment								
		Upadacitinib 30 mg + TCS	Abrocitinib 200 mg + TCS	Dupilumab 300 mg + TCS	Abrocitinib 100 mg + TCS	Upadacitinib 15 mg + TCS	Baricitinib 4 mg + TCS	Tralokinumab 300 mg + TCS	Baricitinib 2 mg + TCS	Placebo + TCS
Comparator	Placebo + TCS	**11.352** (7.612, 17.235)	**7.954** (5.093, 12.566)	**8.4** (3.843, 7.864)	**5.097** (3.255, 8.028)	**4.899** (3.331, 7.498)	**2.146** (1.218, 3.87)	**1.822** (1.114, 3.052)	1.403 (0.784, 2.544)	
	Baricitinib 2 mg + TCS	**8.103** (3.841, 16.438)	**5.865** (2.689, 11.789)	**3.85** (1.932, 7.526)	**3.631** (1.717, 7.531)	**3.537** (1.727, 7.151)	1.53 (0.828, 2.524)	1.301 (0.8, 2.068)		0.713 (0.383, 1.26)
	Tralokinumab 300 mg + TCS	**6.235** (3.244, 11.879)	**4.382** (2.2, 8.56)	**2.984** (1.597, 5.422)	**2.793** (1.413, 5.471)	**2.723** (1.414, 5.181)	1.177 (0.548, 2.536)		0.789 (0.356, 1.668)	**0.548** (0.328, 0.898)
	Baricitinib 4 mg + TCS	**5.293** (2.596, 10.687)	**3.706** (1.761, 7.877)	**2.516** (1.273, 4.898)	**2.373** (1.128, 4.901)	**2.31** (1.135, 4.681)		0.85 (0.394, 1.824)	0.654 (0.396, 1.077)	**0.466** (0.258, 0.821)
	Upadacitinib 15 mg + TCS	**2.228** (1.65, 3.187)	1.603 (0.871, 2.943)	1.099 (0.638, 1.847)	1.026 (0.559, 1.88)		**0.433** (0.215, 0.881)	**0.367** (0.184, 0.707)	**0.283** (0.14, 0.579)	**0.202** (0.133, 0.3)
	Abrocitinib 100 mg + TCS	**2.231** (1.213, 4.103)	**1.562** (1.08, 2.264)	1.06 (0.743, 1.516)		0.974 (0.532, 1.788)	**0.421** (0.204, 0.886)	**0.358** (0.183, 0.708)	**0.276** (0.133, 0.583)	**0.196** (0.125, 0.307)
	Dupilumab 300 mg + TCS	**2.103** (1.237, 3.597)	**1.473** (1.032, 2.111)		0.943 (0.66, 1.346)	0.918 (0.541, 1.587)	**0.398** (0.204, 0.789)	**0.337** (0.184, 0.626)	**0.26** (0.133, 0.518)	**0.185** (0.13, 0.26)
	Abrocitinib 200 mg + TCS	1.429 (0.776, 2.631)		**0.679** (0.474, 0.969)	**0.64** (0.442, 0.926)	0.624 (0.34, 1.148)	**0.27** (0.13, 0.548)	**0.229** (0.117, 0.455)	**0.177** (0.085, 0.372)	**0.120** (0.08, 0.197)
	Upadacitinib 30 mg + TCS		0.7 (0.38, 1.289)	**0.475** (0.278, 0.809)	**0.448** (0.244, 0.825)	**0.437** (0.214, 0.806)	**0.189** (0.094, 0.385)	**0.16** (0.084, 0.308)	**0.123** (0.061, 0.254)	**0.088** (0.058, 0.131)

Asterisks indicate significance (odds ratio credible intervals do not cross 1)

Adultos, previamente expostos a CsA, terapia combinada

As tabelas seguintes resumem os resultados obtidos nesta comparação. Nos *outcomes* EASI50 e EASI75 o Upadacitinib 30 possui superioridade estatística face a Baricitinib 4. O resultado de EASI90 e WPNRS4 não mostra diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 21 - Estimativas obtidas na meta-análise de efeitos aleatórios para a evidência de comparação directa – Upa vs Bari, terapia combinada pós CsA (fonte: referência 4).

Table 13. Random-effects meta-analysis estimates obtained for available direct evidence using the DSL method (CsA-experienced subpopulation, combination therapy network)

Measure	UPA 30mg + TCS vs. Placebo + TCS	BARI 4mg + TCS vs. Placebo + TCS	BARI 2mg + TCS vs. Placebo + TCS	UPA 15mg + TCS vs. Placebo + TCS
EASI50				
OR (95% CI); p-value	26.50 (8.28, 84.80); <.001	1.98 (1.10, 3.58); 0.023	1.92 (1.15, 3.21); 0.013	12.50 (4.90, 31.89); <.001
RD (95% CI); p-value	59.6 (45.4, 73.9); <.001	16.7 (2.6, 30.8); 0.020	15.9 (3.8, 28.0); 0.010	52.9 (37.5, 68.3); <.001
EASI75				
OR (95% CI); p-value	9.69 (4.07, 23.07); <.001	2.22 (1.11, 4.44); 0.025	1.83 (0.98, 3.43); 0.059	6.47 (2.82, 14.85); <.001
RD (95% CI); p-value	51.4 (35.4, 67.3); <.001	14.3 (2.1, 26.5); 0.021	10.4 (0.3, 20.4); 0.043	43.2 (26.6, 59.8); <.001
EASI90				
OR (95% CI); p-value	9.23 (3.56, 23.93); <.001	2.39 (0.87, 6.58); 0.093	1.66 (0.64, 4.31); 0.298	5.85 (2.27, 15.07); <.001
RD (95% CI); p-value	44.9 (29.3, 60.6); <.001	7.7 (-1.0, 16.4); 0.083	3.8 (-2.8, 10.5); 0.260	33.6 (17.9, 49.2); <.001
WPNRS4				
OR (95% CI); p-value	12.52 (4.75, 33.01); <.001	5.66 (2.33, 13.73); <.001	3.18 (1.36, 7.42); 0.008	5.02 (1.94, 13.02); <.001
RD (95% CI); p-value	52.6 (37.1, 68.1); <.001	24.0 (13.1, 34.9); <.001	13.0 (5.1, 20.9); 0.001	30.4 (14.5, 46.3); <.001

CsA: cyclosporin A; UPA: upadacitinib; BARI: baricitinib; TCS: topical corticosteroid; EASI: Eczema Area and Severity Index; WPNRS: Worst Pruritus-Numerical Rating Scale; OR: odds ratio; RD: risk difference; CI: confidence interval.

Tabela 22- Estimativas de efeito indireto do tratamento obtidas usando o método de Bucher – Upa vs Bari, terapia combinada pós CsA(fonte: referência 4).

Table 14. Indirect treatment effect estimates obtained using the Bucher¹ method (CsA-experienced subpopulation, combination therapy network)

Measure	UPA 30mg + TCS vs. BARI 4mg + TCS	UPA 30mg + TCS vs. BARI 2mg + TCS	UPA 15mg + TCS vs. BARI 4mg + TCS	UPA 15mg + TCS vs. BARI 2mg + TCS	BARI 4mg + TCS vs. BARI 2mg + TCS
EASI50					
OR (95% CI); p-value	13.36 (3.63, 49.23); <.001	13.81 (3.87, 49.24); <.001	6.30 (2.08, 19.06); 0.001	6.51 (2.24, 18.95); <.001	1.03 (0.63, 1.70); 0.897
RD (95% CI); p-value	43.0 (22.9, 63.0); <.001	43.8 (25.1, 62.4); <.001	36.2 (15.3, 57.1); <.001	37.0 (17.4, 56.6); <.001	0.8 (-11.7, 13.3); 0.897
EASI75					
OR (95% CI); p-value	4.37 (1.44, 13.29); 0.009	5.29 (1.81, 15.43); 0.002	2.92 (0.99, 8.63); 0.052	3.53 (1.25, 10.01); 0.017	1.21 (0.70, 2.09); 0.494
RD (95% CI); p-value	37.0 (17.0, 57.1); <.001	41.0 (22.2, 59.8); <.001	28.8 (8.2, 49.5); 0.006	32.8 (13.4, 52.2); <.001	4.0 (-7.5, 15.4); 0.499
EASI90					
OR (95% CI); p-value	3.87 (0.96, 15.55); 0.057	5.56 (1.45, 21.41); 0.013	2.45 (0.61, 9.82); 0.205	3.52 (0.92, 13.51); 0.066	1.44 (0.68, 3.06); 0.346
RD (95% CI); p-value	37.3 (19.4, 55.1); <.001	41.1 (24.1, 58.1); <.001	25.9 (8.0, 43.8); 0.005	29.8 (12.8, 46.8); <.001	3.9 (-4.5, 12.2); 0.365
WPNRS4					
OR (95% CI); p-value	2.21 (0.59, 8.24); 0.236	3.94 (1.09, 14.30); 0.037	0.89 (0.24, 3.26); 0.858	1.58 (0.44, 5.67); 0.482	1.78 (1.01, 3.14); 0.046
RD (95% CI); p-value	28.6 (9.7, 47.6); 0.003	39.6 (22.2, 57.0); <.001	6.4 (-12.9, 25.7); 0.515	17.4 (-0.4, 35.1); 0.055	11.0 (-0.2, 22.1); 0.053

