

**DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM  
SAÚDE PREPARADO PARA O MINISTÉRIO DA  
SAÚDE - CONITEC**

**Associação fixa de hidrato de  
calcipotriol e dipropionato de  
betametasona para psoríase vulgar  
após falha de corticoide tópico  
isolado**

Dezembro, 2021

# Sumário

---

Sumário .....	2
Lista de figuras.....	4
Lista de tabelas.....	5
Lista de abreviaturas e siglas .....	6
1. Resumo Executivo .....	7
2. Descrição clínica .....	10
2.1. Características clínicas.....	10
2.2. Epidemiologia.....	11
2.3. Diagnóstico.....	12
2.4. Tratamento Tópico.....	13
2.4.1. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 (18) e 2020 (10).....	15
2.4.2. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase de 2021 (9) .....	15
2.5. Carga da doença.....	17
2.6. Necessidades não atendidas .....	18
3. Ficha técnica da tecnologia .....	20
3.1. Contraindicações:.....	20
3.2. Mecanismo de ação .....	20
3.3. Reações adversas: .....	21
3.4. Preço proposto para incorporação .....	21
3.5. Comparador .....	22
4. Evidências científicas.....	23
4.1. Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade .....	23
4.2. Busca de evidências .....	23
4.3. Avaliação da qualidade da evidência e risco de viés.....	24
4.4. Resultado da seleção de estudos .....	24
4.4.1. Síntese de evidências.....	24
4.5. Descrição dos estudos incluídos .....	27
4.5.1. Van de Kerkhof, 2011.....	29
4.5.2. Samarasekera et al., 2013 (44) .....	32
4.6. Avaliação da qualidade metodológica das RS .....	35
4.7. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE).....	35
4.8. Evidências adicionais.....	39
4.8.1. Revisões Sistemáticas .....	39
4.8.2. Estudos clínicos randomizados .....	45
4.8.3. Estudos Observacionais .....	48
4.9. Discussão sobre as evidências clínicas .....	55
5. Análise de custo-minimização .....	57

5.1.	Justificativa.....	57
5.2.	Objetivo.....	57
5.3.	Intervenção e comparador.....	58
5.4.	Estrutura do modelo.....	58
5.5.	Perspectiva.....	58
5.6.	Horizonte temporal.....	58
5.7.	Taxa de desconto.....	59
5.8.	Parâmetros de custos e uso de recursos.....	59
5.9.	Parâmetros para análise de sensibilidade.....	60
5.10.	Resultados.....	61
6.	Análise de Impacto Orçamentário.....	62
6.1.	Objetivo.....	62
6.2.	Perspectiva.....	62
6.3.	População.....	62
6.4.	Horizonte temporal.....	62
6.5.	Cenários a serem comparados.....	62
6.6.	Custos do tratamento.....	64
6.7.	Análise de sensibilidade determinística.....	64
6.8.	Resultados.....	64
7.	Avaliações de agências internacionais de ATS.....	67
8.	Considerações finais.....	68
9.	Referências.....	72
	APÊNDICE.....	76
	Apêndice I - Estratégia de busca utilizada em cada base de dados.....	76
	Apêndice II: Estudos excluídos na íntegra.....	77
	ANEXO.....	84
	Anexo I: Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas (AMSTAR-2).....	84

## Lista de figuras

Figura 1 - Prevalência ao de psoríase em adultos, por país.....	11
Figura 2. Fluxograma de tratamento de psoríase.....	16
Figura 3 - Fluxograma de inclusão dos estudos da RS .....	25
Figura 4. Resposta PASI 75 encontrada nos estudos individuais. ....	30
Figura 5 – Efeito relativo do tratamento na resposta PASI 75 - combinação de calcipotriol + betametasona (TCF) uma vez ao dia versus outras classes de medicamentos. Risco relativo e IC 95% (modelo de efeitos aleatórios).....	30
Figura 6 – Efeito relativo do tratamento na melhora percentual do PASI (%CFB)- combinação de dipropionato de betametasona + calcipotriol (TCF) uma vez ao dia versus comparadores. Diferença em % CFB PASI e IC95% (modelo de efeitos aleatórios).....	31
Figura 7 - Efeito relativo do tratamento na resposta de redução de PASI em relação ao basal (% CFB PASI) - combinação de calcipotriol + betametasona (TCF) uma vez ao dia versus outras classes de medicamentos. Diferença em % CFB PASI e IC 95% (modelo de efeitos aleatórios).....	31
Figura 8. Avaliação global da resposta pelo investigador.....	33
Figura 9. Risco de resposta encontrado na NMA em relação a avaliação do investigador. ....	33
Figura 10. Risco de resposta encontrado na NMA em relação a avaliação dos pacientes. ....	34
Figura 11 - Rede de evidências construída por Samarasekera, <i>et al.</i> 2013 .....	35
Figura 12. Estrutura do modelo para o tratamento tópico da psoríase. ....	58
Figura 13. Estrutura do modelo para o tratamento tópico da psoríase. ....	61
Figura 14 - Incremento em 5 anos com incorporação da associação fixa de calcipotriol + betametasona no cenário base.....	65
Figura 15 - Resultados da análise de sensibilidade determinística.....	66

## Lista de tabelas

Tabela 1. Prevalência de psoríase de acordo com a região geográfica brasileira. ....	12
Tabela 2. Exemplo de cálculo de PASI para pacientes com psoríase. ....	13
Tabela 3. Tratamentos tópicos para psoríase recomendados pelo PCDT da Psoríase de 2021. ....	16
Tabela 4. Resumo das informações sobre a tecnologia. ....	20
Tabela 5. Preço proposto para incorporação. ....	21
Tabela 6. Procedimentos para a dispensação de clobetasol e calcipotriol. ....	22
Tabela 7. Acrônimo PICOS. ....	23
Tabela 8 - Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados das revisões sistemáticas e meta-análises. ....	27
Tabela 9 - Risco de viés dos estudos de comparação direta que compõem a evidência indireta entre as associações fixa e não fixa de calcipotriol e corticoide potente. ....	36
Tabela 10 - Sumário de resultados da qualidade geral da evidência. ....	37
Tabela 11. Revisão sistemática incluída como estudo adicional. ....	40
Tabela 12. Sumário de eventos adversos de betametasona + calcipotriol <i>versus</i> betametasona em monoterapia – estudos incluídos em Yan et al., 2016 (54). ....	43
Tabela 13. Sumário de eventos adversos de betametasona + calcipotriol <i>versus</i> calcipotriol em monoterapia – estudos incluídos em Yan et al., 2016 (54). ....	43
Tabela 14 - Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados de Kragballe et al, 2006..	46
Tabela 15. Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados do estudo PRO-LONG (gel vs pomada).....	49
Tabela 16. Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados do estudo DESIRE (21).....	52
Tabela 17. Resumo das características da análise de custo-minimização desenvolvido.....	57
Tabela 18. Procedimentos SIGTAP (64). ....	59
Tabela 19. Custo de aquisição dos medicamentos no Banco de Preços em Saúde* (66). ....	59
Tabela 20. Média de uso dos procedimentos para o tratamento tópico de psoríase (67). ....	60
Tabela 21. Valores utilizados na análise de sensibilidade determinística. ....	60
Tabela 22. Resultado da análise de custo minimização.....	61
Tabela 23 - Pacientes elegíveis para o impacto orçamentário por ano.....	62
Tabela 24 - Cenário referência com estratégia disponível do SUS .....	63
Tabela 25 - Cenário projetado com inclusão otimista da associação fixa de calcipotriol + betametasona .....	63
Tabela 26 - Cenário alternativo: difusão lenta da tecnologia (conservador 1).....	63
Tabela 27 - Cenário alternativo: difusão rápida da tecnologia (conservador 2).....	63
Tabela 28 - Parâmetros e variações na análise de sensibilidade determinística.....	64
Tabela 29 - Projeção de pacientes no cenário referência.....	64
Tabela 30 - Projeção de pacientes no cenário base otimista.....	64
Tabela 31 - Projeção de pacientes no cenário de difusão normal da tecnologia (conservador 1).....	64
Tabela 32 - Projeção de pacientes no cenário de difusão lenta da tecnologia (conservador 2) .....	65
Tabela 33 - Impacto orçamentário em reais no cenário base (R\$).....	65
Tabela 34 - Impacto orçamentário em reais no cenário de difusão normal da tecnologia (conservador 1).....	66
Tabela 35 - Impacto orçamentário em reais no cenário de difusão lenta da tecnologia (conservador 2) .....	66

## Lista de abreviaturas e siglas

---

<b>Abreviatura/Sigla</b>	<b>Descrição</b>
<b>BID</b>	Duas vezes ao dia
<b>BPS</b>	Banco de Preços em Saúde
<b>BSA</b>	<i>Body Surface Area</i>
<b>CEAF</b>	Componente Especializado da Atenção Farmacêutica
<b>CMED</b>	Câmara de Regulamentação do Mercado de Medicamentos
<b>DALY</b>	<i>Disability-adjusted life years</i>
<b>DESIRE</b>	<i>Daivobet®/Dovobet® Experience Study In Regions of Europe</i>
<b>DLQI</b>	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
<b>DP</b>	Desvio-padrão
<b>EA</b>	Evento adverso
<b>ECR</b>	Estudo clínico randomizado
<b>GBD</b>	<i>Global Burden of Disease</i>
<b>GRADE</b>	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
<b>IAGI</b>	<i>Investigator's Assessment of Overall Global Improvement</i>
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>NMA</b>	<i>Network meta-analyses</i>
<b>NPF</b>	<i>National Psoriasis Foundation</i>
<b>OD</b>	Uma vez ao dia
<b>PASI</b>	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
<b>PCDT</b>	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
<b>PDI</b>	<i>Psoriasis Disability Index</i>
<b>PGA</b>	<i>Physician Global Assessment</i>
<b>RoB 2.0</b>	<i>Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials</i>
<b>RS</b>	Revisão Sistemática
<b>SBD</b>	Sociedade Brasileira de Dermatologia
<b>SF-12</b>	<i>Short Form-12</i>
<b>SIGTAP</b>	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TCF</b>	<i>Two compound formulation (associação fixa de calcipotriol e betametasona)</i>
<b>TCA</b>	combinação não fixa aplicada pela manhã e pela noite
<b>YLD</b>	<i>Years lived with disability</i>

# 1. Resumo Executivo

---

**Tecnologia:** hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona pomada

**Indicação:** Tratamento tópico da psoríase vulgar em adultos que não tenham tido resposta ao corticosteroide tópico isolado.

**Introdução e necessidade não atendidas:** A psoríase é uma doença crônica inflamatória, com manifestações cutâneas e sistêmicas, que acarreta efeitos negativos substanciais na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. A primeira linha de tratamento para os pacientes com psoríase são aplicações diárias de formulações tópicas de corticoides, que, apesar de serem clinicamente eficazes, a aceitabilidade e a efetividade no mundo real são sub-ótimas. Para que o tratamento seja eficaz, é necessário que haja adesão à terapia. Atualmente, apenas o tratamento tópico com a combinação não fixa de corticoides e análogos de vitamina D está disponível para pacientes com psoríase vulgar que não tenham tido resposta a corticoides isolados no Sistema Único de Saúde (SUS). A combinação não fixa é aplicada duas vezes ao dia, podendo reduzir a qualidade de vida dos pacientes e dificultar em aspectos importantes para o sucesso do tratamento. Dessa forma, as associações fixas de análogos de vitamina D e corticoides visam contornar esse problema de adesão e redução na qualidade de vida, possuindo um perfil de eficácia comprovado e com apenas uma aplicação ao dia.

**Evidências científicas:** Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura seguindo os critérios estabelecidos pelas diretrizes do Ministério da Saúde para elaboração de Pareceres Técnicos-Científicos. Por conta da limitação do comparador disponível no SUS, foram incluídos apenas dois estudos. Em uma revisão sistemática utilizando a técnica de *mixed treatment comparison*, a combinação fixa de calcipotriol + betametasona aplicada uma vez ao dia apresentou probabilidade de atingir resposta PASI 75 de 51%, frente a 28% observado com o tratamento não fixo combinado de calcipotriol + clobetasol. A análise por classe de medicamentos mostrou que a combinação fixa de calcipotriol + betametasona apresentou resposta PASI 75 não inferior a associação não fixa de análogos de vitamina D e corticoides (RR 1,5 IC 95% 1,02-2,35). Em outra revisão sistemática com meta-análise em rede, o uso da associação de calcipotriol + betametasona uma vez ao dia mostrou não possuir diferença estatisticamente significativa no risco relativo na avaliação da escala da psoríase pelos médicos e pelos pacientes quando comparado com formulações contendo corticoide + calcipotriol. Além disso, evidências adicionais demonstram que o uso da associação fixa é mais eficaz que os componentes isolados em 4 semanas e em 52 semanas de avaliação em estudos

observacionais. Em relação a aceitabilidade, a combinação fixa demonstrou um aumento na adesão ao tratamento e ganhos na qualidade de vida dos pacientes quando comparados aos tratamentos tópicos anteriores.

**Avaliação econômica:** Foi conduzido um estudo de custo-minimização considerando a comparação entre a combinação fixa de calcipotriol + betametasona *versus* combinação não fixa de clobetasol + calcipotriol. O estudo considerou a perspectiva do SUS e os custos de tratamento foram calculados a partir dos custos de aquisição dos medicamentos e acompanhamento dos pacientes. O custo total de tratamento foi de R\$ 987,14 e R\$ 1.045,53 para a combinação fixa e não fixa, respectivamente. Isso resulta em um custo economia de R\$ 58,39 por paciente ao ano. A análise de sensibilidade determinística demonstrou que o parâmetro que mais impacta no modelo é a quantidade utilizada da associação fixa.

**Análise de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário foi realizada utilizando a abordagem de demanda aferida a partir da estimativa do número de pacientes que utilizaram a associação fixa de calcipotriol + clobetasol durante no ano de 2020. Os custos de aquisição dos medicamentos e monitoramento foram extraídos do modelo de custo-minimização. Dessa forma, o resultado do impacto orçamentário da adoção da associação fixa de calcipotriol + betametasona, na perspectiva SUS, foi de uma economia de R\$ 28.794 no primeiro ano e R\$ 238.955 em 5 anos.

**Considerações finais:** A psoríase é uma doença crônica com alta morbidade e significativa redução na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, a psoríase pode impactar em atividades do dia a dia, com impacto em presenteísmo e, conseqüentemente, em custos indiretos. O tratamento tópico é a primeira linha de tratamentos utilizados para impedir o desenvolvimento de lesões. O PCDT de psoríase recomenda o uso de clobetasol em primeira linha, que deve ser associado ao calcipotriol quando houver falha no tratamento. A principal incerteza no uso de clobetasol é em relação à segurança, por isso sua duração de tratamento é limitada a 4 semanas. A associação fixa de calcipotriol + betametasona é uma opção terapêutica de eficácia semelhante a associação não fixa de calcipotriol e clobetasol, que pode ser administrada uma vez ao dia, levando uma maior adesão e comodidade para os pacientes com psoríase e ainda um ganho na dispensação de menos medicamentos por paciente. Os estudos conduzidos para avaliação dessa combinação demonstraram que se utilizada uma vez por dia, ela é superior aos tratamentos em monoterapia. Além de promoverem ganhos em qualidade de vida e de aumento da preferência do uso. A partir dos resultados de custo-minimização, foi possível observar que a combinação fixa de calcipotriol +



betametasona pode gerar uma economia para o SUS com ganhos substanciais em qualidade de vida e adesão, resultado que se confirma na análise de impacto orçamentário. Dessa forma, a incorporação da formulação fixa de calcipotriol + betametasona ao SUS se apresenta como um tratamento eficaz, seguro, que permite melhora da adesão ao tratamento tópico, gerando uma economia ao longo dos 5 anos na visão do impacto orçamentário.

## 2. Descrição clínica

---

### 2.1. Características clínicas

A psoríase é uma doença crônica inflamatória, com manifestações cutâneas e sistêmicas, que acarreta efeitos negativos substanciais na qualidade de vida dos indivíduos acometidos (1,2). É uma doença multifatorial que apresenta uma arquitetura genética complexa, com uma forte predisposição e traço patogênico autoimune (3). Pode ocorrer em qualquer idade, entretanto é mais comum na faixa etária de 50-69 anos (4). Acomete igualmente ambos os sexos, com prevalência global estimada de 2–3% (2).

O fenótipo mais comum da doença é a psoríase em placas ou vulgar, responsável por cerca de 90% dos casos (1). Outros fenótipos incluem a psoríase gutata ou eruptiva, caracterizada por manchas escamosas em forma de lágrimas; psoríase inversa, intertriginosa ou flexural, geralmente encontrada nas dobras da pele e caracterizada por placas e manchas eritematosas ligeiramente erosivas; psoríase pustulosa, que pode assumir a forma de psoríase pustulosa palmoplantar (manifestações nas palmas das mãos e plantas dos pés) ou pustulosa generalizada (uma forma rara e grave de psoríase); e psoríase eritrodérmica, uma complicação aguda, rara e muito grave da psoríase, na qual mais de 90% da superfície total do corpo está eritematosa e inflamada. Vale ressaltar que fenótipos diferentes podem ocorrer no mesmo indivíduo (2).

As lesões típicas da psoríase vulgar incluem placas eritematosas monomórficas, nitidamente demarcadas, cobertas por escamas lamelares prateadas. As placas podem se estender por áreas maiores ou menores, ou podem até mesmo se manifestar em toda a superfície corporal do indivíduo (1). Os locais mais comuns incluem o tronco, as superfícies extensoras dos membros e o couro cabeludo (3). A psoríase no couro cabeludo é comum, se desenvolvendo em 75-90% dos pacientes (1), com lesões que avançam além dos limites do couro cabeludo, para o rosto, pescoço e região retroauricular (5).

Os sintomas compartilhados por todos os fenótipos incluem coceira, queimação e dor. A maioria dos tipos de psoríase possui uma evolução cíclica, com períodos de erupção por algumas semanas ou meses, seguido de redução dos sintomas e períodos de remissão da doença (2).

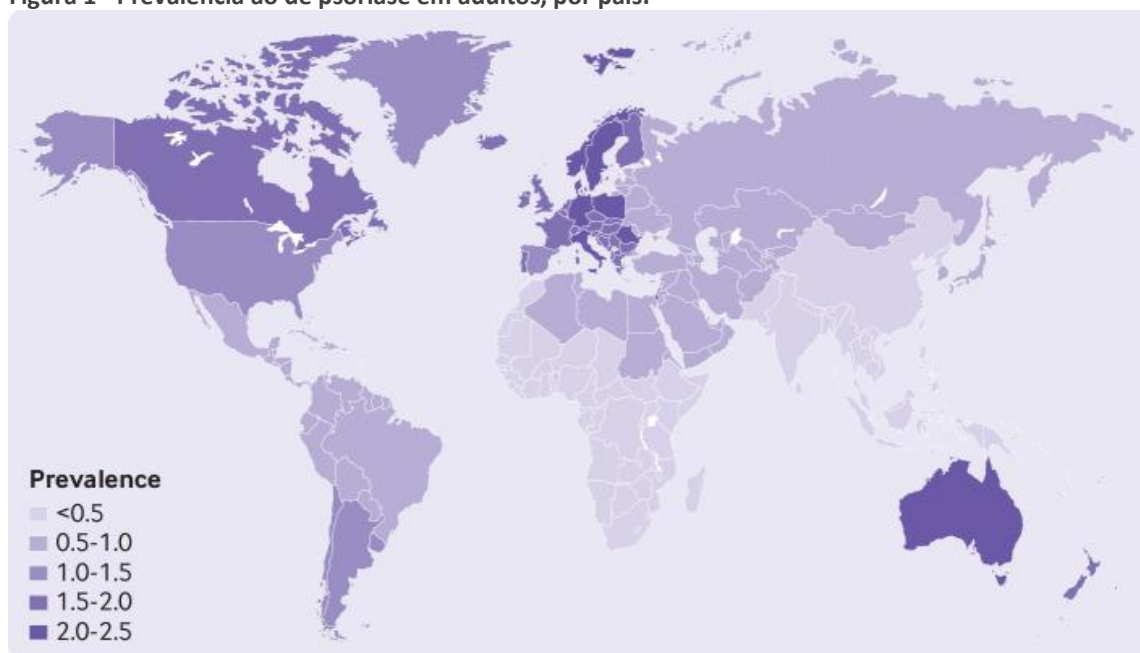
A psoríase tem sido associada a várias comorbidades sistêmicas graves, incluindo complicações reumatológicas (ex.: artrite psoriásica), cardiovasculares e psiquiátricas, com efeitos negativos na qualidade de vida dos pacientes (2).

A análise dos dados de psoríase do *Global Burden of Disease Study*, coletados entre 1990 e 2017, mostraram que em todos os países analisados houve uma relação linear positiva entre a prevalência de psoríase e comorbidades, como doença cardiovascular ( $R = 0,67$ ), saúde mental ( $R = 0,63$ ), diabetes mellitus tipo 2 ( $R = 0,55$ ), acidente vascular cerebral ( $R = 0,51$ ), linfoma não-Hodgkin ( $R = 0,84$ ), linfoma de Hodgkin ( $R = 0,77$ ), câncer de pele não melanoma ( $R = 0,68$ ) e doença inflamatória intestinal ( $R = 0,55$ ) (6).

## 2.2. Epidemiologia

Segundo os resultados da revisão sistemática conduzida por Parisi et al. (2020) (7), que incluiu 168 estudos epidemiológicos, observou-se que a doença ocorre mais frequentemente em adultos e que está distribuída de forma heterogênea entre as regiões geográficas (Figura 1) (7).

Figura 1 - Prevalência ao de psoríase em adultos, por país.



Fonte: Parisi et al. (2020) (7).

Romiti et al (2017) (8) realizaram uma pesquisa telefônica randomizada em 3.002 residências ( $n=8.947$  habitantes) das 26 capitais brasileiras, entre outubro de 2015 e janeiro de 2016. A psoríase foi relatada em 117 indivíduos (1,31%; 50,4% do sexo masculino e idade média [desvio-padrão] de 52,0 [19,4%] anos). As regiões brasileiras diferiram na prevalência da doença ( $p = 0,02$ ), com maiores valores nas regiões Sul e Sudeste (Tabela 1).

Tabela 1. Prevalência de psoríase de acordo com a região geográfica brasileira.

Região geográfica	Prevalência psoríase - % (IC95%)
Sul	1,86% (1,11–2,51)
Sudeste	1,88% (1,30–2,46)
Centro-Oeste	1,00% (0,50–1,44)
Norte	0,92% (0,80–1,33)
Nordeste	1,06% (0,71–1,42)
Total	1,31% (1,10–1,51)

Fonte: Romiti et al (2017) (8)

### 2.3. Diagnóstico

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Psoríase de 2019 (9), publicado pelo Ministério da Saúde, o diagnóstico da psoríase geralmente é realizado com base nos achados clínicos. Recomenda-se a realização de diagnóstico diferencial para outras dermatoses e até ser auxiliado por análise histopatológica (9). O escore mais comumente utilizado na prática clínica é o de Avaliação Global pelo Médico ou PGA (do inglês, *Physician Global Assessment*) (1,9), que também permite avaliar resultados terapêuticos e graduar a gravidade das lesões, de maneira mais rápida e prática (0 = remissão completa; 1 = psoríase quase em remissão; 2 = psoríase leve; 3 psoríase leve a moderada; 4 = psoríase moderada; 5 = psoríase moderada a grave; 6 = psoríase grave) (9). O valor 1 significa menos de 10% da área acometida, o 2 de 10-29%, 3 de 30-49%, 4 de 50-69%, 5 de 70-89%, 6 de 90-100%.

Os critérios para avaliação da gravidade da doença são baseados na gravidade das lesões cutâneas, avaliadas pelo *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), pela Área de Superfície Corporal (BSA, do inglês *Body Surface Area*) e pelo Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI), e também deve levar em consideração o impacto da doença nas atividades diárias do paciente (9).

O escore PASI expressa a gravidade da doença considerando eritema, infiltração ou espessura, descamação e extensão das lesões em pacientes com doença disseminada, dividindo o corpo em quatro regiões (membros inferiores, membros superiores, tronco e cabeça) (1,9). A pontuação desses fatores é multiplicada pela extensão da doença em cada região e, posteriormente, também pela porcentagem de superfície corporal que aquela região representa. Ao final, os dados de cada região são somados podendo ter resultados de 0-72 (9).

Esse método estratifica a psoríase em leve (PASI igual ou inferior a 10), moderada (PASI entre 10 e 15) a grave (PASI superior a 15) e tem sido utilizado como desfecho principal de estudos clínicos (9).

**Tabela 2. Exemplo de cálculo de PASI para pacientes com psoríase.**

Unidade	Eritema	Infiltração	Descamação	Soma	% área	Produto	Fator	Total
<b>Cabeça</b>	2	3	1	=6	x3	=18	0,1	1,8
<b>MMSS</b>	4	2	1	=7	x4	=28	0,2	5,6
<b>Tronco</b>	3	2	4	=9	x3	=27	0,3	8,1
<b>MMII</b>	3	3	1	=7	x2	=14	0,4	5,6
<b>Total</b>								<b>21,1</b>

MMSS: Membros superiores; MMII: Membros inferiores.

Fonte: Adaptado do Consenso Brasileiro de Psoríase de 2020 (10).

O DLQI é um instrumento validado para uso no Brasil e consiste em um questionário de 10 itens para avaliar o impacto das doenças dermatológicas na qualidade de vida dos pacientes. Os domínios do questionário correspondem a atividades da vida diária, lazer, trabalho, estudo, relações interpessoais e tratamento (9). Cada item é pontuado de 0-3, e o escore total varia de 0-30, sendo melhor a qualidade de vida quanto menor o escore. Uma redução de 5 pontos no escore total tem demonstrado significância clínica como desfecho positivo de uma intervenção terapêutica (9).

Um escore superior a 10 no questionário é considerado um dos critérios de inclusão para iniciar o tratamento para psoríase moderada a grave, de acordo com o PCDT da psoríase, podendo ser também PASI superior a 10 ou acometimento superior a 10% da superfície corporal (9).

## **2.4. Tratamento Tópico**

A psoríase é caracterizada pelo crescimento excessivo e diferenciação aberrante dos queratinócitos e pela desregulação das células imunológicas. Logo, estratégias terapêuticas utilizadas no tratamento clínico são direcionadas para alcançar efeitos antiproliferativos e imunomoduladores. O objetivo do tratamento é eliminar as placas de psoríase, inibindo a inflamação subjacente e normalizando a homeostase da pele, a proliferação e diferenciação de queratinócitos, além de fornecer imunomodulação.

