

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

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração da análise crítica

Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal do Paraná – NATS-UFPR

Astrid Wiens Souza

Aline de Fátima Bonetti

Carolina Rempel Mendes Francisco

Mariana Millan Fachi

Vinicius Lins Ferreira

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Laís Lessa Neiva Pantuzza – CGTIS/ DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	18
Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo Nats.	20
Tabela 3. Ensaios clínicos randomizados incluídos na busca refeita pelo Nats.	24
Tabela 4. Revisões sistemáticas incluídas na busca refeita pelo Nats.	33
Tabela 5 - Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática (Rob. 2).	42
Tabela 6 - Sumário de resultados da qualidade geral da evidência realizado pelo demandante	43
Tabela 7 - Certeza geral da evidência por meio do GRADE.	44
Tabela 8. Perfil dos participantes com contribuições técnico-científicas na consulta pública nº 26/2022.	62
Tabela 9 - Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 26/2022, de acordo com a origem.	75
Tabela 10 Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 26, no formulário de experiência ou opinião.	76

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	16
Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	17
Quadro 3- Índice de Gravidade e Extensão das Lesões Psóricas Utilizadas para Cálculo do PASI (adaptado de Feldman SR e Krueger GG) (38).....	37
Quadro 4 - Cálculo do Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (adaptado de Feldman SR e Krueger GG) (38)	37
Quadro 5 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	45
Quadro 6. Análise de custo-minimização adicional – pareceristas	50
Quadro 7. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do Nats.	51
Quadro 8. Resultados das análises de impacto orçamentário adicionais – parecerista	55
Quadro 9. Contribuições técnico-científicas sobre a recomendação preliminar da Conitec.	63
Quadro 10. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.	66
Quadro 11. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.	71
Quadro 12. Contribuições técnico-científicas sobre a análise de impacto orçamentário.	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.	19
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo Nats.	21
Figura 3 - Redes do desfecho número de respondedores considerando a perspectiva do investigador	35
Figura 4 - Redes do desfecho número de respondedores considerando a perspectiva do paciente.....	36

Figura 5 - Redes do desfecho descontinuação do tratamento por eventos adversos.....	39
Figura 6 - Redes do desfecho irritação da pele	40
Figura 7 - Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática.	41
Figura 8. Estrutura do modelo para o tratamento tópico da psoríase.....	47
Figura 9. Custo de aquisição dos medicamentos no Banco de Preços em Saúde.....	48
Figura 10. Média de uso dos procedimentos para o tratamento tópico de psoríase.....	48
Figura 11. Resultado da análise de custo minimização	48
Figura 12. Gráfico de tornado do modelo para o tratamento tópico da psoríase.....	49
Figura 13. Cenário referência e alternativos apresentados de acordo com o market share	53
Figura 14. Impacto orçamentário em reais no cenário base (R\$)	53
Figura 15. Impacto orçamentário em reais no cenário de difusão normal da tecnologia (conservador 1).....	54
Figura 16. Impacto orçamentário em reais no cenário de difusão lenta da tecnologia (conservador 2)	54
Figura 17. Resultados da análise de sensibilidade determinística	54

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO.....	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	13
4.2 Tratamento recomendado	15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	16
5.1 Preço proposto para incorporação.....	17
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	17
6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde	19
6.3. Detalhamento dos estudos	22
Ensaios clínicos randomizados	22
Revisões sistemáticas.....	32
6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	35
Número de respondedores ao tratamento.....	35
Escore PASI (Psoriasis Area and Severity Index)	36
Qualidade de vida.....	38
6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	38
Eventos adversos e descontinuação do tratamento.....	38
6.4 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante	40
6.5 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde.....	40
6.6 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante	43
6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde.....	44
6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	44
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	45
7.1 Avaliação econômica	45
7.1.1 Apresentação do modelo de avaliação econômica.....	45
7.1.2 Resultados da avaliação econômica - demandante	48
7.1.3 Análise de sensibilidade da avaliação econômica - demandante	48
7.1.4 Análise adicional – pareceristas	50
7.2 Impacto orçamentário.....	51
7.2.1 Apresentação do modelo de impacto orçamentário	51
7.2.2 Apresentação dos resultados e análise de sensibilidade	53
7.2.3 Análise adicional – pareceristas	54
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	55
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
10. PERSPECTIVA DO PACIENTE	58
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	60
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	60
13. CONSULTA PÚBLICA	60
13.1 Contribuições técnico-científicas	61
13.1.1 Perfil dos participantes.....	61
13.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas	63
13.2 Contribuições de experiências	75
13.2.1 Perfil dos participantes.....	75

13.2.2 Experiência como paciente	77
13.2.3 Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente.....	78
13.2.4 Experiência como profissional da saúde	78
14. CONSIDERAÇÕES PÓS-CONSULTA PÚBLICA	79
15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	80
16. REFERÊNCIAS	81
17. ANEXOS.....	85

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 17/12/2021 pela Leo Pharma LTD sobre a eficácia, segurança, custo e impacto orçamentário da pomada hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona para a psoríase vulgar, utilizada em pacientes que apresentaram falha terapêutica após o uso de corticoide tópico isolado, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Hidrato de Calcipotriol + Dipropionato de Betametasona pomada (Daivobet®)

Indicação: Tratamento tópico de adultos com psoríase vulgar que apresentaram falha terapêutica após o uso de corticoide tópico isolado.

Demandante: Leo Pharma LTD.

Introdução: A psoríase vulgar, também conhecida como psoríase em placas, é uma doença inflamatória crônica que impacta significativamente na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Trata-se do tipo de psoríase mais prevalente na população (75-90%), caracterizada por lesões cutâneas localizadas principalmente nos joelhos, cotovelos, couro cabeludo e região lombossacra. O tratamento de primeira linha consiste na administração de medicamentos pela via tópica, incluindo ceratolíticos, emolientes e corticoides, isolados ou em associação. Contudo, após a falha terapêutica com corticoide tópico, recomenda-se a associação de análogos de vitamina D (ex: calcipotriol) ao esquema terapêutico, considerando que estudos prévios apontaram a superioridade, em termos de eficácia, desta combinação em relação à monoterapia com qualquer um deles. Porém, considerando que a adesão ao tratamento contribui significativamente para o sucesso do tratamento, a associação fixa de calcipotriol e corticoide, com uma única aplicação diária, pode representar uma estratégia terapêutica mais viável.

Pergunta: A associação de hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona pomada é eficaz, segura e viável economicamente para o tratamento de adultos com psoríase vulgar, que apresentaram falha terapêutica após o uso de corticoide tópico isolado, se comparado com o tratamento não fixo de hidrato de calcipotriol e corticoide tópico disponível no SUS (clobetasol ou dexametasona)?

Evidências clínicas: Para a seleção da evidência clínica, foi conduzida uma revisão sistemática nas bases Medline, via PubMed, e Embase para identificar ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos observacionais e revisões sistemáticas que avaliassem a combinação da pomada de hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona no tratamento de pacientes com psoríase vulgar. Um total de 14 estudos (16 artigos) atenderam aos critérios de elegibilidade, sendo 11 ECR e 3 revisões sistemáticas com meta-análises. O risco de viés dos ECR foi avaliado pela ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (Rob.2) da Cochrane e para as revisões sistemáticas foi utilizada a ferramenta AMSTAR-2. Além disso, a qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE. Apenas um ECR e uma revisão sistemática considerou a combinação não fixa de calcipotriol + clobetasol e nenhum estudo incluiu a dexametasona. Dos 11 ECR, foi possível realizar meta-análises em rede com 7 estudos, pelo *software* Addis versão 1.16.8, considerando os seguintes desfechos: taxa de respondedores na perspectiva do investigador e do paciente, taxa de descontinuação do tratamento e taxa de irritação da pele. As meta-análises em rede revelaram que não houve diferença entre os grupos que receberam a combinação fixa de calcipotriol + betametasona (1x ao dia) e a combinação não fixa de calcipotriol + clobetasol para o desfecho taxa de respondedores, tanto na perspectiva do investigador (RR 2,09 [IC 95% 0,67 a 6,19], qualidade da evidência baixa), quanto na perspectiva do paciente (RR 2,16 [IC 95% 0,34 a 13,32], qualidade da evidência baixa). Além disso, não foi observado diferenças estatísticas entre estes grupos para descontinuação do tratamento por eventos adversos (RR 0,58 [IC 95% 0,02 a 16,18], qualidade da evidência baixa), e para o desfecho de irritação da pele (RR 0,57 [IC 95% 0,06 a 4,63], qualidade da evidência baixa). Dessa forma, tais análises revelam que o perfil de eficácia e segurança da combinação fixa (calcipotriol + betametasona) e não fixa atualmente disponível no SUS (calcipotriol + clobetasol) é semelhante. Contudo, a revisão sistemática de van de Kerkhof, 2011 revela que esta combinação fixa é superior a associação não fixa de calcipotriol + clobetasol em termos de eficácia, considerando o desfecho porcentagem de redução do escore PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) em relação ao baseline (Diferença média 10,02 [IC 95% 2,15 a 18,19]) e PASI 75 (RR 1,80 [IC 95% 1,18-3,02]), parâmetro que reflete uma melhora superior a 75% do escore PASI. No entanto, este estudo realizou a imputação de dados a partir de fontes não publicadas e apresentou uma qualidade criticamente baixa de acordo com a ferramenta AMSTAR-2, por conter falhas metodológicas e falta de transparência na publicação de alguns resultados. Adicionalmente, os ECR incluídos nesta análise apresentaram um risco de viés incerto ou alto, conforme a ferramenta Rob 2.0.

Avaliação econômica: O demandante realizou uma análise de custo-minimização comparando o uso da associação fixa de calcipotriol + betametasona (intervenção) versus associação não fixa de calcipotriol + clobetasol (comparador) em pacientes com psoríase vulgar após falha do tratamento com corticoide isolado. Foram considerados os custos dos medicamentos e de consultas ao longo de um horizonte temporal de 1 ano. O demandante identificou em sua análise

principal que o uso da associação fixa promoveu uma economia de R\$ 58,39 por paciente durante um ano de tratamento. A principal variável de incerteza foi a quantidade de recursos consumidos. Na análise de sensibilidade promovida pelo demandante, bem como em análises adicionais realizadas pelos pareceristas do Nats, observou-se que a diferença entre as alternativas pode variar entre uma econômica de 450 reais a um incremento de aproximadamente 150 reais.

Análise de impacto orçamentário: Na análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante, a população elegível foi estimada com base na demanda aferida (consulta no DATASUS; ano 1 = 1409 pacientes). O cenário referência demonstrou no primeiro ano um impacto orçamentário incremental com a nova tecnologia foi de -R\$ 28.794 e a economia acumulada em 5 anos foi -R\$ 238.955. Resultados similares foram obtidos nos cenários alternativos variando a distribuição de mercado ao longo dos anos. Na análise de sensibilidade promovida pelo demandante, bem como em análises adicionais realizadas pelos pareceristas do Nats, observou-se que o impacto orçamentário anual pode variar entre uma economia de aproximadamente 1 milhão de reais a um gasto de aproximadamente 500 mil reais.

Experiências internacionais: A agência *National Institute for Health and Care Excellence* (Inglaterra) recomenda o uso da combinação fixa de calcipotriol + betametasona 1x ao dia para o tratamento de psoríase vulgar nos casos em que o corticoide tópico isolado administrado 2x ao dia não puder ser realizado ou nas situações em que a adesão possa ser otimizada com uma única administração diária. Por sua vez, a agência *Scottish Medicines Consortium* (Escócia), em seu relatório mais recente, já recomenda a combinação fixa de calcipotriol + betametasona 1x ao dia como tratamento inicial de pacientes com psoríase vulgar em placas estável, considerando que as comparações a curto prazo mostraram que esta combinação é mais eficaz do que qualquer um dos componentes como monoterapia e que é econômica em relação a terapias alternativas. Ambas as agências recomendam que o tempo de tratamento com esta pomada seja de até 4 semanas.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram identificados medicamentos em desenvolvimento ou estudos clínicos em andamento com novos medicamentos para o tratamento da psoríase vulgar.

Considerações finais: A evidência clínica revela que a combinação fixa de calcipotriol + betametasona, administrada 1x ao dia, apresenta eficácia e segurança semelhantes à combinação não fixa atualmente disponível no SUS (calcipotriol + clobetasol); porém a qualidade desta evidência foi considerada baixa pelo sistema GRADE, devido, principalmente, ao número reduzido de estudos incluídos e ao risco de viés associado as suas limitações metodológicas. No entanto, uma revisão sistemática revelou que a combinação fixa 1x ao dia (calcipotriol + betametasona) é significativamente mais eficaz que a não fixa disponível no SUS, (calcipotriol + clobetasol). Porém, a qualidade criticamente baixa desta revisão sistemática compromete a confiabilidade deste resultado. Contudo, ressalta-se que a comodidade posológica da combinação fixa (1x/d) é melhor se comparada à combinação não fixa atualmente disponível no SUS (1x/d para cada pomada, em horários diferentes), situação que pode otimizar a adesão ao tratamento. Devido às incertezas atreladas aos parâmetros utilizados, a avaliação econômica e análise de impacto orçamentário sugerem a possibilidade de uma economia ou até mesmo um gasto com a utilização da associação fixa em comparação com a associação calcipotriol + clobetasol, sendo de -450 reais a 150 reais durante um ano de tratamento na análise de custo-minimização e de -1 milhão de reais a 500 mil reais por ano na análise de impacto orçamentário.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 14/2022 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 15/3/2022 a 28/3/2022 e quarenta e nove pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma on-line, gravado e enviado a todos os inscritos. A participante relatou que já fez uso do calcipotriol + betametasona e obteve bons resultados, muito embora não faça mais uso dele, devido ao uso conjugado de imunobiológicos. Trouxe ainda experiências exitosas de outros pacientes com a tecnologia, que referiram só ter tido o total desaparecimento das lesões com o seu advento.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 107ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 06 e 07 de abril de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da pomada de Hidrato de Calcipotriol + Dipropionato de Betametasona para a indicação avaliada. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a tecnologia não apresentou benefícios na eficácia e na eficiência, comparado às tecnologias atualmente disponíveis.