CsA: cyclosporin A; UPA: upadacitinib; BARI: baricitinib; TCS: topical corticosteroid; EASI: Eczema Area and Severity Index; WPNRS: Worst Pruritus-Numerical Rating Scale; OR: odds ratio; RD: risk difference; CI: confidence interval.

Segurança

A tabela seguinte apresenta-se a lista que agrega os eventos adversos reportados nos 5 ensaios clínicos aleatorizados e controlados que avaliaram baricitinib face a placebo ao longo de 16 semanas, bem como nos ensaios clínicos aleatorizados e controlados que avaliaram upadacitinib face a placebo ao longo de 16 semanas. Da análise da mesma destaca-se que existe uma frequência superior de efeitos adversos

totais nos estudos de upadacitinib, que também se verificou nos grupos de placebo. A frequência de efeitos adversos graves foi grosseiramente sobreponível e as taxas de interrupção por efeitos adversos ligeiramente superiores nos estudos de upadacitinib.

A frequência de infecções do trato respiratório superior foi tendencialmente mais elevada nos grupos de upadacitinib do que nos de baricitinib. Os casos de elevação de CPK também foram tendencialmente mais frequentes com upadacitinib do que com baricitinib. Por outro lado, os casos de nasofaringite foram mais frequentes com baricitinib do que com upadacitinib.

Há um conjunto de eventos adversos mencionados nos estudos de um dos fármacos, que não se encontram listados nos estudos do outro fármaco; por exemplo, acne, citopenias e DA com upadacitinib versus conjuntivite, diarreia, dor abdominal superior, foliculite, náusea e infecção do trato urinário com baricitinib.

Destacam-se também a presença de 8 neoplasias diagnosticadas nos grupos de Upadacitinib, sendo que nenhuma foi encontrada nos grupos de baricitinib.

Tabela 23 - Eventos adversos reportados nos estudos de baricitinib vs. placebo e nos estudos de upadacitinib vs. placebo ao longo de 16 semanas (fonte: referência 3).

	Placebo (N=743)		Bari 2 mg (N=576)		Bari 4 mg (N=489)		Placebo (N=902)		Upa 15 mg (N=899)		Upa 30 mg (N=906)	
Qualquer evento adverso, n= (%)	388	43,2	347	49,3	300	51,0	528	58,5	574	63,8	630	69,5
Evento adverso grave	21	2,3	10	1,4	14	2,3	26	2,9	19	2,1	19	2,1
Interrupção do medicamento em estudo devido a evento adverso	14	1,6	27	3,4	26	4,6	NR	–	NR	–	NR	–
Descontinuação do medicamento em estudo devido a evento adverso	13	1,4	10	1,5	15	2,1	34	3,8	21	2,3	26	2,9
Morte	0	–	0	–	0	–	0	–	0	–	0	0,0
Qualquer infecção	216	24,2	212	29,8	183	31,5	NR	–	NR	–	NR	–
Infeções graves	5	0,6	3	0,4	3	0,6	5	0,6	7	0,8	4	0,4
Herpes zoster	3	0,3	6	0,8	0	0,0	5	0,6	14	1,6	14	1,5
Herpes simplex*	22	2,7	25	3,6	35	6,1	NR	–	NR	–	NR	–
Eczema herpético	4	0,4	1	0,2	7	1,4	4	0,4	6	0,7	7	0,8
Infeções cutâneas que requerem tratamento com antibiótico	38	4,4	31	4,8	18	3,4	NR	–	NR	–	NR	–
Tuberculose	0	–	0	–	0	–	0	–	0	–	0	–
Infeção oportunista excluindo tuberculose	1	0,1	1	0,1	0	0,0	NR	–	NR	–	NR	–
Neoplasias												
Neoplasia excluindo CPNM	2	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	0,4	0	0,0
CPNM	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	0,3	1	0,1
Linfoma	NR	–	NR	–	NR	–	0	–	0	–	0	–
Eventos cardiovasculares de especial interesse												
Evento adverso cardiovascular major	0	–	0	–	0	–	0	–	0	–	0	–
Evento tromboembólico venoso	0	–	0	–	0	–	1	0,1	0	–	0	–
Distúrbios gastrointestinais												
Perfurações gastrointestinais	0	–	0	–	0	–	0	–	0	–	0	–
Distúrbios oculares												
Conjuntivite	15	2,1	12	1,6	6	1,2	NR	–	NR	–	NR	–
Distúrbios hepáticos	NR	–	NR	–	NR	–	12	1,3	15	1,7	15	1,7
Citopenias												
Anemia	NR	–	NR	–	NR	–	4	0,4	3	0,3	13	1,4
Neutropenia	NR	–	NR	–	NR	–	3	0,3	10	1,1	26	2,9
Linfopenia	NR	–	NR	–	NR	–	3	0,2	2	0,2	3	0,3
Eventos adversos mais frequentes¶												
Acne	NR	–	NR	–	NR	–	20	2,2	86	9,6	137	15,1
Nasofaringite	83	9,5	67	9,5	67	11,3	64	7,1	79	8,8	94	10,4
Cefaleia	28	3,3	37	5,9	35	6,3	39	4,3	50	5,6	57	6,3
Elevação da CPK	6	0,8	8	1,1	17	2,9	21	2,3	41	4,6	50	5,5
Diarreia	15	1,8	10	1,3	15	2,7	NR	–	NR	–	NR	–
Herpes simplex	8	0,9	13	2,0	15	2,6	NR	–	NR	–	NR	–
Infeção do trato respiratório superior	14	1,4	23	3,2	15	2,5	58	6,4	70	7,8	83	9,2
Dor abdominal superior	10	1,2	10	1,6	14	2,5	NR	–	NR	–	NR	–
Influenza	8	1,0	13	1,7	12	2,2	NR	–	NR	–	NR	–
Herpes oral	9	1,2	10	1,2	12	2,0	9	1,0	23	2,6	47	5,2
Infeção do trato urinário	8	0,8	9	1,1	11	2,0	NR	–	NR	–	NR	–
Foliculite	11	1,2	14	1,8	10	1,5	NR	–	NR	–	NR	–
Náusea	8	0,8	14	1,8	4	0,8	NR	–	NR	–	NR	–
Dermatite atópica	NR	–	NR	–	NR	–	74	8,2	31	3,4	74	8,2

Legenda: *Herpes simplex incluiu os seguintes termos preferidos: herpes simplex, herpes oral, erupção variceliforme de Kaposi, eczema herpético, herpes simplex oftálmico, herpes genital e herpes simplex genital; ¶ frequência ≥2% em qualquer grupo nos estudos de baricitinib e frequência ≥5% em qualquer grupo nos estudos de upadacitinib.

Bari, baricitinib; CPK, creatinofosfoquinase; CPNM, cancro da pele não-melanoma; Upa, upadacitinib.

Fonte: Adaptado de Bieber et al., 2021 e Guttman-Yassky et al., 2021b.