Os medicamentos tópicos são os agentes mais utilizados para tratar pacientes com psoríase leve a moderada. Eles também são frequentemente usados como terapias adjuvantes para pacientes com doença grave em fototerapia, terapia sistêmica ou biológica. Tratamentos tópicos contendo corticosteroides e análogos da vitamina D, usados em associação, isoladamente ou numa combinação fixa, são opções já bem estabelecidas como tratamento para pacientes com doença leve a moderada.

Os corticoides são as opções tópicos mais utilizadas, sendo atualmente disponíveis no SUS o propionato de clobetasol a 0,05% e o dipropionato de betametasona 0,05 mg/g. Apesar de sua eficácia amplamente estabelecida, uma das principais limitações deste tratamento é a duração máxima de até quatro semanas, devido ao risco de eventos adversos como atrofia, acne, rosácea, dermatite de contato e outros (11). De

acordo com a bula do clobetasol, se a condição piorar ou não melhorar dentro de 2 a 4 semanas, o tratamento e o diagnóstico devem ser reavaliados (11).

Os análogos de vitamina D estimulam a diferenciação dos queratinócitos, inibição da proliferação epidérmica e a modificação da resposta imune. O calcipotriol é o principal representante desta classe e já é amplamente utilizado no SUS. Trata-se de um potente inibidor da ativação dos linfócitos T humanos induzida pela interleucina-1 (12).

Corticosteroides e análogos da vitamina D inibem o sistema imunológico por mecanismos diferentes, mas complementares e a combinação das duas terapias pode fornecer melhor eficácia do que qualquer agente quando usado sozinho. A combinação dos dois ativos numa dose fixa demonstrou eficácia superior sobre monoterapias (13).

A combinação fixa dos corticosteroides e análogos da vitamina D demonstra diversos benefícios para os pacientes em tratamento tópico para psoríase. Um deles é a tolerância à longo prazo, posto que a psoríase é uma doença crônica e incurável e o tratamento com a combinação fixa de corticoide e calcipotriol aplicado uma vez ao dia demonstrou eficácia e um perfil de segurança favorável no uso em até 52 semanas (14). Além da segurança, outras justificativas podem favorecer o uso da combinação fixa:

- Mesmo durante as 52 semanas de tratamento não foram reportados casos de atrofia cutânea ou irritação perilesional da pele associados a corticoide e calcipotriol, respectivamente (14);
- Em comparação com a monoterapia com corticoide, a quantidade de formulação aplicada a pele da combinação fixa é menor, e conseqüentemente o grau de exposição ao corticoide também é menor (14);
- O início de ação da combinação fixa é mais rápido do que o observado com corticoide isolado (15,16);
- A adesão é facilitada pela comodidade da aplicação única diária. Pela maior frequência de aplicação e demora na visualização de resultados clínicos satisfatórios com a monoterapia, os pacientes desistem do tratamento antes do término (17).

De acordo com o PCDT da psoríase, os pacientes iniciam o tratamento com corticoide em monoterapia e, caso não haja boa resposta terapêutica, o corticoide é usado concomitante ao calcipotriol em formulações separadas (9).

#### **2.4.1. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 (18) e 2020 (10)**

Com base no Consenso Brasileiro de Psoríase de 2020 (10), desenvolvido pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), o tratamento tópico para psoríase é recomendado para todos os fenótipos da doença, sendo utilizado isoladamente nos casos leves ou combinado com agentes sistêmicos nos casos mais graves.

O consenso da SBD de 2012 descreve que o uso combinado de calcipotriol + betametasona, na mesma formulação, tem apresentado bons resultados em estudos clínicos para psoríase, sendo recomendado como primeira escolha para primeira linha de tratamento.

Essa recomendação é justificada através dos seguintes resultados clínicos: a combinação fixa de calcipotriol + betametasona proporcionou menor probabilidade de irritação causada pelo calcipotriol; maior rapidez de ação e; melhor perfil de segurança em estudos de longo prazo (19–23). Além disso considerou-se que a comodidade posológica (apenas 1 vez ao dia) contribui para melhor adesão ao tratamento.

Como alternativa para primeira linha de tratamento, o consenso de 2012 recomenda a utilização de corticosteroide de média potência, pela manhã, e calcipotriol, à noite durante o primeiro mês; seguido de calcipotriol, duas vezes ao dia, durante os dias da semana, e corticosteroide duas vezes ao dia, aos fins de semana (segundo mês); e, posteriormente, calcipotriol por tempo indefinido, 1 ou 2 vezes ao dia, a partir do terceiro mês de tratamento (18).

Apesar de não existir uma recomendação explícita para o uso da combinação fixa de calcipotriol + betametasona no Consenso de 2020 pela mudança na metodologia de seu desenvolvimento, o documento descreve que o uso do calcipotriol + betametasona apresentou melhora significativa comparado ao corticoide tópico isolado nas lesões de psoríase em placas, durante o período de quatro a oito semanas, com base no escore PASI (10).

#### **2.4.2. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase de 2021 (9)**

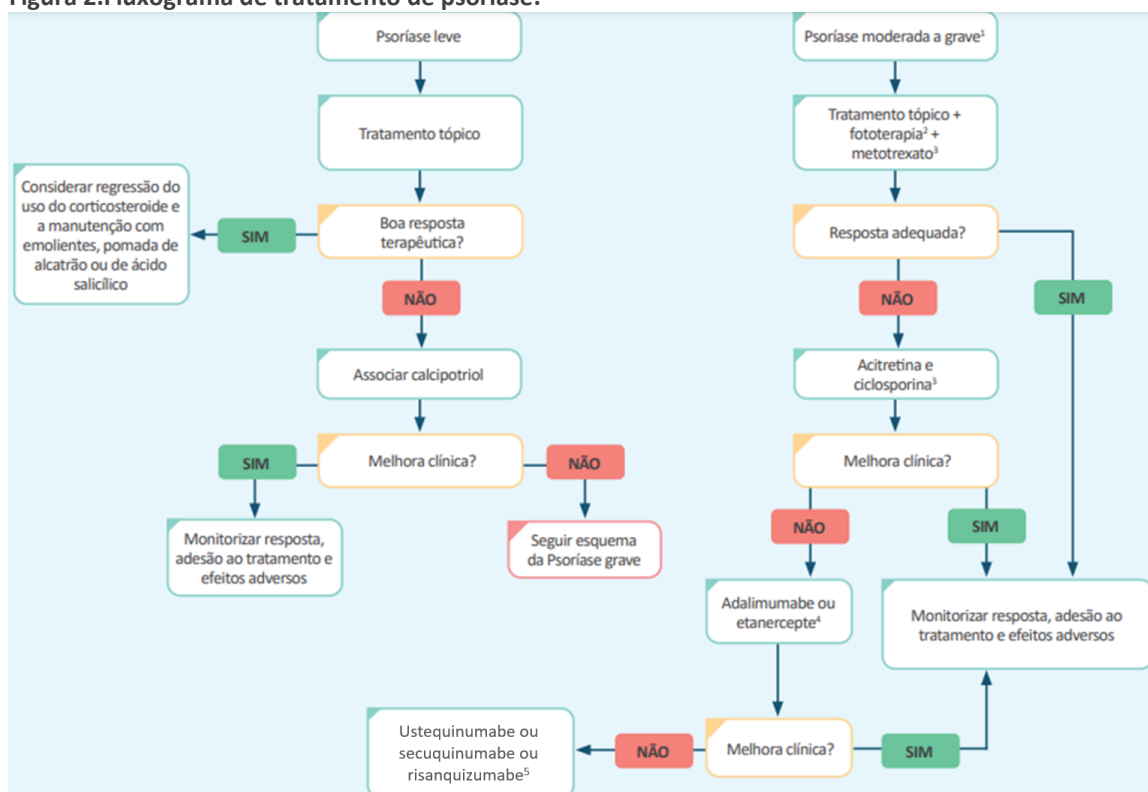
O PCDT da Psoríase de 2021 (9), indica que o tratamento tópico pode ser usado para todos os casos de psoríase. Os medicamentos recomendados são das classes ceratolíticos, emolientes, inibidores da calcineurina, corticoides tópicos (clobetasol e dexametasona) e análogos de vitamina D (calcipotriol) (9).

O tratamento se inicia com uso de corticoides e caso não seja atingida boa resposta clínica, é recomendado a associação com calcipotriol (Figura 2).

Entre os corticosteroides adotados no PCDT, clobetasol apresenta potência muito alta e pode ser utilizado na maioria das lesões de psoríase. Por sua vez, a dexametasona apresenta potência média e é recomendada para regiões em que não se pode utilizar clobetasol pelo risco de atrofia cutânea e telangiectasias (ex.: face, áreas flexurais e genitais).

O PCDT descreve que outros corticoides, como betametasona e mometasona, não foram incluídos uma vez que clobetasol e dexametasona são considerados de ampla abrangência (9). As apresentações e os esquemas de administração recomendados para os tratamentos tópicos estão descritos na Tabela 3.

Figura 2. Fluxograma de tratamento de psoríase.



1 Se Psoríase grave (> 10% da superfície corporal ou PASI > 10), encaminhar para serviço especializado de dermatologia e iniciar fototerapia, se disponível.

2 Fototerapia está indicada nas seguintes situações: • Radiação UVB de banda estreita: pacientes que não toleram medicamento por via oral; pacientes que relatam rápida melhora com exposição solar; pacientes com lesões de espessura fina; pacientes em gestação ou lactação; e pacientes pediátricos. • Fototerapia com PUVA: pacientes com placas espessas; pacientes com envolvimento palmoplantar, por penetrar melhor nessas regiões; pacientes com lesões ungueais; e pacientes que apresentaram falha terapêutica à fototerapia com radiação UVB.

3 Acitretina em primeira linha para psoríase pustulosa ou eritrodérmica. Ciclosporina pode ser associada a acitretina em casos de maior gravidade;

4 Etanercepte está recomendado para população pediátrica;

5 Ustequinumabe ou secuquinumabe ou risanquizumabe estão indicados após terapia com metotrexato, acitretina e ciclosporina em caso de contraindicação absoluta ou contraindicação relativa ao adalimumabe com justificativa médica.

Fonte: Adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase de 2021 (9).

Tabela 3. Tratamentos tópicos para psoríase recomendados pelo PCDT da Psoríase de 2021.

Fármaco	Apresentação	Esquemas de administração
---------	--------------	---------------------------



<b>Ácido salicílico</b>	Pomada a 50 mg/g (5%)	- Deve ser aplicada nas lesões hiperkeratóticas 1 vez/dia.
<b>Alcatrão mineral</b>	Pomada a 10 mg/g (1%)	- Deve ser utilizado diariamente nas lesões de psoríase
<b>Clobetasol</b>	Creme a 0,5 mg/g (bisnaga com 30 g) Solução capilar a 0,5 mg/g (frasco com 50 g)	- 1-3 vez(es)/dia por períodos inferiores a 30 dias e 2 vezes/semana na fase de manutenção. - A dose máxima semanal não deve ser superior a 50 g
<b>Dexametasona</b>	Creme a 1 mg/g (0,1%)	- 1-3 vez(es)/dia por períodos inferiores a 30 dias e 2 vezes/semana na fase de manutenção. - A dose máxima semanal não deve ser superior a 50 g
<b>Calcipotriol</b>	Pomada a 50 mcg/g (0,005%)	- 2 vezes/dia no início do tratamento, podendo ser reduzido para 1 vez/ dia na fase de manutenção. - A dose semanal não deve exceder 100 g.

Fonte: Adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase de 2019 (9).

No processo de atualização do PCDT de psoríase no ano de 2019, especialistas foram consultados para avaliar as recomendações sobre o material. Entre as principais contribuições de especialistas, foi apontada a necessidade de inclusão da associação fixa de calcipotriol + betametasona como uma opção de tratamento (24).

## 2.5. Carga da doença

A psoríase tem um impacto profundo e multidimensional na qualidade de vida dos pacientes. Tradicionalmente, a carga física acarreta sintomas de doenças, como prurido, descamação, queimadura, pele seca e dor. Ainda, a doença pode prejudicar o desempenho físico, o sono e o lazer dos pacientes. Sabe-se que a psoríase está associada a uma morbidade psicológica significativa, por meio de considerável ansiedade, depressão, perda de controle comportamental ou emocional e bem-estar psicológico, além de uma ampla gama de reações emocionais, incluindo vergonha, constrangimento, raiva, frustração, desamparo e problemas de catexia corporal. Os aspectos físicos e psicossociais da psoríase estão inter-relacionados, levando a um círculo vicioso, onde os elementos físicos e mentais da saúde interagem de forma progressivamente negativa, resultando na piora do quadro na maioria dos pacientes (25).

A Pesquisa Nacional de Saúde e Bem-Estar do Brasil de 2012 (n = 12.000) foi utilizada para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde utilizando o questionário SF-12 (*Short Form-12*, versão 2), produtividade no trabalho e uso de recursos de saúde associados a psoríase *versus* ausência de psoríase (26). Um total de 210 entrevistados

relataram diagnóstico de psoríase (n = 157 com psoríase leve, n = 42 com psoríase moderada e n = 11 com psoríase grave).

Em comparação com os indivíduos sem psoríase, os indivíduos acometidos tiveram escores significativamente menores no componente mental do questionário (43,97 *versus* 46,89) e de utilidade (0,67 *versus* 0,71), bem como maior presenteísmo, maior comprometimento na realização de atividades e mais visitas ao médico nos últimos seis meses. Entre os indivíduos com psoríase, observou-se redução da saúde física à medida que a gravidade da psoríase aumentou. Embora a produtividade no trabalho e a utilização de recursos de saúde não difiram com a gravidade da psoríase, as altas taxas de perda de produtividade (por exemplo, 45,5% de presenteísmo no grupo com psoríase grave) sugerem um fardo econômico (26).

Esse alto impacto da psoríase não está restrito apenas aos pacientes com doença grave. Um estudo realizado nos Estados Unidos demonstrou que até mesmo pacientes com baixa superfície corporal acometida, muitas vezes declaram que sua doença é um grande problema na vida cotidiana. Quase 60% das pessoas que relataram que sua doença era um grande problema, e quase 80% das pessoas que estavam muito insatisfeitas com seu tratamento tinham menos de 10 palmos de acometimento de superfície corporal (27).

Em pacientes com psoríase, comprometimento do desempenho, oportunidades perdidas na vida profissional e despesas elevadas com tratamento contribuem para a carga socioeconômica significativa da doença (4).

Além disso, o estudo *Global Burden of Diseases* estimou que a psoríase possui um impacto crescente nos anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY, do inglês *Disability-adjusted life years*) no Brasil. Como a psoríase não é uma doença fatal, o componente mais afetado são os anos de vida vividos com incapacidade (YLD, do inglês *Years lived with disability*), onde esse peso resultou em valores de DALY de 62,48 DALYs por 100 mil habitantes em 1990 e 70,58 DALYs por 100 mil habitantes em 2019 (28).

## **2.6. Necessidades não atendidas**

Atualmente, estão disponíveis no SUS o tratamento tópico com clobetasol, dexametasona e calcipotriol em monoterapia ou em combinação não fixa. De acordo com o PCDT vigente, optou-se por disponibilizar os medicamentos dessa forma considerando que o uso de medicamentos em associação fixa atinge redução de PASI similar ao uso da combinação não fixa. Por outro lado, apesar de ainda não disponibilizar a combinação

fixa, o PCDT também menciona que esta é uma opção que melhora a adesão ao tratamento (24).

O tratamento eficaz da psoríase vulgar depende da adesão à terapia, que pode ser afetada por falta de percepção de resultados clínicos pelos pacientes, eventos adversos, tempo de aplicação, confusão na ordem de aplicação e aceitabilidade cosmética do veículo (29,30). Sabe-se que os regimes podem ser complexos e altamente dependentes da preferência do paciente (31). Os fatores associados ao regime de tratamento que impactam na adesão do paciente são as frequências de aplicações diárias. A adesão dos pacientes usando formulações de aplicação única diária foi 82,3% ( $\pm 37,4\%$ ) comparada a 44% ( $\pm 23\%$ ) dos que precisavam aplicar o medicamento duas vezes ao dia. Embora os tratamentos tópicos em combinação não fixa tenham se mostrado clinicamente eficazes no tratamento da psoríase, a aceitabilidade e a eficácia no uso no mundo real são sub-ótimas (29,30).

Até aqui foram mencionados para a combinação fixa de calcipotriol + betametasona, os benefícios do aumento da adesão ao tratamento com a redução da frequência de aplicação e de possibilidade de maior tempo de tratamento do que com corticoides potentes, que se refletem na diminuição na probabilidade de mudança no tratamento.

Dessa forma, propõe-se a incorporação de associação fixa em pomada de calcipotriol + betametasona no tratamento de psoríase vulgar dos pacientes que não tenham tido resposta ao corticoide isolado.

### 3. Ficha técnica da tecnologia

Tabela 4. Resumo das informações sobre a tecnologia.

Variável	Definição
Tipo de tecnologia	Medicamento
Nome comercial	Daivobet®
Princípio ativo	Hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona
Apresentação	pomada dermatológica 50 mcg/g + 0,5 mg/g: embalagem contendo uma bisnaga com 30g
Detentor do registro	LEO PHARMA LTDA
Fabricante	LEO LABORATORIES LTD
Indicação aprovada pela ANVISA	Tratamento tópico da psoríase vulgar
Indicação pleiteada	Tratamento tópico da psoríase vulgar após falha de corticoide isolado

Posologia e forma de administração: deve ser aplicado na área afetada uma vez ao dia, durante um período de tratamento de 4 semanas. Posteriormente, a continuação ou reinício do tratamento deve ser realizado após avaliação médica e sob supervisão médica regular. A dose máxima diária de calcipotriol não deve exceder 15g e a área tratada não deve exceder 30% da superfície corporal.

#### 3.1. Contraindicações:

Hipersensibilidade às substâncias ativas (hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona) ou a qualquer um dos excipientes do produto (petrolato líquido, éter PPG-11 estearílico, petrolato branco, racealfatocoferol).

Em pacientes com psoríase eritrodérmica, esfoliativa ou pustulosa.

Em pacientes com distúrbios do metabolismo do cálcio, lesões cutâneas de origem viral (como herpes ou varicela), infecções cutâneas fúngicas ou bacterianas, infecções parasitárias, manifestações cutâneas relacionadas à tuberculose, dermatite perioral, pele atrofica, estrias atroficas, fragilidade das veias da pele, ictiose, acne vulgar, acne rosácea, rosácea, úlceras e feridas.

#### 3.2. Mecanismo de ação

O calcipotriol é um análogo da vitamina D, atuando na indução da diferenciação e da supressão de proliferação dos queratinócitos. Além disso, os análogos de vitamina D demonstram uma ação imunomoduladora, atuando sobre citocinas pró-inflamatórias que são importantes para a manutenção da psoríase, como por exemplo, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-17 e IL-22 (32). Por sua vez, o dipropionato de betametasona possui propriedades anti-inflamatórias, antipruriginosas, vasoconstritoras e imunossupressoras sem, no entanto,

curar a patologia subjacente. Entretanto, o mecanismo da atividade anti-inflamatória dos esteroides tópicos não está esclarecido (33).

Estudos demonstram que o uso da associação fixa de calcipotriol + betametasona potencializa os efeitos dos dois componentes por mecanismos diferentes mas complementares, reduzindo ainda mais as citocinas inflamatórias e gerando uma maior resposta (32). Estudos com duração de seis semanas demonstraram que a associação fixa dos dois componentes demonstrou uma redução mais pronunciada em marcadores inflamatórios na epiderme, derme, linfócitos T (por exemplo, CD3, CD4 e CD45RO) e  $\beta$ -defensina-2 humana quando comparado com o uso dos componentes isolados (32). Essa redução se mantém em estudos que fizeram a avaliação da aplicação da combinação fixa uma vez ao dia comparando com a aplicação duas vezes ao dia de calcipotrienos ou betametasona isolados (32). A combinação desses dois medicamentos leva a potencialização e uma redução de células T patogênicas no local das lesões (32).

Além disso, essa combinação apresenta uma maior segurança para o uso a longo prazo. O principal evento adverso relacionado com o uso de corticoides é o aparecimento de atrofia de pele, que limita o uso dos pacientes (32). Os análogos de vitamina D associados com esses corticoides parecem reverter esse efeito de atrofia de pele, atenuando o aparecimento desse evento. O mecanismo de ação para essa reversão é que os análogos de vitamina D inibem a redução de proliferação de queratinócitos e ajudar a retomar a produção de lipídeos, facilitando a formação da barreira da pele (32).

### 3.3. Reações adversas:

Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ): exfoliação da pele, prurido. Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ): infecção da pele (bacterianas, fúngicas e virais), folliculite, atrofia da pele, exacerbação da psoríase, dermatite, eritema, *rash* (exfoliativo, papular e pustular), púrpura ou equimose, sensação de queimadura da pele, irritação da pele, alterações de pigmentação no local da aplicação, dor no local da aplicação (incluindo sensação de queimadura no local da aplicação). Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ): furúnculo, hipersensibilidade, hipercalcemia, psoríase pustulosa, estrias na pele, reação de fotossensibilidade, acne, pele seca, efeito rebote. (33).

### 3.4. Preço proposto para incorporação

Tabela 5. Preço proposto para incorporação.

Princípio ativo	Apresentação	Preço proposto	PMVG 18%*	BPS**
-----------------	--------------	----------------	-----------	-------

<b>DIPROPIONATO DE BETAMETASONA ASSOCIADO AO CALCIPOTRIOL</b>	50 MCG/G + 0,5 MG/G POM DERM CT BG AL X 30 G	R\$ 60,50	R\$ 76,03	R\$ 72,47
		<b>Desconto</b>	20%	17%

\* Lista disponibilizada pela Câmara de Regulamentação do Mercado de Medicamentos (CMED) no mês de dezembro de 2021. \*\* Média ponderada dos custos de aquisição de Daivobet® em compras federais (base SIASG) no período de agosto de 2020 e agosto de 2021.

### 3.5. Comparador

De acordo com o algoritmo de tratamento apresentado no PCDT, os corticoides são usados na primeira linha de tratamento e caso não haja boa resposta terapêutica, são associados ao calcipotriol. Por ser de potência muito alta e se adequar a maioria das lesões, o clobetasol é o mais utilizado em primeira linha, e conseqüentemente, em associação com calcipotriol no tratamento de segunda linha. Em associação não fixa, o clobetasol seria usado pela manhã e calcipotriol a noite.

Tabela 6. Procedimentos para a dispensação de clobetasol e calcipotriol.

Código	Procedimento
<b>06.04.71.001-1</b>	CLOBETASOL 0,5 MG/G CREME (POR BISNAGA DE 30 G)
<b>06.04.71.002-0</b>	CLOBETASOL 0,5 MG/G SOLUÇÃO CAPILAR (POR FRASCO DE 50 G)
<b>06.04.70.001-6</b>	CALCIPOTRIOL 50 MCG/G POMADA (POR BISNAGA DE 30 G)

Uma vez que o PCDT recomenda a associação de corticoides e calcipotriol em segunda linha, e o mais frequentemente utilizado é associação de calcipotriol e clobetasol, essa combinação não fixa será considerada como comparador para associação fixa de calcipotriol + betametasona.

## 4. Evidências científicas

### 4.1. Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade

Para a revisão sistemática (RS), a pergunta de pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PICOS, apresentado a seguir:

Tabela 7. Acrônimo PICOS.

<b>P</b>	População	Adultos com psoríase vulgar
<b>I</b>	Intervenção	Associação fixa de calcipotriol + betametasona
<b>C</b>	Comparadores	Tratamento não fixo combinado (calcipotriol + clobetasol)
<b>O</b>	Desfechos	PASI 75, porcentagem de redução de PASI em relação ao <i>baseline</i> , resolução total ou quase total da psoríase e eventos adversos
<b>S</b>	Desenho de estudo	Revisões Sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais

**Pergunta:** “Associação fixa de calcipotriol + betametasona pomada é eficaz e segura para o tratamento de adultos diagnosticados com psoríase vulgar, comparado com o tratamento não fixo combinado de calcipotriol +clobetasol”

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas de ensaios clínicos com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que avaliaram pacientes diagnosticados com psoríase vulgar em tratamento com associação fixa de calcipotriol + betametasona em comparação a associação não fixa de calcipotriol + clobetasol. Os estudos foram selecionados independentemente do ano de publicação e não houve exclusão por idioma. Foram excluídos estudos avaliando desfechos que não eram de interesse dessa revisão e estudos avaliando pacientes com outras condições clínicas.

Os desfechos de eficácia são PASI 75, que representa melhora superior a 75% do escore PASI e porcentagem de redução de PASI em relação ao baseline. O desfecho de segurança analisado foi a ocorrência de eventos adversos.

### 4.2. Busca de evidências

Para a condução dessa RS, foi elaborada uma estratégia de busca (baseada nos critérios de elegibilidade mencionados anteriormente), utilizando descritores que permitissem a identificação dos estudos de interesses em diferentes bases de dados, os quais foram combinados com os operadores lógicos booleanos AND e OR. Dentre os descritores utilizados estão: “*psoriasis*” e “*betamethasone dipropionate calcipotriol drug combination*” (a estratégia de busca completa para cada uma das indicações está

disponível no Apêndice I). A estratégia de busca elaborada foi aplicada em quatro diferentes bases de dados: Pubmed, Cochrane Library, Embase e Lilacs (em 02/09/2021). Também foi realizada uma busca suplementar pela consulta em outras fontes da literatura.

O processo de *screening* (triagem) dos estudos identificados nas bases de dados seguiu etapas pré-estabelecidas pelas recomendações citadas anteriormente. Após as buscas nas bases de dados, realizou-se a exclusão dos estudos em duplicatas. Na sequência, foi realizada a primeira triagem (fase 1), na qual, após leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados, excluiu-se aqueles que não atenderam aos critérios de elegibilidade. Os estudos incluídos na fase 1 adentraram para o segundo *screening* (fase 2), consistindo na leitura na íntegra dos artigos. Os estudos incluídos ao final do processo de triagem tiveram os seus dados extraídos.

### **4.3. Avaliação da qualidade da evidência e risco de viés**

A avaliação da qualidade da revisão sistemática foi feita usando a ferramenta AMSTAR-2. A avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE (34).