Consulta pública: A consulta pública nº 26/2022 ficou vigente no período entre 28/04/2022 e 17/05/2022. Foram recebidas 420 contribuições, sendo 256 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 164 pelo formulário para contribuições experiência de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas

interessadas no tema. A maioria das contribuições (n=418, 99,5%) foi discordante à recomendação preliminar da Conitec de não incorporação da pomada de hidrato de calcipotriol + betametasona no SUS para o tratamento pacientes com psoríase vulgar. As contribuições técnico-científicas relacionadas à evidência clínica reforçaram que a combinação fixa é mais eficaz que a monoterapia com calcipotriol e corticoides tópicos, com um perfil de segurança semelhante. Em contrapartida, a maioria das contribuições reforçou que a adesão da pomada contendo a combinação fixa de hidrato de calcipotriol + betametasona é superior em relação às pomadas atualmente disponíveis no SUS (calcipotriol e clobetasol), devido a melhor comodidade posológica, uma vez que a primeira é utilizada uma vez ao dia enquanto a combinação não fixa deve ser administrada em horários diferentes (2x ao dia). Entre as contribuições no formulário de experiência, destacam-se as experiências de profissionais de saúde, que relataram alta eficácia e segurança da tecnologia com rápido início de ação e manutenção da resposta a longo prazo, melhor adesão ao tratamento e melhora da qualidade de vida. A maioria das contribuições para o tópico avaliações econômicas destacou que a tecnologia em caso de incorporação ampliará o acesso ao tratamento da psoríase, que o medicamento será disponibilizado para uma parcela da população com dificuldade de adesão e manutenção do tratamento, e que isso poderá evitar o agravamento da doença. O demandante propôs um novo preço de aquisição de 59,50 reais para uma bisnaga de 30g (preço anterior: 60,50 reais). A faixa dos novos resultados já estava presente nas análises de sensibilidade anteriormente conduzidas.

Recomendação final da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de junho de 2022, deliberou por maioria simples recomendar a não incorporação da combinação fixa em pomada de hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona para o tratamento tópico da psoríase vulgar que apresentaram falha terapêutica após o uso de corticoide tópico isolado. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a consulta pública não trouxe elementos suficientes para mudança da recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 733/2022.

Decisão: Não incorporar a pomada de hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona para psoríase vulgar após falha de corticoide tópico isolado, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS conforme a Portaria nº 56, publicada no Diário Oficial da União nº 129, seção 1, página 76, em 11 de julho de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A psoríase consiste em uma doença inflamatória crônica da pele, não contagiosa, desencadeada pela interação dinâmica entre fatores genéticos, ambientais e anormalidades imunológicas excessivas (1-3). É uma doença crônica caracterizada por ciclos de remissões e exacerbações (4), sendo que em 2014, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu esta patologia como uma doença grave, não transmissível e realçou o impacto do diagnóstico e tratamento inadequado (2, 5). O curso da psoríase é recidivante, sendo o clima frio, infecções, fármacos e estresse considerados alguns dos fatores desencadeantes (6).

Estima-se que 60 milhões de pessoas tenham psoríase a nível mundial, resultando em uma prevalência de aproximadamente 2%. Contudo, a prevalência varia de acordo com o país, podendo ser de 0,09% a 11,4%. No Brasil, de acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia, estimou-se uma prevalência de 2,5%, enquanto outro estudo obteve uma prevalência de 1,31%. Adicionalmente, a prevalência é menor em populações asiáticas e africanas, podendo ocorrer em qualquer faixa etária. Comumente, é diagnosticada na terceira e quarta década de vida, porém alguns estudos consideram a doença com comportamento bimodal, apresentando picos até os 20 anos de idade e após os 50 anos. Não há diferença na prevalência entre o sexo feminino e masculino (2, 3, 5-7).

Embora não haja comprometimento na sobrevivência, é considerada uma doença incapacitante pelas lesões cutâneas e pela presença da forma articular que configura a artrite psoriática. Há comprometimento da qualidade de vida do paciente por haver impacto negativo no bem-estar físico, emocional e psicossocial atribuíveis à dor, descamação e prurido como principais sintomas da doença. Pacientes com psoríase apresentam redução na qualidade de vida semelhante ou pior do que pacientes com outras doenças crônicas, como cardiopatia isquêmica e diabetes. De acordo com o *Global Burden of Disease Study*, em 2016, a psoríase foi responsável por 5,6 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade para todas as idades (DALY) (1, 2, 4, 5, 8).

As comorbidades frequentes são de natureza reumatológica e cardiovascular, em particular, a artrite psoriática (2). Além disso, as taxas de transtornos de saúde mental também são elevadas em comparação com a população geral, destacando o impacto psicossocial da psoríase (2). As principais comorbidades associadas aos pacientes com psoríase são: depressão (16%), ansiedade (15,4%), asma ou DPOC (2,7%), doença hepática crônica (0,8%), doença hepática gordurosa não alcoólica (15,3%), obesidade (25,6%), dislipidemia (20,4%), hipertensão arterial sistêmica (26,9%), diabetes mellitus (11,7%), insuficiência cardíaca (3,4%), doença inflamatória intestinal (0,9%) e enxaqueca (15,5%) (2, 5, 7, 9).

Manifestação clínica

A psoríase pode variar quanto a sua morfologia, distribuição e gravidade. Comumente as lesões cutâneas são pápulas e placas crônicas localizadas ou generalizadas, majoritariamente simétricas, nitidamente delimitadas, com padrões e distribuição corporal variável, e recoberta por descamações brancas ou prateadas (1, 2, 4, 10). As lesões causam prurido, ardência e dor, e as áreas mais comprometidas são o couro cabeludo, os cotovelos, joelhos, e as unhas (2, 4, 10).

Apesar da psoríase em placas ou vulgar ser a mais comum, acometendo 75 a 90% dos casos, esta doença pode se manifestar em vários fenótipos, como a psoríase gutata, inversa, pustulosa e eritrodérmica. Na psoríase em placas ou vulgar há o aparecimento de placas roseadas bem demarcadas com escamas branco-prateadas, de distribuição simétrica, acometendo as superfícies extensoras, tronco e couro cabeludo. A psoríase gutata causa uma erupção simétrica aguda de pápulas em forma de gota envolvendo principalmente o tronco e os membros, sendo comumente precedida por infecção estreptocócica. Caso a psoríase seja progressiva ou não controlada, pode ocorrer a eritrodermia esfoliativa generalizada, com risco de vida devido a potenciais complicações como hipotermia, risco de infecção, injúria renal aguda e insuficiência cardíaca congestiva (1-3).

Além disso, a doença pode apresentar um curso variável, podendo ser localizada, generalizada e incapacitante. Também pode ser crônica e estável ou aguda, com rápida progressão e envolvimento generalizado (1-3). Existem diferentes ferramentas para a avaliação da gravidade da doença, destacando o Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI - *Psoriasis Area and Severity Index*), e a Avaliação Global do Médico. Os clínicos consideram principalmente o grau de descamação, o eritema, a espessura das lesões cutâneas ou o tamanho da área da superfície corporal ocupada e medidas da qualidade de vida (1, 5).

Diagnóstico

O diagnóstico da psoríase comumente é feito com base no exame físico realizado pelo médico. A confirmação laboratorial e histopatológica raramente é necessária. As lesões cutâneas da psoríase são placas escamosas, vermelhas, bem demarcadas, com padrões e distribuição corporal variável, sendo as áreas mais afetadas o couro cabeludo, os cotovelos, joelhos, e as unhas (2).

O diagnóstico diferencial da psoríase inclui a dermatite atópica, dermatite de contato, sífilis secundária e *tinea corporis* (4, 10).

Fisiopatologia

A patogênese da psoríase é multifatorial, destacando-se os fatores genéticos como principais contribuintes. A base genética molecular da psoríase é complexa, com evidências de que múltiplos genes estão envolvidos, incluindo genes causais apresentadores de antígenos (HLA-C e ERAP1) e genes de sinalização NF-kappa B e via do interferon tipo 1. Assim, a fisiopatologia da psoríase é caracterizada pela proliferação anormal de queratinócitos e infiltração de células imunes na

derme e epiderme envolvendo o sistema imune inato e adaptativo, com papéis importantes para células dendríticas e células T. Desta forma, acredita-se que a patogênese ocorra por estágios e, que há as seguintes fases: sensibilização, silenciosa e efetora. Além disso, sabe-se que fatores ambientais exacerbam a psoríase, como obesidade, estresse, uso de betabloqueadores, tabagismo e lítio (1, 2, 4, 5, 11).

4.2 Tratamento recomendado

As diferentes apresentações da psoríase requerem uma abordagem variável ao tratamento. A escolha da terapia é determinada principalmente pela gravidade da doença e a presença de comorbidades. Os pacientes com psoríase são frequentemente categorizados em dois grupos: (a) psoríase leve ou (b) psoríase moderada a grave, variando conforme o comprometimento clínico das lesões, a porcentagem de área de superfície corporal afetada e a qualidade de vida do paciente. Diferentes escores, como o de PASI, têm sido empregados para a avaliação da gravidade da doença e a resposta ao tratamento (3, 12).

Pacientes com psoríase vulgar (leve a moderada) são tratados com tratamento tópico isolado e fototerapia ultravioleta (UV) localizada (4, 13). Terapias tópicas, como ceratolíticos (ex. ácido salicílico, alcatrão mineral), emolientes (ex. cremes à base de ureia 5-20%), análogos da vitamina D (ex. calcipotriol) ou corticosteroides (ex. clobetasol, dexametasona, betametasona), são considerados os medicamentos de primeira linha, tanto em monoterapia quanto em combinação a depender da gravidade da doença. Entretanto, o uso de terapia tópica como terapia adjuvante na doença moderada a grave pode ser útil também por reduzir a quantidade de fototerapia ou agente sistêmico necessário para alcançar o controle satisfatório da doença. Ressalta-se que os análogos de vitamina D e corticosteroides tópicos, especialmente os de maior potência (ex: clobetasol), são mais efetivos que os emolientes e ceratolíticos (2, 6).

Os corticosteroides são tratamentos atualmente disponíveis por apresentarem inúmeras funções como ação anti-inflamatória, antimitótica, apoptótica, vasoconstritora e imunomoduladora. Entretanto, embora estejam no arsenal terapêutico da psoríase, limitações devido à ocorrência de eventos adversos impedem sua utilização ideal a longo prazo. Portanto, estratégias como o regime de pulsoterapia ou a combinação com outros agentes tópicos podem melhorar sua eficácia e perfil de segurança por períodos mais longos (14, 15). Dentre as combinações comumente utilizadas, destacam-se o dipropionato de calcipotriol/betametasona que é a combinação em dose fixa de um análogo da vitamina D3 com um corticosteroide, tanto na formulação em pomada quanto em gel. Esta combinação tem baixa absorção sistêmica, apresenta propriedades anti-inflamatórias e imunorreguladoras locais, reduz a hiperproliferação e normaliza a diferenciação dos queratinócitos (16, 17).

Pacientes com manifestações extensas da doença podem necessitar de fototerapia ou agentes sistêmicos, em conjunto com tratamento tópico. As terapias sistêmicas incluem agentes biológicos e não biológicos, como ciclosporina, metotrexato, acitretina, tofacitinibe e apremilast. Os agentes biológicos exercem seu efeito através da inibição de TNF- α (adalimumabe, etanercept, infliximabe e certolizumabe), IL-23 (ustekinumabe, rizankizumabe, guselkumabe e

tildrakizumabe) ou IL-17 (brodalumabe) (2-4, 18). Embora sejam altamente eficazes, estes fármacos requerem administração subcutânea ou intravenosa regular e requerem monitoramento clínico rigoroso devido aos efeitos colaterais comuns envolvendo principalmente os rins e o fígado (2, 3).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A pomada de hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona (Daivobet®) é indicada para o tratamento de adultos com psoríase vulgar. Trata-se de um análogo de vitamina D associado à um corticoide tópico, recomendado principalmente para pacientes que apresentaram falha terapêutica após o uso de corticoide isolado, visto que a combinação tem demonstrado superioridade, em termos de eficácia, em relação à monoterapia (19-21).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona
Nome comercial	Daivobet®
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 na Anvisa	Tratamento tópico da psoríase vulgar
Indicação proposta	Tratamento tópico da psoríase vulgar após falha de corticoide isolado
Posologia e Forma de Administração	A pomada deve ser aplicada na área afetada uma vez ao dia por 4 semanas. A continuação ou reinício do tratamento deve ser realizado após avaliação médica. A dose máxima diária de calcipotriol é de 15 g e a área tratada não deve exceder 30% da superfície corporal.
Patente	O produto possui Processo nº 25351.150283/2011-53 com data da concessão do registro em 21/05/2012 com vigência até 05/2027. https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351150283201153/

Fonte: Bula Daivobet® pomada.

Contraindicações: Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes do produto; pacientes com psoríase eritrodérmica, exfoliativa ou pustulosa; 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 atrófica, estrias atróficas, fragilidade das veias da pele, iciose, acne vulgar, rosácea, úlceras e feridas (19).

Cuidados e Precauções: Deve-se evitar a aplicação com bandagens oclusivas e/ou em áreas extensas de pele danificada, membranas, mucosas e dobras da pele, uma vez que isto aumenta a absorção sistêmica de corticoides. Deve-se evitar o tratamento concomitante com outros esteroides na mesma área do corpo. A pomada não deve ser utilizada no rosto, nas genitálias e nas mamas, no caso de mulheres que amamentam. Além disso, este medicamento não deve ser utilizado em gestantes (risco C) sem orientação médica. A hipercalcemia pode acontecer se a dose máxima diária (15 g de calcipotriol) for excedida (19).

Eventos adversos: Prurido e esfoliação da pele são os eventos adversos mais frequentes. Contudo, outras manifestações cutâneas podem acontecer, tais como: atrofia da pele, dermatite, rash, púrpura ou equimose, sensação de queimadura da pele, irritação da pele e alterações de pigmentação no local de aplicação (19).

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Pomada dermatológica Hidrato de calcipotriol 50 mcg/g + dipropionato de betametasona 0,5 mg/g – bisnaga 30g	R\$ 60,50 por unidade, incluindo impostos	R\$ 76,03 por unidade	R\$ 72,47 por unidade

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED);

³ Média ponderada das compras realizadas no período de agosto de 2020 a agosto de 2021, conforme SIASG, compras administrativas, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Leo Pharma LTD sobre a eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário da pomada Daivobet® (hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona), para o tratamento de pacientes adultos com psoríase vulgar, após falha do tratamento tópico com corticoide em monoterapia, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para a busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

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

Fonte: material do demandante (dossiê página 23).

Pergunta: A 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?

Os estudos foram buscados pelo demandante nas bases Medline (via Pubmed), Cochrane Library, Embase e Lilacs em 2 de setembro de 2021. As estratégias de busca estão descritas no Anexo 1.

A **Figura 1** mostra o fluxograma de inclusão de artigos apresentado pelo demandante. Há uma discrepância em relação ao número de estudos identificados na base de dados Embase, visto que no fluxograma constam 262 registros e no anexo do dossiê 225 registros. Adicionalmente, o fluxograma apresenta sete registros capturados pela busca manual, embora não tenha ficado claro no documento como este processo foi realizado. Ressalta-se ainda que a diferença entre o número total de registros capturados (nas bases de dados e na busca manual) e as duplicatas (455) não coincide com o número apresentado no fluxograma (449).