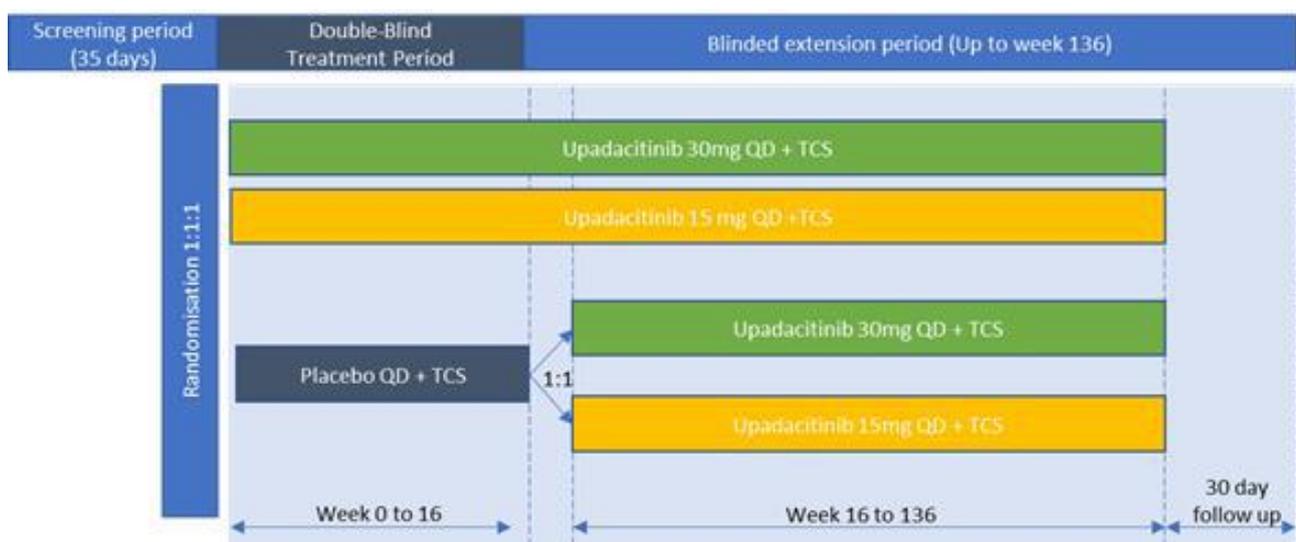
Ensaio clínico AD-Up⁵

Desenho do estudo

O ensaio clínico AD-Up é um estudo de fase III, controlado com placebo, aleatorizado, multicêntrico, internacional, que pretende avaliar a eficácia e a segurança do upadacitinib, nas dosagens de 15 mg e 30 mg, em associação com CST, no tratamento de doentes adolescentes e adultos com DA moderada a

grave candidatos a terapêutica sistémica. O estudo AD-Up teve início em agosto de 2018, estando previsto encerrar em junho de 2023.

Os doentes incluídos foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 1:1:1 por cada um dos braços do estudo – upadacitinib 30 mg, upadacitinib 15 mg e placebo, em associação com CST. Ao fim de 16 semanas de tratamento em dupla-ocultação, os doentes alocados ao braço de placebo foram novamente aleatorizados, numa proporção de 1:1 para receber upadacitinib 15 mg ou upadacitinib 30 mg até às 136 semanas. Os restantes doentes continuaram a ser tratados com a dose inicial de upadacitinib (15 mg ou 30 mg) até às 136 semanas, conforme o esquema seguinte.



Objetivos do ensaio clínico - avaliação de eficácia

Os objetivos primários do ensaio clínico AD-Up foram a proporção de doentes a atingir EASI 75 e a proporção de doentes a atingir vIGA-AD de 0 ou 1 com redução de pelo menos dois pontos desde a avaliação inicial até à semana 16.

Os objetivos secundários do ensaio clínico foram:

- Proporção de doentes que alcançaram uma melhoria (redução) na média semanal do pior prurido diário NRS ≥ 4 desde a avaliação inicial até à semana 16;

Rinvoq (Upadacitinib)

- Proporção de doentes que alcançaram uma melhoria (redução) na média semanal do pior prurido diário NRS ≥ 4 desde a avaliação inicial até à semana 4;
- Proporção de doentes que alcançou uma melhoria (redução) na média semanal do pior prurido diário NRS ≥ 4 desde a avaliação inicial até à semana 1;
- Proporção de doentes a atingir EASI 90 na semana 16;
- Proporção de doentes a atingir EASI 90 na semana 4;
- Proporção de doentes a atingir EASI 75 na semana 4;
- Proporção de doentes a atingir EASI 75 na semana 2;
- Proporção de doentes a atingir EASI 100 na semana 16;
- Tempo até à descontinuação do tratamento com corticoide tópico (>7 dias consecutivos) nos doentes que alcançaram EASI 75 na população com intenção de tratar.

Doentes: critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão

- Idade ≥ 12 e ≤ 75 anos
- Diagnóstico de DA crónica com início dos sintomas pelo menos 3 anos antes da avaliação inicial de acordo com os critérios de Hanifin e Rajka
- Pontuação EASI ≥ 16
- Pontuação vIGA-AD ≥ 3
- $\geq 10\%$ da BSA afetada pela dermatite atópica
- Média semanal do pior prurido diário NRS ≥ 4 na avaliação inicial
- Aplicação de emoliente tópico (hidratante) duas vezes ao dia por pelo menos 7 dias antes da visita de avaliação inicial
- História documentada de resposta inadequada a CST ou inibidores da calcineurina tópicos ou tratamento sistémico nos 6 meses anteriores à visita de avaliação inicial

Critérios de exclusão

- Tratamento anterior com inibidor de JAKs (incluindo e não limitado a ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, PF-04965842, e filgotinib)
- Resistência ou incapacidade de descontinuar o tratamento habitual para a dermatite atópica

Resultados

As populações eram comparáveis na *baseline*.

Eficácia

Resultados às 16 semanas

À semana 16, 77% e 65% dos doentes tratados com upadacitinib 30 mg e 15 mg, respetivamente, concomitantemente com CST, atingiram o EASI 75, enquanto no braço placebo com CST apenas 26% dos doentes atingiu o EASI 75 ($p < 0,001$).

Uma proporção de 59% e de 40% dos doentes tratados com upadacitinib 30 mg e 15 mg, respetivamente, concomitantemente com CST alcançaram um vIGA-AD 0/1 e melhoria ≥ 2 pontos, enquanto apenas 11% dos doentes do braço placebo com CST alcançaram essa pontuação ($p < 0,001$).

O tratamento com upadacitinib 30 mg e 15 mg com CST demonstrou uma resposta rápida e sustentada do prurido. A Figura 23 ilustra a proporção de doentes que alcançaram uma melhoria NRS ≥ 4 ao longo das 16 semanas no estudo AD-Up, sendo que a superioridade de upadacitinib 30 mg com CST e upadacitinib 15 mg com CST foi estatisticamente significativa versus placebo com CST logo a partir da semana 1. Na semana 16, uma proporção significativamente maior de doentes tratados com upadacitinib 30 mg com CST e upadacitinib 15 mg com CST alcançou uma melhoria ≥ 4 na escala NRS de prurido comparativamente ao placebo com CST – 64 %, 52% e 15% respetivamente ($p < 0,001$) (Figura 23). Adicionalmente, o número médio de dias livres da utilização de CST, com resposta EASI75, foi superior para doentes tratados com upadacitinib 15 mg com CST (33,5 dias) e com upadacitinib 30 mg com CST (47,5 dias), comparativamente a placebo com CST (7,9 dias). O tempo médio para a descontinuação do tratamento com corticoterapia tópica (definida como a utilização consecutiva durante >7 dias de CST), mantendo a resposta EASI75, foi significativamente inferior para os doentes

tratados com upadacitinib 15 e 30 mg com CST (88 e 57 dias, respetivamente), comparativamente aos doentes no braço placebo com CST.