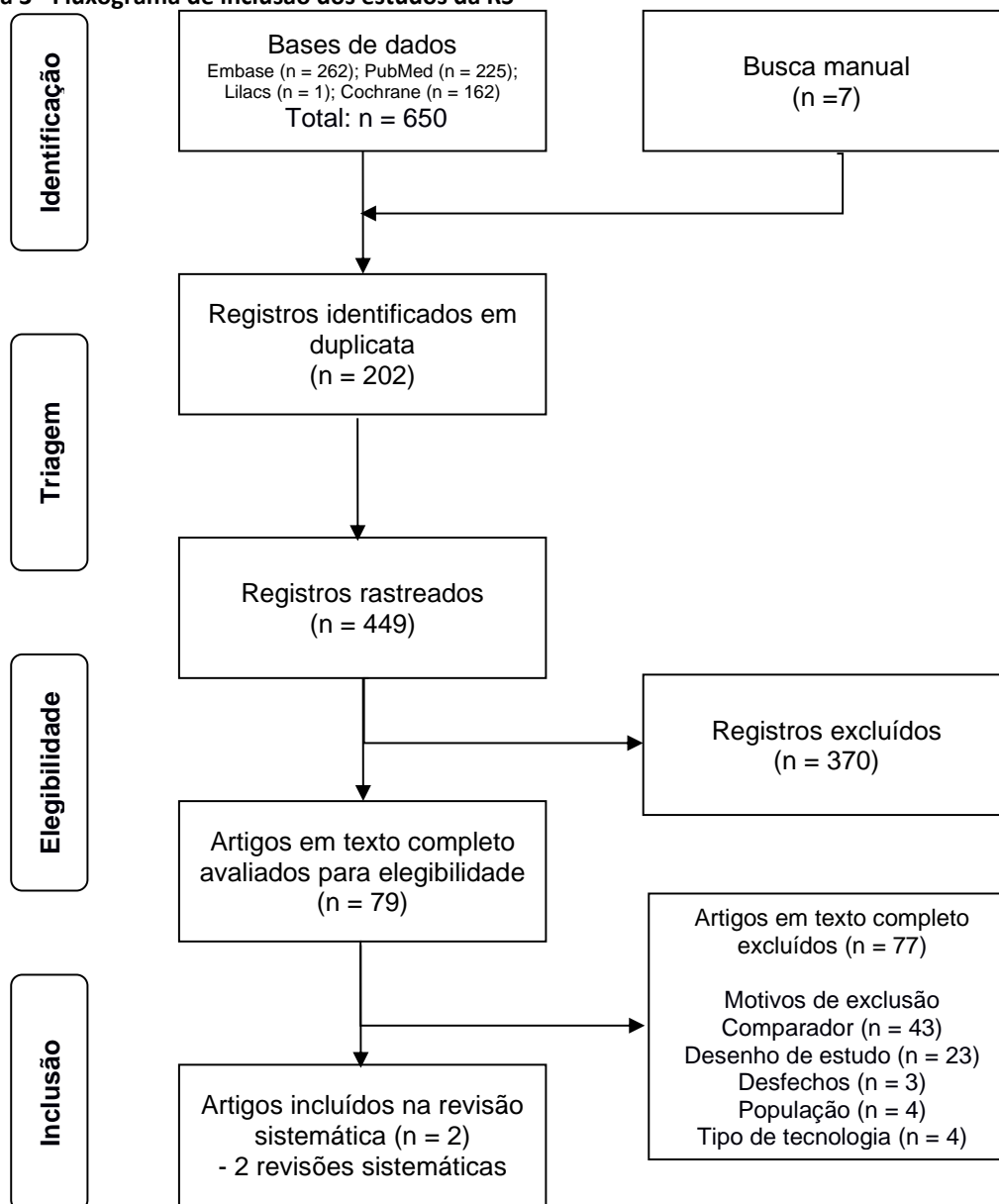
### **4.4. Resultado da seleção de estudos**

#### **4.4.1. Síntese de evidências**

Com as buscas nas bases de dados, identificou-se no total 650 registros, dos quais 202 foram deletados por estarem duplicados. Após o primeiro *screening*, 370 estudos foram excluídos. No segundo *screening*, 77 estudos foram excluídos, onde os motivos de exclusão foram principalmente relacionados ao comparador estabelecido na PICOS e ao desenho de estudo (lista de estudos excluídos disponível no apêndice II). Um estudo foi incluído após a busca das referências dos artigos incluídos. Ao final, duas revisões sistemáticas com metanálise de comparação indireta foram incluídas (Tabela 8).



Figura 3 - Fluxograma de inclusão dos estudos da RS



Como as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde sugerem utilizar como comparador apenas as alternativas disponíveis no SUS (35), apenas dois estudos foram incluídos na RS atendendo aos critérios da pergunta de pesquisa.

Os estudos apresentados nessa seção demonstram os resultados de comparação indireta entre a combinação fixa de calcipotriol + betametasona e combinação não fixa de calcipotriol + clobetasol. Dessa forma, foi adicionada a seção 4.8 Evidências adicionais, onde foram discutidas as principais evidências científicas do plano de desenvolvimento

da formulação fixa de calcipotriol + betametasona, incluindo estudos de acompanhamento a longo prazo e de avaliação da qualidade de vida.

## 4.5. Descrição dos estudos incluídos

Tabela 8 - Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados das revisões sistemáticas e meta-análises.

Autor, ano (referência)	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes incluídos	Características dos pacientes	Principais resultados
<b>van de Kerkhof et al., 2011 (36)</b>	<p>Objetivo: uma comparação indireta bayesiana (mixed treatment comparison - MTC) foi conduzido para avaliar a eficácia da aplicação diária da combinação calcipotriol + dipropionato de betametasona em relação a outros agentes tópicos comumente usados no tratamento da psoríase vulgar.</p> <p>Métodos: revisão sistemática de ECRs até janeiro de 2008 (Medline, Embase, Cochrane, NICE)</p> <p>Desfechos de interesse: resposta PASI 75 (porcentagem de pacientes com pelo menos 75% de melhora no escore PASI) e a variação percentual desde o início (CFB) no escore PASI.</p>	<p>Calcipotriol + dipropionato de betametasona, análogos da vitamina D (tacalcitol, calcitriol, calcipotriol), esteroides (valerato de betametasona, betametasona dipropionato, clobetasol, mometasona e fluocinolona), qualquer combinação não fixa de um análogo da vitamina D e um corticosteroide, alcatrão de carvão, tazaroteno, ditranol, pimecrolimo, tacrolimo.</p>	<p>19 ECRs</p> <p>7 ECRs avaliaram dipropionato de betametasona + calcipotriol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Douglas et al., 2002 (37);</li> <li>- Guenther et al., 2002 (38);</li> <li>- Kaufmann et al., 2002 (39);</li> <li>- Kragballe et al., 2004 (40);</li> <li>- Papp et al., 2003 (41);</li> <li>- Saraceno et al 2007 (42)</li> <li>- Ortonne et al., 2004 (43)</li> </ul>	<p>Pacientes acima de 18 anos com psoríase vulgar. Estudos de pacientes com psoríase do couro cabeludo ou unhas foram excluídos.</p> <p>Os escores PASI médios variaram de 5,7 a 14, com exceção de um pequeno estudo que relatou uma escore PASI basal de 17,1 e 17,7 nos dois grupos de tratamento.</p>	<p><b>PASI 75 (7 estudos; n=6.708 participantes)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcipotriol + dipropionato de betametasona (BID ou OD) foi considerado o mais eficaz: resposta PASI em 62% (BID) e 51% (OD).</li> <li>- Calcipotriol OD + clobetasol OD: 28%</li> <li>- Resposta PASI 75: variou de 19% com calcipotriol a 42% com dipropionato de betametasona bid</li> </ul> <p><b>Redução percentual do PASI basal na semana 4 (19 estudos; n=9.489 participantes)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcipotriol + dipropionato de betametasona (BID ou OD) proporcionaram a maior redução do PASI.</li> </ul>
<b>Samarasekera et al., 2013 (44)</b>	<p>Objetivo: comparar os tratamentos tópicos disponíveis para o tratamento de psoríase vulgar por meio de uma meta-análise em rede.</p> <p>Método: revisão sistemática da literatura com meta-</p>	<p>Análogos de vitamina D, corticoides potentes e muito potentes, combinação fixa de calcipotriol e betametasona (TCF), combinação não fixa aplicada pela manhã e pela noite (TCA), formulações de</p>	<p>48 estudos clínicos randomizados que avaliaram o tratamento tópico em pacientes com psoríase vulgar nos troncos e membros.</p> <p>- Fleming et al., 2010 (45)</p>	<p>34 estudos incluídos na NMA para a avaliação do desfecho primário com 11.604 pacientes.</p> <p>Aproximadamente metade dos estudos incluíram pacientes com psoríase moderada a grave a partir</p>	<p><b>Avaliação da resposta pelo investigador:</b></p> <p>Sem diferença estatística no risco de resposta entre as intervenções, inclusive entre o TCF e TCA.</p> <p><b>Avaliação de resposta pelos pacientes:</b></p>

<p>análise em rede (NMA, <i>network meta-analyses</i>); a Revisão considerou as bases Medline, Embase, Cinahl e The Cochrane Library com a busca em 8 de março de 2012</p>	<p>alcatrão, formulações com ditranol e retinóides.</p>	<p>- Kaufmann et al., 2002 (39);          - Langley et al., 2011 (46)          - Langley et al., 2011 (46)          - Papp et al., 2003 (41);          - Guenther et al., 2002 (38);          - Ortonne et al., 2004 (43)          - Douglas et al., 2002 (37);          Menter et al., 2009 (47)</p>	<p>da avaliação do PASI, PGA ou BSA, enquanto outros incluíram pacientes com doença leve a moderada.</p>	<p>TCF uma vez ao dia foi considerado a intervenção mais eficaz, seguido da TCA, mas sem diferenças estatísticas entre a maioria dos tratamentos.</p>
<p>Desfechos: resolução completa ou quase completa da psoríase a partir da avaliação global de melhora pelo investigador ou da avaliação global do médico. Desfechos secundários: resolução completa ou quase completa a partir da avaliação do paciente ou a avaliação estática do estado da doença pelo paciente.</p>				

#### 4.5.1. Van de Kerkhof, 2011

A RS conduzida por van de Kerkhof et al., 2011 (36) teve o objetivo de avaliar a eficácia da aplicação diária da combinação calcipotriol + dipropionato de betametasona em relação a outros agentes tópicos comumente usados no tratamento da psoríase vulgar, incluindo o tratamento não fixo combinado com calcipotriol + clobetasol.

Foram incluídos 19 ensaios clínicos randomizados que avaliaram adultos com psoríase vulgar tratados com associação fixa de calcipotriol + betametasona, análogos de vitamina D (talcacitol, calcitriol e calcipotriol), corticoides (sais de betametasona, clobetasol, mometasona e diflucortolona) e coaltar.

Os desfechos avaliados foram PASI 75, porcentagem de redução de PASI em relação ao *baseline* e eventos adversos após 4 semanas de tratamento.

Para síntese de resultados foi realizada uma meta-análise de comparação indireta bayesiana (*mixed treatment comparison*). Os desfechos avaliados foram analisados por modelo de efeitos fixos e randômicos. O comparador de referência entre os tratamentos foi o placebo. As estimativas de eficácia foram apresentadas para a associação fixa de calcipotriol + betametasona (*two compound formulation*, TCF) aplicada uma vez ao dia em relação aos outros tratamentos.

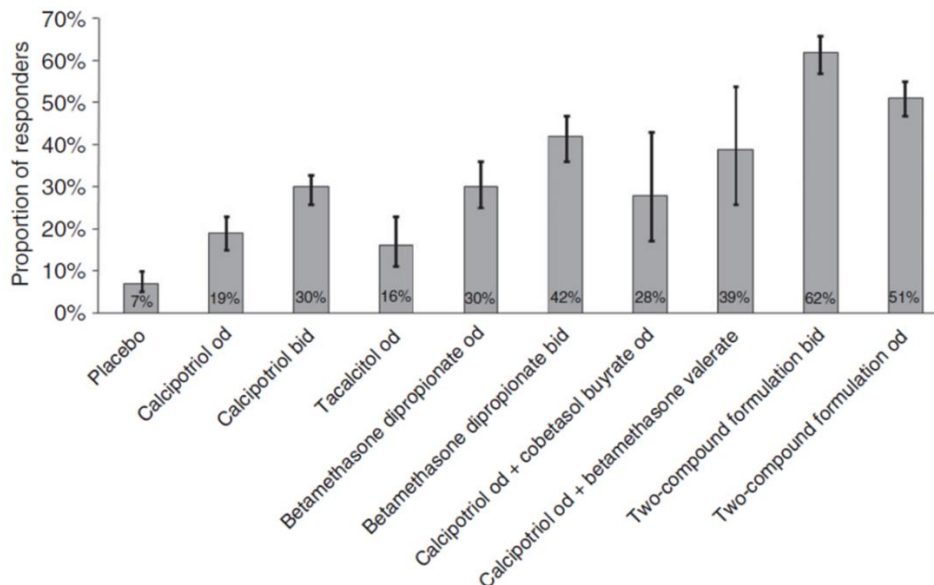
O PASI 75 com placebo (definido como a média de todos resultados observados com placebo no grupo controle dos ensaios clínicos) em combinação com as estimativas de eficácia relativa de cada tratamento *versus* placebo permitiu o cálculo de resposta, traduzida em PASI 75, para cada tratamento avaliado.

Em geral, os estudos randomizaram mais homens do que mulheres, e a faixa etária média foi de 40 a 52 anos. Os pacientes tiveram um diagnóstico de psoríase, em média, 10 a 20 anos antes da randomização. O escore PASI médio na linha de base variou de 5,7 a 14. A população incluída em cada ensaio clínico foi considerada comparável em relação às principais características, como PASI basal e critérios de inclusão.

## PASI 75

A resposta PASI 75 encontrada nos estudos individuais variou de 7% para o grupo placebo a 62% com a utilização da associação fixa duas vezes ao dia.

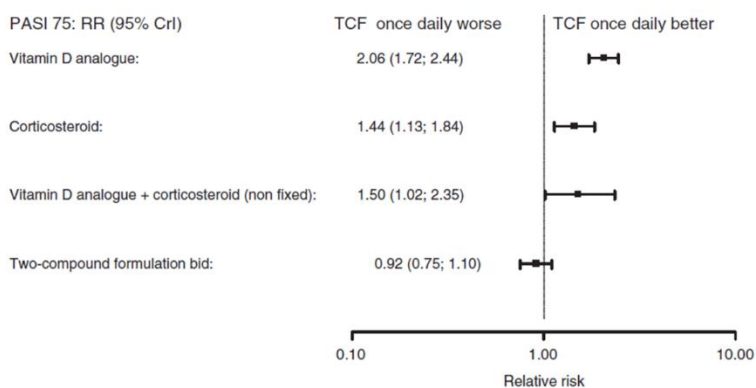
Figura 4. Resposta PASI 75 encontrada nos estudos individuais.



Notas: O PASI 75 é definido como a porcentagem de pacientes que atingem pelo menos 75% de redução no PASI.  
Fonte: van de Kerkhof (36).

A análise por classe de medicamentos mostrou que a aplicação da TCF uma vez ao dia, apresentou resposta PASI 75 não inferior às combinações não fixas de análogo de vitamina D + corticosteroides (risco relativo [RR] de 1,50 [IC 95% 1,02-2,35]), incluindo calcipotriol + clobetasol (Figura 5). A formulação TCF apresentou respostas PASI 75 mais favoráveis que as classes de análogos de vitamina D e corticosteroides em monoterapia (Figura 5).

Figura 5 – Efeito relativo do tratamento na resposta PASI 75 - combinação de calcipotriol + betametasona (TCF) uma vez ao dia versus outras classes de medicamentos. Risco relativo e IC 95% (modelo de efeitos aleatórios).

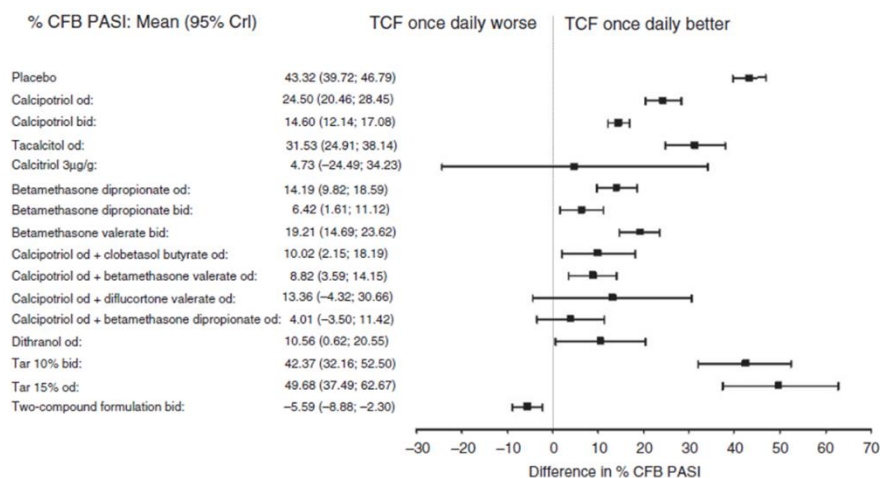


Fonte: van de Kerkhof (36).

## Porcentagem de redução de PASI em relação ao basal

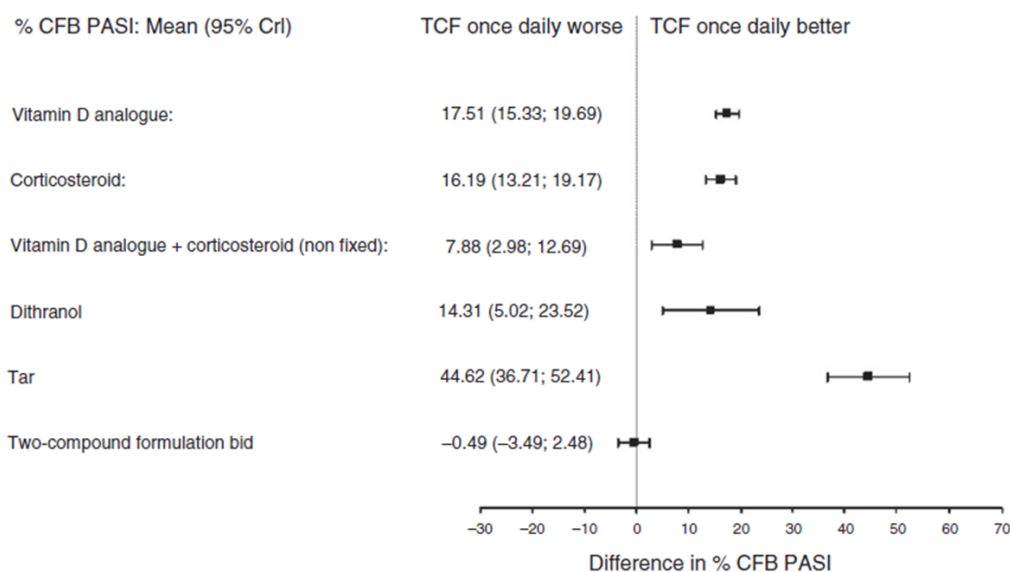
Nove estudos com 9.489 pacientes relataram porcentagem de redução de PASI em relação ao basal na semana 4. A formulação TCF com uma aplicação diária foi não inferior ao tratamento com a associação não fixa de calcipotriol + clobetasol (RR 10,02; IC 95% ,15-18,19; Figura 6). O resultado se mantém quando a análise é feita por classe de medicamentos. Os resultados da aplicação de TCF duas ao vezes ao dia foram não inferiores aos obtidos com uma aplicação diária (Figura 7).

Figura 6 – Efeito relativo do tratamento na melhora percentual do PASI (%CFB) - combinação de dipropionato de betametasona + calcipotriol (TCF) uma vez ao dia *versus* comparadores. Diferença em % CFB PASI e IC95% (modelo de efeitos aleatórios).



Fonte: van de Kerkhof (36).

Figura 7 - Efeito relativo do tratamento na resposta de redução de PASI em relação ao basal (% CFB PASI) - combinação de calcipotriol + betametasona (TCF) uma vez ao dia *versus* outras classes de medicamentos. Diferença em % CFB PASI e IC 95% (modelo de efeitos aleatórios).



Fonte: van de Kerkhof (36).

## Eventos adversos

Eventos adversos foram relatados nos ensaios clínicos randomizados, mas uma análise de segurança não foi realizada devido a diferenças no relato dos eventos entre os estudos (por exemplo, eventos adversos relacionados ao tratamento conforme avaliação do investigador, eventos adversos com uma incidência de pelo menos 5%, etc).

Não há resultados de segurança comparando a associação fixa calcipotriol + betametasona e a associação não fixa de calcipotriol + clobetasol. Em relação aos demais comparadores incluídos na revisão sistemática, a associação fixa de calcipotriol + betametasona mostrou menor frequência de reações adversas locais que o calcipotriol e placebo (2 estudos) e maior frequência de eventos adversos locais que a betametasona (1 estudo), sem diferença estatisticamente significativa.

### 4.5.2. Samarasekera et al., 2013 (44)

Samarasekera et al., 2013 conduziram uma revisão sistemática da literatura com meta-análise em rede (NMA, *network meta-analyses*) com o objetivo de realizar a comparação entre os tratamentos tópicos para psoríase. O protocolo da revisão foi publicado previamente pelo *National Clinical Guideline Centre* (48). A revisão incluiu todas as intervenções aprovadas no Reino Unido para a comparação: análogos de vitamina D, corticoides potentes e muito potentes, combinação fixa de calcipotriol e betametasona (TCF), combinação não fixa aplicada pela manhã e pela noite (TCA), formulações de alcatrão, formulações com ditranol e retinóides.

O desfecho primário considerado para a meta-análise em rede foi a resolução completa ou quase completa da psoríase a partir da avaliação global de melhora pelo investigador (IAGI, *Investigator's Assessment of Overall Global Improvement*) ou da avaliação global do médico (PGA, *Physician's Global Assessment*). Como desfecho secundário, foram considerados: resolução completa ou quase completa a partir da avaliação do paciente (*Patient's Assessment of Overall Global Improvement*) ou a avaliação estática do estado da doença pelo paciente.

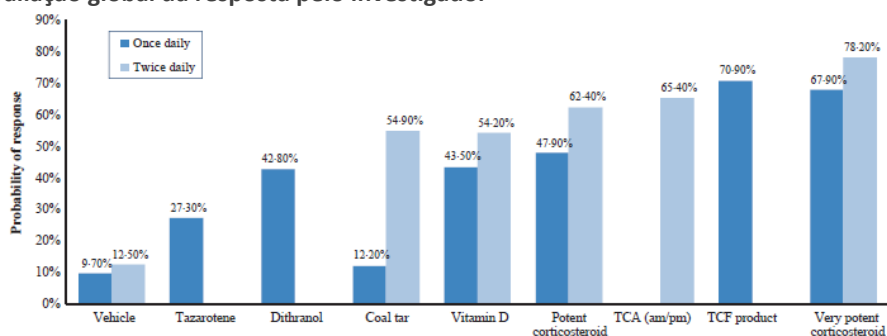
Foram incluídos 48 estudos clínicos randomizados que avaliaram o tratamento tópico em pacientes com psoríase vulgar nos troncos e membros. A qualidade da evidência variou de muito baixa a alta e tiveram diferenças metodológicas entre os estudos incluídos em relação a duração do tratamento e gravidade basal da psoríase dos pacientes incluídos.



## NMA: Avaliação de resposta pelo investigador

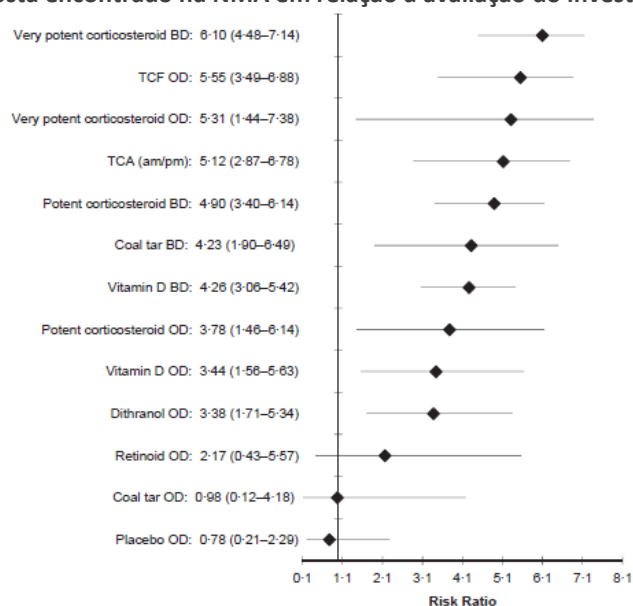
Foram incluídos 34 estudos na NMA para a avaliação do desfecho primário. No total, 11.604 pacientes foram randomizados para 14 diferentes intervenções. Como resultado da avaliação, todas as intervenções, exceto as formulações de alcatrão e retinoides, foram superiores ao placebo duas vezes ao dia. Os resultados de resposta variaram de 12,2% e 78,2%.

Figura 8. Avaliação global da resposta pelo investigador



Após a comparação do risco de resposta entre as intervenções, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre praticamente todos os tratamentos ativos, inclusive entre o TCF e TCA (Figura 9). Além disso, a TCF demonstrou ser estatisticamente superior a aplicação uma vez ao dia de análogos de vitamina D, corticoides potentes, retinoides e formulações de alcatrão. A análise de sensibilidade excluindo três estudos por diferenças metodológicas manteve os resultados encontrados no cenário base.

Figura 9. Risco de resposta encontrado na NMA em relação a avaliação do investigador.

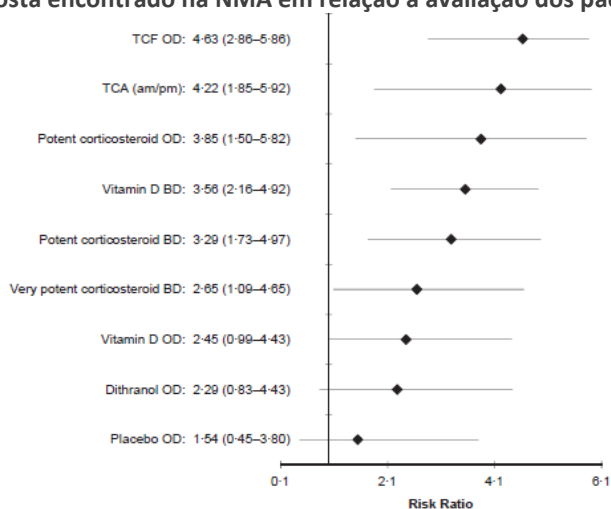


Risco de resposta encontrado na meta-análise em rede em relação a aplicação de placebo duas vezes ao dia. OD: uma vez ao dia; BD: duas vezes ao dia; TCA: combinação não fixa de análogo de vitamina D com corticoide potente; TCF: combinação fixa de análogo de vitamina D com corticoide potente.