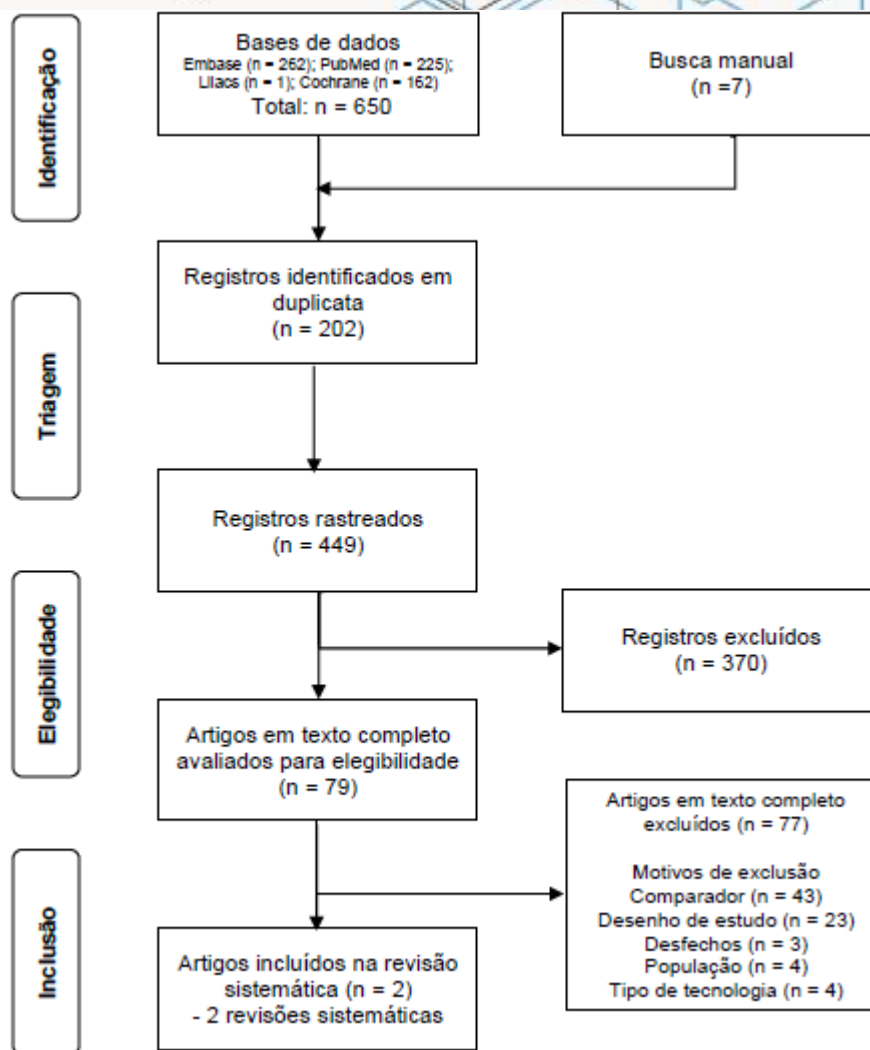


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.

Fonte: material do demandante (dossiê página 25).

6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Com o objetivo de verificar se algum artigo relevante não foi identificado pelo proponente, uma nova busca por artigos científicos foi conduzida pelo Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) em 21 de fevereiro de 2022 nas bases Medline (via Pubmed) e Embase (**Anexo 2**). Adicionalmente, foi realizada a busca manual por meio da leitura das referências dos estudos incluídos. Foi construída a seguinte **pergunta de pesquisa**: A associação de hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona pomada é eficaz e segura para o tratamento de adultos com psoríase vulgar, que apresentaram falha terapêutica após o uso e corticoide tópico isolado, se comparado com o tratamento não fixo de hidrato de calcipotriol e corticoide tópico disponível no SUS (clobetasol ou dexametasona)? A **Tabela 2** a seguir mostra o acrônimo PICOS utilizado pelo Nats para definição da pergunta científica.

Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo Nats.

População	Adultos com psoríase vulgar
Intervenção (tecnologia)	Calcipotriol + betametasona pomada ^a
Comparador	Tratamento não fixo combinado (calcipotriol + corticoide*), calcipotriol ou corticoide* isolados ^b na forma de pomada
Desfechos (Outcomes)	<p>Eficácia</p> <p><i>Primário:</i></p> <p>Resolução total ou quase total da psoríase</p> <p><i>Secundários:</i></p> <p>Número de respondedores ao tratamento (na perspectiva do paciente e do investigador)</p> <p>Resultado do escore PASI ou outro escore de eficácia avaliado pelos autores</p> <p>Porcentagem de redução de PASI em relação ao <i>baseline</i></p> <p>PASI 75**</p> <p>Qualidade de vida</p> <p>Segurança</p> <p>Eventos adversos</p> <p>Descontinuação do tratamento</p>
Tipo de estudo (study design)	Ensaio clínico randomizado, estudos observacionais comparativos e revisões sistemáticas com ou sem meta-análises

Legenda: PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; *considerou-se os corticoides tópicos disponíveis no SUS para o tratamento de psoríase vulgar: dexametasona e clobetasol; ** PASI 75: melhora superior a 75% do escore PASI. ^a A intervenção de interesse foi a combinação fixa, mas também foi considerada a combinação não fixa apenas por ser o comparador comum para meta-análises em rede encontrado em buscas prévias realizadas pelo Nats; ^b Comparadores isolados foram adicionados apenas para a construção das meta-análises em rede, pois os comparadores disponíveis no SUS para tratamento de psoríase vulgar de segunda linha são corticoides (clobetasol ou dexametasona) + calcipotriol.

A estratégia de busca utilizada pelo Nats foi constituída utilizando-se a doença (psoríase), nome do medicamento da intervenção (calcipotriol + betametasona), os comparadores (calcipotriol, clobetasol e dexametasona) e termos similares. Reitera-se que a inclusão dos termos relacionados à dexametasona se justifica pelo fato de este medicamento estar disponível no SUS para o tratamento tópico de psoríase, além do clobetasol (6) (vide **Anexo 2**). Adicionalmente, adotou-se como intervenção a combinação fixa ou não fixa de calcipotriol + betametasona pomada na tentativa de resgatar mais registros e fortalecer os resultados, de modo a aumentar a robustez da análise. Por sua vez, considerando a possibilidade de realização de meta-análises em rede, optou-se por incluir estudos que utilizavam como comparadores os corticoides tópicos isolados. Não houve restrição por data de publicação. Os critérios de exclusão considerados pelo Nats foram:

- Estudos que comparam a pomada de calcipotriol + betametasona com outras formas farmacêuticas da mesma combinação;

- Estudos que não especificaram quais corticoides ou análogos de vitamina D foram considerados nas comparações;
- Estudos publicados em caracteres não romanos;
- Estudos sem grupo comparador.
- Análises agrupadas (*Pooled analyses*) de ensaios clínicos;
- Resumos de congresso/conferências;
- Publicações sem revisão por pares (*preprint*).

Os processos de leitura de títulos e resumos das publicações recuperadas das bases de dados, leitura na íntegra e extração das informações foram realizados por dois revisores de forma independente. Um terceiro revisor foi consultado em casos de discordância. Os registros excluídos na elegibilidade (leitura na íntegra), juntamente com os seus motivos de exclusão, estão descritos no **Anexo 3**. A seguir, é mostrado o fluxograma deste processo (**Figura 2**).

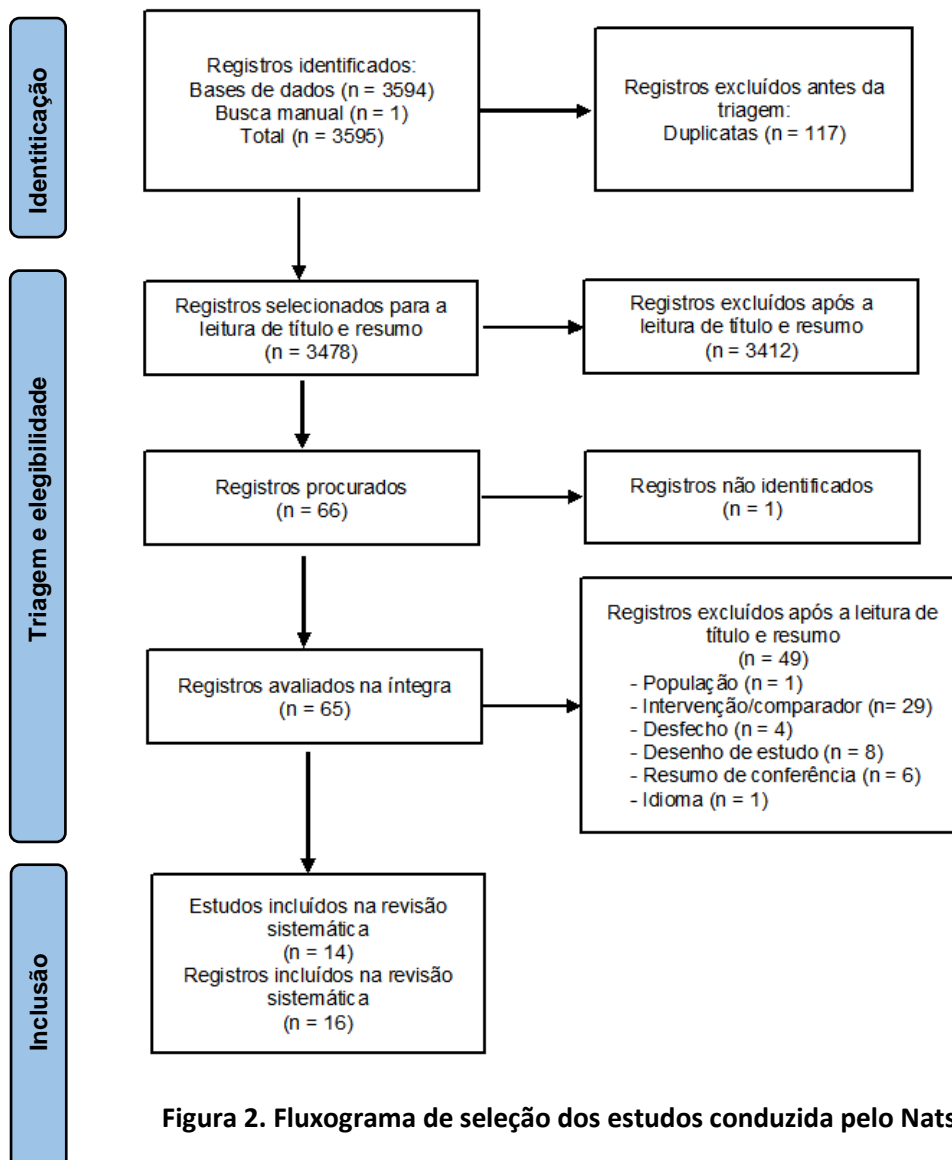


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo Nats.

Considerando os critérios de elegibilidade elaborados pelo Nats, percebe-se que mais estudos foram incluídos em comparação ao demandante ($n = 14$), o qual incluiu apenas duas revisões sistemáticas (22, 23). Esta discrepância pode ter ocorrido em função da maior sensibilidade adotada para a definição da estratégia de busca e pela existência de publicações mais recentes, não captadas pela estratégia utilizada pelo demandante.

6.3. Detalhamento dos estudos

As evidências clínicas apresentadas têm por base os 16 artigos incluídos na revisão sistemática conduzida pelo Nats (20, 21, 23-36), provenientes de 14 estudos distintos, dos quais 11 eram ensaios clínicos randomizados (ECR) e 3 eram revisões sistemáticas com meta-análises.

Ressalta-se que toda a evidência apresentada pelo demandante foi lida e ponderada; contudo, para fins de validação dos resultados, o Nats extraiu todos os desfechos a partir dos estudos primários. A extração de dados foi realizada por dois revisores de forma independente, sendo um terceiro consultado em casos de discrepâncias.

Ensaio clínico randomizado

Os ECR incluídos nesta revisão sistemática ($n = 11$) foram publicados entre 1998 e 2012 e realizados, em sua maioria, nos países europeus ($n = 10, 90,9\%$). Todos os estudos compararam a combinação de calcipotriol + betametasona com calcipotriol e/ou betametasona em monoterapia, cujo tempo de tratamento variou de 3 a 52 semanas. Contudo, apenas um ensaio clínico randomizado (27) incluiu também como comparador a combinação não fixa de calcipotriol e clobetasol. Ressalta-se ainda que nenhum estudo analisou a combinação não fixa de calcipotriol e dexametasona.

A idade média dos pacientes incluídos nos ECR variou de 39 a 53 anos, sendo a maioria homens, com uma prevalência acima de 55% em todos os estudos. A duração média da doença foi superior a 10 anos na maioria dos estudos, variando de 11,9 a 26,8 anos de diagnóstico. Os detalhes destas e outras informações estão descritas na **Tabela 3**.

Apenas dois ensaios clínicos randomizados trouxeram o desfecho primário avaliado neste parecer: resolução total ou quase total da psoríase (21, 28). Kragballe, 2004 (28), definiu este desfecho como número de pacientes com ausência de doença ou doença leve ao final do tratamento, enquanto Kragballe, 2006 (21) definiu como porcentagem de pacientes que apresentaram 100% de resposta satisfatória, tanto da perspectiva do investigador quanto do paciente.

Com relação aos desfechos secundários de eficácia estabelecidos nesta revisão sistemática, a maioria dos estudos reportou o número de respondedores ao tratamento, principalmente considerando a perspectiva do investigador ($n = 7/11, 63,3\%$) (20, 21, 24, 25, 27, 29, 32). Apenas dois estudos reportaram o escore final de PASI (33, 34), cinco estudos mencionaram a porcentagem de redução deste escore em relação ao baseline (20, 24, 25, 28, 29) e nenhum trouxe os resultados de PASI 75. Paralelamente, apenas um estudo avaliou a eficácia com base em outro escore (TCS: *total clinical*

score, o qual representa a soma das pontuações para eritema, descamação e infiltração) (30). A qualidade de vida foi avaliada por apenas dois estudos (33, 35), de acordo com o instrumento Skindex (33), específico para pacientes com doenças de pele (37), e pelos instrumentos EQ-5D e *Psoriasis Disability Index* (35).

Por sua vez, com relação aos desfechos de segurança, a maioria dos estudos reportou a ocorrência de eventos adversos ($n = 7/11$, 63,63%), os quais estiveram relacionados principalmente a reações tóxicas locais, como prurido e eritema na pele (20, 24-26, 28, 29, 32). Já a taxa de descontinuação do tratamento por questões de segurança foi mencionada em cinco estudos (20, 25-27, 32). Os detalhes dos resultados dos estudos estão descritos no **Quadro 3**.

Adicionalmente, dos 11 ECR incluídos na revisão sistemática, foi possível realizar meta-análises em rede a partir dos resultados de 7 estudos (20, 24, 25, 27-29, 32), considerando os seguintes desfechos: taxa de respondedores na perspectiva do investigador e do paciente, taxa descontinuação do tratamento e taxa de irritação da pele. Os demais desfechos, como mudança do escore de PASI, não foram contemplados na análise quantitativa pois os estudos não trouxeram os parâmetros estatísticos em sua totalidade, como por exemplo o desvio padrão ou intervalo de confiança. As meta-análises em rede foram realizadas para cada resultado de interesse usando uma estrutura bayesiana baseada no método de simulação Markov Chain Monte Carlo. As medidas de efeito foram definidas como risco relativo (RR) expressas com intervalos de confiança de 95%. Análises de sensibilidade por meio da remoção hipotética dos estudos foram realizadas quando discrepâncias foram identificadas na rede. Todas as análises foram realizadas usando o software Addis versão 1.16.8 (Aggregate Data Drug Information System; <http://drugis.org/addis>). Os detalhes dos resultados das meta-análises em rede estão descritos nos tópicos referentes aos efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia em questão.