Relativamente aos restantes objetivos secundários do estudo AD-Up, os doentes tratados com upadacitinib 30 mg e 15 mg com CST atingiram resultados de EASI 90 e EASI 100 significativamente superiores aos doentes do braço placebo com CST. Os resultados encontram-se resumidos na Tabela seguinte:

Tabela 24 - Resultados de eficácia (fonte: referência 3).

	AD-Up		
	Upadacitinib 30 mg + CST (n=285)	Upadacitinib 15 mg + CST (n=281)	Placebo + CST (n=281)
Objetivos primários de eficácia			
EASI 75 (16 semanas)	77%***	65%***	26%
vIGA-AD 0/1†	59%***	40%***	11%
Objetivos secundários de eficácia			
EASI 75 (4 semanas)	72%***	59%***	15%
EASI 75 (2 semanas)	44%***	31%***	7%
EASI 90 (16 semanas)	63%***	43%***	13%
EASI 90 (4 semanas)	44%***	28%***	5%

	AD-Up		
	Upadacitinib 30 mg + CST (n=285)	Upadacitinib 15 mg + CST (n=281)	Placebo + CST (n=281)
EASI 100†	23%***	NA	1%
Melhoria na média semanal do pior prurido NRS \geq 4§ (16 semanas)	64%***	52%***	15%
Melhoria na média semanal do pior prurido NRS \geq 4§ (4 semanas)	66%***	52%***	15%
Melhoria na média semanal do pior prurido NRS \geq 4§ (1 semanas)	19%***	12%***	3%

Resultados às 52 semanas

Após 16 semanas de seguimento, os doentes no grupo placebo com CST foram realeatorizados para upadacitinib 15 mg com CST (n=144; 143 receberam tratamento) e para upadacitinib 30 mg com CST (n=139; 139 receberam tratamento); para além disso, 289 doentes no grupo upadacitinib 15 mg com CST e 287 doentes no grupo upadacitinib 30 mg com CST continuaram a receber o tratamento inicial durante esta fase de extensão (até às 52 semanas de seguimento).

A eficácia demonstrada por upadacitinib 15 mg com CST e upadacitinib 30 mg com CST à semana 16 manteve-se à semana 52. Na semana 52, a proporção de doentes que atingiu EASI 75 foi de 50,8% no grupo upadacitinib 15 mg com CST e de 69,0% no grupo upadacitinib 30 mg com CST . A proporção de doentes que atingiu vIGA-AD 0/1 na semana 52 foi de 33,5% no grupo upadacitinib 15 mg com CST e de 45,2% no grupo upadacitinib 30 mg com CST Para além disso, o tratamento com upadacitinib (15 mg ou 30 mg) com CST permitiu aos doentes manter a melhoria no prurido (NRS \geq 4) à semana 52; 45,3% dos doentes no grupo upadacitinib 15 mg com CST e 57,5% dos doentes no upadacitinib 30 mg com CST atingiram uma melhoria \geq 4 na escala NRS de prurido.

As proporções de doentes tratados com upadacitinib (15 ou 30 mg) com CST que atingiram EASI 90 e EASI 100 mantiveram-se à semana 52. A proporção de doentes que atingiu EASI 90 foi de 37,7% e 55,4% no grupo upadacitinib 15 mg com CST e no grupo upadacitinib 30 mg com CST, respetivamente; a proporção de doentes que atingiu EASI 100 foi de 13,1% e 23,6% no grupo upadacitinib 15 mg com CST e no grupo upadacitinib 30 mg com CST, respetivamente.

Nos doentes que iniciaram o estudo AD-Up no grupo placebo com CST e que foram realeatorizados, após 16 semanas de seguimento, para upadacitinib (15 mg ou 30 mg) com CST, a proporção que atingiu EASI 75 foi de 79,1% e 84,7% no grupo upadacitinib 15 mg com CST e upadacitinib 30 mg com CST, respetivamente, na semana 52; a proporção de doentes que atingiu vIGA-AD 0/1 foi de 56,9% e 65,5% no grupo upadacitinib 15 mg com CST e upadacitinib 30 mg com CST, respetivamente; e a proporção de doentes que atingiu uma melhoria \geq 4 na escala NRS de prurido foi de 61,3% e 70,7% no grupo upadacitinib 15 mg com CST e upadacitinib 30 mg com CST, respetivamente.

Nestes doentes, que tinham iniciado o estudo no grupo placebo com CST e que foram depois realeatorizados para upadacitinib (15 mg ou 30 mg) com CST, a proporção de doentes que atingiu EASI 90 foi de 60,8% e 71,8% no grupo upadacitinib 15 mg com CST e no grupo upadacitinib 30 mg com CST, respetivamente; a proporção de doentes que atingiu EASI 100 foi de 27,0% e 26,3% no grupo upadacitinib 15 mg com CST e no grupo upadacitinib 30 mg com CST, respetivamente

Segurança

Resultados às 16 semanas

Até à semana 16, a incidência de eventos adversos graves reportados foi de 1,3%, 2,3% e 3,0%, respetivamente, nos grupos de tratamento upadacitinib 15 mg com CST, upadacitinib 30 mg com CST e placebo com CST. Os eventos adversos mais comuns considerados emergentes do tratamento foram acne, infeção a nível do trato respiratório superior e nasofaringite. Foi reportado acne, ligeiro a moderado na maioria dos casos, por 10,0%, 13,8% e 2,0% dos doentes que receberam upadacitinib 15 mg com CST, upadacitinib 30 mg com CST e placebo com CST, respetivamente.

Foi reportado eczema herpético por 1,0%, 1,3 % e 0% dos doentes que receberam upadacitinib 15 mg com CST, upadacitinib 30 mg cm CST e placebo com CST, respetivamente. Foram observadas infeções graves em 1,0% dos doentes do braço upadacitinib 15 mg com CST e em 1,0% dos doentes do braço placebo com CST, não tendo sido reportadas quaisquer infeções graves em doentes tratados com upadacitinib 30 mg com CST. Dos eventos adversos de especial interesse, não foi reportado qualquer caso de tuberculose ativa, linfoma, perfuração gastrointestinal adjudicada, evento adverso cardiovascular major ou tromboembolismo venoso adjudicado. Foi reportado um caso de trombose arterial no grupo placebo com CST. Não foi reportado nenhum caso de morte.

Tabela 25 - Resultados de segurança às 16 semanas (fonte: referência 3).

Tabela 16: AD-Up: resumo dos eventos adversos reportados às 16 semanas.

N (%)	Upadacitinib 15 mg + CST n = 300	Upadacitinib 30 mg + CST n = 297	Placebo + CST n=303
Eventos adversos emergentes do tratamento	200 (66,7)	215 (72,4)	190 (62,7)
Eventos adversos graves	7 (2,3)	4 (1,3)	9 (3,0)
Eventos adversos que levaram à descontinuação do estudo	4 (1,3)	4 (1,3)	7 (2,3)
Mortes	0	0	0
Eventos adversos de especial interesse			
Infeções graves	3 (1,0)	0	3 (1,0)
Infeções oportunistas excluindo tuberculose e herpes zoster	3 (1,0)	4 (1,3)	0
Eczema herpético	3 (1,0)	4 (1,3)	0
Herpes zoster	3 (1,0)	5 (1,7)	3 (1,0)
Tuberculose ativa	0	0	0
Cancro de pele não-melanoma (CPNM)	0	1 (0,3)	0
Neoplasia excluindo CPNM	0	1 (0,3)	0
Linfoma	0	0	0
Alteração hepática	6 (2,0)	3 (1,0)	5 (1,7)
Perfuração gastrointestinal adjudicada	0	0	0
Anemia	0	3 (1,0)	1 (0,3)

N (%)	Upadacitinib 15 mg + CST n = 300	Upadacitinib 30 mg + CST n = 297	Placebo + CST n=303
Neutropenia	2 (0,7)	3 (1,0)	0
Linfopenia	0	0	1 (0,3)
Aumento sérico de CPK	13 (4,3)	18 (6,1)	7 (2,3)
Disfunção renal	1 (0,3)	0	0
Evento adverso cardiovascular <i>major</i> adjudicado	0	0	0
Tromboembolismo venoso adjudicado	0	0	0
Eventos adversos mais frequentes (≥5% em qualquer grupo)			
Acne	30 (10,0)	41 (13,8)	6 (2,0)
Nasofaringite	37 (12,3)	40 (13,5)	34 (11,2)
Infeção do trato respiratório superior	21 (7,0)	23 (7,7)	22 (7,3)
Herpes oral	10 (3,3)	23 (7,7)	5 (1,7)
Aumento sérico de CPK	13 (4,3)	18 (6,1)	7 (2,3)
Cefaleias	15 (5,0)	14 (4,7)	15 (5,0)
Dermatite atópica	11 (3,7)	2 (0,7)	20 (6,6)

Legenda: CPK: creatinofosfoquinase; CPNM: cancro de pele não-melanoma.