## NMA: Avaliação de resposta pelos pacientes

Foram incluídos 14 estudos para a avaliação do desfecho secundário de avaliação da resposta ao tratamento pelos pacientes. Houve uma diferença na hierarquia de eficácia das intervenções quando comparado a avaliação do investigador onde o uso de TCF uma vez ao dia foi considerado a intervenção mais eficaz, seguido da TCA, mas sem diferenças estatísticas entre a maioria dos tratamentos (Figura 10).

Figura 10. Risco de resposta encontrado na NMA em relação a avaliação dos pacientes.



Risco de resposta encontrado na meta-análise em rede em relação a aplicação de placebo duas vezes ao dia. OD: uma vez ao dia; BD: duas vezes ao dia; TCA: combinação não fixa de análogo de vitamina D com corticoide potente; TCF: combinação fixa de análogo de vitamina D com corticoide potente.

## Eventos adversos

Foi encontrada uma baixa ocorrência de eventos adversos que levaram a descontinuação dos tratamentos, mesmo em estudos que fizeram o acompanhamento até 52 semanas.

#### **4.6. Avaliação da qualidade metodológica das RS**

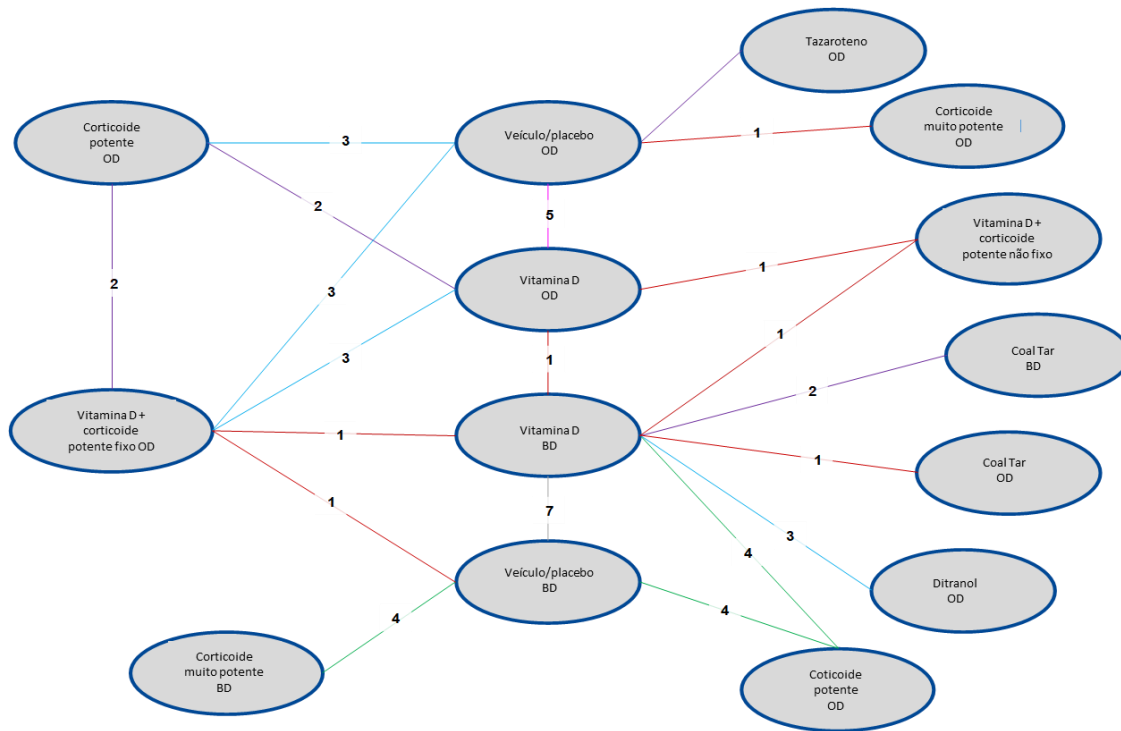
A revisão sistemática desenvolvida por van de Kerkhof et al., 2011 (36) e Samarasekera, et al., 2013 (44) oferecem uma informação importante para o SUS porque avaliam várias opções terapêuticas tópicas para psoríase vulgar, e com possibilidade de comparação entre a estratégia atual após falha de corticoide isolado, associação não fixa de clobetasol + calcipotriol, e a estratégia proposta, associação fixa de calcipotriol + betametasona. A revisão sistemática de van de Kerkhof et al., 2011 (36) apresentou qualidade metodológica baixa, com base no AMSTAR-2, por não ter publicado previamente o protocolo da revisão e porque os estudos incluídos não foram avaliados quanto ao risco de viés. Já a revisão sistemática conduzida por Samarasekera et al., 2013 (44) apresentou qualidade metodológica moderada por apresentar dois ou mais erros não críticos: não foi informado se a triagem e a extração foram realizadas em duplicata. A avaliação das duas revisões sistemáticas pela ferramenta AMSTAR-2 se encontra no Anexo I.

#### **4.7. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)**

Por ser de melhor qualidade metodológica a revisão de Samarasekera *et al.*, 2013 (44) foi utilizada para classificar a qualidade da evidência da comparação entre associação fixa de calcipotriol + betametasona e a associação não fixa de calcipotriol e corticoide potente. A ferramenta GRADE específica para meta-análise de comparação indireta foi utilizada (49).

A rede de evidências apresentada na Figura 11 mostra que não há evidência direta de comparação entre a associação fixa de calcipotriol + betametasona uma vez ao dia e o uso concomitante de calcipotriol pela manhã e corticoide potente a noite (44). Porém, a evidência indireta está disponível por meio das comparações diretas entre as associações fixa e não fixa de calcipotriol e corticoide potente (clobetasol e betametasona) *versus* calcipotriol uma vez ou duas vezes ao dia.

**Figura 11 - Rede de evidências construída por Samarasekera, *et al.* 2013**



Nota: os números nas linhas conectando as intervenções são os números de estudos disponíveis para cada evidência direta. OD = uma vez ao dia; BD = duas vezes ao dia. Fonte: adaptado de Samasekera, 2013 (44).

Os estudos de comparação direta que compõem a evidência indireta para as associações de calcipotriol e corticoide fixa e não fixa (13,38–40,50), foram avaliados quanto ao risco de viés pelo RoB 2.0. Todos os estudos tiveram baixo risco de viés.

Tabela 9 - Risco de viés dos estudos de comparação direta que compõem a evidência indireta entre as associações fixa e não fixa de calcipotriol e corticoide potente.

Estudo	Intervenção	Comparador	Randomização	Desvio da intervenção pretendida	Dados faltantes	Mensuração do desfecho	Reporte seletivo de desfecho	Global
Kragballe, 1998 (50)	calcipotriol e corticoide potente não fixo (clobetasol e betametasona)	calcipotriol uma ou duas vezes ao dia	+	+	+	+	+	+
Kaufmann, 2002 (39)	calcipotriol + betametasona	calcipotriol uma vez ao dia	+	+	+	+	+	+
Guenther, 2002 (38)	calcipotriol + betametasona	calcipotriol duas vezes ao dia	+	+	+	+	+	+
Kragballe, 2004 (40)	calcipotriol + betametasona	calcipotriol uma ou duas vezes ao dia	+	+	+	+	+	+
Fleming, 2010 (13)	calcipotriol + betametasona	calcipotriol uma vez ao dia	+	+	+	+	+	+

Os estudos de comparação direta analisaram pacientes, tratamentos e desfechos semelhantes e pertinentes para a pergunta de pesquisa proposta pela revisão sistemática. Os critérios de inclusão e exclusão também foram semelhantes e todos

aplicaram métodos estatísticos para redução do impacto de possíveis modificadores de efeito, embasando a transitividade da comparação indireta. Por isso, não houve rebaixamento por evidência indireta (49).

A estimativa de eficácia agrupada, originada da evidência indireta, para a combinação fixa de calcipotriol + betametasona não obteve superioridade estatisticamente significativa em relação a combinação não fixa de calcipotriol e corticoide potente (OR 0,7733; IC 95% 0,209-3,009). Por isso, a qualidade da evidência foi rebaixada em um nível (49).

A utilização de técnicas para análise de viés de publicação é recomendada para meta-análises com menos de 10 estudos. Nesta RS foram incluídos 39 estudos, então os autores não precisaram realizar este tipo de análise (51).

Com o rebaixamento da evidência em apenas 1 nível por imprecisão, a qualidade geral da evidência é moderada (Tabela 10).

**Tabela 10 - Sumário de resultados da qualidade geral da evidência**

**População:** pacientes com psoríase leve a moderada

**Intervenção:** combinação fixa de calcipotriol e corticoide potente uma vez ao dia

**Comparador:** combinação na fixa de calcipotriol (manhã) e corticoide potente (noite)

**Desfecho:** redução de PASI em relação ao basal

**Contexto:** ambulatorial

Intervenção	Efeito relativo (IC 95%)	Efeito absoluto			Certeza da evidência
		Sem a intervenção	Com a intervenção	Diferença	
<b>Combinação fixa de calcipotriol e corticoide potente</b> (5 ECR; 4.468 pacientes)	OR 0,77 (IC 95% 0,209-3,009) <sup>1</sup>	620 por 1000 <sup>1</sup>	690 por 1000 <sup>1</sup>	70 por 1000 <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA

Notas: 1 = Samarasekera, 2013 (44);

A Tabela 10 apresenta o sumário de resultados conforme sugestão do grupo de trabalho do sistema GRADE (52). Os autores sugerem a inclusão de uma coluna para evidenciar o ranqueamento da intervenção na lista de tratamentos analisados pela meta-análise. Nesse caso, essa coluna não foi incluída porque os resultados apresentados na tabela precisam considerar somente um comparador de referência. O comparador de referência para construção da tabela foi a combinação não fixa de calcipotriol e corticoide potente, de acordo com a pergunta de pesquisa deste dossiê. Porém os autores da meta-análise reportaram o ranqueamento usando o placebo como comparador de referência.

Em relação a aplicação de placebo duas vezes do dia, a combinação fixa de calcipotriol + betametasona foi o tratamento com a 2<sup>o</sup> com melhor resposta e a

combinação não fixa de calcipotriol e corticoide potente foi o 4º melhor, na avaliação dos investigadores, entre os 12 tratamentos comparados (Figura 9).

Para a interpretação dos resultados da meta-análise de comparação indireta, é necessário adotar um comparador de referência e limiares de benefício com base nas estimativas pontuais de resposta aos tratamentos (53). Os autores adotaram a aplicação de placebo duas vezes ao dia como referência, e este será adotado para essa etapa de interpretação de resultados para facilitar a compreensão.

Considerando os intervalos de confiança das respostas terapêuticas para os tratamentos incluídos, a variação foi de 9% a 90% (Figura 8). Como limiares de benefício foram adotados para interpretação dos resultados: < 40% de probabilidade de resposta corresponde a um pequeno benefício, 40% a 69% de probabilidade de resposta corresponde a benefício moderado e 70% a 100% de probabilidade de resposta corresponde a elevado benefício.

Com a estimativa pontual de benefício de 70% (Figura 8), o tratamento tópico de psoríase leve a moderada com combinação fixa de calcipotriol + betametasona promove elevado benefício com moderada certeza na evidência.

## 4.8. Evidências adicionais

Uma vez que o comparador adotado neste dossiê foi a combinação não fixa de clobetasol e calcipotriol e o programa de desenvolvimento clínico da combinação fixa de betametasona + calcipotriol adotou a betametasona como corticoide comparador, as evidências que atenderam aos critérios da pergunta de pesquisa foram limitadas. Para complementá-las e permitir uma avaliação mais abrangente das evidências disponíveis, nesta seção estão descritos resultados de segurança e eficácia, inclusive a longo prazo, da combinação fixa de betametasona + calcipotriol.

### 4.8.1. Revisões Sistemáticas

Yan et al (2016) conduziram uma RS que avaliou a eficácia (alteração no escore PASI) e segurança da combinação fixa de betametasona + calcipotriol *versus* componentes individuais em monoterapia (10 ensaios clínicos randomizados; n = 6.590 participantes; idade média entre 40-50 anos).

Os estudos incluídos nessa RS demonstraram que a combinação fixa de calcipotriol + betametasona possui um perfil de eficácia superior aos componentes da fórmula quando administrados isoladamente, resultado que se manteve na avaliação em 4 e 8 semanas. O resumo dos resultados encontrados por esta revisão sistemática se encontra na Tabela 11.

Tabela 11. Revisão sistemática incluída como estudo adicional.

Autor, ano	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes incluídos	Características dos pacientes	Principais resultados
Yan et al., 2016 (54)	<p><b>Objetivo:</b> avaliar os efeitos e o perfil de segurança do dipropionato de betametasona + calcipotriol pomada/gel para o tratamento da psoríase vulgar</p> <p><b>Métodos:</b> revisão sistemática de ECR (busca no PubMed, <i>China National Knowledge Infrastructure</i>, Cochrane Library e listas de referências bibliográficas até abril de 2015)</p> <p><b>Desfechos primários:</b> redução percentual do escore PASI, escore PASI e a proporção de pacientes que alcançaram o escore PASI 75.</p> <p><b>Desfechos secundários:</b> proporção de “melhora acentuada ou <i>clearance</i>” pela avaliação do investigador e ocorrência de quaisquer eventos adversos.</p>	<p>Calcipotriol + dipropionato de betametasona tópicos por 4 ou 8 semanas, comparados com calcipotriol ou betametasona tópicos.</p>	<p>10 ECRs (n=6.590 participantes; idade média entre 40-50 anos)</p> <p>- Douglas et al., 2002 (37);                      - Fleming et al., 2010 (45);                      - Guenther et al., 2002 (38);                      -Huang et al., 2009 (55);-Huang et al., 2009 (55);                      -Kaufmann et al., 2002 (39);                      - Papp et al., 2003 (41);                      - Kragballe et al., 2004 (40);                      -Mellyanawati et al., 2014 (56)-                      Mellyanawati et al., 2014 (56)                      - Menter et al 2013 (57)- Menter et al 2013 (57)                      - Saraceno et al 2007 (42)</p>	<p>Pacientes com psoríase vulgar. O escore PASI médio variou de 7,7 a 10,9 entre os estudos incluídos; 3 estudos com escores PASI médio entre 7,7 e 10 (doença moderada); 3 estudos com escore PASI médio acima de 10 (doença grave); os dados de escore PASI médio não foram relatados para 3 desses estudos.</p>	<p><b>Eficácia: Combinação fixa vs calcipotriol (n=10 ECR; n=4.628 participantes)</b></p> <p>- 4 semanas (n=7 estudos): redução significativa do escore PASI (40% na 1ª semana, 70% na 4ª semana) vs calcipotriol (p&lt;0,001);</p> <p>- 8 semanas (n=3 estudos): maior redução no escore PASI nas semanas 4 (50%) e 8 (55%) vs calcipotriol (p&lt;0,001).</p> <p><b>Eficácia: Combinação fixa vs betametasona (n=5 ECR; n=3.471 participantes)</b></p> <p>- 4 semanas (n=3 estudos): redução significativa do escore PASI (40% com regime uma vez na semana, 50% no regime duas vezes na semana; 70% com ambos os regimes) vs betametasona (p&lt;0,001);</p> <p>- 8 semanas (n=2 estudos): maior redução no escore PASI na semana 4 (50%) vs betametasona (p=0,037); entretanto os resultados em 8 semanas não foram consistentes.</p>



## Redução na gravidade da psoríase

### Betametasona + calcipotriol versus betametasona em monoterapia

Com base na revisão sistemática conduzida por Yan et al., 2016 (54) (n = 5 estudos e n = 3.471 participantes), a avaliação da redução percentual do escore PASI mostrou uma redução maior no grupo de calcipotriol + betametasona em comparação com o grupo de betametasona (p <0,001). Aplicações uma vez ou duas vezes ao dia resultaram em reduções de cerca de 40% e 50% no escore PASI na semana 1, respectivamente. Houve uma redução de 70% na semana 4 com as aplicações uma vez ou duas vezes ao dia. Tais estudos também mostraram uma proporção maior de “melhora acentuada ou *clearance*” com betametasona + calcipotriol (60% com aplicação uma vez ao dia e 70% com duas vezes ao dia) comparado com a betametasona (p <0,001) na semana 4.

Com base em dois ECRs (45,57) com duração de oito semanas e pacientes com doença moderada a grave, houve uma redução maior do escore PASI no grupo de calcipotriol + betametasona (cerca de 50% na semana 4) comparado com a betametasona (p = 0,037 e p = 0,038). No entanto, os resultados da redução da pontuação PASI não foram consistentes na semana 8. Embora um estudo tenha mostrado melhor eficácia com calcipotriol + betametasona versus betametasona isoladamente (p <0,001), o outro estudo não mostrou diferença significativa (p = 0,17). Um estudo demonstrou uma maior proporção de pacientes com escore PASI 75 no grupo de betametasona + calcipotriol na semana 8 (p = 0,004), enquanto outro ensaio não obteve essa diferença entre os grupos de tratamento no mesmo período (p= 0,18). Esses dois estudos também avaliaram a proporção de “melhora acentuada ou *clearance*” e demonstraram uma maior proporção de melhora com calcipotriol + betametasona versus betametasona na semana 8 (p = 0,03 e p = 0,008).

### Betametasona + calcipotriol versus análogo de vitamina D

Foram incluídos 10 estudos para essa comparação (n = 4.628 participantes), dentre os sete estudos com quatro semanas de duração, seis avaliaram a redução da gravidade da psoríase vulgar por meio da redução do percentual do escore PASI na primeira e na quarta semana (54) .

Observou-se uma redução maior no grupo de calcipotriol + betametasona (cerca de 40% na semana 1 e cerca de 70% na semana 4) em comparação aqueles no grupo

de calcipotriol isolado ( $p < 0,001$ ) (37–39,41,55,56). Dois desses estudos conduziram uma meta-análise e mostraram que o betametasona + calcipotriol foi mais eficaz do que o calcipotriol em monoterapia em todos os momentos de avaliação (semana 1: diferença média = 8,29, IC95% [4,78-11,80],  $p < 0,001$ ; semana 2 : diferença média = 10,85, IC95% [6,98-14,73],  $p < 0,001$ ; semana 4: diferença média = 10,20, IC95% [6,25-14,14],  $p < 0,001$ ) (55,56). Um estudo também demonstrou que o PASI 75 foi alcançado por mais de 70% (111/152) dos pacientes com terapia com calcipotriol + betametasona, em contraste com apenas cerca de 40% (72/149) dos pacientes com tratamento com calcipotriol em monoterapia ( $p < 0,01$ ) na semana 4 (55). Outro estudo calculou os escores PASI e mostrou valores mais baixos no grupo de calcipotriol + betametasona ( $3,81 \pm 3,27$  na semana 2,  $2,5 \pm 2,5$  na semana 4) do que aqueles no grupo de calcipotriol ( $5,47 \pm 3,47$  na semana 2,  $4,07 \pm 3,33$  na semana 4) ( $p < 0,001$ ) (42). Ainda, todos os quatro estudos que avaliaram melhora acentuada ou *clearance* da psoríase apresentaram maiores proporções desse desfecho nos pacientes que receberam calcipotriol + betametasona (60% nos regimes de uma vez ao dia e cerca de 70% nos regimes de duas vezes ao dia) em comparação calcipotriol ( $p < 0,001$  ou  $p = 0,033$ ).

Com base em três ECRs (40,45,57) incluídos em Yan et al., 2016 (54) com duração de oito semanas, todos avaliaram a redução percentual da pontuação PASI na semana 4 e semana 8 e mostraram uma redução maior no grupo de betametasona + calcipotriol (cerca de 50% na semana 4 e mais de 55% na semana 8) do que aqueles no grupo de calcipotriol ( $p < 0,001$ ). Dois estudos (45,57) também demonstraram o alcance de PASI 75 em cerca de 20% dos pacientes na semana 4 e em 40% dos pacientes na semana 8 tratados com betametasona + calcipotriol *versus*. 6% dos pacientes na semana 4 e 20% dos pacientes na semana 8 tratados com calcipotriol (semana 4,  $p < 0,001$ ; semana 8,  $p < 0,05$ ). Tais estudos também avaliaram a proporção de "melhora acentuada ou *clearance*", e mostraram uma proporção maior deste desfecho com betametasona + calcipotriol (cerca de 15% na semana 4 e 30% na semana 8) em comparação com calcipotriol (semana 4,  $p = 0,019$ ,  $p = 0,003$ ; semana 8,  $p = 0,002$ ,  $p = 0,009$ ) (45,57).

## Eventos adversos

### Betametasona + calcipotriol vs betametasona em monoterapia

A incidência de EAs variou de 0% a 42,5% com calcipotriol + betametasona uma vez ao dia, 3,1-48,2% com monoterapia com betametasona e 26,8 - 29,6% com calcipotriol + betametasona duas vezes ao dia (Tabela 12).

Tabela 12. Sumário de eventos adversos de betametasona + calcipotriol *versus* betametasona em monoterapia – estudos incluídos em Yan et al., 2016 (54).

Autor, ano	Grupo de tratamento	Número de pacientes	Eventos adversos (EAs)	
			Número de pacientes que descontinuaram por EAs	EAs lesionais/perilesionais
<b>Menter 2013</b>	CBD (OD)	5,0	3 (0,6)	3 (0,6)
	BE (OD)	3,1	3 (0,6)	0
<b>Fleming 2010</b>	CBD (OD)	42,5	-	12 (7,5)
	BE (OD)	48,2	-	7 (8,4)
<b>Papp 2003</b>	CBD (BID)	90 (29,6)	16 (5)	30 (9,9)
	BE (BID)	90 (28,8)	17 (5)	27 (8,6)
<b>Douglas 2002</b>	CBD (BID)	99 (26,8)	7,5	8,1
	BE (BID)	117 (32,1)	5,8	4,7
<b>Kaufmann 2002</b>	CBD (OD)	118 (24,3)	3 (0,6)	29 (6)
	BE (OD)	117 (24,7)	5 (1,1)	23 (4,9)

CBD: Calcipotriol / dipropionato de betametasona, CA: Calcipotriol, BE: Betametasona, OD: Uma vez ao dia, BID: Duas vezes ao dia.

### Betametasona + calcipotriol vs vitamina D

A incidência de efeitos adversos variou de 0% a 42,5% com calcipotriol + betametasona uma vez ao dia, 5,3 - 38,3% com monoterapia de calcipotriol, e 26,8 - 29,6% com calcipotriol + betametasona duas vezes ao dia (Tabela 13). Com base na revisão de Yan et al., 2016 (54), A incidência de efeitos adversos variou de 0% a 42,5% com calcipotriol + betametasona uma vez ao dia, 5,3 - 38,3% com monoterapia de calcipotriol, e 26,8 - 29,6% com calcipotriol + betametasona duas vezes ao dia (Tabela 13).

Tabela 13. Sumário de eventos adversos de betametasona + calcipotriol *versus* calcipotriol em monoterapia – estudos incluídos em Yan et al., 2016 (54).

Autor, ano	Grupo de tratamento	Número de pacientes	Eventos adversos (EAs)	
			Número de pacientes que descontinuaram por EAs	EAs lesionais/perilesionais
<b>Menter 2013</b>	CBD (OD)	5,0	3 (0,6)	3 (0,6)
	CA (OD)	5,3	4 (4,2)	1 (1,1)
<b>Fleming 2010</b>	CBD (OD)	42,5	-	12 (7,5)
	CA (OD)	35,4	-	8 (10,1)
<b>Papp 2003</b>	CBD (BID)	90 (29,6)	16 (5)	30 (9,9)
	CA (BID)	118 (38,3)	27 (9)	53 (17,2)
<b>Douglas 2002</b>	CBD (BID)	99 (26,8)	7,5	8,1
	CA (BID)	130 (35,5)	10	12
<b>Kaufmann 2002</b>	CBD (OD)	118 (24,3)	3 (0,6)	29 (6)
	CA (OD)	157 (33,1)	15 (3,1)	54 (11,4)
<b>Mellyanawati 2014</b>	CBD (OD)	0	-	0
	CA (BID)	4 (13,3)	-	4 (13,3)
<b>Huang 2009</b>	CBD (OD)	25 (15,6)	0	-
	CA (BID)	33 (20,6)	1	-
<b>Saraceno 2007</b>	CBD (OD)	7	1	-
	CA (BID)	8	5	-
<b>Kragballe 2004</b>	CBD (OD)	-	-	-
	CA (BID)	-	-	-
<b>Guenther 2002</b>	CBD (OD)	A proporção foi menor no grupo CBD (QD ou BID) do que no	0	9,9
	CA (BID)		1,80	19,8
	CBD (BID)		0	10,6

---

grupo CA (P  
<0,01)

CBD: Calcipotriol / dipropionato de betametasona, CA: Calcipotriol, BE: Betametasona, OD: Uma vez ao dia, BID: Duas vezes ao dia.

#### 4.8.2. Estudos clínicos randomizados

##### Kragballe et al., 2006

Kragballe et al., 2006a (58) e e 2006b (20) são publicações referentes a um ECR duplo-cego e multicêntrico que teve por objetivo investigar a eficácia e segurança em longo prazo (52 semanas) de dois regimes de tratamento com a associação fixa calcipotriol + betametasona em 634 pacientes com psoríase vulgar, moderada a grave (idade média [desvio-padrão] de 48,8 [14,2] anos, 61,0% eram do sexo masculino, 69,1% dos pacientes com doença moderada, 27,9% com doença grave e 3,0% com doença muito grave).

O protocolo do estudo foi traçado para a avaliação de diferentes tipos de regime com o uso da associação fixa de calcipotriol + betametasona uma vez ao dia:

- A. 52 semanas da combinação fixa de dipropionato de betametasona + calcipotriol (grupo combinação fixa);
- B. 52 semanas de períodos alternados de 4 semanas combinação fixa calcipotriol em pomada (grupo alternado);
- C. 4 semanas de combinação fixa, seguidas por 48 semanas de calcipotriol em pomada (grupo calcipotriol).