Tabela 3. Ensaios clínicos randomizados incluídos na busca refeita pelo Nats.

Autor, ano	Centros	Grupos	Duração do tratamento	Pacientes (n)	Idade*	Duração da doença*	Principais resultados
Douglas, 2002 (24)	Reino Unido	1) CAL + BET 2x/d 2) BET 2x/d 3) CAL 2x/d	4 semanas	1) 372 2) 365 3) 369	1) 47,6 [18-89] 2) 46 [18-89] 3) 47,6 [18-86]	1) 19 [0-62] 2) 17,7 [0-63] 3) 18,6 [0-65]	<p>Redução PASI:</p> <p>1) 74,4% 2) 61,3% 3) 55,3%</p> <p>Diferença média PASI (IC 95%) 1) vs 2) -13,1 (-16,9 a -9,3) 1) vs 3) -19 (-22,8 a -15,2) <i>A combinação foi mais eficaz em ambas as comparações</i></p> <p>Respondedores - investigador/ paciente (n (%)) 1) 251 (68) / 250 (67,2) 2) 169 (46,6) / 184 (50,4) 3) 142 (38,9) / 141 (38,4)</p> <p>Eventos adversos - n (%) 1) 99 (26,8) 2) 117 (32,1) 3) 130 (35,5)</p> <p>Eventos adversos sérios - n (%) 1) 1 (3,7) 2) 0 3) 0</p>
Guenther, 2002 (25); van de Kerkhof, 2004 (35)	Canadá, Dinamarca, Espanha, Finlândia, França, Holanda,	1) CAL + BET 1x/d 2) CAL + BET 2x/d 3) CAL 2x/d 4) VEI 2x/d	4 semanas	1) 152 2) 237 3) 231 4) 208	1) 47,9 (NR) 2) 49,3 (NR) 3) 49 (NR) 4) 47,3 (NR)	1) 18,3 (NR) 2) 18,3 (NR) 3) 18,5 (NR) 4) 17,9 (NR)	<p>Redução PASI:</p> <p>1) 68,6% 2) 73,8% 3) 58,8% 4) 26,6%</p> <p>Diferença média PASI (IC 95%)</p>

Autor, ano	Centros	Grupos	Duração do tratamento	Pacientes (n)	Idade*	Duração da doença*	Principais resultados
	Reino Unido, Suécia						<p>1) vs 3) -9,8 (-15,2 a -4,3), p<0,001 <i>A combinação foi mais eficaz</i></p> <p>1) vs 2) -5,4 (-10,8 a 0,1), p=0,052 <i>Não houve diferença entre os grupos</i></p> <p>Respondedores - investigador/ paciente (n (%))</p> <p>1) 94 (63,3) / 98 (65,3) 2) 172 (73,5) / 164 (70,1) 3) 115 (50,7) / 117 (51,5) 4) 19 (9,2) / 26 (12,6)</p> <p>Eventos adversos</p> <p>1) vs 3) OR 0,45; p= 0,01 2) vs 3) OR 0,48; p<0,01 <i>A combinação foi mais segura para ambas as comparações</i></p> <p>Qualidade de vida pelo EQ-5D score - média (sd)</p> <p>1) 83,8 (NR) 2) 82,2 (NR) 3) 80,1 (NR) 4) 77,3 (NR)</p> <p>Qualidade de vida pelo Psoriasis Disability Index - média (sd)</p> <p>1) 8,4 (NR) 2) 7,8 (NR) 3) 10,9 (NR) 4) 12,4 (NR)</p>
Kaufmann, 2002 (20)	8 países da Europa (não identificados)	1) CAL + BET 1x/d 2) BET 1x/d 3) CAL 1x/d 4) VEI 1x/d	4 semanas	1) 490 2) 476 3) 480 4) 157	1) 47,6 [19-83] 2) 48,2 [18-83]	1) 19,3 [6-66] 2) 19,4 [0-75] 3) 20,3 [1-67] 4) 18,3 [1-56]	<p>Redução PASI:</p> <p>1) 71,3% 2) 57,2% 3) 46,1%</p>

Autor, ano	Centros	Grupos	Duração do tratamento	Pacientes (n)	Idade*	Duração da doença*	Principais resultados
					3) 48,9 [17-90] 4) 49,8 [18-87]		4) 22,7% Diferença média PASI (IC 95%) 1) vs 2) -14,2 (-17,6 a -10,8); p<0,001 1) vs 3) -25,3 (-28,7 a -21,9); p<0,001 1) vs 4) -48,3 (-53,2 a -43,4); p<0,001 <i>A combinação foi mais eficaz em todas as comparações</i> Respondedores - investigador/ paciente (n (%)) 1) 276 (56,3) / 316 (64,9) 2) 176 (37) / 216 (45,7) 3) 107 (22,3) / 137 (29) 4) 16 (10,2) / 15 (9,7) Eventos adversos - n (%) 1) 118 (24,3) 2) 117 (24,7) 3) 157 (33,1) 4) 53 (34,4) Descontinuação do tratamento - n (%) 1) 3 (0,6) 2) 5 (1,1) 3) 15 (3,1) 4) 12 (7,6)
Kragballe, 1998 (27)	6 centros da Europa (não identificados)	1) CAL 1x/d 2) CAL 2x/d 3) CAL + CLOB NF 1x/d 4) CAL + BET NF 1x/d	8 semanas	1) 174 2) 174 3) 175 4) 176	NR	NR	Mudança no PASI (em pontos - média [intervalo]) 1) -3,86 [-23 a 7,2] 2) -4,61 [-33,5 a 10,2] 3) -4,61 [-25,9 a 2] 4) -5,03 [-22,5 a 2,9] Respondedores - investigador/ paciente - n (%)

Autor, ano	Centros	Grupos	Duração do tratamento	Pacientes (n)	Idade*	Duração da doença*	Principais resultados
							1) 50 (28,5) / 46 (26,6) 2) 70 (40,2) / 69 (40,1) 3) 74 (42,5) / 70 (40,1) 4) 95 (54) / 90 (51,2) Descontinuação do tratamento - n (%) 1) 8 (4,6) 2) 6 (3,5) 3) 3 (1,74) 4) 3 (1,71) Irritação na pele - n (%) 1) 54 (31,2) 2) 59 (34,3) 3) 41 (23,8) 4) 30 (17,1)
Kragballe, 2004 (28)**	8 centros da Europa e do Canadá (não identificados)	1) CAL + BET 1x/d 2) CAL + BET 1x/d 3) CAL 2x/d	12 semanas	1) 322 2) 323 3) 327	1) 47,8 [18-97] 2) 47,8 [18-88] 3) 47,5 [18-86]	1) 19,3 [0-70] 2) 19 [0-60] 3) 19,3 [2-41]	Redução PASI: 1) 73,3% 2) 68,2% 3) 64,1% Diferença média PASI (IC 95%) 1) vs 2) -9,2 2) vs 3) -4,4 <i>O estudo não reportou parâmetros estatísticos, impossibilitando uma avaliação mais robusta.</i> Resolução total ou quase total - n (%) 1) 178 (55,3) 2) 154 (47,4) 3) 133 (40,7) Eventos adversos - n (%) 1) 140 (43,5) 2) 147 (45,7)

Autor, ano	Centros	Grupos	Duração do tratamento	Pacientes (n)	Idade*	Duração da doença*	Principais resultados
							3) 174 (53,2) Irritação na pele - n (%) 1) 3 (0,9) 2) 1 (0,3) 3) 8 (2,4) <i>Resultados referentes à 8ª semana de tratamento.</i>
Kragballe, 2006 (21, 26)***	Centros da Europa e do Canadá (não identificados)	1) CAL + BET 1x/d 2) CAL + BET 1x/d 3) CAL + BET 1x/d	52 semanas	1) 212 2) 213 3) 209	1) 48 (NR) 2) 49,8 (NR) 3) 48,4 (NR)	1) 19,6 (NR) 2) 19,3 (NR) 3) 20,1 (NR)	Respondedores - investigador/ paciente (n (%)) 1) 163 (76,9) / 185 (87,3) 2) 159 (75) / 164 (76,9) 3) 145 (69,7) / 174 (83,3) Resolução total ou quase total - n (%) 1) 76 (35,8) 2) 59 (27,7) 3) 50 (24,4) Eventos adversos - n (%) 1) 45 (21,7) 2) 63 (29,6) 3) 78 (37,9) Eventos adversos sérios - n (%) 1) 1 (0,5) 2) 1 (0,5) 3) 1 (0,5) Descontinuação do tratamento - n (%) 1) 14 (6,8) 2) 11 (5,2) 3) 16 (7,8)

Autor, ano	Centros	Grupos	Duração do tratamento	Pacientes (n)	Idade*	Duração da doença*	Principais resultados
							Irritação na pele - n (%) 1) 11 (5,3) 2) 8 (3,8) 3) 14 (6,8)
Papp, 2003 (29)	Centros da Europa e do Canadá (não identificados)	1) CAL + BET 2x/d 2) BET 2x/d 3) CAL 2x/d 4) VEI 2x/d	4 semanas	1) 304 2) 313 3) 308 4) 108	1) 47,5 (NR) 2) 46,3 (NR) 3) 47,2 (NR) 4) 47,8 (NR)	1) 19,2 (NR) 2) 18,9 (NR) 3) 18,1 (NR) 4) 18,2 (NR)	Redução PASI: 1) 48,1% 2) 41,4% 3) 28,4% 4) 21,5% Diferença média PASI (IC 95%) 1) vs 2) 10,3 (5,8-14,7); p<0,001 1) vs 3) 24,4 (20-28,9); p<0,001 1) vs 4) 44,6 (38,4-50,8); p<0,001 <i>A combinação foi mais eficaz em todas as comparações</i> Respondedores - investigador (n (%)) 1) 229 (76,1) 2) 174 (55,8) 3) 103 (33,4) 4) 8 (7,5) Eventos adversos - n (%) 1) 90 (29,6) 2) 90 (28,8) 3) 118 (38,3) 4) 34 (31,5)
Queille-Roussel, 2012 (30)	França	1) CAL 1x/d 2) CAL + BET 1x/d 3) VEI 1x/d	3 semanas	24	Total: 53,1 (10,4)	Total: 26,8 (12,5)	Mudança no TCS (média, SD) 1) -4,48 (-1,38) 2) -6,19 (-1,41) 3) -2,27 (-1,84)

Autor, ano	Centros	Grupos	Duração do tratamento	Pacientes (n)	Idade*	Duração da doença*	Principais resultados
Ruzicka, 1998 (32)	Alemanha	1) CAL 2x/d 2) CAL + BET 0.1 NF 1x/d	14 semanas	1) 87 2) 82	Total: 42 [18-80]	NR	<p>Resultado final de PASI - média (sd) 1) 1,9 (NR) 2) 1 (NR)</p> <p>Respondedores - investigador (n (%)) 1) 52 (60,5) 2) 60 (77)</p> <p>Eventos adversos - n (%) 1) 20 (23) 2) 13 (16)</p> <p>Eventos adversos sérios - n (%) 1) 0 2) 0</p> <p>Descontinuação do tratamento - n (%) 1) 1 (1,14) 2) 1 (1,21)</p> <p><i>Resultados referentes à 4ª semana de tratamento.</i></p>
Saraceno, 2007 (33)	Itália	1) CAL + BET 1x/d 2) CAL 2x/d	12 semanas	1) 75 2) 75	1) 49,1 (15,9) 2) 46,3 (17)	1) 11,9 (12,5) 2) 15,7 (14,2)	<p>Resultado final de PASI - média (sd) 1) 2,5 (2,5) 2) 4,07 (3,33)</p> <p>Qualidade de vida pelo Skindex score - média (sd) 1) 48,6 (18,7) 2) 52,4 (20,9)</p>
Singh, 2007 (34)	Índia	1) CAL + BET 1x/d 2) BET 2x/d	12 semanas	1) 32 2) 34	1) Homens: 39,7 (13) / Mulheres: 40 (10)	NR	<p>Resultado final de PASI - média (sd) 1) 0 2) 0,09 (0,12)</p>

Autor, ano	Centros	Grupos	Duração do tratamento	Pacientes (n)	Idade*	Duração da doença*	Principais resultados
					2) Homens: 39,3 (3) / Mulheres: 35,1 (8,6)		

Legenda: BET: betametasona 0,5mg/g; BET 0.1: betametasona 0,1mg/g; CAL: calcipotriol 50µg/g; CLOB: clobetasol 0,5mg/g; ECR: ensaio clínico randomizado; EQ-5D: EuroQol five-dimensional; HID: hidrocortisona; IC: intervalo de confiança; NF: associação não fixa; NR: não reportado; OR: *odds ratio*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ROB.2: *Risk of bias tool, version 2.0*. TCS: *total clinical score* (soma das pontuações para eritema, descamação e infiltração); VEI: veículo.

* Os dados estão expressos em média (sd) ou média [intervalo].

** O grupo 1 realizou o tratamento com a associação de calcipotriol 50µg/g + betametasona 0,5mg/g por 8 semanas e o calcipotriol 50µg/g (2x/d) foi mantido da 9ª até a 12ª semana. O grupo 2 realizou o tratamento com a associação de calcipotriol 50µg/g + betametasona 0,5mg/g por 4 semanas; da 5ª até a 8ª semana o calcipotriol 50µg/g (2x/d) foi mantido nos dias de semana, enquanto a associação foi empregada nos finais de semana; por fim, da 9ª até a 12ª semana apenas o calcipotriol 50µg/g (2x/d) foi utilizado.

*** O grupo 1 realizou o tratamento com a associação de calcipotriol 50µg/g + betametasona 0,5mg/g por 52 semanas. O grupo 2 realizou o tratamento com a associação de calcipotriol 50µg/g + betametasona 0,5mg/g por 52 semanas, porém alternado com calcipotriol 50µg/g (2x/d) a cada 4 semanas. O grupo 3 realizou o tratamento com a associação de calcipotriol 50µg/g + betametasona 0,5mg/g por 4 semanas; da 5ª até a 52ª semana apenas o calcipotriol 50µg/g (2x/d) foi utilizado.

NOTA 1: As associações CAL + BET são fixas (ou seja: na mesma pomada), com exceção das descrições CAL + BET NF (associação não fixa, ou seja, em pomadas diferentes).

NOTA 2: O desfecho redução do PASI representa a porcentagem de redução do escore PASI em relação ao baseline.

NOTA 3: O número de respondedores foi avaliado nos estudos considerando a perspectiva do investigador e, na maioria dos casos, do paciente.