Fonte: Reich et al., 2021.

Resultados às 52 semanas

O tratamento com upadacitinib com CST foi bem tolerado, tanto na dose de 15mg como de 30 mg. A taxa de incidência de eventos adversos é comparável entre ambas as doses de upadacitinib e nenhuma morte ocorreu durante o estudo. A frequência de infecções graves foi comparável entre os grupos, com exceção das infecções oportunistas e das infecções por herpes zoster, cuja taxa de incidência foi superior no grupo tratado com upadacitinib 30 mg com CST.

Tabela 26 - Resultados de segurança às 52 semanas (fonte: referência 3).

Eventos adversos emergentes do tratamento à semana 52.

Eventos adversos	UPA 15 + CST (n=443)	UPA 30 + CST (n=436)
	(Doentes-ano=511.9) Eventos (E/100 doentes-ano)	(Doentes-ano=533.1) Eventos (E/100 doentes-ano)
Eventos adversos	1,730 (338.0)	1,848 (346.6)
Eventos adversos possivelmente relacionados com o tratamento	635 (124.0)	722 (135.4)
Eventos adversos severos	67 (13.1)	71 (13.3)
Eventos adversos graves	41 (8.0)	43 (8.1)
Eventos adversos graves possivelmente relacionados com o tratamento	11 (2.1)	8 (1.5)
Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento	20 (3.9)	20 (3.8)
Eventos adversos que provocaram a morte	0	0
Morte	0	0
Infeções graves	14 (2.7)	12 (2.3)

Eventos adversos	UPA 15 + CST (n=443)	UPA 30 + CST (n=436)
	(Doentes-ano=511.9)	(Doentes-ano=533.1)
	Eventos (E/100 doentes-ano)	Eventos (E/100 doentes-ano)
Infeções oportunistas excluindo tuberculose e Herpes Zoster	7 (1.4)	18 (3.4)
Herpes Zoster ^a	21 (4.1)	33 (6.2)
Tuberculose ativa	0	0
Neoplasia ^b	1 (0.2)	3 (0.6)
Cancro de pele não-melanoma (CPNM)	0	1 (0.2)
Neoplasia excluindo CPNM	1 (0.2)	2 (0.4)
Linfoma	0	0
Alterações hepáticas	41 (0.8)	26 (4.9)
Perfurações gastrointestinais	0	0
Anemia	7 (1.4)	13 (2.4)
Neutropenia	10 (2.0)	16 (2.8)
Linfopenia	2 (0.4)	1 (0.2)
Aumento de CPK	45 (8.8)	54 (10.1)
Disfunção renal	1 (0.2)	0
Evento adverso cardiovascular <i>major</i> ^c	1 (0.2)	1 (0.2)
Tromboembolismo venoso adjudicado ^d	1 (0.2)	0

Legenda: CPK, creatinofosfoquinase; ^aTodas as infeções oportunistas foram casos ligeiros a moderados de eczema herpético e erupção variceliforme de Kaposi; duas levaram à interrupção do tratamento; ^bUm caso de adenocarcinoma de cólon, um caso de ceratoacantoma e um caso de lesão de melanoma *in situ* foram relatados no grupo upadacitinib 30 mg; um caso de carcinoma espinocelular de cavidade oral foi relatado no grupo upadacitinib 15 mg; ^cEventos adversos cardiovasculares *major*, definidos como morte por causa cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal; ^dOs eventos tromboembólicos venosos incluem trombose venosa profunda e embolia pulmonar.

Fonte: Silverberg et al., 2021a.

. Eventos adversos emergentes do tratamento mais frequentes à semana 52.

Eventos adversos	UPA 15 + CST (n=443)	UPA 30 + CST (n=443)
	(Doentes-ano=511.9)	(Doentes-ano=511.9)
	Eventos (E/100 doentes-ano)	Eventos (E/100 doentes-ano)
Nasofaringite	128 (25.0)	90 (16.9)
Acne	68 (13.3)	100 (18.8)
Infeções do trato respiratório superior	58 (11.3)	58 (10.9)
Herpes oral	42 (8.2)	66 (12.4)
Aumento sérico de CPK	45 (8.8)	54 (10.1)
Dermatite atópica	53 (10.4)	36 (6.8)
Herpes simplex	42 (8.2)	31 (5.8)
Cefaleia	35 (6.8)	35 (6.6)
Diarreia	17 (3.3)	36 (6.8)
Tosse	25 (4.9)	27 (5.1)
Herpes zoster	18 (3.5)	28 (5.3)

Legenda: CPK, creatinofosfoquinase.

Fonte: Silverberg et al., 2021a.

Análises em subgrupos populacionais

Adolescentes versus adultos

Foi conduzida uma análise de subgrupos com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do upadacitinib em adultos (18 a 75 anos de idade) e em adolescentes (12 a <18 anos de idade) isoladamente, com base nos resultados de três ensaios clínicos de fase 3 (MEASURE-Up1 [NCT03569293], MEASURE-Up2 [NCT03607422] e AD-Up [NCT03568318]). Utilizando a mesma matriz da análise integrada de segurança (aleatorização, dupla ocultação e controlo por placebo) recorreu-se a um esquema 1:1:1, para administração de upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg ou placebo, uma vez por dia, em monoterapia (MEASURE-Up1 e 2) ou concomitantemente com CST (AD-Up).

A proporção de doentes que atingiu EASI75 no grupo de adultos e no grupo de adolescentes, ao longo das 16 semanas, foi semelhante ao que se verificou na população global em estudo, para ambas as dosagens de upadacitinib. O tratamento com upadacitinib 15 mg e 30 mg foi eficaz na resolução das lesões cutâneas, prurido, qualidade de vida e outros resultados reportados pelos doentes, tanto em adultos como em adolescentes

Segurança na análise integrada (semana 16)

A análise de segurança integrada avaliou 124, 104 e 116 adolescentes e 723, 732 e 785 adultos dos estudos MEASURE-Up1, MEASURE-Up2 e AD-Up, respetivamente, bem como 124 adultos do estudo M16-048.

Os resultados permitem concluir que a frequência de eventos adversos graves e a frequência de eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento são semelhantes em ambos os grupos de tratamento (15 mg e 30 mg), tanto em adultos como em adolescentes. De notar que na população adolescente em tratamento com upadacitinib 30 mg não se verificou qualquer evento adverso grave, nem qualquer evento adverso que tivesse levado à descontinuação do tratamento.

O evento adverso mais frequentemente reportado foi a acne, sendo este mais frequente nos braços upadacitinib do que no braço placebo; este evento adverso foi geralmente não grave; a frequência e a severidade (maioritariamente ligeira a moderada) da acne foram similares entre o grupo de adultos e o grupo de adolescentes.

Rinvoq (Upadacitinib)

Os casos de infecção grave foram reportados com baixa frequência (<1%) nos grupos de upadacitinib, quer em adolescentes quer em adultos; foram reportadas infecções oportunistas em <1% dos adultos (nenhuma em adolescentes); todos estes eventos foram relatados como eczema herpético (ou o termo sinónimo erupção variceliforme de Kaposi). A frequência de herpes zoster foi mais elevada para upadacitinib do que para placebo em adolescentes e adultos; a maioria dos eventos envolveu um único dermatomo; nenhum evento foi grave, nem levou à descontinuação do medicamento em estudo.

Tabela 27 - Resultados de segurança (análise integrada) (fonte: referência 3).

Eventos adversos emergentes do tratamento à semana 16 (análise integrada).