O terceiro regime foi utilizado como "grupo de controle" e não envolvia o uso em longo prazo da combinação (associação fixa por 4 semanas, seguido de calcipotriol por 48 semanas). O uso da associação nas primeiras quatro semanas teve o objetivo de controlar a psoríase nas semanas iniciais e minimizar as descontinuações por falta de eficácia neste período.

Esse estudo demonstrou que o uso da combinação fixa durante todo o período de 52 semanas resultou em uma menor incidência de eventos adversos com uma chance de risco (*Odds ratio*, OR) 0,46 (IC 95%: 0,30 - 0,70;  $p < 0,001$ ) quando comparado com o grupo controle. Além disso, não foram encontradas diferenças significativas de descontinuação por conta de eventos adversos entre todos os grupos avaliados, mas, numericamente o grupo controle demonstrou uma descontinuação maior que os outros dois grupos.

Em relação aos resultados de satisfação com o tratamento, a combinação fixa demonstrou ser superior tanto na avaliação realizada pelos médicos quanto pela a avaliação realização pelos pacientes (ambos  $p < 0,05$ ). As principais características e resultados do estudo estão descritas na Tabela 14.

Tabela 14 - Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados de Kragballe et al, 2006.

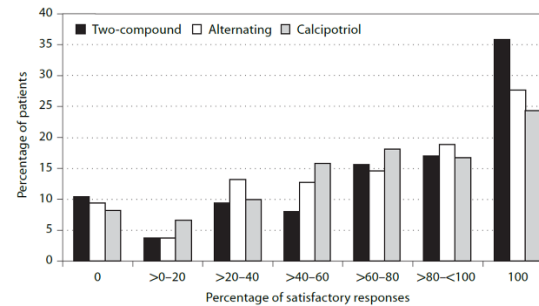
Autor, ano (referência)	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes incluídos	Características dos pacientes	Principais resultados
Kragballe et al., 2006a (58)	<p><b>Objetivo:</b> investigar a eficácia e segurança em longo prazo (52 semanas) de dois regimes de tratamento com a combinação fixa de dipropionato de betametasona + calcipotriol em pacientes com psoríase.</p>	<p>A: 52 semanas da combinação fixa de dipropionato de betametasona + calcipotriol (grupo combinação fixa)</p>	<p>634 participantes</p> <p>A: 212 (idade média de 48 anos; 60,4% homens; gravidade: 70,3% moderada e 26,4% grave)</p>	<p>- Pacientes ambulatoriais, com 18 anos ou mais, diagnóstico de psoríase vulgar do tronco e/ou membros de gravidade pelo menos moderada</p>	<p><b>1) Reações adversas ao medicamento (ADRs)</b></p> <p>- 21,7% no grupo combinação fixa; - 29,6% no grupo alternado; - 37,9% no grupo calcipotriol.</p> <p>OR grupo combinação fixa <i>versus</i> calcipotriol: 0,46 (IC 95%: 0,30-0,70; p&lt;0,001)</p>
Kragballe et al., 2006b (20)	<p><b>Métodos:</b> estudo clínico randomizado, multicêntrico (67 centros em 10 países europeus e no Canadá), duplo-cego, e com duração de 52 semanas. Realizado entre agosto de 2002 e abril de 2004.</p> <p><b>Desfechos:</b> a cada 4 semanas, os pesquisadores fizeram uma avaliação global da gravidade da doença em uma escala de 6 pontos: ausente (sem evidência de psoríase), muito leve (controlada, mas não totalmente eliminada), leve (lesões de vermelhidão, espessura e escamação leve), moderado (lesões vermelhas com espessura e descamação moderadas), graves (lesões muito vermelhas com espessura e descamação graves) e muito graves (lesões extremamente vermelhas com espessura e descamação muito graves).</p>	<p>B: 52 semanas de períodos alternados de 4 semanas combinação fixa calcipotriol em pomada (grupo alternado)</p> <p>C: 4 semanas de combinação fixa, seguidas por 48 semanas de calcipotriol em pomada (grupo calcipotriol).</p>	<p>B: 213 (idade média de 49,8 anos; 58,7% homens; gravidade: 70,9% moderada e 27,2% grave)</p> <p>C: 209 (idade média de 48,4 anos; 64,1% homens; gravidade: 66% moderada e 30,1% grave)</p>	<p>- População de segurança com dados em 52 semanas: 52,8% do grupo combinação fixa; 54,9% do grupo alternado e 45,9% do grupo calcipotriol.</p>	<p><b>2) ADR relacionada a corticosteroides:</b></p> <p>OR grupo combinação fixa <i>versus</i> calcipotriol de 1,69 (IC95% 0,60–4,74; p = 0,445).</p>
	<p>- Avaliação global pelo investigador: resposta satisfatória (gravidade de doença ausente, muito leve ou leve</p>	<p>- Tratamentos 1 vez ao dia, com dose máxima de 100g na semana</p> <p>- Randomização na razão de 1:1:1</p>			<p><b>3) EAs graves:</b> 29 pacientes; 3 EAs graves relacionados ao tratamento: um paciente no grupo de combinação fixa e um paciente no grupo calcipotriol experimentaram, cada um, um surto de psoríase causando hospitalização, e um outro paciente no grupo calcipotriol desenvolveu psoríase pustulosa; todos os três eventos foram resolvidos.</p> <p><b>4) Descontinuação por EAs</b></p> <p>- 6,8% no grupo combinação fixa; - 5,2% no grupo alternado; - 7,8% no grupo calcipotriol.</p>

- pela escala de 6 pontos descrita acima);
- Avaliação global do tratamento do estudo pelo paciente (satisfatório, não satisfatório ou não aplicável porque não foi usado);
    - Função adrenal;
    - Segurança.

### Outros resultados

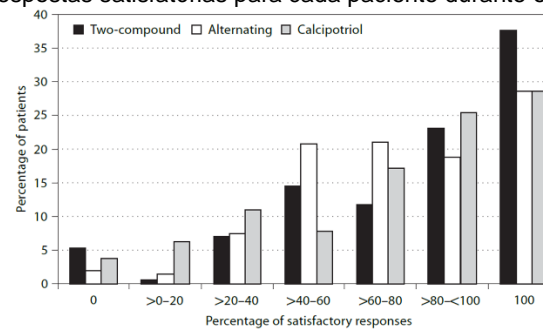
- 84% no grupo combinação fixa; - 75% no grupo alternado; - 70% no grupo calcipotriol; diferença significativa entre grupo combinação *versus* calcipotriol ( $p=0,025$ ).
- Distribuição da porcentagem de respostas satisfatórias para cada paciente durante o período total do estudo (figura abaixo)

**Valor mediano de respostas satisfatórias – pelo investigador**



- 87,3% no grupo combinação fixa; - 76,9% no grupo alternado; - 83,3% no grupo calcipotriol; diferença significativa entre grupo combinação *versus* calcipotriol ( $p=0,036$ ).
- Distribuição da porcentagem de respostas satisfatórias para cada paciente durante o período total do estudo (figura abaixo)

**Valor mediano de respostas satisfatórias – pelo paciente**



### 4.8.3. Estudos Observacionais

O estudo PRO-LONG foi um estudo multicêntrico, prospectivo, observacional e de 52 semanas, que comparou as perspectivas de 328 participantes com psoríase sobre as formulações em gel e pomada de combinação fixa de betametasona + calcipotriol na prática clínica. O principal desfecho avaliado foi a diferença na proporção de pacientes com doença controlada ("leve" / "muito leve") pela avaliação global do paciente da gravidade da doença, na semana 52. Outros desfechos incluíam adesão, satisfação com o tratamento e qualidade de vida relacionada à saúde nas semanas 24, 36 e 52 (Tabela 15) (59).

Este estudo demonstrou que os resultados obtidos pelas duas formulações da combinação fixa de calcipotriol + betametasona não possuem diferenças estatísticas em todas as semanas avaliadas. Ao final do estudo, cerca de 60,2% dos pacientes que utilizaram a formulação em gel e 58,8% dos pacientes com a formulação pomada apresentavam a doença controlada a partir da avaliação do médico. Esses resultados corroboram com os resultados de satisfação e tempo de aplicação dos pacientes durante toda a avaliação do estudo (59).

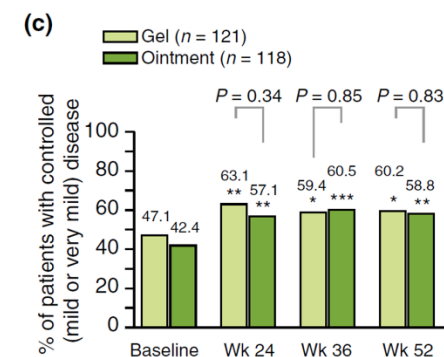
Por sua vez, o estudo DESIRE (21) consistiu em um estudo observacional, internacional (Holanda, Dinamarca, Suécia e Luxemburgo), multicêntrico e de braço único, realizado entre 2005-2007, que teve por objetivo avaliar a satisfação de 1.224 pacientes europeus com psoríase em placas, após cursos de tratamento de 4 semanas com a combinação fixa de betametasona + calcipotriol, em pomada. Outros desfechos avaliados pelo estudo incluíram o número de cursos de tratamento realizados, o tempo para a recorrência dos sintomas, uso de outros tratamentos antipsoriáticos e segurança (Tabela 16).

Como resultado, após o primeiro curso de tratamento, a maioria dos pacientes demonstraram estar satisfeitos do uso da formulação em pomada (73,6% dos pacientes estavam satisfeitos e 14,4% de pacientes insatisfeitos). Durante todo o período de avaliação, a satisfação dos pacientes demonstrou um crescimento relevante, alcançando 80% após três cursos de tratamento. A eficácia foi considerada a principal razão para satisfação do tratamento, seguida de facilidade de uso (21).



Tabela 15. Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados do estudo PRO-LONG (gel vs pomada)

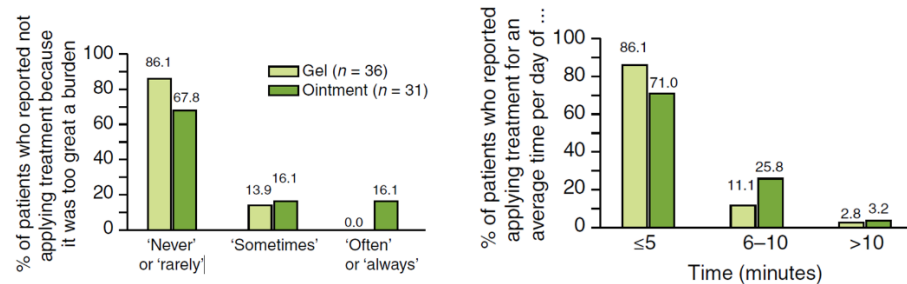
Autor, ano (referência)	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes incluídos	Principais resultados de eficácia
<p><b>Estudo PRO-LONG</b></p> <p><b>Lambert et al., 2015 (59)</b></p>	<p><b>Objetivo:</b> descrever e comparar as perspectivas dos pacientes sobre as formulações de gel e pomada de combinação fixa.</p> <p><b>Métodos:</b> estudo multicêntrico, prospectivo, observacional, de 52 semanas de pacientes com prescrição da combinação fixa Cal / BD gel ou pomada na prática clínica.</p> <p><b>Desfecho primário:</b> diferenças na proporção de pacientes com doença "leve" / "muito leve" (avaliação global do paciente da gravidade da doença) na semana 52</p> <p><b>Desfechos secundários:</b> adesão, satisfação com o tratamento (questionário de satisfação com o tratamento de nove itens para medicação) e qualidade de vida relacionada à saúde (Skindex-29) nas semanas 24, 36 e 52.</p>	<p>A: Combinação fixa de calcipotriol (50 µg/g) + dipropionato de betametasona (0,5 mg/g) em gel, uma vez ao dia, por até 52 semanas.</p> <p>B: Combinação fixa de calcipotriol (50 µg/g) + dipropionato de betametasona (0,5 mg/g) em pomada, uma vez ao dia, por até 52 semanas.</p>	<p>328 participantes adultos com psoríase, elegíveis para tratamento tópico</p> <p>A: n=152 (idade mediana de 47 anos; 59,9% homens; gravidade da psoríase: 11,8% muito leve, 38,2% leve, 43,4% moderada e 6,6% grave)</p> <p>B: n=176 (idade mediana de 42 anos; 55,7% homens; gravidade da psoríase: 13,6% muito leve, 35,8% leve, 42,6% moderada e 8% grave)</p> <p>73% dos participantes não completaram o estudo</p>	<p><b>Eficácia</b></p> <p>Aumento da proporção de doença controlada <i>versus</i> linha de base ('leve' ou 'muito leve' de acordo com PGA):</p> <p><b>Em 52 semanas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gel: aumento de 13,1%; p = 0,009</li> <li>- Pomada: aumento de 16,4 %; p = 0,0003.</li> <li>- Sem diferença significativa entre as apresentações.</li> </ul> <p><b>Em 24 e 36 semanas, respectivamente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gel: aumento de 16%; p = 0,0009; 12,3%; p = 0,0164</li> <li>- Pomada: aumento de 14,7 %; p = 0,0007; 18,1 %; p &lt;0,0001.</li> <li>- sem diferença significativa entre as apresentações.</li> </ul>



### Demais resultados – 52 semanas

- Uma grande proporção de pacientes (gel: 86,1%; pomada: 67,8%) relatou que a aplicação do tratamento "nunca" ou "raramente" era um fardo muito grande.
- Nenhum paciente usando gel relatou que o fardo da aplicação era "frequentemente" ou "sempre" muito grande vs 16,1% com pomada (figura da esquerda).
- A aplicação diária do tratamento levou ≤ 5 minutos para 86,1% dos pacientes usando gel e 71,0% dos pacientes usando pomada (figura da direita).

#### Adesão ao tratamento



#### Qualidade de vida relacionada à saúde

- As melhorias desde a linha de base nos escores médios foram maiores para os pacientes tratados com o gel vs. pomada (Fig. 5), de maneira não significativa.

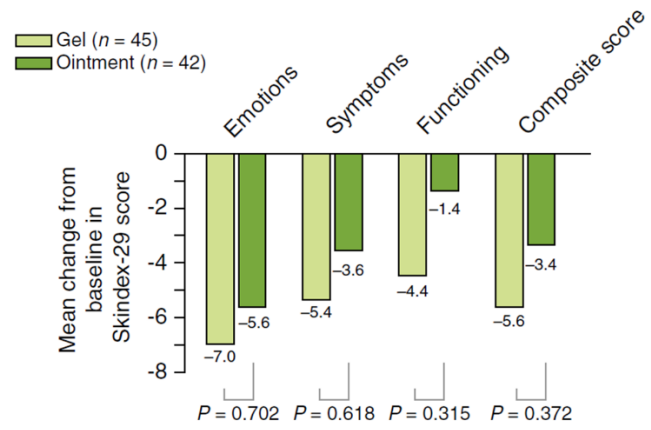
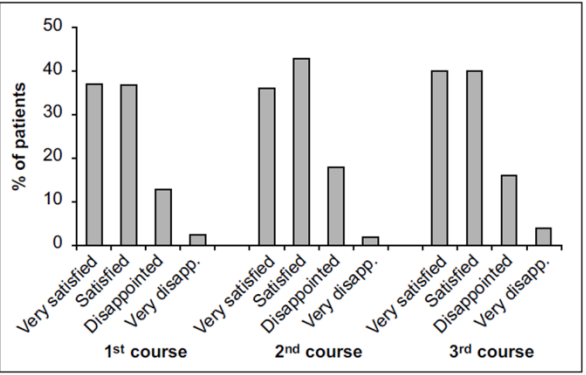


Tabela 16. Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados do estudo DESIRE (21).

Autor, ano (referência)	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes incluídos	Características dos pacientes	Principais resultados
<p><b>Estudo DESIRE (Daivobet®/Dovobet® Experience Study In Regions of Europe)</b></p> <p><b>Claréus et al., 2009 (21)</b></p>	<p><b>Objetivo:</b> avaliar a satisfação dos pacientes após cursos de tratamento de 4 semanas com betametasona + calcipotriol, na prática clínica diária por 6 meses.</p> <p><b>Métodos:</b> estudo descritivo, internacional (Holanda, Dinamarca, Suécia e Luxemburgo), multicêntrico, de grupo único e não intervencionista. Realizado entre 2005-2007.</p> <p><b>Desfechos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Satisfação do paciente com o tratamento ao final de cada curso de tratamento em uma escala de 4 pontos (muito satisfeito, satisfeito, desapontado ou muito desapontado);</li> <li>- Tempo para o início da primeira recorrência dos sintomas</li> <li>- Total de recorrências;</li> <li>- Número de cursos de tratamento durante o período do estudo</li> <li>- Uso de outros tratamentos antipsoriáticos;</li> <li>- Segurança (EAs graves)</li> </ul>	<p>Combinação fixa de betametasona + calcipotriol, em pomada</p>	<p>1.224 participantes; 997 (81,5%) completaram os 6 meses.</p> <p>-Idade média: 29,4;</p> <p>- 52,0% homens;</p> <p>- Gravidade da psoríase: 4,3% muito leve 32,5% leve 52,5% moderada 10,0% grave 0,4% muito grave</p>	<p>Pacientes ambulatoriais, com prescrição de betametasona + calcipotriol para psoríase em placas no tronco e/ou membros antes do início do estudo e que foram acompanhados por 6 meses.</p>	<p><b>Satisfação pelo tratamento – (% pacientes)</b></p> <p>Após o 1º curso de tratamento (n=1.224):</p> <p>73,6% satisfeitos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Muito satisfeitos: 37,0%</li> <li>- Satisfeitos: 37,0%</li> <li>- Insatisfeitos: 14,4%</li> <li>- Muito insatisfeitos: 1,8%</li> <li>- <i>Missing data</i>: 12,0%</li> </ul> <p>Após o 2º curso de tratamento (n=247):</p> <p>78,9% satisfeitos (<i>missing data</i>: 1,6%);</p> <p>Após o 3º curso de tratamento (n=50):</p> <p>80% satisfeitos (<i>missing data</i>: 0%)</p>  <p>- Eficácia foi a principal razão para satisfação do tratamento, seguida de facilidade de uso.</p>

---

---

### Demais resultados – 6 meses

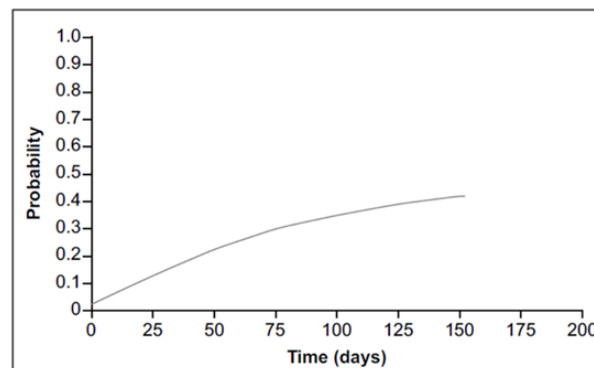
---

#### Número de cursos de tratamento

- 88% realizaram um ciclo de tratamento (duração mediana de 31 dias), 22,9% realizaram dois ciclos (duração mediana de 31 dias) e 4,6% realizaram três ciclos ou mais (duração mediana de 27 dias).
  - 92,4% utilizaram o regime de aplicação de uma vez ao dia.
- 

#### Tempo para recorrência dos sintomas (n=886)

- Probabilidade dentro de 50 dias: 20-25%
- Probabilidade dentro de 150 dias: 40-45%



- A terapia de acompanhamento foi prescrita na primeira consulta para 60,4% dos pacientes.

- A terapia mais comum foi o tratamento tópico (96%)

#### Uso de outros tratamentos antipsoriáticos

##### Prescrições:

- 44,8% dos pacientes receberam a prescrição de uma combinação de calcipotriol nos dias de semana, alternando com calcipotriol + betametasona no final de semana.
  - 12,8% fototerapia
  - 5,9% tratamento sistêmico, geralmente em combinação com um tratamento tópico
- 

#### Segurança

- Nenhum EA grave relacionado ao medicamento ocorreu durante o estudo.
-

Outros estudos observacionais fizeram a avaliação da qualidade de vida e preferência dos pacientes com o uso da formulação fixa de calcipotriol + betametasona. Sticherling et al., 2013 (60) conduziram um estudo prospectivo com pacientes tratados uma vez ao dia com a formulação fixa combinada de calcipotriol + betametasona. Foi feito o acompanhamento durante quatro semanas e a qualidade de vida e satisfação com o tratamento foi feita a partir de questionários (*Dermatology Life Quality Index* [DLQI] e *Psoriasis Disability Index* [PDI]) realizando a comparação com o tratamento anterior.

Como resultado, houve uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes (8,7 para 3,2;  $p < 0,0001$ ) que acompanhou uma redução na avaliação global da psoríase pelos pacientes e profissionais de 39,6% (PGA;  $p < 0,0001$ ) e da área corporal atingida (BSA; 72,5% dos pacientes com  $>4\%$  antes do estudo versus 37,3% após a terapia). Além disso, o tempo para aplicação da medicação foi 30% mais rápida e isso resultou em grande satisfação pelos pacientes. A avaliação da satisfação considerando os tratamentos anteriores resultou em cerca de 85,7% dos pacientes classificando a formulação fixa como “muito bom” (60).

Reich et al., 2020 (61) encontraram resultados semelhantes na avaliação do uso da formulação fixa de calcipotriol + betametasona na prática clínica. O objetivo do estudo foi fazer a avaliação da qualidade de vida, adesão ao tratamento e satisfação do uso da formulação combinada em pacientes que não haviam feito o uso desta tecnologia. A maioria dos pacientes (96,8%) fizeram uso de outros medicamentos tópicos previamente (56,7% clobetasol e 40,1% betametasona).

O estudo demonstrou que durante a segunda visita, quatro a oito semanas após o início do tratamento, os pacientes classificaram o tratamento com “satisfeitos” ou “muito satisfeitos” (65,5% e 22,0%, respectivamente). Apenas 1,3% dos pacientes classificaram o tratamento como “não satisfatório”. Esses resultados foram acompanhados pela melhora na avaliação global pelo médico e pelos pacientes, onde aproximadamente um terço dos pacientes não possuíam lesões na última avaliação. A avaliação da qualidade de vida pelo questionário DLQI demonstrou uma melhora progressiva, onde no início do estudo os pacientes possuíam um valor médio de  $11,5 \pm 6,3$  pontos que reduziu para  $5,3 \pm 4,2$  durante a segunda semana e  $3,1 \pm 3,4$  pontos na última avaliação (61).

#### 4.9. Discussão sobre as evidências clínicas

A psoríase é uma doença crônica e debilitante, com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. No Brasil, a carga da psoríase tem aumentado constantemente desde 1990, como avaliado no estudo GBD (28). Dessa forma, alternativas que possibilitem uma maior adesão ao tratamento tópico dos pacientes podem reduzir a carga imposta por essa doença.

A RS conduzida a partir das recomendações do Ministério da Saúde para elaboração de Pareceres Técnicos-Científicos (35), considerando apenas os tratamentos disponíveis no SUS após a falha inicial do tratamento com corticoides isolados, ou seja, o uso conjunto de clobetasol + calcipotriol, recuperou duas RS que utilizaram de metodologias estatísticas para a comparação indireta entre os diferentes tratamentos tópicos para a psoríase (36,44). Como resultado, os dois estudos incluídos demonstram que existe um perfil de não inferioridade do uso da combinação fixa de calcipotriol + betametasona *versus* clobetasol + calcipotriol, quando considerados os critérios de PASI 75, avaliação da resolução da psoríase pelos médicos e pelos pacientes (36,44).

Esses estudos apresentaram diversas limitações metodológicas por utilizarem de técnicas de comparação indireta para avaliar a eficácia dos tratamentos. O estudo conduzido por van de Kerkhof et al, 2011 (36) apresentou uma qualidade baixa quando avaliado a partir da ferramenta AMSTAR-2. Já o estudo conduzido por Samarasekera et al., 2013 (44) apresentou uma qualidade moderada quando avaliado pela mesma ferramenta. Vale ressaltar que a ferramenta para a avaliação da qualidade de RS padronizada pelas diretrizes do Ministério da Saúde foi desenvolvida posteriormente a publicação das RS incluídas nesse estudo (62).

Apesar das limitações metodológicas, os estudos incluídos nessa RS demonstram uma não-inferioridade entre a associação fixa de calcipotriol + betametasona e o tratamento não fixo de calcipotriol + clobetasol (36,44). Dessa forma é possível inferir que as opções são tão eficazes quanto quando avaliados os critérios de PASI 75 e a resposta dos médicos e dos pacientes sobre a resolução das lesões, mas a limitação de seleção do comparador para a condução da RS pode reduzir o benefício associado ao tratamento fixo com calcipotriol + clobetasol, desta forma, foi introduzida uma seção de “estudos adicionais” para capturar todos os benefícios dessa tecnologia.

A RS conduzida por Yan et al., 2016 (54) que incluiu 10 ECRs mais de 6 mil participantes com psoríase demonstrou que o uso da associação fixa foi superior aos tratamentos isolados de calcipotriol e betametasona em 4 e 8 semanas. Além disso, a

associação fixa foi relacionada com uma menor incidência de eventos adversos quando comparada com os outros grupos (54).

Kragballe et al., 2006 (20,58) demonstram que, além da associação fixa ser considerada eficaz, é o tratamento que apresenta um menor número de eventos adversos durante o acompanhamento de 52 semanas. Essa avaliação é importante, pois, como recomendado em bula e no PCDT de psoríase, o tratamento realizado com clobetasol deve ser no máximo de 4 semanas, onde a continuação com o tratamento deve ser reavaliada por riscos de eventos adversos (11,24).

Outros estudos observacionais demonstram uma maior satisfação e adesão ao tratamento da associação fixa de calcipotriol + betametasona. O estudo PRO-LONG demonstrou que ambas as formulações (em gel ou em pomada) são efetivas no tratamento da psoríase vulgar a longo prazo, com um número reduzido de eventos adversos e maior adesão dos pacientes (59). O estudo DESIRE confirma os achados em ECR e outros estudos observacionais, onde os pacientes tratados com a associação fixa tiveram uma alta adesão ao tratamento, que foi associada a facilidade de administração e com a efetividade do tratamento (21).