Revisões sistemáticas

Foram incluídas duas revisões sistemáticas com meta-análises diretas (31, 36) e uma com meta-análises indiretas neste relatório (23). Esta última, foi a única revisão sistemática que avaliou a combinação não fixa de calcipotriol e clobetasol (23), enquanto as outras duas avaliaram a combinação fixa de interesse (calcipotriol + betametasona) com as monoterapias. Ressalta-se ainda nenhuma revisão sistemática incluiu a combinação de calcipotriol e dexametasona nos grupos comparadores.

O demandante inclui apenas as revisões sistemáticas de van de Kerkhof, 2011 (23) e de Samarasekera, 2013 (22) no dossiê. Contudo, considerando os critérios de elegibilidade elaborados pelo Nats, apenas a primeira revisão sistemática foi incluída, uma vez que o estudo de Samarasekera, 2013 não definiu quais corticoides e análogos de vitamina D foram considerados nas comparações, além de incluir diferentes formas farmacêuticas nas análises e não apenas pomadas (22). Esta heterogeneidade dentro dos grupos comparadores dificulta o alcance de conclusões mais assertivas acerca da pergunta de pesquisa. Adicionalmente, a revisão sistemática de Yan e colaboradores (2016), incluída pelo Nats, foi considerada pelo demandante em análises de evidências adicionais, enquanto o estudo de Ren et al (2021) provavelmente não foi incluído no dossiê por conta da data de publicação. As principais características das revisões sistemáticas incluídas pelo Nats estão mostradas na **Tabela 4** e os resultados de interesse estão descritos com mais detalhes no tópico referente aos efeitos desejáveis da tecnologia.

Tabela 4. Revisões sistemáticas incluídas na busca refeita pelo Nats.

Autor, ano	Meta-análise	Grupos	Estudos/ pacientes da RS (n/n)	Principais resultados
Ren, 2021 (31)	Direta	1) CAL + BET 2) CAL	22 / 2832	<p>Redução PASI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 estudos incluídos com 108 pacientes no grupo 1 e 107 no grupo 2. - Diferença média (IC 95%): -0,94 (-1,38 a -0,49); $p < 0,0001$; $I^2 = 49\%$ - <i>A combinação foi mais eficaz</i> <p>Resolução total/quase total:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 estudos incluídos com 102 pacientes no grupo 1 e 104 no grupo 2. - RR (IC 95%): 1,12 (1,03-1,22); $p = 0,009$; $I^2 = 0\%$ - <i>A combinação foi mais eficaz</i> <p>Eventos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 estudos incluídos com 135 pacientes no grupo 1 e 137 no grupo 2. - RR (IC 95%): 0,50 (0,22-1,14); $p = 0,01$; $I^2 = 33\%$ - <i>Não houve diferença entre os grupos</i>
van de Kerkhof, 2011 (23)	Em rede	1) CAL + BET 1x/d 2) CAL + BET 2x/d 3) CAL + BET NF 4) CAL 1x/d + CLOB 1x/d 5) CAL 1x/d 6) CAL 2x/d	19 / 9489	<p>Redução PASI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 19 estudos incluídos com 9489 pacientes - 1) vs 2) Diferença média (IC 95%): -5,59 (-8,88 a -2,30) → <i>A combinação 2x/d foi mais eficaz.</i> - 1) vs 3) Diferença média (IC 95%): 4,01 (-3,50 a 11,42) → <i>Não houve diferença entre os grupos.</i> - 1) vs 4) Diferença média (IC 95%): 10,02 (2,15 a 18,19) → A combinação 1x/d foi mais eficaz. - 1) vs 5) Diferença média (IC 95%): 20,50 (20,46 a 28,45) → <i>A combinação 1x/d foi mais eficaz.</i> - 1) vs 6) Diferença média (IC 95%): 14,60 (12,14 a 17,08) → <i>A combinação 1x/d foi mais eficaz.</i> <p>PASI 75</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7 estudos incluídos com 6708 pacientes - 1) vs 2): RR (IC 95%): 0,83 (0,74-0,93) → <i>A combinação 2x/d foi mais eficaz.</i> - 1) vs 3): RR (IC 95%): 1,30 (0,94-1,94) → <i>Não houve diferença entre os grupos.</i> - 1) vs 4) RR (IC 95%): 1,80 (1,18-3,02) → A combinação 1x/d foi mais eficaz.

				<ul style="list-style-type: none"> - 1) vs 5) RR (IC 95%): 2,70 (2,21-3,33) → A combinação 1x/d foi mais eficaz. - 1) vs 5) RR (IC 95%): 1,72 (1,51-1,97) → A combinação 1x/d foi mais eficaz.
Yan, 2016 (36)	Direta	1) CAL + BET 2) CAL	10 / 6590	Redução PASI: <ul style="list-style-type: none"> - 2 estudos incluídos (não reporta o número de pacientes) - Diferença média (IC 95%): 10,20 (6,25 a 14,14); p < 0,01 → A combinação foi mais eficaz

Legenda: BET: betametasona 0,5mg/g; BET 0.1: betametasona 0,1mg/g; CAL: calcipotriol 50µg/g; CLOB: clobetasol 0,5mg/g; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; I²: índice de heterogeneidade; NF: associação não fixa; OR: *odds ratio*; RR: risco relativo; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PASI 75: melhora superior a 75% do escore PASI; RS: revisão sistemática; VEI: veículo.

NOTA 1: As associações CAL + BET são fixas (ou seja: na mesma pomada), com exceção das descrições CAL + BET NF (associação não fixa, ou seja, em pomadas diferentes).

NOTA 2: O desfecho redução do PASI representa a porcentagem de redução do escore PASI em relação ao baseline.

6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Número de respondedores ao tratamento

Um total de sete estudos mencionou o número de respondedores ao tratamento considerando a perspectiva do investigador e cinco estudos a partir da perspectiva do paciente (**Tabela 3**). Apesar de representar uma avaliação subjetiva, optou-se por realizar análises quantitativas por meio da construção de meta-análises em rede por se tratar dos desfechos mais reportados nos estudos (**Figuras 3 e 4**). No entanto, foram incluídos apenas os estudos que avaliaram estes desfechos em um período semelhante (4 a 8 semanas pós-tratamento), sendo 6 ECR para o número de respondedores segundo a perspectiva do investigador (20, 24, 25, 27, 29, 32) e 4 ECR considerando a perspectiva do paciente (20, 24, 25, 27).

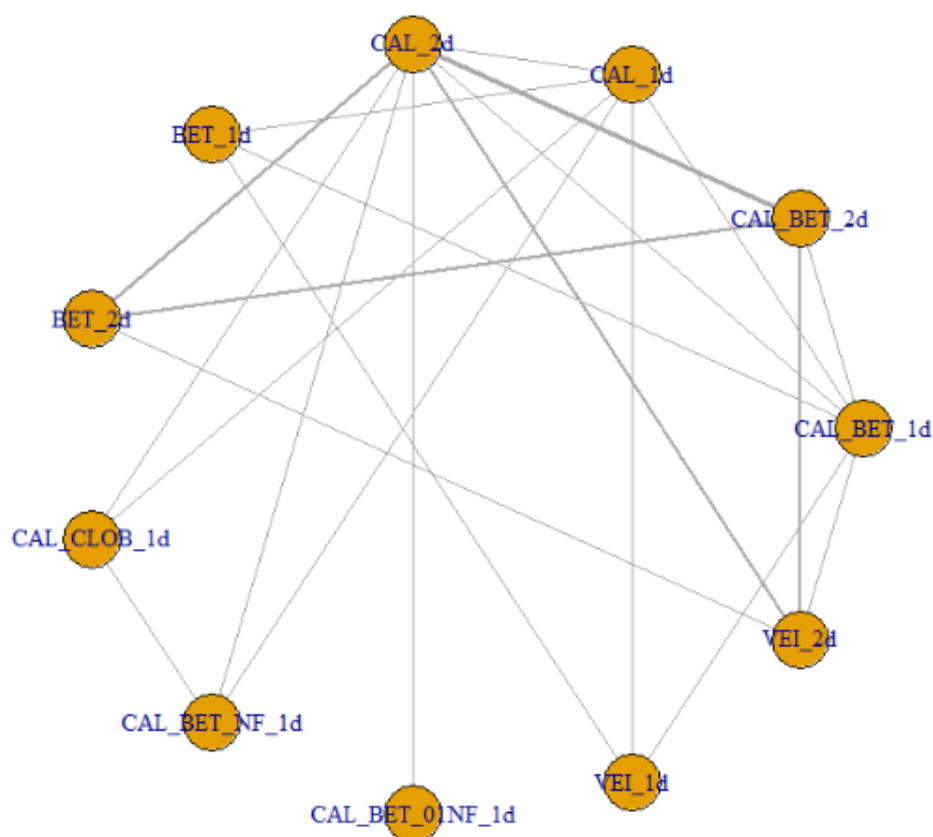


Figura 3 - Redes do desfecho número de respondedores considerando a perspectiva do investigador

LEGENDA: BET_1d: pomada de betametasona 0,5mg/g 1x/d; BET_2d: pomada de betametasona 0,5mg/g 2x/d; CAL_1d: pomada de calcipotriol 50µg/g 1x/d; CAL_2d: pomada de calcipotriol 50µg/g 2x/d; CAL_BET_1d: pomada de calcipotriol 50µg/g + betametasona 0,5mg/g 1x/d (combinação fixa); CAL_BET_2d: pomada de calcipotriol 50µg/g + betametasona 0,5mg/g 2x/d (combinação fixa); CAL_BET_NF_1x/d: pomada de calcipotriol 50µg/g 1x/d + pomada de betametasona 0,5mg/g 1x/d (combinação não fixa); CAL_BET_01NF_1x/d: pomada de calcipotriol 50µg/g 1x/d + pomada de betametasona 0,1mg/g 1x/d (combinação não fixa); CAL_CLOB_1d: pomada de calcipotriol 50µg/g 1x/d + pomada de clobetasol 0,5mg/g 1x/d (combinação não fixa); VEI_1x/d: veículo 1x/d; VEI 2x/d: veículo 2x/d.

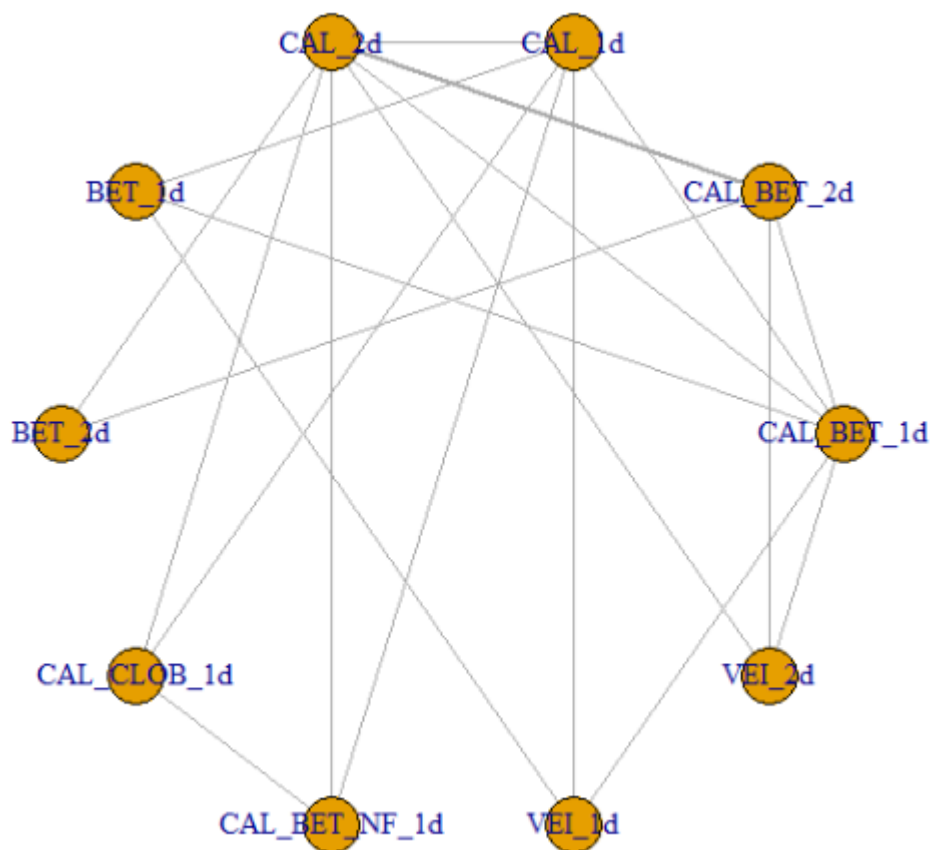


Figura 4 - Redes do desfecho número de respondedores considerando a perspectiva do paciente

LEGENDA: BET_1d: pomada de betametasona 0,5mg/g 1x/d; BET_2d: pomada de betametasona 0,5mg/g 2x/d; CAL_1d: pomada de calcipotriol 50µg/g 1x/d; CAL_2d: pomada de calcipotriol 50µg/g 2x/d; CAL_BET_1d: pomada de calcipotriol 50µg/g + betametasona 0,5mg/g 1x/d (combinação fixa); CAL_BET_2d: pomada de calcipotriol 50µg/g + betametasona 0,5mg/g 2x/d (combinação fixa); CAL_BET_NF_1x/d: pomada de calcipotriol 50µg/g 1x/d + pomada de betametasona 0,5mg/g 1x/d (combinação não fixa); CAL_CLOB_1d: pomada de calcipotriol 50µg/g 1x/d + pomada de clobetasol 0,5mg/g 1x/d (combinação não fixa); VEI_1x/d: veículo 1x/d; VEI_2x/d: veículo 2x/d.

A meta-análise em rede revelou que não houve diferença significativa entre os grupos calcipotriol + clobetasol (combinação não fixa) vs. calcipotriol + betametasona 1x ao dia (combinação fixa) para este desfecho, tanto na perspectiva do investigador (**RR 2,09 [IC 95% 0,67 a 6,19]**), quanto na perspectiva do paciente (**RR 2,16 [IC 95% 0,34 a 13,32]**). Contudo, vale destacar que apenas um estudo avaliou a combinação não fixa de interesse (27), calcipotriol + clobetasol, opção terapêutica disponível no SUS atualmente para pacientes com psoríase vulgar refratários ao corticoide tópico isolado (6).

Escore PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)

O escore PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), desenvolvido por Fredriksson e Pettersson em 1978 para avaliar o efeito do tratamento com retinóides em pacientes com psoríase, expressa a gravidade e a extensão da doença, por meio de uma avaliação subjetiva calculada pelo avaliador. Neste instrumento, o corpo do indivíduo é dividido

esquemáticamente em quatro regiões: membros superiores, membros inferiores, tronco e cabeça. Para cada uma delas, são avaliados três fatores: eritema, infiltração ou espessura e descamação (**Quadro 3**). A pontuação desses fatores é então 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 que variam de 0 a 72, sendo que o número 72 representa o grau máximo de gravidade da doença (**Quadro 4**) (6, 38, 39).