Eventos adversos emergentes do tratamento, n (%)	Adolescentes			Adultos		
	Placebo N = 115	Upadaciti nib 15 mg N= 114	Upadaciti nib 30 mg N= 114	Placebo N = 787	Upadaciti nib 15 mg N= 785	Upadaciti nib 30 mg N= 792
Qualquer evento adverso	53 (46,1%)	74 (64,9%)	83 (72,8%)	475 (60,4%)	500 (63,7%)	547 (69,1%)
Evento adverso possivelmente relacionado com o tratamento	14 (12,2%)	35 (30,7%)	40 (35,1%)	171 (21,7%)	263 (33,5%)	327 (41,3%)
Evento adverso severo	3 (2,6%)	9 (7,9%)	0	40 (5,1%)	34 (4,3%)	42 (5,3%)
Evento adverso grave	3 (2,6%)	3 (2,6%)	0	23 (2,9%)	16 (2,0%)	19 (2,4%)
Evento adverso que leva a descontinuação	3 (2,6%)	3 (2,6%)	0	31 (3,9%)	18 (2,3%)	26 (3,3%)
Morte	0	0	0	0	0	0
Eventos adversos mais frequentes*						
Acne	1 (0,9%)	15 (13,2%)	17 (14,9%)	19 (2,4%)	71 (9,0%)	120 (15,2%)
Nasofaringite	6 (5,2%)	11 (9,6%)	8 (7,0%)	58 (7,4%)	68 (8,7%)	86 (10,9%)
Infeção do trato respiratório superior	5 (4,3%)	12 (10,5%)	14 (12,3%)	53 (6,7%)	58 (7,4%)	69 (8,7%)
Cefaleia	6 (5,2%)	7 (6,1%)	10 (8,8%)	33 (4,2%)	43 (5,5%)	47 (5,9%)
Elevação de CPK	3 (2,6%)	6 (5,3%)	9 (7,9%)	18 (2,3%)	35 (4,5%)	41 (5,2%)
Herpes oral	0	1 (0,9%)	3 (2,6%)	9 (1,1%)	22 (2,8%)	44 (5,6%)
Eventos adversos de especial interesse						
Infeção grave	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0	4 (0,5%)	6 (0,8%)	4 (0,5%)
Infeção oportunista**	0	0	0	4 (0,5%)	6 (0,8%)	7 (0,9%)
Herpes zoster	0	1 (0,9%)	3 (2,6%)	5 (0,6%)	13 (1,7%)	11 (1,4%)
Neoplasia	0	0	0	0	3 (0,4%)	6 (0,8%)
Cancro da pele não-melanoma	0	0	0	0	3 (0,4%)	1 (0,1%)
Neoplasia, excluindo cancro da pele não-melanoma	0	0	0	0	0	5 (0,5%)
Distúrbio hepático	0	5 (4,4%)	0	12 (1,5%)	10 (1,3%)	15 (1,9%)
Anemia	0	1 (0,9%)	0	4 (0,5%)	2 (0,3%)	13 (1,6%)
Neutropenia	1 (0,9%)	2 (1,8%)	6 (5,3%)	2 (0,3%)	8 (1,0%)	20 (2,5%)
Linfopenia	0	0	0	3 (0,4%)	2 (0,3%)	3 (0,4%)
Elevação da CPK	3 (2,6%)	6 (5,3%)	9 (7,9%)	18 (2,3%)	35 (4,5%)	41 (5,2%)
Disfunção renal	0	0	0	0	1 (0,1%)	0
Tromboembolismo venoso adjudicado***	0	0	0	1 (0,1%)	0	0

Legenda: CPK - creatinofosforinase; *Eventos adversos reportados em >5% em qualquer grupo; **todas as infeções

Foram reportados 5 casos de neoplasia, excluindo cancro da pele não-melanoma, todos em adultos no grupo upadacitinib 30 mg e todos diagnosticados a menos de 3 meses após a primeira dose do medicamento em estudo; não foram reportadas neoplasias em adolescentes. Não foi reportado qualquer caso de perfuração gastrointestinal, tuberculose ativa, evento cardiovascular adverso major ou evento tromboembólico venoso em nenhum dos grupos upadacitinib; no entanto, foi reportado um caso de tromboembolismo venoso adjudicado num adulto no grupo placebo. Os eventos adversos laboratoriais (anemia, neutropenia, linfopenia, elevações de transaminases e elevações de CPK) foram geralmente de severidade ligeira ou moderada; a descontinuação do tratamento devido a estes eventos adversos foi pouco frequente. Foram reportados 6 casos de hiperlipidemia em adultos (upadacitinib 15 mg, n=2; upadacitinib 30 mg, n=3; placebo, n=1) e um caso num adolescente no grupo upadacitinib 15 mg; nenhum destes eventos foi grave, nem levou à descontinuação do tratamento.

Eficácia a longo prazo (semana 52)

Numa análise de subgrupos de adolescentes, a proporção de doentes que atingiu uma redução das lesões cutâneas, conforme medida pelo EASI 75 e pelo vIGA-AD de 0 ou 1, manteve-se à semana 52, tanto no estudo MEASURE-Up1, como no estudo MEASURE-Up2 e no estudo AD-Up. Uma elevada proporção de doentes que foi realeatorizada do braço placebo para upadacitinib 15 ou 30 mg, à semana 16, atingiu um EASI 75 e um vIGA-AD de 0 ou 1 nos 3 ensaios. A análise de subgrupos demonstrou que também os adolescentes mantiveram uma eficácia no prurido à semana 52, com resultados comparáveis ao que se verificou na população global (adultos e adolescentes) nos ensaios MEASURE-Up1 MEASURE-Up2 e AD-Up

Análise de subgrupos da população com falência a imunossupressores

Na Tabelas seguintes apresentam-se os resultados referentes à proporção de doentes que atingem uma reposta EASI 75 à semana 52, desagregados em função da exposição prévia à CsA, nos estudos MEASURE-Up1, MEASURE-Up2 e AD-Up, respetivamente. De acordo com os resultados obtidos, pode concluir-se que, quer em monoterapia quer em combinação com CST, upadacitinib é tão eficaz em doentes com exposição prévia a CsA como em doentes não tratados anteriormente com CsA.

Tabela 28 - Proporção de doentes que atingem uma resposta EASI 75 à semana 52 por estado de exposição ou não à CsA no estudo MEASURE-Up1) (População ITT) (fonte: referência 3).

Tratamento (Semana 1)	N	n (%) [95% CI]
Exposição à CsA: Sim		
Placebo	43	0
Upadacitinib 15 mg 1/dia	45	7 (15,6) [5,0; 26,1]
Upadacitinib 30 mg 1/dia	39	6 (15,4) [4,1; 26,7]
Exposição à CsA: Não		
Placebo	238	6 (2,5) [0,5; 4,5]
Upadacitinib 15 mg 1/dia	236	38 (16,1) [11,4; 20,8]
Upadacitinib 30 mg 1/dia	246	37 (15,0) [10,6; 19,5]

Legenda: CsA, ciclosporina A; ITT, intenção de tratar.

Fonte: AbbVie, 2021e.

Tratamento (Semana 4)	N	n (%) [95% CI]
Exposição à CsA: Sim		
Placebo	74	2 (2,7) [0,0; 6,4]
Upadacitinib 15 mg 1/dia	78	39 (50,0) [38,9; 61,1]
Upadacitinib 30 mg 1/dia	65	47 (72,3) [61,4; 83,2]
Exposição à CsA: Não		
Placebo	204	12 (5,9) [2,7; 9,1]
Upadacitinib 15 mg 1/dia	198	112 (56,6) [49,7; 63,5]
Upadacitinib 30 mg 1/dia	217	151 (69,6) [63,5; 75,7]

Legenda: CsA, ciclosporina A; ITT, intenção de tratar.

Fonte: AbbVie. 2021e.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Subpopulação 1 (*adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com dermatite atópica moderada a grave candidatos a terapêutica sistémica*) / comparadores: Metotrexato; Ciclosporina, Azatioprina, Micofenolato de mofetil)

Não foi possível realizar avaliação comparativa face aos comparadores selecionados para esta população. Apenas 1 estudo com ciclosporina (Pacor 2004) incluiu adolescentes a partir dos 13 anos, mas a amostra total era de 30 doentes.