Os resultados do uso de calcipotriol + betametasona em associação fixa são traduzidos em ganhos de qualidade de vida dos pacientes. Outros dois estudos incluídos fizeram essa avaliação. Sticherling et al., 2013 (60) demonstraram que houve um ganho significativo na qualidade de vida dos pacientes e uma melhora no tempo de aplicação da medicação quando comparado com o tratamento anterior. Reich et al., 2020 (61) obtiveram resultados semelhantes, onde os pacientes que iniciaram o uso da associação fixa classificaram o tratamento como “satisfeitos” ou “muito satisfeitos” (65,5% e 22,0% respectivamente) durante a primeira visita. Esses resultados foram acompanhados de uma melhora progressiva da avaliação do médico nos escores de psoríase.

Desta forma, é importante observar que existem limitações em relação a comparação da associação fixa de calcipotriol + betametasona com a associação não fixa de calcipotriol + clobetasol pela qualidade e quantidade de evidências disponíveis. Apesar disso, os tratamentos se mostraram não-inferiores quando avaliados por estudos de comparação indireta. No entanto, as evidências adicionais sem a limitação do comparador demonstram que o uso da associação fixa é superior aos componentes da fórmula usados de forma isolados em eficácia, efetividade e segurança e também demonstram uma alta satisfação e aumento na qualidade de vida dos pacientes.



## 5. Análise de custo-minimização

Tabela 17. Resumo das características da análise de custo-minimização desenvolvido

Parâmetro	Descrição
Tipo de análise econômica	Custo-minimização
Intervenção	Associação fixa de calcipotriol + betametasona
Comparador	Associação não fixa de calcipotriol + clobetasol
Estrutura do modelo	Árvore de decisão; Uso de recursos comparados entre o uso da associação não fixa e associação fixa durante um ano
População-alvo	Pacientes com psoríase vulgar após falha do tratamento com corticoide isolado
Perspectiva	Sistema Único de Saúde Brasileiro
Desfechos	Monetários
Horizonte temporal	1 ano
Taxas de desconto	Não aplicável
Tipos de custos avaliados	Custos médicos diretos de aquisição de medicamentos e consultas de acompanhamento
Tipo de análise de sensibilidade	Determinística (univariada)

### 5.1. Justificativa

O estudo de custo-minimização foi conduzido utilizando-se as recomendações da Diretriz Metodológica de avaliações econômicas (63), utilizando os comparadores atualmente disponíveis no SUS para o tratamento da psoríase. Desta forma, o comparador ideal para ser utilizado na avaliação econômica é a associação não fixa de clobetasol + calcipotriol, pois é o tratamento preconizado no PCDT para tratar os pacientes que tiveram falha terapêutica com o uso de corticoides isolados em primeira linha (24) .

Por haver a limitação do comparador disponível no SUS, a justificativa para utilizar o estudo de custo-minimização é suportada pelas evidências científicas recuperadas na revisão sistemática, onde os dois estudos não apresentaram diferenças estatísticas entre os tratamentos com a combinação fixa de calcipotriol + betametasona e a combinação não fixa de calcipotriol + clobetasol (36,44).

### 5.2. Objetivo

O objetivo desse estudo foi conduzir uma análise de custo-minimização comparando a associação fixa de calcipotriol + betametasona *versus* a associação não fixa de calcipotriol + clobetasol sob a perspectiva do SUS para o tratamento tópico da psoríase após falha de corticoide isolado.

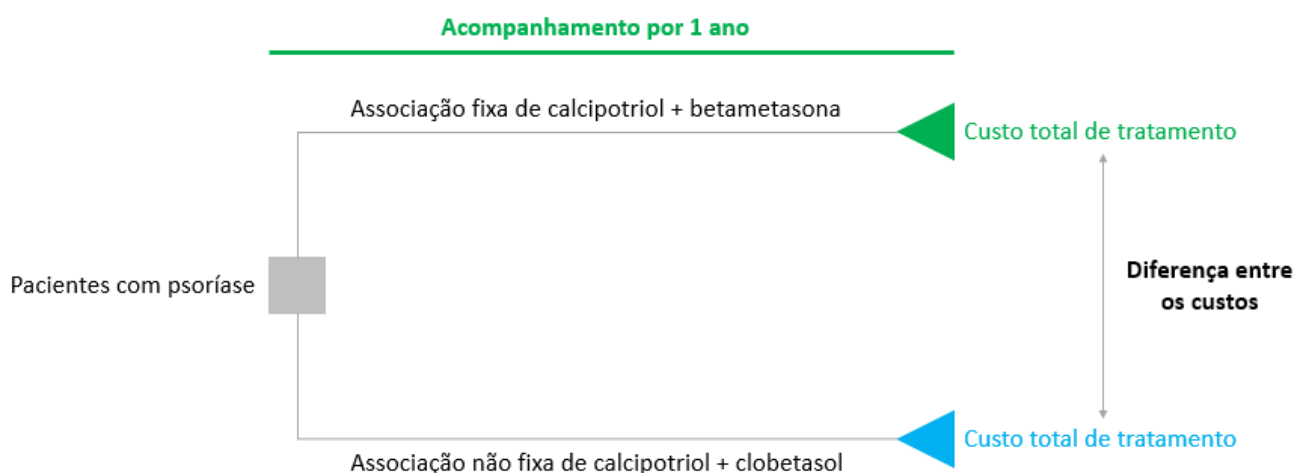
### 5.3. Intervenção e comparador

A intervenção proposta foi o uso da associação fixa de calcipotriol + betametasona uma vez ao dia. Como recomendado pelas diretrizes do Ministério da Saúde (35,63), foi utilizado como comparador a combinação não fixa de calcipotriol + clobetasol no tratamento de pacientes com psoríase pós falha de corticoide isolado, como recomendado pelo PCDT (9).

### 5.4. Estrutura do modelo

Foi estruturado um modelo de árvore de decisão, no qual os pacientes seriam tratados com a associação fixa de calcipotriol + betametasona ou com a associação fixa de calcipotriol + clobetasol no período de um ano. A estrutura do modelo é exemplificada na figura abaixo.

Figura 12. Estrutura do modelo para o tratamento tópico da psoríase.



### 5.5. Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

### 5.6. Horizonte temporal

O horizonte temporal adotado foi de um ano, justificado pelo tempo de acompanhamento dos estudos da combinação fixa de calcipotriol + betametasona em pacientes com psoríase e considerado longo o suficiente para capturar todas as eventuais diferenças entre os comparadores (20,58).

## 5.7. Taxa de desconto

Por se tratar de um horizonte temporal de apenas um ano, não foi considerada a taxa de desconto.

## 5.8. Parâmetros de custos e uso de recursos

### Custos de aquisição e acompanhamento dos pacientes

Após a consulta no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (64), encontraram-se dois procedimentos que são utilizados para a dispensação de clobetasol e calcipotriol:

Tabela 18. Procedimentos SIGTAP (64).

Código do Procedimento	Nome do procedimento
06.04.71.001-1	CLOBETASOL 0,5 MG/G CREME (POR BISNAGA DE 30 G)
06.04.70.001-6	CALCIPOTRIOL 50 MCG/G POMADA (POR BISNAGA DE 30 G)

Esses procedimentos possuem valor de reembolso zerados na tabela SIGTAP, pois pertencem ao grupo 2 do Componente de Assistência Farmacêutica (CEAF) (65). Dessa forma, consultou-se o Banco de Preços em Saúde (BPS) para verificar os preços de aquisição dos medicamentos:

Tabela 19. Custo de aquisição dos medicamentos no Banco de Preços em Saúde\* (66).

Código BR	Descrição CATMAT	Preço Máximo	Preço Mínimo	Preço Ponderado	Preço usado no modelo
0284458	CLOBETASOL, PRINCÍPIO ATIVO:SAL PROPIONATO, CONCENTRAÇÃO:0,05%, APRESENTAÇÃO:CREME	R\$ 8,70	R\$ 3,50	R\$ 5,02	<b>R\$ 5,02</b>
0332849	CALCIPOTRIOL, DOSAGEM:50 MCG/G, USO:POMADA	R\$ 107,56	R\$ 49,82	R\$ 51,00	<b>R\$ 51,00</b>
0332848	CALCIPOTRIOL, APRESENTAÇÃO:ASSOCIADA COM BETAMETASONA DIPROPIONATO, DOSAGEM:50MCG/G + 0,5MG/G, USO:POMADA	R\$ 111,63	R\$ 71,50	R\$ 72,47	<b>R\$ 60,50</b>

\*Busca feita entre o período de agosto de 2020 e agosto de 2021.

Utilizou-se a média ponderada dos preços encontrados no BPS para a comparação de custos entre os tratamentos. Para a associação fixa de calcipotriol + betametasona, considerou-se o preço de aquisição de R\$ 60,50, o que representa um desconto de 20% e 17% em relação ao PMVG 18% e o preço disponível no BPS respectivamente.

O custo de acompanhamento dos pacientes foi inserido no modelo de acordo com o procedimento 03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA, com um custo de reembolso de R\$ 10,00 por consulta (64).

## Uso de recursos

Para estimar o uso de recursos, utilizaram-se os dados das bases ambulatoriais (Sistema de Informações Ambulatoriais; SIA) do DATASUS. Foi feita uma extração dos dados dos pacientes que utilizavam concomitantemente calcipotriol e clobetasol durante o ano de 2020 e foi feita a média de uso a partir da quantidade de bisnagas aprovadas e as médias de uso por paciente são listadas na Tabela 18. Já para o uso da associação fixa de calcipotriol + betametasona, utilizou-se uma taxa de redução no uso em relação ao calcipotriol isolado disponível no estudo Kragballe et al., 2006 (20). Nesse estudo, o uso da combinação fixa representou uma redução de 24% de uso de pomada em gramas em comparação ao calcipotriol isolado.

Tabela 20. Média de uso dos procedimentos para o tratamento tópico de psoríase (67).

Código do Procedimento	Nome do procedimento	Média de uso anual
06.04.71.001-1	CLOBETASOL 0,5 MG/G CREME (POR BISNAGA DE 30 G)	15,62 unidades
06.04.70.001-6	CALCIPOTRIOL 50 MCG/G POMADA (POR BISNAGA DE 30 G)	18,57 unidades
-	Associação fixa (bisnagas de 30 gramas)	15,99 unidades

Consulta ao SIA/SUS no período de janeiro a dezembro de 2020.

Para o acompanhamento dos pacientes, considerou-se apenas uma consulta a cada seis meses, como é preconizado em prática clínica no tratamento de pacientes com psoríase.

### 5.9. Parâmetros para análise de sensibilidade

Para identificar o parâmetro que levaria ao maior impacto no modelo, foram variados todos os custos e uso de recursos relacionados com os medicamentos tópicos para o tratamento da psoríase. Os parâmetros foram variados em  $\pm 20\%$  e se encontram na tabela abaixo. Para o limite inferior do uso da associação fixa, considerou-se que o menor valor possível seria de 50% em relação ao uso da calcipotriol isolado, de acordo com a posologia em bula indicando que pode ser utilizado duas vezes ao dia (12).

Tabela 21. Valores utilizados na análise de sensibilidade determinística.

Variável	Cenário base	Limite inferior	Limite superior
Custo associação fixa	R\$ 60,50	R\$ 48,40	R\$ 72,60
Custo clobetasol	R\$ 5,02	R\$ 4,02	R\$ 6,03
Custo calcipotriol	R\$ 51,00	R\$ 40,80	R\$ 61,19
Uso anual associação fixa	15,99	9,3	19,2
Uso anual clobetasol	15,62	12,5	18,7
Uso anual calcipotriol	18,57	14,9	22,3

## 5.10. Resultados

### Caso base

Como resultado, o custo total de tratamento com a associação não fixa de clobetasol + calcipotriol foi de R\$ 1.045,53 e da associação fixa de calcipotriol + betametasona foi de R\$ 987,14, o que gera uma economia de R\$ 58,39 por paciente durante um ano de tratamento.

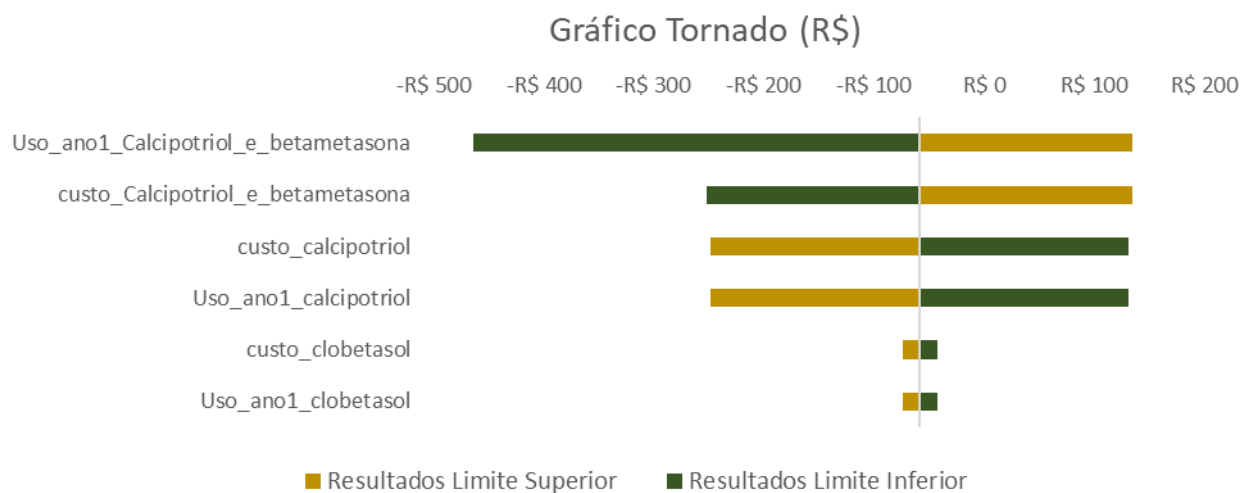
Tabela 22. Resultado da análise de custo minimização

Código do Procedimento	Custo de aquisição de medicamentos	Custo de acompanhamento	Custo total
Calcipotriol + betametasona (associação fixa)	R\$ 967,14	R\$ 20,00	R\$ 987,14
Calcipotriol + Clobetasol (associação não fixa)	R\$ 1.025,53	R\$ 20,00	R\$ 1.045,53
Diferença	-R\$ 58,39	-	-R\$ 58,39

### Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística (univariada) demonstrou que o parâmetro que mais influência no resultado do modelo é a quantidade de uso anual da associação fixa, podendo gerar uma economia de até R\$ 463,71 por paciente.

Figura 13. Estrutura do modelo para o tratamento tópico da psoríase.



## 6. Análise de Impacto Orçamentário

### 6.1. Objetivo

Avaliar o impacto orçamentário do uso de combinação fixa de calcipotriol + betametasona em comparação a combinação não fixa de calcipotriol + clobetasol após falha de corticoide em monoterapia para psoríase vulgar.

### 6.2. Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

### 6.3. População

A população elegível foi delimitada pelo método de demanda aferida usando os dados de reembolso do SIA/SUS para pacientes únicos em uso concomitante de calcipotriol + clobetasol. A estimativa de pacientes foi determinada através da utilização do CID 10 de psoríase e o uso concomitante de clobetasol + calcipotriol no ano de 2020. Como resultado, chegou-se à estimativa de que no ano de 2020, cerca de 1.387 pacientes utilizaram o medicamento em 2020. O ano de 2020 foi utilizado como padrão pelos dados estarem completos de janeiro a dezembro nas bases do SIA/SUS. Para anos seguintes foi aplicada a taxa de crescimento populacional de 0,79% definida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (68).

Tabela 23 - Pacientes elegíveis para o impacto orçamentário por ano

	Demanda aferida		Número estimado para a análise de impacto orçamentário				
	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Número de pacientes</b>	1.387	1.398	1.409	1.420	1.431	1.443	1.454

### 6.4. Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de 5 anos conforme recomendam as Diretrizes de Impacto Orçamentário (69).

### 6.5. Cenários a serem comparados

Como cenário referência foi adotado o tratamento com a associação não fixa de calcipotriol + clobetasol, estratégia atualmente disponível no SUS (Tabela 24).

**Tabela 24 - Cenário referência com estratégia disponível do SUS**

Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
Calcipotriol + clobetasol	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Calcipotriol + betametasona	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>Total</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,00%</b>

O cenário projetado inclui uma estratégia de tratamento com a combinação fixa de calcipotriol + betametasona com taxa de difusão otimista iniciando em 35% no primeiro ano até 80% no quinto ano (Tabela 25). O racional para a adoção desta estratégia de difusão de mercado contempla fatores como a maturidade do produto no mercado brasileiro e o conhecimento do produto por dermatologistas que recomendam o uso da associação fixa desde o 1º Consenso Brasileiro de Psoríase (10,18,70,71). Dessa forma, acredita-se que o produto terá uma difusão de mercado semelhante ao que ocorre no mercado privado, com um aumento substancial durante os anos.

Outros dois cenários alternativos com diferentes representações de mercado foram construídos. Um cenário alternativo considerou a difusão lenta da tecnologia (cenário conservador 2) (Tabela 26) e um segundo cenário alternativo, a difusão normal da tecnologia (cenário conservador 1) (Tabela 27).

Informações sobre as quotas de mercado dos tratamentos não foram encontradas na literatura e em base oficiais e, por isso, foram adotadas como pressuposto.

**Tabela 25 - Cenário projetado com inclusão otimista da associação fixa de calcipotriol + betametasona**

Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
Calcipotriol + clobetasol	65,0%	55,0%	45,0%	30,0%	20,0%
Calcipotriol + betametasona	35,0%	45,0%	55,0%	70,0%	80,0%
<b>Total</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

**Tabela 26 - Cenário alternativo: difusão lenta da tecnologia (conservador 1)**

Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
Calcipotriol + clobetasol	70,0%	60,0%	55,0%	50,0%	45,0%
Calcipotriol + betametasona	30,0%	40,0%	45,0%	50,0%	55,0%
<b>Total</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

**Tabela 27 - Cenário alternativo: difusão rápida da tecnologia (conservador 2)**

Tratamento	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Calcipotriol + clobetasol	85,0%	80,0%	80,0%	75,0%	70,0%	85,0%
Calcipotriol + betametasona	15,0%	20,0%	20,0%	25,0%	30,0%	15,0%
<b>Total</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

## 6.6. Custos do tratamento

Os custos de aquisição dos medicamentos e de acompanhamento dos pacientes com psoríase foram os mesmos adotados no modelo de custo-minimização apresentados na seção “5.8 Parâmetros de custos e uso de recursos”.

## 6.7. Análise de sensibilidade determinística

Os parâmetros com maior incerteza foram variados na análise de sensibilidade determinística: tamanho da população-alvo, custos dos medicamentos e quantidade de medicamento usada por ano. Os custos foram modificados conforme os preços mínimo e máximo consultados no BPS para cada medicamento. O tamanho da população e a quantidade de uso dos medicamentos foram variados em 20% para mais e para menos (Tabela 28).

Tabela 28 - Parâmetros e variações na análise de sensibilidade determinística

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Pacientes elegíveis no ano de referência	1.127	1.691
Custo calcipotriol	R\$ 40,80	R\$ 61,19
Custo clobetasol	R\$ 4,02	R\$ 6,03
Custo calcipotriol + betametasona	R\$ 48,40	R\$ 72,60
Bisnagas por ano calcipotriol	14,9	22,3
Bisnagas por ano clobetasol	12,5	18,7
Bisnagas por ano calcipotriol + betametasona	12,8	19,2

## 6.8. Resultados

As Tabela 29 a Tabela 32 mostram a distribuição dos pacientes elegíveis entre as opções de tratamento comparadas de acordo com a difusão de mercado adotada em cada cenário.

Tabela 29 - Projeção de pacientes no cenário referência

	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Total de pacientes elegíveis</b>	1.409	1.420	1.431	1.443	1.454
<b>Calcipotriol + clobetasol</b>	1.409	1.420	1.431	1.443	1.454
<b>Calcipotriol + betametasona</b>	0	0	0	0	0

Tabela 30 - Projeção de pacientes no cenário base otimista

	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Total de pacientes elegíveis</b>	1.409	1.420	1.431	1.443	1.454
<b>Calcipotriol + clobetasol</b>	916	781	644	433	291
<b>Calcipotriol + betametasona</b>	493	639	787	1.010	1.163

Tabela 31 - Projeção de pacientes no cenário de difusão normal da tecnologia (conservador 1)

	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Total de pacientes elegíveis</b>	1.409	1.420	1.431	1.443	1.454



<b>Calcipotriol + clobetasol</b>	986	852	787	721	654
<b>Calcipotriol + betametasona</b>	423	568	644	721	800

Tabela 32 - Projeção de pacientes no cenário de difusão lenta da tecnologia (conservador 2)

	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Total de pacientes elegíveis</b>	1.409	1.420	1.431	1.443	1.454
<b>Calcipotriol + clobetasol</b>	1.198	1.136	1.145	1.082	1.018
<b>Calcipotriol + betametasona</b>	211	284	286	361	436

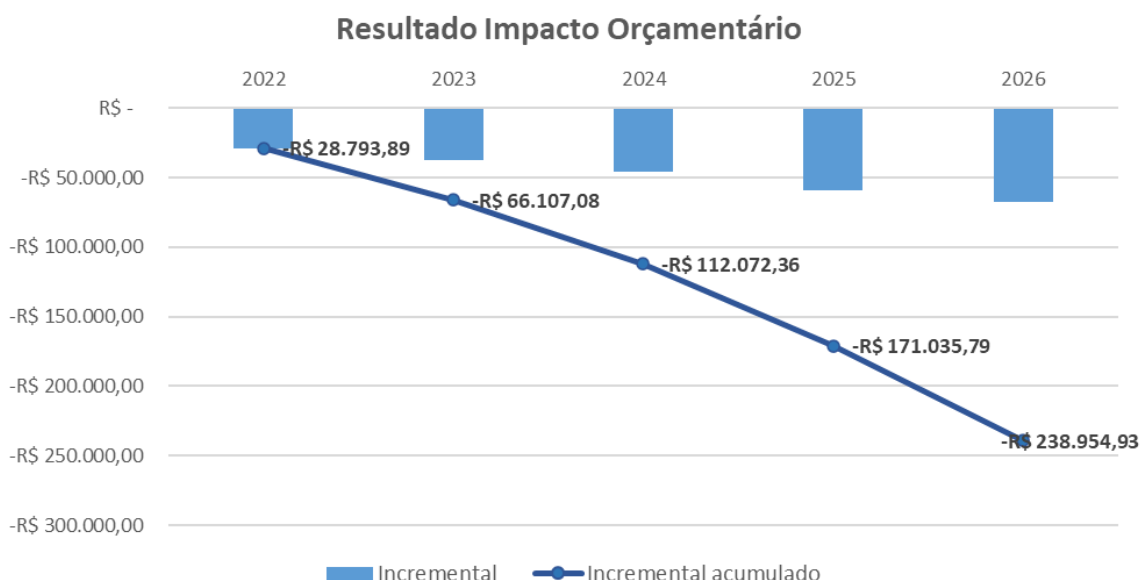
Foi calculado o impacto orçamentário da incorporação da associação fixa de calcipotriol + betametasona para o cenário base e para os cenários alternativos (Tabela 33 a Tabela 35). No primeiro ano do cenário base o impacto orçamentário incremental com a nova tecnologia foi de -R\$ 28.794 e a economia acumulada em 5 anos foi -R\$ 238.955 (Tabela 33);

Figura 14).

Tabela 33 - Impacto orçamentário em reais no cenário base (R\$)

Impacto Orçamentário	2022 (R\$)	2023 (R\$)	2024 (R\$)	2025 (R\$)	2026 (R\$)	Acumulado 5 anos (R\$)
<b>Calcipotriol + clobetasol</b>	1.473.154	1.484.792	1.496.522	1.508.344	1.520.260	7.483.072
<b>Calcipotriol + betametasona</b>	1.444.360	1.447.479	1.450.556	1.449.381	1.452.341	7.244.117
<b>Incremental</b>	-28.794	-37.313	-45.965	-58.963	-67.919	-238.955

Figura 14 - Incremento em 5 anos com incorporação da associação fixa de calcipotriol + betametasona no cenário base



Em ambos os cenários alternativos, com a redução de pacientes utilizando a associação fixa, existe uma redução da economia do cenário base (Tabela 34 e Tabela 35).

**Tabela 34 - Impacto orçamentário em reais no cenário de difusão normal da tecnologia (conservador 1)**

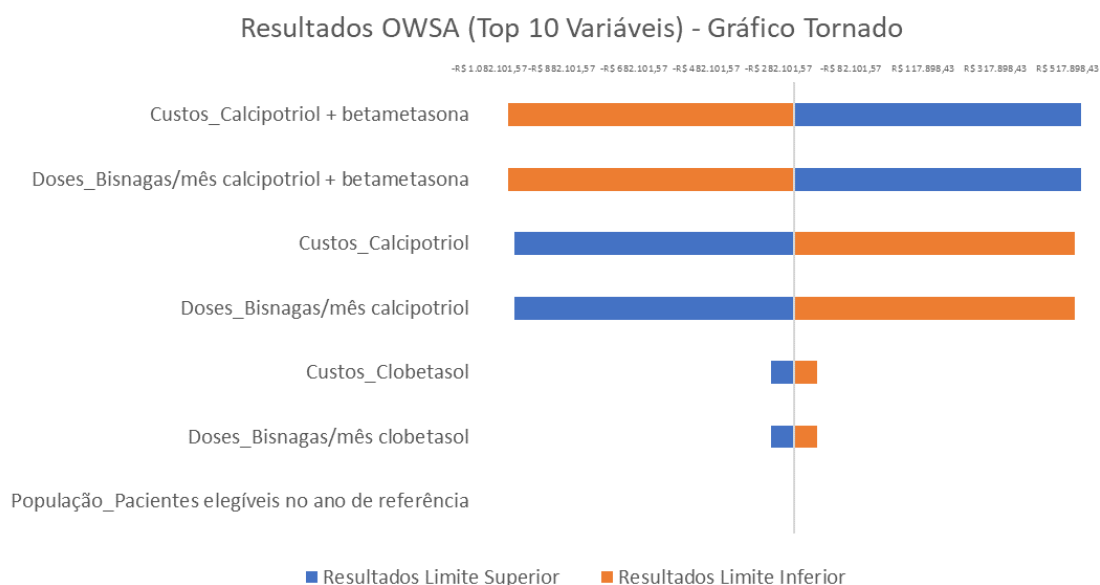
Impacto Orçamentário	2022 (R\$)	2023 (R\$)	2024 (R\$)	2025 (R\$)	2026 (R\$)	Acumulado 5 anos (R\$)
Calcipotriol + clobetasol	1.473.154	1.484.792	1.496.522	1.508.344	1.520.260	7.483.072
Calcipotriol + betametasona	1.448.473	1.451.625	1.458.914	1.466.227	1.473.566	7.298.805
Incremental	-24.680	-33.167	-37.608	-42.117	-46.694	-184.267

**Tabela 35 - Impacto orçamentário em reais no cenário de difusão lenta da tecnologia (conservador 2)**

Impacto Orçamentário	2022 (R\$)	2023 (R\$)	2024 (R\$)	2025 (R\$)	2026 (R\$)	Acumulado 5 anos (R\$)
Calcipotriol + clobetasol	1.473.154	1.484.792	1.496.522	1.508.344	1.520.260	7.483.072
Calcipotriol + betametasona	1.460.814	1.468.208	1.479.807	1.487.286	1.494.790	7.390.905
Incremental	-12.340	-16.584	-16.715	-21.058	-25.470	-92.167

A Figura 15 apresenta os resultados da análise de sensibilidade determinística univariada com parâmetros de maior impacto nos custos finais no topo do gráfico e do menor impacto na base. Como esperado, o custo de calcipotriol + betametasona é o que causa maior variabilidade na análise.