Esse método tem sido utilizado como um dos principais desfechos em estudos clínicos, pois permite estratificar a gravidade da doença em: psoríase leve (PASI igual ou inferior a 10), moderada (PASI entre 10 e 15) e grave (PASI superior a 15). Outro índice comumente utilizado para documentar a eficácia e efetividade dos tratamentos para psoríase é o PASI 75, o qual representa a melhora superior a 75% do escore medido PASI (6, 38, 39).

Quadro 3- Índice de Gravidade e Extensão das Lesões Psoriásicas Utilizadas para Cálculo do PASI (adaptado de Feldman SR e Krueger GG) (38)

Extensão	Índice de Gravidade (soma dos escores de eritema, infiltração e descamação)		
	Eritema	Infiltração	Descamação
0 (ausente)			
1 (abaixo de 10%)			
2 (10-30%)	0 (ausente)	0 (ausente)	0 (ausente)
3 (30-50%)	1 (leve)	1 (leve)	1 (leve)
4 (50-70%)	2 (moderado)	2 (moderado)	2 (moderado)
5 (70-90%)	3 (intenso)	3 (intenso)	3 (intenso)
6 (acima de 90%)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)

Fonte: Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas - Psoríase (2020).

Quadro 4 - Cálculo do Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (adaptado de Feldman SR e Krueger GG) (38)

Região	PSC*	Extensão** [E]	Índice de Gravidade** [IG]	Índice de PASI da região [PSC] x [E] x [IG]
Cabeça	0,1			
Tronco	0,2			
Membros superiores	0,3			
Membros inferiores	0,4			
PASI TOTAL (soma dos PASI das regiões)				

*Porcentagem da superfície corporal (0,1 = 10%; 0,2 = 20%; 0,3 = 30%; 0,4 = 40%)

** Baseado no Quadro 3.

Fonte: Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas - Psoríase (2020).

Com relação a este escore, a maioria dos estudos reportou como desfecho de interesse a porcentagem média de redução de PASI em relação ao baseline, sendo cinco ensaios clínicos (20, 24, 25, 28, 29) e três revisões sistemáticas (23, 31, 36). Contudo, a ausência do reporte de determinados parâmetros estatísticos, como o desvio padrão, impossibilitou a realização de meta-análises para este desfecho.

Porém, a revisão sistemática de van de Kerkhof, 2011 (23) realizou uma meta-análise em rede deste desfecho a partir de cálculos baseados nos desvios padrão, disponíveis em fontes não publicadas, em combinação com o tamanho da amostra ou, alternativamente, pela conversão do valor p relatado em um escore Z refletindo o número de desvios padrão observados. O resultado desta meta-análise revelou que a combinação fixa de calcipotriol + betametasona 1x/d foi mais eficaz se comparada a combinação não fixa de calcipotriol e clobetasol para o desfecho porcentagem de redução do PASI em relação ao baseline (**Diferença média 10,02 [IC 95% 2,15 a 18,19]**), conforme detalhado na **Tabela 4**. Contudo, vale reforçar que apenas um estudo primário avaliou a associação não fixa de calcipotriol + clobetasol, permitindo, portanto, a realização desta rede. Este estudo também foi incluído na busca sistemática realizada pelo Nats (27).

Da mesma forma, apenas a revisão sistemática de van de Kerkhof, 2011 (23) reportou o desfecho PASI 75, o qual revelou que a combinação fixa de calcipotriol + betametasona foi mais eficaz em comparação a associação não fixa de calcipotriol + clobetasol (**RR 1,80 [IC 95% 1,18- 3,02]**). Contudo, não foi possível reproduzir uma análise semelhante pelo Nats a partir dos ensaios clínicos incluídos, pois a revisão sistemática supracitada capturou os resultados de outras fontes e não dos estudos primários. Segundo os autores, os dados do PASI 75 foram baseados em dados arquivados na LEO Pharma, pois estes fornecem informações mais abrangentes do que os fornecidos nas publicações relacionadas. Ressalta-se ainda que apenas o estudo de Kragballe, 1998 (27) permitiu a realização desta rede por ser o único que avaliou a terapia não fixa de calcipotriol + clobetasol, conforme supracitado.

Qualidade de vida

Nenhum estudo trouxe a avaliação da qualidade de vida entre o grupo intervenção (calcipotriol + betametasona) e o comparador de interesse (combinação não fixa de calcipotriol + clobetasol ou dexametasona). Apenas dois ensaios clínicos randomizados avaliaram o impacto da combinação fixa de calcipotriol + betametasona sobre a qualidade de vida (33, 35), porém comparado às monoterapias.

6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos e descontinuação do tratamento

A maioria dos estudos avaliou a ocorrência de eventos adversos, sendo sete ensaios clínicos (20, 24-26, 28, 29, 32) e uma revisão sistemática (31). De maneira geral, os ensaios clínicos revelaram o aparecimento de eventos adversos em torno de 20 a 30% dos indivíduos que utilizaram a combinação fixa de calcipotriol + betametasona, porém de maneira semelhante aos grupos que receberam as monoterapias. Tais eventos adversos estiveram relacionados especialmente a eventos locais, como irritação na pele.

Particularmente o estudo mais longo que avaliou a segurança da combinação fixa foi o Kragballe (2006), cujo tempo de tratamento empregado foi de 52 semanas. Os resultados revelaram a combinação fixa de calcipotriol + betametasona demonstrou ser um medicamento seguro e bem tolerável, sendo que os eventos adversos mais frequentes estiveram relacionados a reações tóxicas de irritação na pele (queimação, prurido e eritema).

Considerando as possibilidades de comparação que incluíssem o único ensaio clínico randomizado que incorporou o comparador de principal interesse (calcipotriol + clobetasol), foi possível a realização de duas meta-análises em rede: descontinuação do tratamento por eventos adversos com 4 estudos (20, 25, 27, 32) (**Figura 5**) e irritação da pele com 2 estudos (27, 28) (**Figura 6**). Tais análises revelaram que não houve diferença entre os grupos calcipotriol + betametasona 1x ao dia (combinação fixa) e calcipotriol + clobetasol (combinação não fixa), tanto para descontinuação do tratamento por eventos adversos (**RR 0,58 [IC 95% 0,02 a 16,18]**), quanto para o desfecho de irritação na pele (**RR 0,57 [IC 95% 0,06 a 4,63]**).

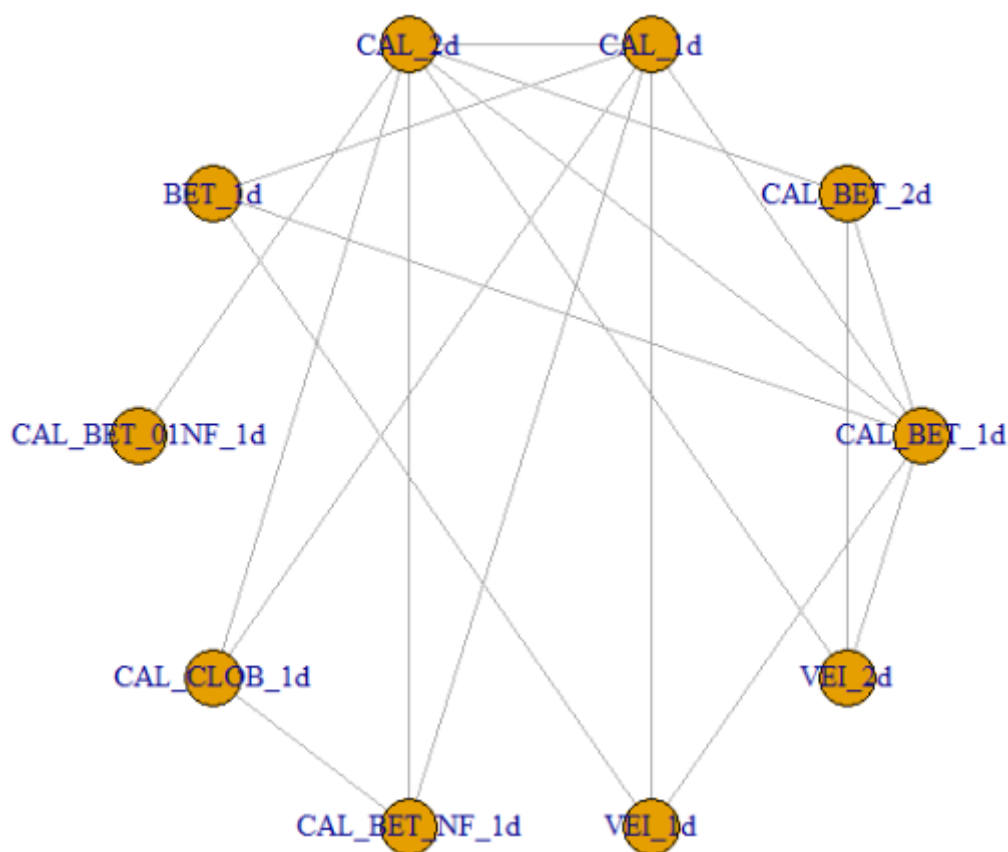


Figura 5 - Redes do desfecho descontinuação do tratamento por eventos adversos

LEGENDA: BET_1d: pomada de betametasona 0,5mg/g 1x/d; CAL_1d: pomada de calcipotriol 50µg/g 1x/d; CAL_2d: pomada de calcipotriol 50µg/g 2x/d; CAL_BET_1d: pomada de calcipotriol 50µg/g + betametasona 0,5mg/g 1x/d (combinação fixa); CAL_BET_2d: pomada de calcipotriol 50µg/g + betametasona 0,5mg/g 2x/d (combinação fixa); CAL_BET_NF_1x/d: pomada de calcipotriol 50µg/g 1x/d + pomada de betametasona 0,5mg/g 1x/d (combinação não fixa); CAL_BET_01NF_1x/d: pomada de calcipotriol 50µg/g 1x/d + pomada de betametasona 0,1mg/g 1x/d (combinação não fixa); CAL_CLOB_1d: pomada de calcipotriol 50µg/g 1x/d + pomada de clobetasol 0,5mg/g 1x/d (combinação não fixa); VEI_1x/d: veículo 1x/d; VEI_2x/d: veículo 2x/d.

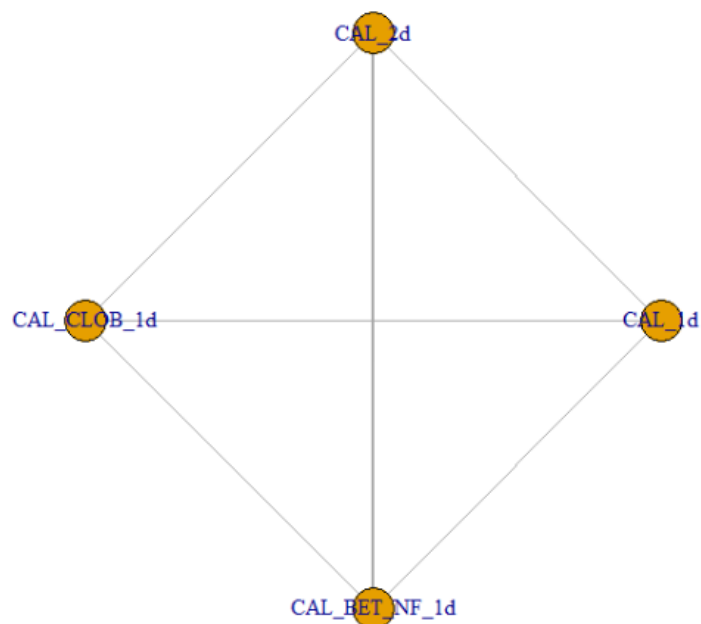


Figura 6 - Redes do desfecho irritação da pele

LEGENDA: CAL_1d: pomada de calcipotriol 50µg/g 1x/d; CAL_2d: pomada de calcipotriol 50µg/g 2x/d; CAL_BET_NF_1x/d: pomada de calcipotriol 50µg/g 1x/d + pomada de betametasona 0,5mg/g 1x/d (combinação não fixa); CAL_CLOB_1d: pomada de calcipotriol 50µg/g 1x/d + pomada de clobetasol 0,5mg/g 1x/d (combinação não fixa).

Por fim, estas evidências reforçam que a combinação de calcipotriol + betametasona apresenta um bom perfil de segurança e tolerabilidade, comparável à combinação não fixa de calcipotriol + clobetasol; porém, poucos estudos foram incluídos nestas análises.

6.4 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante

A avaliação da qualidade metodológica das duas revisões sistemáticas incluídas pelo demandante foi conduzida por meio da ferramenta AMSTAR-2 (40). A revisão sistemática de van de Kerkhof et al., 2011 apresentou qualidade metodológica baixa conforme análise do demandante (confiança criticamente baixa), devido a não publicação prévia do protocolo, bem como a ausência de avaliação do risco de viés dos estudos incluídos (23). Por sua vez, a revisão sistemática de Samarasekera et al., 2013 apresentou qualidade metodológica moderada (confiança moderada) por apresentar dois ou mais erros não críticos: não foi informado se a triagem e a extração foram realizadas em duplicata (22).

6.5 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Assim como as demais etapas desta revisão sistemática, a avaliação do risco de viés (ECR) e da qualidade metodológica (revisões sistemáticas) dos estudos incluídos foi realizada em duplicata e, nos casos de discordância, um terceiro revisor foi consultado.

Com relação à avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída pelo demandante (23), concluiu-se também que a confiança foi criticamente baixa, especialmente pelo estudo não mencionar a existência de um protocolo, pela ausência de análises de inconsistência, viés de publicação e avaliação do risco de viés dos estudos incluídos. Apesar da mesma conclusão final, alguns domínios foram julgados de maneira distinta entre o demandante e o Nats, os quais estão detalhados no **Anexo 4**.

Ressalta-se que a avaliação da outra revisão sistemática incluída pelo demandante (Samarasekera, 2013), não foi realizada pelo Nats, pois este estudo não atendeu aos critérios de elegibilidade conforme citado nos tópicos anteriores. Contudo, outras duas revisões sistemáticas também foram incluídas (31, 36), as quais foram julgadas como uma qualidade criticamente baixa, principalmente por não ponderarem a heterogeneidade dos estudos na discussão, não fornecerem a estratégia de busca completa, não avaliarem a viés de publicação e não realizarem análises adicionais, como análises de sensibilidade. Esta avaliação completa está descrita no **Anexo 5**.

Por sua vez, a ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (Rob.2) da colaboração Cochrane (41) foi utilizada para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática. Foram realizadas avaliações para cada desfecho primário dos onze estudos, totalizando 15 avaliações (**Figura 7**).