Subpopulação 2 (adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com dermatite atópica moderada a grave candidatos a terapêutica sistémica e com resposta inadequada ou não elegíveis para imunossuppressores sistémicos) / comparadores: dupilumab)

Relativamente aos adolescentes, apenas foi possível realizar uma comparação indireta na população global em monoterapia, tendo sido considerado inexecutável a realização da mesma na subpopulação com exposição sistémica prévia. Face ao dupilumab 300mg Q2W, o upadacitinib 15mg não mostrou diferenças estatisticamente significativas em relação ao EASI 75 e EASI 50. Não foi submetida evidência para outros *outcomes*.

Subpopulação 3 (adultos com dermatite atópica moderada a grave, candidatos a terapêutica sistémica e com resposta inadequada ou não elegíveis para imunossuppressores sistémicos) / comparadores: dupilumab, baricitinib)

Variação da extensão e gravidade de doença objectivada em escala validada (por ex: EASI) (crítica, 9)

Na meta-análise em rede, na população sob terapêutica combinada, não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre upadacitinib 30 mg e dupilumab 300 mg nas avaliações de EASI 50 + DLQI ≥ 4 (OR = 0.377 CrI 95% de 0.108, 1.182) e de EASI 75 (OR = 0.497 CrI 95% de 0.176, 1.347). Apenas no EASI 50 o resultado favorece o upadacitinib com significado estatístico (OR = 0.256 CrI 95% de 0.060, 0.890).

Na comparação por método de Bucher com baricitinib, na subpopulação previamente exposta a ciclosporina, verificou-se superioridade do upadacitinib nos *outcomes* EASI50 e EASI75. Os resultados de EASI90 e WPNRS4 não mostraram diferenças estatisticamente significativas.

Variação dos sintomas da doença em escala validada (por ex: POEM) (crítica, 9)

Não foram apresentados dados comparativos relativos a este *outcome*.

Variação na qualidade de vida em escala validada (por ex: DLQI) (crítica, 9)

Na meta-análise em rede, na população sob terapêutica combinada, não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre upadacitinib 30 mg e dupilumab 300 mg nas avaliações de EASI 50 + DLQI ≥ 4 (OR = 0.377 CrI 95% de 0.108, 1.182). Na comparação com baricitinib, não foram apresentados resultados comparativos neste *outcome*.

Taxa de eventos adversos (importante, 6)

Na comparação com dupilumab, não foram apresentados resultados comparativos neste *outcome* na população sob terapêutica combinada. Apenas existem dados comparativos do ensaio HEADS-up (em monoterapia). Destaca-se uma incidência superior de qualquer efeito no grupo de upadacitinib (71.6% vs 62.8%), bem como efeitos adversos relacionados com tratamento (44.0-5 vs 35.5%). Os efeitos adversos mais relatados incluem acne, infecções de trato respiratório superior e aumento de CPK. Na comparação *naïve* com baricitinib destaca-se que existe uma frequência superior de efeitos adversos totais nos estudos de upadacitinib, que também se verificou nos grupos de placebo.

Taxa de eventos adversos graves (crítica, 8)

Na comparação com dupilumab, não foram apresentados resultados comparativos neste *outcome* na população sob terapêutica combinada. Apenas existem dados comparativos do ensaio HEADS-up (em monoterapia). Verifica-se uma incidência ligeiramente superior de efeitos adversos graves no grupo de upadacitinib.

Na comparação *naïve* com baricitinib, a frequência de efeitos adversos graves foi grosseiramente sobreponível. A frequência de infecções do trato respiratório superior foi tendencialmente mais elevada nos grupos de upadacitinib no que nos de baricitinib. Os casos de elevação de CPK também foram tendencialmente mais frequentes com upadacitinib do que com baricitinib. Por outro lado, os casos de nasofaringite foram mais frequentes com baricitinib do que com upadacitinib. Há um conjunto de eventos adversos mencionados nos estudos de um dos fármacos, que não se encontram listados nos estudos do outro fármaco; por exemplo, acne, citopenias e DA com upadacitinib versus conjuntivite, diarreia, dor abdominal superior, foliculite, náusea e infecção do trato urinário com baricitinib.

Destacam-se também a presença de 8 neoplasias diagnosticadas nos grupos de upadacitinib, sendo que nenhuma foi encontrada nos grupos de baricitinib.

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (crítica, 8)

Na comparação com dupilumab, não foram apresentados resultados comparativos neste *outcome* na população sob terapêutica combinada. Apenas existem dados comparativos do ensaio HEADS-up (em monoterapia). Verifica-se uma incidência ligeiramente superior de efeitos adversos graves no grupo de upadacitinib. Na comparação *naïve* com baricitinib, as taxas de interrupção por efeitos adversos ligeiramente superiores nos estudos de upadacitinib.

Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica, 9)

Na comparação com dupilumab, não foram apresentados resultados comparativos neste *outcome* na população sob terapêutica combinada. Apenas existem dados comparativos do ensaio HEADS-up (em monoterapia). Destaca-se a uma morte no grupo de upadacitinib associada ao tratamento (mulher de 40 anos com broncopneumonia associada à influenza A que foi encontrada morta no domicílio). Na comparação *naïve* com baricitinib, às 16 semanas, não se verificaram mortes em nenhum dos estudos.

7. Qualidade da evidência submetida

A classificação do risco de viés dos ensaios incluídos foi realizada pelo titular de AIM na RSL submetida.

Tabela 29 - Avaliação do risco de viés dos ensaios incluídos na comparação indirecta vs dupilumab.

	Trial number/Acronym			
	NCT03569293/ MEASURE UP 1	NCT03607422/ MEASURE UP 2	NCT03568318/ AD UP	NCT03738397/ HEADS UP
Was randomisation carried out appropriately?	Yes	Yes	Yes	Yes
Was the concealment of treatment allocation adequate?	Yes	Yes	Yes	Yes
Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Yes	Yes	Yes	Yes
Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation?	Yes	Yes	Yes	Yes
Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	No	No	No	No
Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	N/A (no publication)	N/A (no publication)	N/A (no publication)	N/A (no publication)
Did the analysis include an ITT analysis?	Yes	Yes	Yes	Yes
If so, was this appropriate	Yes	Yes	Yes	Yes
and were appropriate methods used to account for missing data?	Yes	Yes	Yes	Yes

ITT: Intention to Treat, N/A: Not Applicable

	Trial number/Acronym				
	NCT02755649/ LIBERTY AD CAFE	NCT02277743/ SOLO1	NCT022777 69/ SOLO2	NCT02260986/ LIBERTY AD CHRONOS ^{51,5251,5} 251,5251,52	NCT03054428/ LIBERTY AD ADOL
Was randomisation carried out appropriately?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Was the concealment of treatment allocation adequate?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	No	Yes	Yes	Not clear	No
Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	No	No	No	No	No
Did the analysis include an ITT analysis?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
If so, was this appropriate and	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
were appropriate methods used to account for missing data?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

ITT: Intention to Treat

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do upadacitinib na indicação “dermatite Atópica moderada a grave em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que são candidatos a terapêutica sistêmica.”

Observou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde à revisão sistemática e comparações indiretas submetidas pelo titular de AIM.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do upadacitinib na indicação “dermatite Atópica moderada a grave em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que são candidatos a terapêutica sistêmica.”

Observou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde à revisão sistemática e comparações indiretas submetidas pelo titular de AIM.

Relativamente à subpopulação 1 (*adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com dermatite atópica moderada a grave candidatos a terapêutica sistêmica*), não foi possível uma avaliação comparativa face aos comparadores definidos na matriz inicial de avaliação (metotrexato; ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetil).