**Figura 15 - Resultados da análise de sensibilidade determinística**



## 7. Avaliações de agências internacionais de ATS

---

As recomendações favoráveis ou não favoráveis a associação fixa de calcipotriol + betametasona foram buscadas nas agências *National Institute for Health and Care Excellence* – NICE (Inglaterra e País de Gales), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – CADTH (Canadá), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* – IQWiG (Alemanha), *Haute Autorité de Santé* – HAS (França), *The Pharmaceutical Benefits Scheme* – PBS (Austrália), *Scottish Medicines Consortium* – SMC (Escócia).

A associação fixa de calcipotriol + betametasona é recomendada como tratamento inicial para psoríase em placas pelas agências NICE, HAS e SMC por até 4 semanas (72–74). A formulação fixa é recomendada pela agência PBS após controle inadequado com corticoide em monoterapia (75).

O relatório do NICE recomenda que o tratamento tópico considere as preferências do paciente com relação as características da formulação e frequência de aplicação, e que os profissionais de saúde devem ser treinados para incentivar a adesão ao tratamento (72).

O SMC destacou que comparações de curto prazo mostraram que a associação fixa de calcipotriol + betametasona é mais efetiva que um dos componentes em monoterapia e mais custo-efetiva que outras alternativas. O modelo de custo-efetividade do demandante comparou primeira linha com associação fixa de calcipotriol + betametasona por 4 semanas e calcipotriol duas vezes ao dia em segunda linha com (1) primeira linha com calcipotriol uma vez ao dia e segunda linha com corticoide potente; (2) primeira linha com calcipotriol duas vezes ao dia e segunda linha com corticoide potente; (3) primeira linha com corticoide potente e segunda linha com calcipotriol uma vez ao dia; (4) associação não fixa de calcipotriol e corticoide potente em primeira e segunda linha. Em um horizonte temporal de 1 ano, a associação fixa em primeira linha e calcipotriol em segunda linha teve menor custo e maior QALY (73).

Não foram encontradas avaliações da associação fixa de calcipotriol + betametasona nas demais agências.

## 8. Considerações finais

---

A psoríase é uma doença crônica inflamatória, com manifestações cutâneas e sistêmicas, que acarreta efeitos negativos substanciais na qualidade de vida dos indivíduos acometidos (1,2). Esse alto impacto da psoríase não está restrito apenas aos pacientes com doença grave. Um estudo demonstrou que até mesmo pacientes com baixa superfície corporal acometida, muitas vezes declaram que sua doença é um grande problema na vida cotidiana. Quase 60% das pessoas que relataram que sua doença era um grande problema, e quase 80% das pessoas que estavam muito insatisfeitas com seu tratamento tinham menos de 10 palmos de acometimento de superfície corporal (27).

O tratamento tópico é a primeira linha de tratamento para pacientes acometidos por essa doença (10,18,24). O PCDT de psoríase desenvolvido pelo Ministério da Saúde orienta que sejam administrados corticoides (principalmente clobetasol) para o tratamento de pacientes em primeira linha (24). Apesar de recomendado para o tratamento dos pacientes, o uso prolongado de corticoides de muito alta potência pode levar ao acometimento de eventos adversos graves e, quando necessário que o tratamento supere quatro semanas de duração, os pacientes devem ser acompanhados mais rotineiramente (24). Após a primeira falha terapêutica com o tratamento tópico, o PCDT de Psoríase recomenda que deve ser utilizada a associação com análogo da vitamina D (calcipotriol) em formulações separadas (24). Apesar de eficaz, o tratamento com a associação não fixa desses componentes apresenta diversos problemas relacionados a adesão e a qualidade de vida dos pacientes.

Formulações fixas contendo análogos de vitamina D (calcipotriol) e um corticoide potente (betametasona) se encontram disponíveis para o tratamento de pacientes com psoríase em todo o mundo (33). Essa associação dos componentes em uma mesma fórmula apresenta diversas vantagens para os pacientes em tratamento tópico de psoríase:

- **Maior segurança no tratamento a longo prazo:** durante as 52 semanas de tratamento não foram reportados casos de atrofia cutânea ou irritação perilesional da pele associados a corticoide e calcipotriol, respectivamente (14);
- **Redução no uso de recursos:** em comparação com a monoterapia com corticoide, a quantidade de formulação aplicada a pele da combinação fixa é menor, e conseqüentemente o grau de exposição ao corticoide também é menor (14);

- **Início de ação mais rápido:** o início de ação da combinação fixa é mais rápido do que o observado com corticoide isolado (15,16);
- **Aumento de adesão:** a adesão é facilitada pela comodidade da aplicação única diária. Pela maior frequência de aplicação e demora na visualização de resultados clínicos satisfatórios com a monoterapia, os pacientes desistem do tratamento antes do término (17);
- **Mecanismo de ação potencializado:** a associação fixa de calcipotriol + betametasona preserva a atividade e a biodisponibilidade dos dois componentes com maior eficácia, tolerabilidade e um rápido início de ação em comparação a monoterapia (76).

Dessa forma, foi conduzida uma RS para avaliar a eficácia, efetividade e segurança do tratamento com a formulação fixa combinada. Por conta das limitações estabelecidas pelas diretrizes do Ministério da Saúde, o comparador ideal utilizado nessa RS foi a associação não fixa de clobetasol + calcipotriol. Foram encontrados dois estudos de comparação indireta que demonstram que a eficácia dos tratamentos é semelhante, não possuindo diferenças estatísticas entre a intervenção e o comparador.

Ao comparar apenas com a opção disponível no SUS, há uma redução nos possíveis benefícios da associação fixa de betametasona + calcipotriol, sendo necessário observar estudos adicionais. Uma revisão sistemática com meta-análise demonstrou que o uso da associação fixa é superior ao uso dos componentes da formulação isolados nas primeiras quatro e oito semanas de tratamento na avaliação da redução de PASI 75 (54). Além disso, diversos estudos demonstraram que essa associação é eficaz, efetiva e segura a longo prazo (20,21,58,59) e o tratamento está relacionado com ganhos em qualidade de vida, redução no tempo de aplicação e satisfação dos pacientes (60,61).

O uso de formulações fixas combinadas é reconhecido em todo o mundo. Esse uso tornou-se bem estabelecido após os primeiros resultados clínicos divulgados há mais de 10 anos e recomendação com alto nível de evidência em diretrizes clínicas internacionais (10,72,77). Além disso, durante o processo de atualização do PCDT de psoríase em 2019, a associação fixa de calcipotriol + betametasona foi mencionada na consulta pública como uma opção importante a ser considerada. O documento também menciona que esta formulação melhora a adesão (24).

Somado a não inferioridade em eficácia e boa tolerabilidade com tratamento de longo prazo, a implementação da associação fixa de calcipotriol + betametasona após falha de corticoide em monoterapia, pode gerar uma economia de R\$ 58,39 por paciente

por ano de tratamento. Isso resulta em uma redução no impacto orçamentário de R\$ 238.955 acumulados em 5 anos considerando toda população elegível ao tratamento em um cenário otimista. Esse cenário pode apresentar uma economia ainda maior quando se adiciona os possíveis custos de logística e armazenamento dos medicamentos. Esses parâmetros são facilitados em medicamentos que possuem uma associação fixa, necessitando apenas de uma caixa ao invés de duas para realizar o tratamento dos pacientes.

Aliado as evidências econômicas e científicas, a associação fixa de calcipotriol + betametasona possui registro aprovado no Brasil desde 2004, sendo renovado em 2012 (70). Desta forma, o produto possui ampla utilização pela classe médica e pelos pacientes, onde esteve presente em todos os Consensos Brasileiros de Psoríase publicados pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, sendo recomendado com uma terapia eficaz e segura no controle da doença (10,18,71)

Atualmente, o PCDT recomenda após falha de corticoide isolado, a associação não fixa de clobetasol + calcipotriol, limitada a 4 semanas de tratamento. Essa associação, apesar de eficaz, representa um desafio para a adesão e ganhos na qualidade de vida dos pacientes. Dessa, forma, as formulações fixas combinadas contornam esse problema demonstrando diversos benefícios, como um mecanismo de ação potencializado pela associação dos componentes da fórmula e redução da aplicação para apenas uma vez ao dia. Além disso, a associação fixa pode gerar economia de recursos para o SUS. Assim, entende-se que o uso da associação fixa de calcipotriol + betametasona resulta em benefícios tanto clínicos quanto no uso de recursos para a população com psoríase. Encerramos afirmando que a LEO Pharma Brasil está comprometida em fornecer essa opção de tratamento para psoríase vulgar que já é reconhecida pela classe médica por sua eficácia, segurança e facilidade de uso, portanto, nos colocamos a disposição para qualquer discussão do ponto de vista comercial de forma a viabilizarmos o acesso dos pacientes a esse medicamento.



## 9. Referências

---

1. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015 Sep;386(9997):983–94.
2. Greb J, Goldminz A, Elder J, Lebwohl M, Gladman D, Wu J, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Prim*. 2016 Nov;2.
3. Rendon A, Schäkkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar;20(6).
4. World Health Organization. Global report on psoriasis. Geneva PP - Geneva: World Health Organization; 2016.
5. van de Kerkhof P, Franssen M. Psoriasis of the scalp. Diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(3):159–65.
6. Mehrmal S, Uppal P, Nedley N, Giesey R, Delost G. The global, regional, and national burden of psoriasis in 195 countries and territories, 1990 to 2017: A systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2017. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jan;84(1):46–52.
7. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020 May;369.
8. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot H. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *Int J Dermatol*. 2017 Aug;56(8):e167–8.
9. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - Psoríase [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 10]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20211021\\_Portaria\\_Conjunta\\_PCDT\\_Psoríase.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20211021_Portaria_Conjunta_PCDT_Psoríase.pdf)
10. Sociedade Brasileira de Dermatologia. 3º Consenso Brasileiro de Psoríase e Algoritmo de Tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia. 3 ed. Rio de Janeiro-RJ; 2020.
11. Indústria Brainfarma. Propionato de clobetasol. Bula ANVISA. 2018;(1):0–6.
12. LEO Pharma Ltda. DAIVONEX® (calcipotriol). Corp Gov. 2011;1–10.
13. Fleming C, Ganslandt C, Guenther L, Johannesson A, Buckley C, Simon JC, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, parallel group, double-blind, exploratory study. *Eur J Dermatol*. 2010;20(4):465–71.
14. Luger T, Cambazard F, Larsen F, Bourcier M, Gupta G, Clonier F, et al. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. Vol. 217, *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2008. p. 321–8.
15. Jemec G, Ganslandt C, Ortonne J, Poulin Y, Burden A, de Unamuno P, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. Vol. 59, *Journal of the American Academy of Dermatology*. United States; 2008. p. 455–63.
16. van de Kerkhof P, Hoffmann V, Anstey A, Barnes L, Bolduc C, Reich K, et al. A new scalp formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate compared with each of its active ingredients in the same vehicle for the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. Vol. 160, *The British journal of dermatology*. England; 2009. p. 170–6.
17. Barnes L, Altmeyer P, Fôrström L, Stenström MH. Long-term treatment of psoriasis with calcipotriol scalp solution and cream. *Eur J Dermatol*. 2000;10(3):199–204.
18. Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2º Consenso Brasileiro de Psoríase - Guias de Avaliação e Tratamento. 2 ed. Rio de Janeiro-RJ: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2012.
19. van de Kerkhof P, Wasel N, Kragballe K, Cambazard F, Murray S. A two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity. *Dermatology*. 2005;210(4):294–9.
20. Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de la Brassinne M, Cambazard F, et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2006 Jun;154(6):1155–60.
21. Claréus B, Houwing R, Sindrup J, Wigchert S. The DESIRE study--psoriasis patients' satisfaction with topical treatment using a fixed combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate in daily clinical practice. Vol. 19, *European journal of dermatology : EJD*. France; 2009. p. 581–5.



22. Buckley C, Hoffmann V, Shapiro J, Saari S, Cambazard F, Milsgaard M. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation is effective and well tolerated in the treatment of scalp psoriasis: a phase II study. Vol. 217, *Dermatology (Basel, Switzerland)*. Switzerland; 2008. p. 107–13.
23. Savary J, Ortonne J, Aractingi S. The right dose in the right place: an overview of current prescription, instruction and application modalities for topical psoriasis treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Nov;19 Suppl 3(SUPPL. 3):14–7.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. Brasília-DF; 2020.
25. Kontochristopoulos G, Kouris A, Chantzaras A, Petridis A, Yfantopoulos J. Improvement of health-related quality of life and adherence to treatment with calcipotriol-betamethasone dipropionate gel in patients with psoriasis vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2016;91(2):160–6.
26. DiBonaventura M, Carvalho AVE de, Souza C da S, Squiassi HB, Ferreira CN. The association between psoriasis and health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use in Brazil\*. *An Bras Dermatol*. 2018 Mar;93(2):197–204.
27. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig dermatology Symp Proc*. 2004 Mar;9(2):136–9.
28. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Diseases 2019 [Internet]. GBD Compare. 2021 [cited 2021 Apr 6]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
29. Bewley A, Burrage D, Ersser S, Hansen M, Ward C. Identifying individual psychosocial and adherence support needs in patients with psoriasis: a multinational two-stage qualitative and quantitative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(6):763–70.
30. Gold LS, Paul C, Romiti R. Efficacy and safety of fixed-dose combination calcipotriol/betamethasone dipropionate foam for the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2021 Feb;35(S1):10–9.
31. Mosca M, Hong J, Hadelar E, Brownstone N, Bhutani T, Liao W. Scalp Psoriasis: A Literature Review of Effective Therapies and Updated Recommendations for Practical Management. *Dermatology Ther* 2021 113. 2021 Apr;11(3):769–97.
32. Gottlieb AB. Immune Modulation with Combined Vitamin D Analogs and Corticosteroids in Psoriasis. *Psoriasis Forum [Internet]*. 2015 Mar 30;21a(1):35–41. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/247553031521a00105>
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula - Daivobet® (hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona) pomada. 2021.
34. Schünemann H, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
36. van de Kerkhof P, de Peuter R, Rytto J, Jansen J. Mixed treatment comparison of a two-compound formulation (TCF) product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate with other topical treatments in psoriasis vulgaris. Vol. 27, *Current medical research and opinion*. England; 2011. p. 225–38.
37. Douglas W, Poulin Y, Decroix J, Ortonne J, Mrowietz U, Gulliver W, et al. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. Vol. 82, *Acta dermato-venereologica*. Sweden; 2002. p. 131–5.
38. Guenther L, PC V de K, Snellman E, Kragballe K, AC C, Tegner E, et al. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. Vol. 147, *The British journal of dermatology*. England; 2002. p. 316–23.
39. Kaufmann R, AJ B, Bissonnette R, Cambazard F, AC C, Decroix J, et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. Vol. 205, *Dermatology (Basel, Switzerland)*. Switzerland; 2002. p. 389–93.
40. Kragballe K, KL N, Lui H, JP O, Wozel G, Uurasmaa T, et al. Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. Vol. 150, *The*

- British journal of dermatology. England; 2004. p. 1167–73.
41. Papp K, Guenther L, Boyden B, Larsen F, Harvima R, Guilhou J, et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. Vol. 48, *Journal of the American Academy of Dermatology*. United States; 2003. p. 48–54.
  42. Saraceno R, Andreassi L, Ayala F, MR B, Giannetti A, Lisi P, et al. Efficacy, safety and quality of life of calcipotriol/betamethasone dipropionate (Dovobet) versus calcipotriol (Daivonex) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, multicentre, clinical trial. Vol. 18, *The Journal of dermatological treatment*. England; 2007. p. 361–5.
  43. Ortonne J, Kaufmann R, Lecha M, Goodfield M. Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, double-blind trial. Vol. 209, *Dermatology (Basel, Switzerland)*. Switzerland; 2004. p. 308–13.
  44. Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol [Internet]*. 2013 May;168(5):954–67. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.12276>
  45. Fleming C, Ganslandt C, Guenther L, Johannesson A, Buckley C, JC S, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, parallel group, double-blind, exploratory study. Vol. 20, *European journal of dermatology : EJD*. France; 2010. p. 465–71.
  46. Langley R, Gupta A, Papp K, Wexler D, Østerdal M, Curčić D. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with tacalcitol ointment and the gel vehicle alone in patients with psoriasis vulgaris: a randomized, controlled clinical trial. *Dermatology*. 2011;222(2):148–56.
  47. Menter A, Abramovits W, Colón L, Johnson L, Gottschalk R. Comparing clobetasol propionate 0.05% spray to calcipotriene 0.005% betamethasone dipropionate 0.064% ointment for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(1):52–7.
  48. National Clinical Guideline Centre (UK). Psoriasis: Assessment and Management of Psoriasis [Internet]. NICE Clini. London; 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247829/>
  49. Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JPT. Evaluating the Quality of Evidence from a Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014 Jul;9(7):e99682.
  50. Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, Hutchinson P, Murphy F, Møller S, et al. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: Tolerability and efficacy. *Br J Dermatol*. 1998;139(4):649–54.
  51. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)*. Cochrane. 2021;
  52. Yepes-Nuñez JJ, Li SA, Guyatt G, Jack SM, Brozek JL, Beyene J, et al. Development of the summary of findings table for network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2019;115:1–13.
  53. Brignardello-Petersen R, Florez ID, Izcovich A, Santesso N, Hazlewood G, Alhazanni W, et al. GRADE approach to drawing conclusions from a network meta-analysis using a minimally contextualised framework. *BMJ*. 2020;371:1–8.
  54. Yan R, Jiang S, Wu Y, XH G, HD C. Topical calcipotriol/betamethasone dipropionate for psoriasis vulgaris: A systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(2):135–44.
  55. Huang L, Ma L, Huang Q, Yang Q, Zheng Z, Zhu X, et al. Calcipotriol betamethasone ointment in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel group study. *Chinese J Dermatology*. 2009;42(10):691–4.
  56. Mellyanawati C, Huang X, Wei B, Fang S, Huuung K, Chen A. Efficacy safety and quality of life of topical calcipotriol betamethasone dipropionate in treatment of psoriasis vulgaris. *Chongqing Med*. 2014;43:1851–6.
  57. Menter A, LS G, Bukhalo M, Grekin S, Kempers S, BM B, et al. Calcipotriene plus betamethasone dipropionate topical suspension for the treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris on the body: a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(1):92–8.
  58. Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de la Brassinne M, Cambazard F, et al. Efficacy results of a 52-week, randomised, double-blind, safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet/Dovobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2006;213(4):319–26.

59. Lambert J, CW H, Vink J. Real-life effectiveness of once-daily calcipotriol and betamethasone dipropionate gel vs. ointment formulations in psoriasis vulgaris: final analysis of the 52-week PRO-long study. Vol. 29, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2015. p. 2349–55.
60. Sticherling M, Eicke C, Anger T. Practicability of combined treatment with calcipotriol/betamethasone gel (Daivobet® Gel) and improvement of quality of life in patients with psoriasis. JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft [Internet]. 2013 May;11(5):420–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ddg.12029>
61. Reich A, Stępień K, Krasowska D, Osmola-Mańkowska A, Owczarek W, Szepietowski J. Assessment of satisfaction, compliance with medical recommendations and quality of life on the basis on the observational, non-interventional, multi-center study to evaluate the efficacy of the therapeutic process with Daivobet® gel in the treatment of ps. Dermatology Rev [Internet]. 2020;107(3):199–209. Available from: <https://www.termedia.pl/doi/10.5114/dr.2020.97800>
62. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ [Internet]. 2017;358:j4008. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935701>
63. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos., Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2014. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/dirtrizes\\_de\\_avaliacao\\_economica.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/dirtrizes_de_avaliacao_economica.pdf)
64. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
65. Ministério da Saúde. Tabela de Situações Clínicas do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica [Internet]. 2020. Available from: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/July/23/Tabela-de-Situacoes-Clinicas-do-Componente-Especializado.pdf>
66. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>
67. Ministério da Saúde. DATASUS [Internet]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/>
68. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População.
69. Ministério da Saúde. Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2014. 74 p.
70. ANVISA. Consulta de Registros - Daivobet [Internet]. 2021. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351150283201153/?nomeProduto=Daivobet>
71. Sociedade Brasileira de Dermatologia. 1º Consenso Brasileiro de Psoríase [Internet]. 2009. Available from: <http://www.escs.edu.br/arquivos/ConsensoBrasPsoriase2009.pdf>
72. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis: assessment and management. 2017;
73. Scottish Medicine Consortium. Calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment (Dovobet®). 2005;
74. Haute Autorité de Santé. DAIVOBET - XAMIOL (bétaméthasone (dipropionate de)/ calcipotriol monohydraté). 2019;
75. The Pharmaceutical Benefits Scheme. CALCIPOTRIOL + BETAMETHASONE DIPROPIONATE.
76. Vakirlis E, Kastanis A, Ioannides D. Calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis vulgaris. Ther Clin Risk Manag. 2008;4(1):141–8.
77. Elmetts CA, Korman NJ, Prater EF, Wong EB, Rupani RN, Kivelevitch D, et al. Joint AAD–NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. J Am Acad Dermatol. 2021;84(2):432–70.

## APÊNDICE

### Apêndice I - Estratégia de busca utilizada em cada base de dados.

Base	Estratégia	Resultado (02/09/2021)
<b>Pubmed</b>	("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields] OR "psoríases"[All Fields] OR "psoríasi"[All Fields]) AND ("betamethasone dipropionate calcipotriol drug combination"[Supplementary Concept] OR "betamethasone dipropionate calcipotriol drug combination"[All Fields] OR "daivobet"[All Fields] OR "dovobet"[All Fields] OR ("betamethasone dipropionate"[All Fields] AND "calcipotriol"[All Fields]))	225
<b>Lilacs</b>	((betamethasone dipropionate AND calcipotriol) OR betamethasone dipropionate calcipotriol drug combination OR daivobet OR dovobet) AND (db:("LILACS"))	1
<b>Cochrane</b>	(MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees OR (psoriasis vulgaris):ti,ab,kw) AND ((DAIVOBET):ti,ab,kw OR (DOVOBET):ti,ab,kw OR (betamethasone dipropionate calcipotriol drug combination):ti,ab,kw OR ((betamethasone dipropionate):ti,ab,kw AND (calcipotriol):ti,ab,kw))	162
<b>Embase</b>	('psoriasis':ti,kw,ab OR 'psoríases':ti,kw,ab OR 'psoríasi':ti,kw,ab) AND ('betamethasone dipropionate calcipotriol drug combination':ti,kw,ab OR 'betamethasone dipropionate calcipotriol':ti,kw,ab OR 'daivobet':ti,kw,ab OR 'dovobet':ti,kw,ab OR ('betamethasone dipropionate':ti,kw,ab AND 'calcipotriol':ti,kw,ab)) AND [embase]/lim	225

## Apêndice II: Estudos excluídos na íntegra

Título	Ano	Revista	Vol.	Ed.	Pág.	Autores	Motivo da exclusão
Retrospective assessment of PASI 50 and PASI 75 attainment with a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment	2006	International Journal of Dermatology	45	8	970-975	Anstey, A. V. and Kragballe, K.	Comparador fora da PICOS
Cost-effectiveness model of topical treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris in Germany. A comparison of calcipotriol/betamethasone (Daivobet/Dovobet/Taclonex) once daily and a morning/evening non-fix combination of calcipotriol and betamethasone	2007	Dermatology	215	3	219-28	Augustin, M. and Peeters, P. and Radtke, M. and Moehling, U. and Lapp, C.	Comparador fora da PICOS
Pharmacoeconomic model of topical treatment options of mild to moderate psoriasis vulgaris in Germany	2009	JDDG - Journal of the German Society of Dermatology	7	4	329-338	Augustin, M. and Radtke, M. and Van Engen, A. and Ruedig, C. and Lapp, C. and Moehling, U.	Comparador fora da PICOS
The DESIRE study - Psoriasis patients' satisfaction with topical treatment using a fixed combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate in daily clinical practice	2009	European Journal of Dermatology	19	6	581-585	ClarÃ©us, B. W. and Houwing, R. and Sindrup, J. H. and Wigchert, S.	Comparador fora da PICOS
Calcipotriol and betamethasone dipropionate in the treatment of mild-to-moderate psoriasis: A cost-effectiveness analysis of the ointment versus gel formulation	2012	ClinicoEconomics and Outcomes Research	4	1	261-268	Colombo, G. L. and Di Matteo, S. and Bruno, G. and Girolomoni, G. and Vena, G. A.	Comparador fora da PICOS
A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris	2002	Acta Dermatovenereologica	82	2	131-135	Douglas, W. S. and Poulin, Y. and Decroix, J. and Ortonne, J. P. and Mrowietz, U. and Gulliver, W. and Krogstad, A. L. and Larsen, F. G. and Iglesias, L. and Buckley, C. and Bibby, A. J.	Comparador fora da PICOS
First-Line Fixed-Combination Psoriasis Treatment Is Associated With Lower Healthcare Costs	2016	Skinmed	14	4	266-272	Feldman, S. R. and Levi, E. and Pathak, P. and Kakatkar, S. and Balkrishnan, R.	Comparador fora da PICOS
Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: A randomised, parallel group, double-blind, exploratory study	2010	European Journal of Dermatology	20	4	465-471	Fleming, C. and Gansl and t, C. and Guenther, L. and Johannesson, A. and Buckley, C. and Simon, J. C. and Stegmann, H. and Vestergaard Tingleff, L.	Comparador fora da PICOS
Short- and long-term safety assessment of a two-compound ointment containing calcipotriene/betamethasone dipropionate (Taclonex/Daivobet/Dovobet ointment): hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with psoriasis vulgaris	2010	Journal of drugs in dermatology	9	8	969â€ 974	Fleming, C. and Gansl and t, C. and Leese, G. P.	Comparador fora da PICOS
A psoriasis-specific model to support decision making in practice UK-experience	2011	Current Medical Research and Opinion	27	1	205-223	Freeman, K. and Marum, M. and Bottomley, J. M. and Aul and , M. and Jackson, P. and Rytov, J.	Comparador fora da PICOS
Back to the future: a new topical approach for mild-to-moderate psoriasis	Jun	G Ital Dermatol Venereol	153	3	375-382	Girolomoni, G. and Calzavara Pinton, P. and Cristaudo, A. and Cicchetti, A.	Comparador fora da PICOS
Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: A randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial	2002	British Journal of Dermatology	147	2	316-323	Guenther, L. and Cambazard, F. and Van De Kerkhof, P. C. M. and Snellman, E. and Kragballe, K. and Chu, A. C. and Tegner, E. and Garcia-Diez, A. and Springborg, J.	Comparador fora da PICOS