Estudo	Desfecho	RISCO					RISCO GLOBAL	Baixo risco Risco incerto (<i>some concerns</i>) Alto risco
		D1	D2	D3	D4	D5		
Douglas, 2002	Mudança no PASI	+	+	+	+	!	!	
Guenther, 2002; van de Kerkhof, 2004	Mudança no PASI	+	+	+	+	!	!	
Guenther, 2002; van de Kerkhof, 2004	Qualidade de vida	+	+	+	!	!	!	
Kaufmann, 2002	Mudança no PASI	+	+	+	+	!	!	
Kaufmann, 2002	Resposta ao tratamento	+	+	+	+	+	+	
Kragballe, 1998	Mudança no PASI	!	+	+	+	-	-	
Kragballe, 2004	Mudança no PASI	+	+	+	!	!	!	
Kragballe, 2004	Resposta ao tratamento	+	+	+	+	!	!	
Kragballe, 2006a; Kragballe, 2006b	Resposta ao tratamento	!	+	+	-	-	-	
Kragballe, 2006a; Kragballe, 2006b	Eventos adversos	+	+	+	+	!	!	
Papp, 2003	Mudança no PASI	+	+	+	+	!	!	
Queille-Roussel, 2012	Mudança no TCS	!	-	+	+	!	!	
Ruzicka, 1998	Mudança no PASI	!	+	+	+	!	!	
Saraceno, 2007	Mudança no PASI	+	+	+	-	!	-	
Singh, 2007	Mudança no PASI	!	+	+	-	!	-	

Figura 7 - Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática.

LEGENDA: D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados de resultados faltantes); D4: domínio 4 (medidas do desfecho); D5: domínio 5 (relatório de desfechos seletivos).

Percebe-se que a maioria das avaliações foram classificadas como risco incerto de viés (n=9/15, 60%), enquanto as demais foram julgadas como alto risco (n=5/10, 33,3%) e apenas um estudo como risco baixo para o desfecho resposta ao tratamento (20). Isso se deve especialmente ao último domínio do instrumento que trata do reporte de desfechos seletivos, visto que os estudos não mencionaram a existência de protocolos ou registros em plataformas e não trouxeram parâmetros estatísticos suficientes que permitissem avaliações mais robustas dos resultados, como por exemplo desvio padrão ou intervalo de confiança. Outro ponto que chama atenção é a ausência de reporte do escore final de PASI na maioria dos casos, resultado que traz maior contribuição para o leitor, se comparado à porcentagem de redução do PASI. Por fim, considerando que os desfechos, na maioria das vezes, possuem um caráter subjetivo, ensaios clínicos do tipo *single-blind* ou *open-label* podem comprometer a confiabilidade dos resultados, situação que aumenta ainda mais o risco de viés. As justificativas para cada avaliação estão descritas na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática (Rob. 2).

Estudo	Desfecho	Viés global	Comentários
Douglas, 2022 (24)	Mudança no PASI	Incerto	Não há protocolo de estudo (ex. registro no ClinicalTrials.gov); não foi reportado desvio padrão.
Guenther, 2002 (25); van de Kerkhof, 2004 (35)	Mudança no PASI	Incerto	Resultados de eficácia incompletos.
Guenther, 2002 (25); van de Kerkhof, 2004 (35)	Qualidade de vida	Alto	Os resultados não foram expressos em sua totalidade, com os parâmetros estatísticos necessários.
Kaufmann, 2002 (20)	Mudança no PASI	Incerto	Não foi reportado o desvio padrão.
Kaufmann, 2002 (20)	Resposta ao tratamento	Baixo	NA
Kragballe, 1998 (27)	Mudança no PASI	Alto	Dados de eficácia faltantes; não trouxe os dados de baseline; não informou como fez à randomização.
Kragballe, 2004 (28)	Mudança no PASI	Alto	Não há protocolo de estudo (ex. registro no ClinicalTrials.gov). Os dados de eficácia estão incompletos, principalmente os parâmetros estatísticos.
Kragballe, 2004 (28)	Resposta ao tratamento	Incerto	Não há protocolo de estudo (ex. registro no ClinicalTrials.gov).
Kragballe, 2006a (21); Kragballe, 2006b (26)	Resposta ao tratamento	Alto	Não há protocolo de estudo (ex. registro no ClinicalTrials.gov); A escala utilizada para medir a resposta não parece estar de acordo com escalas validadas (ex. PASI).
Kragballe 2006a (21); Kragballe 2006b (26)	Eventos adversos	Incerto	Não há protocolo de estudo (ex. registro no ClinicalTrials.gov).
Papp, 2003 (29)	Mudança no PASI	Incerto	Não há protocolo de estudo (ex. registro no ClinicalTrials.gov); não foi reportado o desvio padrão.
Queille-Roussel, 2012 (30)	Mudança no TCS	Incerto	Não há protocolo de estudo (ex. registro no ClinicalTrials.gov); não trouxe os dados basais por grupo; trata-se de um estudo <i>single-blind</i> .
Ruzicka, 1998 (32)	Mudança no PASI	Incerto	Dados de eficácia sem parâmetros estatísticos.
Saraceno, 2007 (33)	Mudança no PASI	Alto	Não há protocolo de estudo (ex. registro no ClinicalTrials.gov); trata-se de um estudo <i>open-label</i> ; não foi reportado o desvio padrão.
Singh, 2007 (34)	Mudança no PASI	Alto	Não há protocolo de estudo (ex. registro no ClinicalTrials.gov); trata-se de um estudo <i>open-label</i> ; não foi reportado o desvio padrão.

Legenda: NA: não se aplica; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; TCS: total clinical score (soma das pontuações para eritema, descamação e infiltração).

Ressalta-se ainda que o demandante realizou a avaliação do risco de viés, pelo instrumento Rob.2, dos estudos de Guenter 2002 (25), Kragballe 1998 (27), Kragballe 2004 (28) e Kaufmann 2002 (20), com o intuito de nortear a avaliação da evidência pelo sistema GRADE (vide tópico 6.6). Porém, o demandante considerou que tais estudos apresentavam baixo risco de viés, diferentemente da avaliação realizada pelo Nats, conforme demonstrado na **Tabela 5 e Figura 7**.

6.6 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante

O demandante realizou a avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE apenas para a revisão sistemática de Samarasekera *et al.*, 2013 (22), justificando se tratar do estudo com maior qualidade metodológica de acordo com a ferramenta AMSTAR-2. Os estudos de comparação direta que compõem a evidência indireta para as associações de calcipotriol e corticoide fixa e não fixa desta revisão sistemática (20, 25, 27, 28, 42), foram avaliados quanto ao risco de viés pelo RoB 2.0. O demandante considerou que estes cinco ensaios clínicos randomizados foram classificados com baixo risco de viés para todos os domínios, diferentemente da avaliação do Nats conforme mencionado no tópico anterior.

Contudo, a qualidade geral da evidência da revisão sistemática supracitada (22) foi considerada moderada pelo demandante, visto que houve rebaixamento de apenas um nível para o domínio imprecisão, uma vez que 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). Adicionalmente, apenas um desfecho (redução de PASI em relação ao basal), foi considerado na avaliação GRADE realizada pelo demandante. Ressalta-se ainda que o demandante não considerou necessária a avaliação do viés de publicação, por meio da justificativa de que esta análise deve ser feita apenas quando a revisão sistemática inclui menos de 10 estudos, quando na realidade é ao contrário (ou seja: o viés de publicação deve ser realizado por revisões sistemáticas que incluem mais de 10 estudos) (43). A **Tabela 6** descreve a avaliação da qualidade de evidência pelo GRADE realizada pelo demandante.

Tabela 6 - Sumário de resultados da qualidade geral da evidência realizado pelo demandante

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

Notas: 1 = Samarasekera, 2013.

6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

A avaliação da qualidade geral da evidência por meio do GRADE, a partir das meta-análises em rede conduzida no presente parecer, revela que os resultados obtidos para desfechos de eficácia e segurança foram considerados com nível de confiança baixa, conforme observado na **Tabela 7**. As evidências foram classificadas como baixas devido ao risco de viés apresentado nos estudos e pela comparação somente indireta entre a tecnologia calcipotriol + betametasona e a tecnologia disponibilizada no SUS (calcipotriol + clobetasol).

Tabela 7 - Certeza geral da evidência por meio do GRADE.

Desfechos	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Número de respondedores, considerando a perspectiva do investigador: 6 estudos	6	⊕⊕○○ BAIXA
Número de respondedores, considerando a perspectiva do paciente	4	⊕⊕○○ BAIXA
Descontinuação do tratamento	4	⊕⊕○○ BAIXA
Irritação na pele	2	⊕⊕○○ BAIXA

6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A evidência produzida nas meta-análises em rede, a partir de sete ensaios clínicos randomizados, mostrou que a pomada de calcipotriol + betametasona 1x ao dia é semelhante à associação não fixa atualmente disponível no SUS (calcipotriol + clobetasol) para o tratamento de pacientes com psoríase vulgar, tanto em termos de eficácia (taxa de resposta considerando a perspectiva do investigador e do paciente) quanto de segurança (taxa de descontinuação do tratamento e irritação da pele). Contudo, apenas um estudo incluiu a combinação não fixa de calcipotriol + clobetasol e os ensaios clínicos apresentaram um risco de viés incerto ou alto, contribuindo para que a qualidade da evidência fosse baixa. Além disso, os estudos não trouxeram os resultados com todos os parâmetros estatísticos necessários (ex: redução do PASI, PASI 75, eventos adversos), impedindo que análises quantitativas adicionais pudessem ser realizadas, situação que dificulta a produção de evidências científicas mais concretas.

Por sua vez, a evidência oriunda da revisão sistemática de van de Kerkhof (2011), também avaliada neste parecer, revelou que a combinação fixa (calcipotriol + betametasona) administrada 1x ao dia foi mais eficaz que a combinação não fixa (calcipotriol + clobetasol), considerando os desfechos relacionados ao escore PASI (i.e porcentagem de redução do PASI em relação ao baseline e PASI 75). Contudo, estes resultados precisam ser interpretados com cautela, uma vez que a qualidade metodológica deste estudo é baixa, de acordo com o instrumento AMSTAR-2, visto que ele apresenta limitações metodológicas importantes e falta de transparência na divulgação de alguns resultados.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

7.1.1 Apresentação do modelo de avaliação econômica

O **Quadro 5** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (44).

Quadro 5 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado, com base na evidência clínica disponível, ainda que limitada.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Associação fixa de calcipotriol + betametasona (intervenção) versus associação não fixa de calcipotriol + clobetasol (comparador)	Adequado com ressalvas. De acordo com o PCDT da psoríase, após a falha com o tratamento com corticoide isolado, ou seja, em caso de uma resposta terapêutica inadequada, deve-se realizar o uso da associação de <u>corticoide</u> + calcipotriol. Neste Protocolo, estão incluídos, como tratamentos tópicos à base de corticosteroide, o clobetasol e a dexametasona. Dessa forma, além do comparador que foi utilizado (clobetasol + calcipotriol), poderia ter sido utilizado como comparador a associação dexametasona + calcipotriol. Entretanto, devido a ausência de evidências da combinação dexametasona + calcipotriol isso pode ser considerado como uma limitação.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com psoríase vulgar após falha do tratamento com corticoide tópico isolado	Adequada.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Monetários	Adequado. Considerando que esta foi uma análise de custo-minimização, por não haver diferenças em termos de efetividade, considera-se adequada a avaliação apenas de diferença de custos entre as alternativas.
Horizonte temporal	1 ano	Adequado.
Taxa de desconto	Não utilizada.	Adequado, considerando o horizonte temporal de 1 ano.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Medidas da efetividade	Não utilizada.	Adequado, por se tratar de uma custo-minimização.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Apenas a diferença dos custos foi considerada.	Adequado. Por esta ser uma análise de custo-minimização, e por não haver diferenças em termos de efetividade, considera-se adequada a avaliação apenas de diferença de custos entre as alternativas.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	<p>Custos médicos diretos de aquisição de medicamentos e consultas de acompanhamento.</p> <p>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. 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. Nesse estudo, o uso da combinação fixa representou uma redução de 24% de uso de pomada em gramas em comparação ao calcipotriol isolado.</p>	<p>Parcialmente adequada. A fonte utilizada para levantamento dos custos de aquisição dos medicamentos, foi o Banco de Preços em Saúde, porém foi utilizado a média do preço. Seria apropriado a utilização os valores mínimos identificados no Banco de Preços em Saúde. Esta análise foi conduzida pelos pareceristas e está apresentada na sequência (Quadro 6).</p> <p>Os custos de consultas médicas foram considerados adequados.</p> <p>Por outro lado, a estimativa de utilização de cada alternativa foi considerada inadequada com relação à quantidade de bisnagas utilizadas (Figura 1010). Os dados referentes ao uso de clobetasol e calcipotriol foram obtidos do DATASUS, fonte considerada apropriada. Entretanto, para a estimativa de da associação fixa calcipotriol + betametasona foi utilizada uma referência da literatura. Essa referência indicou que a combinação fixa representou uma redução de 24% de uso de pomada em gramas em comparação ao calcipotriol isolado. Como anteriormente apresentado, o calcipotriol em monoterapia não é um comparador apropriado. Dessa forma, considera-se que este dado de utilização de recursos está atrelado a incertezas.</p>
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real.	Adequado.
Método de modelagem	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. (Figura 88) .	Adequado com ressalvas. Não está apropriado nomear como árvore de decisão, pois se trata de uma análise de custo-minimização. O modelo de árvore de decisão é recomendado para análises de custo-efetividade.
Pressupostos do modelo	Não apresentado.	Parcialmente adequado. Ainda que várias informações tenham sido descritas ao longo

Parâmetro	Especificação	Comentários
		do texto, não foi apresentado uma seção específica e clara descrevendo todos os pressupostos estruturais requeridos para validade do modelo de análise de decisão, incluindo informações basais da população avaliada, como idade, gravidade das lesões, entre outras.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinística (univariada). Todos os parâmetros foram variados em $\pm 20\%$, com exceção do limite inferior do uso da associação fixa, considerou-se que o menor valor possível seria de 50% em relação ao uso do calcipotriol isolado, de acordo com a posologia em bula, a qual indica que pode ser utilizado duas vezes ao dia.	Parcialmente adequada. A análise de sensibilidade se restringiu ao método determinístico univariado, no formato de gráfico de tornado. Outros métodos são recomendados, com o objetivo de mensurar a incerteza do modelo, incluindo análise de sensibilidade multivariada. O gráfico de tornado demonstrou que a principal variável de incerteza e que gera maior variação no resultado foi o uso da associação fixa (Figura 12). Conforme apresentado no comentário em “Estimativa de recursos despendidos e de custos”, a utilização desse parâmetro possui limitações. Um cenário sem a suposição da redução de 24% do uso do calcipotriol isolado também seria adequado. Esta análise foi conduzida pelos pareceristas do Nats, utilizando o esquema de administração proposto no PCDT de psoríase, e está apresentada na sequência (Quadro 6).