Em relação à subpopulação 2 (*adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com dermatite atópica moderada a grave candidatos a terapêutica sistêmica e com resposta inadequada ou não elegíveis para imunossuppressores sistêmicos*), foi submetida uma meta-análise em rede face a dupilumab, em que não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre upadacitinib 15 mg e dupilumab 300 mg Q2W nas avaliações de EASI 50 e EASI 75. Concluiu-se que a evidência submetida não é suficiente para aferir superioridade do upadacitinib face a dupilumab, mas reconhece-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Quanto à subpopulação 3 (*adultos com dermatite atópica moderada a grave, candidatos a terapêutica sistêmica e com resposta inadequada ou não elegíveis para imunossuppressores sistêmicos*), foi

submetida uma meta-análise em rede face a dupilumab, em que não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre upadacitinib 30 mg e dupilumab 300 mg nas avaliações de EASI 50 + DLQI ≥ 4 , sem avaliação comparativa de segurança.

Em comparação com o baricitinib, nos adultos previamente expostos a ciclosporina, verificou-se superioridade do upadacitinib nos *outcomes* EASI50 e EASI75, mas os resultados de EASI90 e WPNRS4 não mostraram diferenças estatisticamente significativas. Não foi realizada comparação indireta formal em *outcomes* de segurança.

Conclui-se que a evidência submetida não é suficiente para aferir superioridade do upadacitinib face a baricitinib ou dupilumab, mas reconhece-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Na meta-análise em rede submetida, relativamente aos adolescentes, apenas foi possível realizar uma comparação indireta na população global em monoterapia, tendo sido considerado inexecutável a realização da mesma na subpopulação com exposição sistémica prévia. Face ao dupilumab 300mg Q2W, o upadacitinib 15mg não mostrou diferenças estatisticamente significativas em relação ao EASI 75 e EASI 50. Não foi submetida evidência para outros *outcomes*.
- Na meta-análise em rede, na população sob terapêutica combinada, não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre upadacitinib 30 mg e dupilumab 300 mg nas avaliações de EASI 50 + DLQI ≥ 4 (OR = 0.377 CrI 95% de 0.108, 1.182) e de EASI 75 (OR = 0.497 CrI 95% de 0.176, 1.347). Apenas no EASI 50 o resultado favorece o upadacitinib com significado estatístico (OR = 0.256 CrI 95% de 0.060, 0.890).
- Na comparação por método de Bucher com baricitinib, na subpopulação previamente exposta a ciclosporina, verificou-se superioridade do upadacitinib nos *outcomes* EASI50 e EASI75. Os resultados de EASI90 e WPNRS4 não mostraram diferenças estatisticamente significativas.
- Na comparação com dupilumab, não foram apresentados resultados comparativos neste *outcome* na população sob terapêutica combinada. Apenas existem dados comparativos do ensaio HEADS-up (em monoterapia). Destaca-se uma incidência superior de qualquer efeito no

grupo de upadacitinib (71.6% vs 62.8%), bem como efeitos adversos relacionados com tratamento (44.0-5 vs 35.5%) e efeitos adversos graves.

- Na comparação *naïve* com baricitinib destaca-se que existe uma frequência superior de efeitos adversos totais nos estudos de upadacitinib, mas que também se verificou nos grupos de placebo.

Destaca-se a presença de 8 neoplasias diagnosticadas nos grupos de upadacitinib, sendo que nenhuma foi encontrada nos grupos de baricitinib. Destaca-se ainda uma morte num estudo de upadacitinib associada ao tratamento (broncopneumonia associada à influenza A).

10. Avaliação económica

Foi realizada uma minimização de custos entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos em sede de avaliação farmacoterapêutica.

O custo da terapêutica com Rinvoq (upadacitinib) é pelo menos 10% inferior ao custo da terapêutica alternativa mais económica selecionada. Foi estabelecido um acordo entre as partes que garante o mesmo custo de tratamento independentemente da dosagem administrada.

11. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional do upadacitinib na indicação “dermatite Atópica moderada a grave em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que são candidatos a terapêutica sistémica.”

Observou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde à revisão sistemática e comparações indiretas submetidas pelo titular de AIM.

Relativamente à subpopulação 1 (*adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com dermatite atópica moderada a grave candidatos a terapêutica sistémica*), não foi possível uma avaliação comparativa face aos comparadores definidos na matriz inicial de avaliação (metotrexato; ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetil).

Em relação à subpopulação 2 (*adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com dermatite atópica moderada a grave candidatos a terapêutica sistémica e com resposta inadequada ou não*

elegíveis para imunossupressores sistémicos), foi submetida uma meta-análise em rede face a dupilumab, em que não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre upadacitinib 15 mg e dupilumab 300 mg Q2W nas avaliações de EASI 50 e EASI 75. Concluiu-se que a evidência submetida não é suficiente para aferir superioridade do upadacitinib face a dupilumab, mas reconhece-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Quanto à subpopulação 3 (*adultos com dermatite atópica moderada a grave, candidatos a terapêutica sistémica e com resposta inadequada ou não elegíveis para imunossupressores sistémicos*), foi submetida uma meta-análise em rede face a dupilumab, em que não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre upadacitinib 30 mg e dupilumab 300 mg nas avaliações de EASI 50 + DLQI ≥ 4 , sem avaliação comparativa de segurança.

Em comparação com o baricitinib, nos adultos previamente expostos a ciclosporina, verificou-se superioridade do upadacitinib nos *outcomes* EASI50 e EASI75, mas os resultados de EASI90 e WPNRS4 não mostraram diferenças estatisticamente significativas. Não foi realizada comparação indireta formal em *outcomes* de segurança.

Conclui-se que a evidência submetida não é suficiente para aferir superioridade do upadacitinib face a baricitinib ou dupilumab, mas reconhece-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Na meta-análise em rede submetida, relativamente aos adolescentes, apenas foi possível realizar uma comparação indireta na população global em monoterapia, tendo sido considerado inexecutável a realização da mesma na subpopulação com exposição sistémica prévia. Face ao dupilumab 300mg Q2W, o upadacitinib 15mg não mostrou diferenças estatisticamente significativas em relação ao EASI 75 e EASI 50. Não foi submetida evidência para outros *outcomes*.
- Na meta-análise em rede, na população sob terapêutica combinada, não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre upadacitinib 30 mg e dupilumab 300 mg nas avaliações de

EASI 50 + DLQI ≥ 4 (OR = 0.377 CrI 95% de 0.108, 1.182) e de EASI 75 (OR = 0.497 CrI 95% de 0.176, 1.347). Apenas no EASI 50 o resultado favorece o upadacitinib com significado estatístico (OR = 0.256 CrI 95% de 0.060, 0.890).

- Na comparação por método de Bucher com baricitinib, na subpopulação previamente exposta a ciclosporina, verificou-se superioridade do upadacitinib nos *outcomes* EASI50 e EASI75. Os resultados de EASI90 e WPNRS4 não mostraram diferenças estatisticamente significativas.
- Na comparação com dupilumab, não foram apresentados resultados comparativos neste *outcome* na população sob terapêutica combinada. Apenas existem dados comparativos do ensaio HEADS-up (em monoterapia). Destaca-se uma incidência superior de qualquer efeito no grupo de upadacitinib (71.6% vs 62.8%), bem como efeitos adversos relacionados com tratamento (44.0-5 vs 35.5%) e efeitos adversos graves.
- Na comparação *naïve* com baricitinib destaca-se que existe uma frequência superior de efeitos adversos totais nos estudos de upadacitinib, mas que também se verificou nos grupos de placebo. Destaca-se a presença de 8 neoplasias diagnosticadas nos grupos de upadacitinib, sendo que nenhuma foi encontrada nos grupos de baricitinib. Destaca-se ainda uma morte num estudo de upadacitinib associada ao tratamento (broncopneumonia associada à influenza A).

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

- 12.1 Titular de AIM. Upadacitinib for Moderate to Severe Atopic Dermatitis. Systematic Literature Review (SLR) Report. July 2021
- 12.2 Titular de AIM. Network Meta-Analysis Comparing Upadacitinib to Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis in people aged 12 and over. Version 0.9
- 12.3 Titular de AIM. Dossier de Valor Terapêutico.
- 12.4 Titular de AIM. An indirect treatment comparison of upadacitinib versus baricitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis. August 2021
- 12.5 Titular de AIM. Clinical Study Report. AD-Up Study