<b>Therapeutic equivalence of two formulations of calcipotriol-betamethasone ointment: a multicentre, randomized, double-blind study in adult patients with chronic plaque psoriasis</b>	Nov	Br J Dermatol	179	5	1189 - 1191	Habjanic, N. and Koytchev, R. and Yankova, R. and Kerec-Kos, M. and Grabnar-Peklar, D.	Comparador fora da PICOS
<b>Topical treatment of plaque type psoriasis by the combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate</b>	2006	Revue Medicale de Liege	61	3	139-141	Henry, F. and Flagothier, C. and Piard-Franchimont, C. and Piard, G. E.	Comparador fora da PICOS
<b>A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris</b>	2002	Dermatology (Basel, Switzerland)	205	4	389â€• 393	Kaufmann, R. and Bibby, A. J. and Bissonnette, R. and Cambazard, F. and Chu, A. C. and Decroix, J. and Douglas, W. S. and Lowson, D. and Mascaro, J. M. and Murphy, G. M. and et al.	Comparador fora da PICOS
<b>An open label prospective randomized trial to compare the efficacy of coal tar-salicylic acid ointment versus calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in the treatment of limited chronic plaque psoriasis</b>	2014	Indian Journal of Dermatology	59	6	579-583	Kh and pur, S. and Sahni, K.	Comparador fora da PICOS
<b>Improvement of health-related quality of life and adherence to treatment with calcipotriol-betamethasone dipropionate gel in patients with psoriasis vulgaris</b>	2016	Anais Brasileiros de Dermatologia	91	2	160-166	Kontochristopoulos, G. and Chantzaras, A. and Yfantopoulos, J. and Kouris, A. and Petridis, A.	Comparador fora da PICOS
<b>A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris</b>	2006	British journal of dermatology	154	6	1155â€• 1160	Kragballe, K. and Austad, J. and Barnes, L. and Bibby, A. and de la Brassinne, M. and Cambazard, F. and Fleming, C. and Heikkilä, H. and Jolliffe, D. and Peyri, J. and et al.	Comparador fora da PICOS
<b>Efficacy results of a 52-week, randomised, double-blind, safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet/Dovobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris</b>	2006	Dermatology (Basel, Switzerland)	213	4	319â€• 326	Kragballe, K. and Austad, J. and Barnes, L. and Bibby, A. and de la Brassinne, M. and Cambazard, F. and Fleming, C. and Heikkilä, H. and Williams, Z. and Peyri Rey, J. and et al.	Comparador fora da PICOS
<b>Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris</b>	2004	British journal of dermatology	150	6	1167â€• 1173	Kragballe, K. and Noerrelund, K. L. and Lui, H. and Ortonne, J. P. and Wozel, G. and Uurasmaa, T. and Fleming, C. and Estebarez, J. L. and Hanssen, L. I. and Persson, L. M.	Comparador fora da PICOS
<b>Pooled safety analysis of calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel for the treatment of psoriasis on the body and scalp</b>	May	J Eur Acad Dermatol Venereol	28		10-21	Kragballe, K. and van de Kerkhof, P.	Comparador fora da PICOS
<b>Consistency of data in six phase III clinical studies of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment for the treatment of psoriasis</b>	2006	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	20	1	39-44	Kragballe, K. and van de Kerkhof, P. C. M.	Comparador fora da PICOS
<b>Real-life effectiveness of once-daily calcipotriol and betamethasone dipropionate gel vs. ointment formulations in psoriasis vulgaris: Final analysis of the 52-week PRO-long study</b>	2015	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	29	12	2349 - 2355	Lambert, J. and Hol, C. W. and Vink, J.	Comparador fora da PICOS
<b>Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with tacalcitol ointment and the gel vehicle alone in patients with psoriasis vulgaris: a randomized, controlled clinical trial</b>	2011	Dermatology (Basel, Switzerland)	222	2	148â€• 156	Langley, R. G. and Gupta, A. and Papp, K. and Wexler, D. and Åsterdal, M. L. and Curá□iÄ†, D.	Comparador fora da PICOS
<b>Optimal maintenance treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate gel in Korean patients with psoriasis vulgaris: a multicentre randomized, controlled clinical trial</b>	2017	Journal of the European Academy of Dermatology	31	3	483-489	Lee, J. H. and Park, C. J. and Kim, T. Y. and Choe, Y. B. and Kim, N. I. and Song, H. J. and Youn, J. I. and Youn, S. W. and Choi, J. H. and Kim, K. J.	Comparador fora da PICOS

		and Venereology						
<b>Low incidence of hypercalcemia following combined calcipotriol hydrate/betamethasone dipropionate ointment treatment in Japanese patients with severe psoriasis vulgaris</b>	2018	Journal of Dermatologica I Treatment	29	5	496-500	Morita, A. and Muramatsu, S. and Kubo, R. and Ikumi, K. and Sagawa, Y. and Saito, C. and Torii, K. and Nishida, E.	Comparador fora da PICOS	
<b>Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: A randomised, double-blind trial</b>	2004	Dermatology	209	4	308-313	Ortonne, J. P. and Kaufmann, R. and Lecha, M. and Goodfield, M.	Comparador fora da PICOS	
<b>Efficacy and local safety of a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in elderly patients with psoriasis vulgaris</b>	2005	European Journal of Dermatology Clinical,	15	1	37-39	Parslew, R. and Traulsen, J.	Comparador fora da PICOS	
<b>Calcipotriene/betamethasone dipropionate for the treatment of psoriasis vulgaris: An evidence-based review</b>	2017	Cosmetic and Investigational Dermatology	10		385-391	Patel, N. U. and Felix, K. and Reimer, D. and Feldman, S. R.	Comparador fora da PICOS	
<b>Assessment of satisfaction, compliance with medical recommendations and quality of life on the basis on the observational, non-interventional, multi-center study to evaluate the efficacy of the therapeutic process with Daivobet® gel in the treatment of psoriasis as a part of routine medical practice</b>	2020	Przegląd Dermatologiczny	107	3	199-209	Reich, A. and StÄ™pieÅ„, K. and Krasowska, D. and Osmola-MaÅ„kowska, A. and Owczarek, W. and Szepietowski, J.	Comparador fora da PICOS	
<b>Efficacy of a fixed combination of calcipotriol/betamethasone dipropionate topical gel in adult patients with mild to moderate psoriasis: blinded interim analysis of a phase IV, multicenter, randomized, controlled, prospective study</b>	2015	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV	29	6	1156-1163	Reich, K. and Zschocke, I. and Bachelez, H. and de Jong, E. M. and Gisondi, P. and Puig, L. and Warren, R. B. and Mrowietz, U.	Comparador fora da PICOS	
<b>A Topical Treatment Optimization Programme (TTOP) improves clinical outcome for calcipotriol/betamethasone gel in psoriasis: results of a 64-week multinational randomized phase IV study in 1790 patients (PSO-TOP)</b>	2017	British Journal of Dermatology	177	1	197-205	Reich, K. and Zschocke, I. and Bachelez, H. and de Jong, E. M. G. J. and Gisondi, P. and Puig, L. and Warren, R. B. and Ortl and , C. and Mrowietz, U.	Comparador fora da PICOS	
<b>Efficacy, safety and quality of life of calcipotriol/betamethasone dipropionate (Dovobet) versus calcipotriol (Daivonex) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, multicentre, clinical trial</b>	2007	Journal of dermatological treatment	18	6	361-365	Saraceno, R. and Andreassi, L. and Ayala, F. and Bongiorno, M. R. and Giannetti, A. and Lisi, P. and Martini, P. and Peris, K. and Peserico, A. and Chimenti, S.	Comparador fora da PICOS	
<b>Comparison of efficacy of calcipotriol and betamethasone combination with betamethasone alone in plaque psoriasis</b>	2017	National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology	7	1	99-102	Sardar Singh, H. and Narayana, S. and Vijayarangam, S.	Comparador fora da PICOS	
<b>Practicability of combined treatment with calcipotriol/betamethasone gel (Daivobet® Gel) and improvement of quality of life in patients with psoriasis</b>	2013	JDDG - Journal of the German Society of Dermatology	11	5	420-427	Sticherling, M. and Eicke, C. and Anger, T.	Comparador fora da PICOS	
<b>Patient satisfaction and efficacy of calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel in plaque psoriasis patients with poor adherence</b>	2020	Journal of Dermatology	47	11	1249-1256	Takahashi, H. and Katayama, H. and Uwajima, Y. and Koda, M. and Sasaki, H. and Tanito, K. and Hagiwara, M. and Matsuo, K. and Nakagawa, H.	Comparador fora da PICOS	
<b>Economic burden of psoriatic patients in Japan: Analysis from a single outpatient clinic</b>	2017	Journal of Dermatology	44	9	1024-1026	Takahashi, H. and Satoh, K. and Takagi, A. and Iizuka, H.	Comparador fora da PICOS	

<b>A two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity</b>	2005	Dermatology	210	4	294-9	van de Kerkhof, P. C. and Wasel, N. and Kragballe, K. and Cambazard, F. and Murray, S.	Comparador fora da PICOS
<b>The impact of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate (Daivobet®/Dovobet®) on the quality of life in patients with psoriasis vulgaris: A randomized controlled trial</b>	2004	British Journal of Dermatology	151	3	663-668	Van De Kerkhof, P. C. M.	Comparador fora da PICOS
<b>Calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in mild-to-moderate paediatric psoriasis: Long-term daily clinical practice data in a prospective cohort</b>	2014	British Journal of Dermatology	171	2	363-369	Van Geel, M. J. and Mul, K. and Oostveen, A. M. and Van De Kerkhof, P. C. M. and De Jong, E. M. G. J. and Seyger, M. M. B.	Comparador fora da PICOS
<b>The effect of the combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate versus both monotherapies on epidermal proliferation, keratinization and T-cell subsets in chronic plaque psoriasis</b>	2004	Experimental dermatology	13	2	106â€112	Vissers, W. H. and Berends, M. and Muys, L. and van Erp, P. E. and de Jong, E. M. and van de Kerkhof, P. C.	Comparador fora da PICOS
<b>Topical calcipotriol/betamethasone dipropionate for psoriasis vulgaris: A systematic review</b>	2016	Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology	82	2	135-144	Yan, R. and Jiang, S. and Wu, Y. and Gao, X. H. and Chen, H. D.	Comparador fora da PICOS
<b>Systematic review and practical guidance on the use of topical calcipotriol and topical calcipotriol with betamethasone dipropionate as long-term therapy for mild-to-moderate plaque psoriasis</b>	2021	Journal of Dermatology	48	7	940-960	Zhao, Y. and Asahina, A. and Asawanonda, P. and Frez, M. L. and Imafuku, S. and Hyun Kim, D. and Theng, C. and Wang, L. and Zhang, J. A. and Zimmo, S.	Comparador fora da PICOS
<b>Efficacy and safety of agents containing betamethasone dipropionate and calcipotriol in topical therapy of psoriasis</b>	2018	Przeglad Dermatologiczny	105	3	434-450	Adamczyk, M. and Bartosinska, J. and Krasowska, D.	Desenho de estudo
<b>The cost-effectiveness of blue-light therapy vs fixed combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate gel in the treatment of mild-to-moderate psoriasis</b>	2016	Value in Health	19	7	A365 - A366	Ansaripour, A. and Thio, H. B. and Maessen, R. and Redekop, W. K.	Desenho de estudo
<b>The cost-effectiveness of blue-light therapy in the treatment of mild-to-moderate psoriasis</b>	2017	Journal of Comparative Effectiveness Research	6	4	325-335	Ansaripour, A. and Thio, H. B. and Maessen, R. and Redekop, W. K.	Desenho de estudo
<b>Calcipotriol/betamethasone dipropionate (Dovobet®) combination in the local treatment of psoriasis</b>	2006	Louvain Medical	125	6	173-176	Baeck, M. and Lachapelle, J. M. and Tennstedt, D. and Marot, L.	Desenho de estudo
<b>Role of personalized medication training in improving efficacy and adherence to a topical therapy in psoriatic patients</b>	2017	Journal of Dermatological Treatment Clinical,	28	8	722-725	Caldarola, G. and De Simone, C. and Moretta, G. and Poscia, A. and Peris, K.	Desenho de estudo
<b>Spotlight on topical long-term management of plaque psoriasis</b>	2020	Cosmetic and Investigational Dermatology	13		495-498	Carrascosa, J. M. and Theng, C. and ThaÅi, D.	Desenho de estudo
<b>A Multi-center, randomized, double-blinded, double-dummy, parallel-controlled clinical trial to determine the efficacy and safety of calcipotriol ointment, betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol/betamethasone ointment in patients with mild psoriasis vulgaris</b>	2012	<a href="http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12003543">http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12003543</a>				Chi, Ctr Trc	Desenho de estudo
<b>Patient insights following use of LEO 90100 aerosol foam and Daivobet® gel in subjects with psoriasis vulgaris</b>	2014	<a href="http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCT">http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCT</a>				Euctr, D. E.	Desenho de estudo



		R2014-003072-24-DE						
<b>A Preliminary, Open Label, Single- Arm Study of Calcipotriene/Betamethasone Topical Suspension as a Supplement to Non-biologic Systemic Therapy for Psoriasis</b>	2016	Journal of clinical and aesthetic dermatology	9	4	33a€ • 38	Ferris, L. K. and Kupetsky, E. and Houston, N. A. M.	Desenho de estudo	
<b>The two-compound formulation of calcipotriol and betamethasone dipropionate for treatment of moderately severe body and scalp psoriasis-an introduction</b>	2011	Current Medical Research and Opinion	27	1	197-203	Freeman, K.	Desenho de estudo	
<b>Iatrogenic adrenal insufficiency associated with calcipotriol-betamethasone topical combination in psoriasis</b>	Jun	Clin Exp Dermatol	35	4	e167-8	Giannitelli, M. and Maza, A. and Lahfa, M. and Meyer, N. and Livideanu, C. and Paul, C.	Desenho de estudo	
<b>Long-term efficacy and safety of calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis</b>	2009	Journal of Plastic Dermatology	5	1	69-74	Girolomoni, G. and Pugliarello, S.	Desenho de estudo	
<b>Consensus on the use of the fixed combination calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of plaque psoriasis</b>	2012	Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia	147	6	609-624	Girolomoni, G. and Vena, G. A. and Ayala, F. and CannavÀ², S. P. and De PitÀ , O. and Chimenti, S. and Peserico, A.	Desenho de estudo	
<b>The calcipotriol-betamethasone dipropionate association</b>	2005	Revue Medicale de Liege	60	11	893-895	Henry, F. and Flagothier, C. and Delvoye, P. and PiÀ©rard-Franchimont, C. and PiÀ©rard, G. E.	Desenho de estudo	
<b>[How I treat...topical treatment of plaque type psoriasis by the combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate]</b>	Mar	Rev Med Liege	61	3	139-41	Henry, F. and Flagothier, C. and PiÀ©rard-Franchimont, C. and PiÀ©rard, G. E.	Desenho de estudo	
<b>A study to determine the incidence of hypercalcemia with calcipotriol hydrate/betamethasone dipropionate ester fixed dose combination product in patients with severe psoriasis vulgaris</b>	2015	<a href="http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020325">http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020325</a>				Jprn, Umin	Desenho de estudo	
<b>How safe is the repetitive use of a product made up of calcipotriol and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis? Results of a study on safety of 52 weeks duration</b>	2005	Medicina Cutanea Ibero-Latino-Americana	33	1	46-47	Kragballe, K.	Desenho de estudo	
<b>Once daily application of a combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (Dovobet, Daivobet) for the treatment of psoriasis</b>	2003	Skin Therapy Lett	8		1-2	Lui, H. and Shapiro, J.	Desenho de estudo	
<b>Innovative formulation: Calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis vulgaris</b>	2010	Dermatologia Kliniczna	12	1	23-29	Matusiak, Å• and Szepletowski, J.	Desenho de estudo	
<b>An open label prospective randomized trial to compare the efficacy of coal tar-salicylic acid ointment versus calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in the treatment of limited chronic plaque psoriasis</b>	2015	Indian Journal of Dermatology	60	2	198	Nast, A.	Desenho de estudo	
<b>How to improve adherence to treatment in patients with mild-to-moderate psoriasis</b>	2018	Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia	153	5	692-697	Piaserico, S. and Manfredini, S. and Borghi, A. and Gisondi, P. and Pazzaglia, M. and Stinco, G. and Venturini, M. and Conti, A.	Desenho de estudo	
<b>Topical calcipotriol plus betamethasone dipropionate for the treatment of plaque psoriasis: a drug evaluation</b>	2021	Expert Opinion on Pharmacotherapy				Purvis, C. G. and Balogh, E. A. and Heron, C. E. and Feldman, S. R.	Desenho de estudo	

<b>A fixed combination of calcipotriol/betamethasone dipropionate improves quality of life in patients with psoriasis vulgaris</b>	2002	Annales de dermatologie et de venerologie	129		15769	Van de Kerkhof, P.	Desenho de estudo
<b>A Comparative Study to Evaluate Epidermal Barrier Integrity of Psoriasis Patients Treated With Calcipotriene/Betamethasone Topical Suspension Versus Betamethasone Dipropionate 0.05% Lotion</b>	2017	Journal of drugs in dermatology	16	8	747â€• 752	Hashim, P. W. and Nia, J. K. and Terrano, D. and Goldenberg, G. and Kircik, L. H.	Desfechos fora da PICOS
<b>Calcipotriol counteracts betamethasone-induced decrease in biomarkers related to skin atrophy</b>	2013	Journal of Investigative Dermatology	133		S38	Norsgaard, H. and Descargues, P. and Kurdykowski, S. and Gonzalez, T. and Duenstl, G. and RÃ„pke, M.	Desfechos fora da PICOS
<b>Calcipotriol counteracts betamethasone-induced decrease in extracellular matrix components related to skin atrophy</b>	2014	Archives of Dermatologica l Research	306	8	719-729	Norsgaard, H. and Kurdykowski, S. and Descargues, P. and Gonzalez, T. and Marstr and , T. and DÃ¼nstl, G. and RÃ„pke, M.	Desfechos fora da PICOS
<b>Treatment of scalp psoriasis with betamethasone dipropionate and calcipotriol two-compound product</b>	2007	Acta Derm Venereol	87	1	85-6	Cassano, N. and Vena, G. A.	PopulaÃ§Ã£o fora da PICOS
<b>Treatment of scalp psoriasis with betamethasone dipropionate and calcipotriol two-compound product [7]</b>	2007	Acta Dermato-Venereologica	87	1	86-87	Cassano, N. and Vena, G. A.	PopulaÃ§Ã£o fora da PICOS
<b>Safety and efficacy of calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel in the treatment of scalp psoriasis in adolescents 12-17 years of age</b>	2014	British Journal of Dermatology	171	6	1470 - 1477	Gooderham, M. and Debarre, J. M. and Keddy-Grant, J. and Xu, Z. and Kurvits, M. and Goodfield, M.	PopulaÃ§Ã£o fora da PICOS
<b>Effective treatment of severe nail psoriasis using topical calcipotriol with betamethasone dipropionate gel</b>	2016	Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology	82	3	345-347	Tan, E. S. T. and Oon, H. H. B.	PopulaÃ§Ã£o fora da PICOS
<b>Effectiveness of calcipotriol versus betamethasone dipropionate in the treatment of mild to moderate chronic plaque psoriasis</b>	2018	Journal of Postgraduate Medical Institute	32	4	345-347	Ali, S. and Noor, S. M. and Zahoor, H. and Paracha, M. M.	Tipo de tecnologia
<b>Expert recommendations: the use of the fixed combination calcipotriol and betamethasone dipropionate gel for the topical treatment of psoriasis</b>	May	J Eur Acad Dermatol Venereol	28		22-32	DaudÃ©n, E. and Bewley, A. and Lambert, J. and Girolomoni, G. and Cambazard, F. and Reich, K.	Tipo de tecnologia
<b>Psoriasis: new therapeutic modality by calcipotriol and betamethasone dipropionate</b>	1994	Nouvelles dermatologiques	13	10	746â€• 751	Ortonne, J. P. and Bazex, J. and Binet, O. and Bombart, M. and Brun, P. and Carreau, O. and Chevrant-Breton, J. and De Beer, P. and Grogard, C. and Guillet, G. and et al.	Tipo de tecnologia
<b>Use of calcipotriene cream (Dovonex cream) following acute treatment of psoriasis vulgaris with the calcipotriene/betamethasone dipropionate two-compound product (Taclonex): a randomized, parallel-group clinical trial</b>	2006	American journal of clinical dermatology	7	3	177â€• 184	White, S. and Vender, R. and ThaÅŸi, D. and Haverkamp, C. and Naeyaert, J. M. and Foster, R. and Martinez Escribano, J. A. and Cambazard, F. and Bibby, A.	Tipo de tecnologia



## ANEXO

### Anexo I: Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas (AMSTAR-2).

Parâmetros	van de Kerkhof et al., 2011 (36)	Justificativa	Samarasekera et al., 2013 (44)	Justificativa
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	(X) Sim ( ) Não	Todos os elementos da PICO foram descritos	(X) Sim ( ) Não	Todos os elementos da PICO foram descritos
2- O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	( ) Sim ( ) Sim Parcial (x) Não	Não foi citado/identificado a publicação/registo do protocolo do estudo.	(X) Sim ( ) Sim Parcial ( ) Não	Foi descrito que a revisão foi conduzida a partir de um protocolo pré-estabelecido.
3- Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	(X) Sim ( ) Não	Os autores incluíram apenas ensaios clínicos randomizados, mas sem explicação deste racional.	(X) Sim ( ) Não	Os autores incluíram apenas estudos clínicos randomizados.
4- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	( ) Sim ( ) Sim Parcial (X) Não	Houve a busca em pelo menos 2 bases de dados e de literatura cinzenta (dossiês de HTA e registros de ensaios clínicos); Sem fornecimento de palavras-chave e/ou estratégia de busca. Sem explicação para a restrição de idioma ou status de publicação	(X) Sim ( ) Sim Parcial ( ) Não	Sim, a busca foi feita em diversas bases com termos amplos para a localização dos estudos.
5- Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	( ) Sim (X) Não	Sem descrição.	( ) Sim (X) Não	Sem descrição.
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	(X) Sim ( ) Não	Dois revisores realizaram a extração	( ) Sim (X) Não	Sem descrição. Mas a extração foi realizada com ferramenta pré-definida.

<b>7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?</b>	(X) Sim ( ) Parcial ( ) Não	A lista de excluídos foi fornecida com as respectivas justificativas de exclusão.	(X) Sim ( ) Parcial ( ) Não	Sim.
<b>8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?</b>	(X) Sim ( ) Parcial ( ) Não	Descrições detalhadas da população, intervenção, comparador, tipo de estudo foram realizadas.	(X) Sim ( ) Parcial ( ) Não	Sim.
<b>9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?</b>	( ) Sim ( ) Parcial (X) Não ( ) Incluiu apenas estudos observacionais	Sem descrição.	( ) Sim (X) Parcial ( ) Não ( ) Incluiu apenas estudos observacionais	Parcialmente. O risco de viés e a qualidade da evidência foi feita a partir da ferramenta GRADE.
<b>10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?</b>	( ) Sim (X) Não	Sem relato das fontes de financiamento dos estudos individuais.	(X) Sim ( ) Não	Sim: This work was undertaken by the National Clinical Guideline Centre, which received funding from the National Institute for Health and Clinical Excellence.
<b>11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem metanálise	Os métodos foram apropriados	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem metanálise	Os métodos foram apropriados.
<b>12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?</b>	( ) Sim (X) Não ( ) Sem metanálise	Sem descrição/avaliação da qualidade dos estudos individuais.	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem metanálise	Sim, a avaliação é feita e descrita no protocolo no estudo (48)
<b>13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?</b>	(X) Sim ( ) Não	Sem descrição/avaliação da qualidade dos estudos individuais.	(X) Sim ( ) Não	Sim, a avaliação é feita e descrita no protocolo no estudo (48)

<b>14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?</b>	(X) Sim ( ) Não	Houve considerações sobre o impacto da heterogeneidade nos resultados.	(X) Sim ( ) Não	Sim.
<b>15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?</b>	( ) Sim (X) Não ( ) Sem metanálise	Sem descrição.	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem metanálise	Sim, a avaliação é feita e descrita no protocolo no estudo (48)
<b>16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?</b>	(X) Sim ( ) Não	Financiamento pela Leo Pharma, Schering Plough, Celgene, Centocor, Allmirall, UCB, Wyeth, Pfizer, Soffinova, Abbott, Actelion, Galderma, Novartis, Jansen Cilag	(X) Sim ( ) Não	Sim. Os conflitos de interesse são relatados no protocolo do estudo (48).
<b>Avaliação da confiança nos resultados da revisão</b>		Criticamente baixa**		Moderado*

Fonte: Shea et al. 2017 (62).

\*Definido como nenhuma ou uma fraqueza não crítica: a revisão sistemática fornece um resumo preciso e abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse.

\*\*Definido como mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não-críticas: a revisão tem mais de uma falha crítica e não deve ser usada para fornecer um resumo preciso e abrangente dos resultados disponíveis.

Os itens definidos como críticos são os de nº 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15.