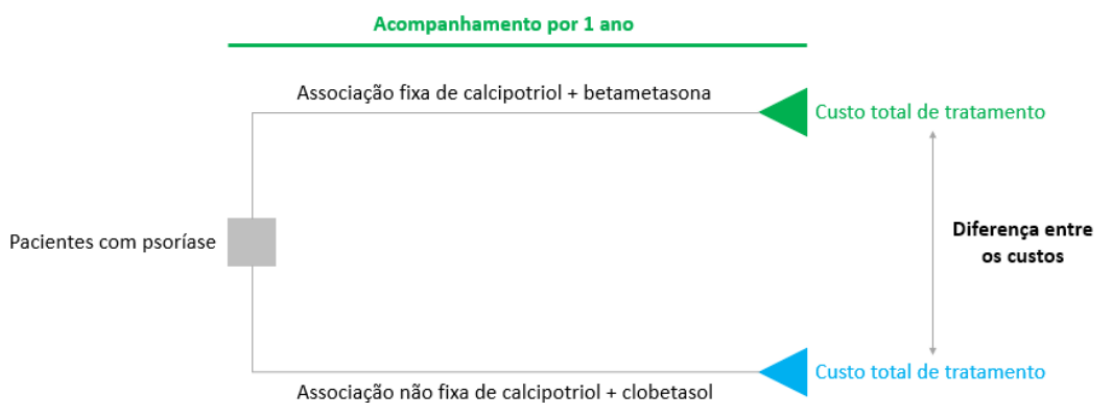


Figura 8. Estrutura do modelo para o tratamento tópico da psoríase.

Fonte: Relatório do demandante.

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	R\$ 5,02
0332849	CALCIPOTRIOL, DOSAGEM:50 MCG/G, USO:POMADA	R\$ 107,56	R\$ 49,82	R\$ 51,00	R\$ 51,00
0332848	CALCIPOTRIOL, APRESENTAÇÃO:ASSOCIADA COM BETAMETASONA DIPROPIONATO, DOSAGEM:50MCG/G + 0,5MG/G, USO:POMADA	R\$ 111,63	R\$ 71,50	R\$ 72,47	R\$ 60,50

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

Figura 9. Custo de aquisição dos medicamentos no Banco de Preços em Saúde

Fonte: Relatório do demandante.

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.

Figura 10. Média de uso dos procedimentos para o tratamento tópico de psoríase

Fonte: Relatório do demandante.

7.1.2 Resultados da avaliação econômica - demandante

Considerando os parâmetros sumarizados acima, o demandante identificou em sua análise principal que o uso da associação fixa promove uma economia de R\$ 58,39 por paciente durante um ano de tratamento (**Figura 1111**).

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

Figura 11. Resultado da análise de custo minimização

Fonte: Relatório do demandante.

7.1.3 Análise de sensibilidade da avaliação econômica - demandante

Em análises de cenários realizadas pelo demandante, foi identificado que a diferença de custo das alternativas pode variar de aproximadamente R\$ -450 reais (mais favorável à incorporação) a R\$ 100 reais (menos favorável à incorporação) (**Figura 12**).

Gráfico Tornado (R\$)

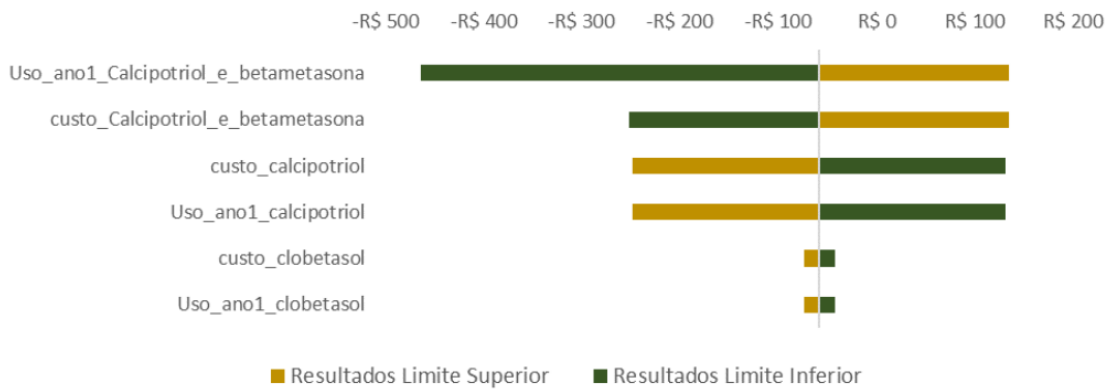


Figura 12. Gráfico de tornado do modelo para o tratamento tópico da psoríase
 Fonte: Relatório do demandante.

7.1.4 Análise adicional – pareceristas

Os pareceristas do Nats realizaram uma análise adicional seguindo os mesmos parâmetros utilizados pelo demandante, porém realizando as seguintes alterações:

- Para o custo de clobetasol e calcipotriol o demandante utilizou em sua análise o valor médio identificado no Banco de Preços em Saúde. Na presente análise, foi considerado o preço mínimo identificado no Banco de Preços em Saúde para ambos os medicamentos.
- Um cenário sem a suposição da redução de 24% do uso do calcipotriol isolado foi realizada. Foi realizado um cenário considerando o esquema de administração recomendado pelo PCDT de psoríase. Foi considerado também que uma bisnaga de 30g (apresentação de todos os medicamentos) seria suficiente para um tratamento mensal com aplicação 1 vez ao dia.
 - Calcipotriol: é recomendada a utilização 2 vezes ao dia no início do tratamento, podendo ser reduzido para 1 vez ao dia na fase de manutenção (45). Com isso, foi estimada a utilização de 13 bisnagas no horizonte temporal de 12 meses (2 no primeiro mês e 1 nos meses subsequentes).
 - Clobetasol: é recomendada a utilização 1-3 vezes ao dia em períodos inferiores a 30 dias, e 2 vezes por semana na fase de manutenção (46). Com isso, foi estimada a utilização 7,5 bisnagas no horizonte temporal de 12 meses (2 no primeiro mês e meia bisnaga nos meses subsequentes).
 - Associação fixa: foi utilizada a recomendação da bula do medicamento, uma vez ao dia (19). Com isso, foi estimado a utilização de 12 bisnagas no horizonte temporal de 12 meses.

Os resultados dessa análise estão apresentados a seguir no

Quadro 66. Foi identificado uma diferença de 52,09 reais na comparação da associação fixa versus calcipotriol + clobetasol. Essa diferença está contemplada na análise de sensibilidade apresentada pelo demandante.

Quadro 6. Análise de custo-minimização adicional – pareceristas

Alternativa	Custo de aquisição de medicamentos	Custo de acompanhamento	Custo total
Calcipotriol + Clobetasol (associação não fixa)	R\$ 673,91	R\$ 20,00	R\$ 693,91
Calcipotriol + betametasona (associação fixa)	R\$ 726,00	R\$ 20,00	R\$ 746,00

Diferença	-	-	R\$ 52,09
-----------	---	---	-----------

Adicionalmente foi realizada uma análise de sensibilidade considerando também que duas (cenário 1) e três (cenário 2) bisnagas de 30g (apresentação de todos os medicamentos) seriam suficientes para um tratamento mensal com aplicação 1 vez ao dia (ao invés de uma bisnaga, discutida anteriormente). Os resultados dos cenários 1 e 2 foram de respectivamente uma diferença de 104,18 reais e 156,27 reais, na comparação entre a associação fixa versus clobetasol + calcipotriol. Esse resultado também está contemplado na análise de sensibilidade apresentada pelo demandante.

7.2 Impacto orçamentário

7.2.1 Apresentação do modelo de impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação da associação fixa de calcipotriol + betametasona no SUS. As principais características resumidas e comentadas são apresentadas no quadro a seguir.

Quadro 7. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do Nats.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	Combinação fixa de calcipotriol + betametasona	Adequado.
Comparador	Combinação não fixa de calcipotriol + clobetasol	Adequado com ressalvas. De acordo com o PCDT da psoríase, após a falha com o tratamento com corticoide isolado, ou seja, em caso de uma resposta terapêutica inadequada, deve-se realizar o uso de associação de <u>corticoide</u> + calcipotriol. Neste Protocolo, estão incluídos, como tratamentos tópicos à base de corticosteroide, o clobetasol e a dexametasona. Dessa forma, além do comparador que foi utilizado (clobetasol + calcipotriol), poderia ter sido utilizado como comparador a associação dexametasona + calcipotriol. Entretanto, devido à ausência de evidências da combinação dexametasona + calcipotriol isso pode ser considerado como uma limitação.
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	Adequado com ressalvas, pois o cálculo da população elegível pode estar subestimado. A estimativa da população elegível foi realizada por demanda aferida com base nos dados disponíveis no DATASUS de calcipotriol + clobetasol. Dessa forma, não foi considerado nesse levantamento a possibilidade do uso de dexametasona + calcipotriol, o que poderia aumentar o número de pacientes elegíveis. Porém, é importante destacar que pela ausência de código SIGTAP para a dexametasona creme, esta consulta via DATASUS seria limitada. Além disso, dados obtidos da Sala Aberta de Situação em Saúde (SABEIS), indicam que para o segundo semestre de 2022, são estimados 4331 usuários de calcipotriol diagnosticados com psoríase (aproximadamente 90% com psoríase vulgar). Este medicamento é recomendado apenas em caso de falha anterior a

Parâmetro	Abordagem	Comentário
	2020. Para anos seguintes foi aplicada a taxa de crescimento populacional de 0,79% definida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.	corticoide tópico e em associação com corticoide tópico. Dessa forma, para o primeiro ano de análise, foram estimados 3855 pacientes.
Cenários	Foram apresentados diferentes cenários onde foram simulados diferentes Market share: 1) cenário referência (taxa de difusão otimista iniciando em 35% no primeiro ano até 80% no quinto ano), 2) cenário alternativo considerando a difusão lenta da tecnologia (cenário conservador 2) e um segundo cenário alternativo, a difusão normal da tecnologia (cenário conservador 1) (Figura 15 e Figura 16).	Adequado.
Custos e recursos	Os custos de aquisição dos medicamentos e de acompanhamento dos pacientes com psoríase foram os mesmos adotados no modelo de custo-minimização.	Os dados referentes a associação clobetasol e calcipotriol foram obtidos do DATASUS, fonte considerada apropriada. Entretanto, para a estimativa da quantidade de bisnagas utilizadas da associação fixa calcipotriol + betametasona foi utilizada uma referência da literatura. Essa referência indicou que a combinação fixa representou uma redução de 24% de uso de pomada em gramas em comparação ao calcipotriol isolado. Como anteriormente apresentado, o uso somente do calcipotriol não é um comparador apropriado. Dessa forma, considera-se que este dado de utilização de recursos está atrelado a incertezas.
Perspectiva	Foi adotada a perspectiva do SUS.	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos.	Adequado.
Resultados	Impacto orçamentário anual e acumulado em cinco anos.	Adequado.
Análise de sensibilidade	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.	Adequado. O gráfico de tornado demonstrou que uma das principais variáveis de incerteza foi o consumo dos medicamentos anual, incluindo o uso da associação fixa. Conforme apresentado no comentário anterior, a utilização desse parâmetro possui limitações. Um cenário sem a suposição de 24% do uso do calcipotriol isolado também seria adequado.

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%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

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%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

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%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Figura 13. Cenário referência e alternativos apresentados de acordo com o market share

Fonte: Relatório do demandante.

7.2.2 Apresentação dos resultados e análise de sensibilidade

O cenário referência demonstrou no primeiro ano um impacto orçamentário incremental com a nova tecnologia foi de -R\$ 28.794 e a economia acumulada em 5 anos foi -R\$ 238.955 (14). Resultados similares foram obtidos nos cenários alternativos 1 e 2 (**Figura 15 e Figura 16**), com uma variação de impacto orçamentário entre -12 mil reais e -46 mil reais a cada ano.

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	1.444.360	1.447.479	1.450.556	1.449.381	1.452.341	7.244.117
Incremental	-28.794	-37.313	-45.965	-58.963	-67.919	-238.955

Figura 14. Impacto orçamentário em reais no cenário base (R\$)

Fonte: Relatório do demandante.

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

Figura 15. Impacto orçamentário em reais no cenário de difusão normal da tecnologia (conservador 1)

Fonte: Relatório do demandante.

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

Figura 16. Impacto orçamentário em reais no cenário de difusão lenta da tecnologia (conservador 2)

Fonte: Relatório do demandante.

De acordo com o demandante, a variável que gera maior variabilidade no resultado foi o custo do calcipotriol + betametasona. Entretanto, outras variáveis também geraram variação em larga escala.

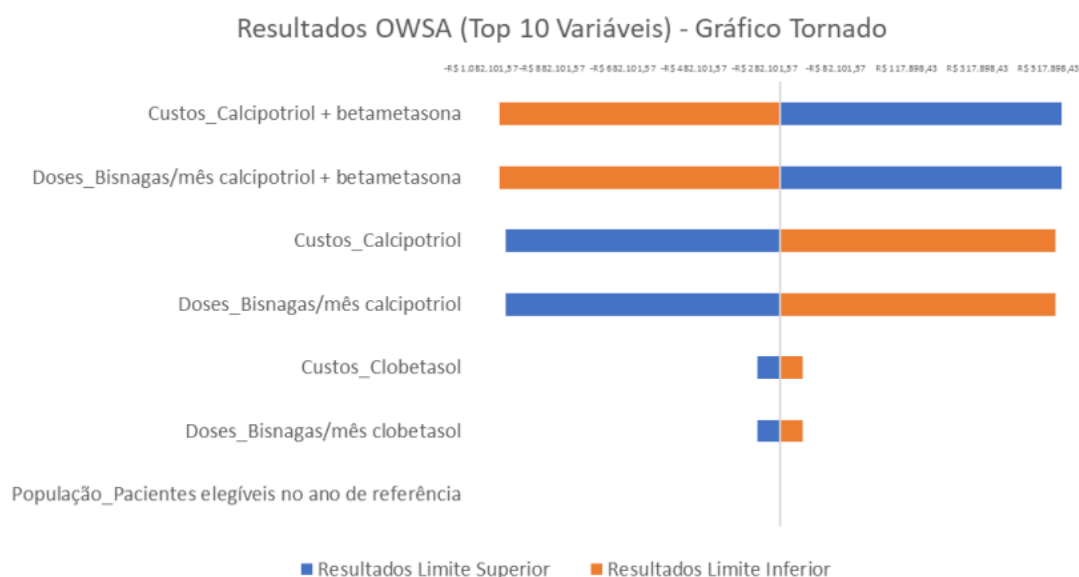


Figura 17. Resultados da análise de sensibilidade determinística

Fonte: Relatório do demandante.

7.2.3 Análise adicional – pareceristas

Os pareceristas do Nats realizaram análises adicionais seguindo os mesmos parâmetros utilizados pelo demandante (cenário de referência), porém realizando as seguintes alterações:

- Cenário 1: utilização das alterações apresentadas na análise adicional de custo-minimização apresentada pela equipe avaliadora.

- Cenário 2: uso da alteração do cenário 1, em conjunto com a modificação do número de pacientes elegíveis: dados obtidos da Sala Aberta de Situação em Saúde (SABEIS), indicam que para o segundo semestre de 2022, são estimados 4331 usuários de calcipotriol diagnosticados com psoríase (aproximadamente 89% com psoríase vulgar). Dessa forma, para o primeiro ano de análise, foram estimados 3855 pacientes.
- Seguindo a mesma linha da análise de custo-minimização adicional apresentada, aqui também foi realizada uma análise de sensibilidade considerando também que duas (cenário 3) e três (cenário 4) bisnagas de 30g (apresentação de todos os medicamentos) seriam suficientes para um tratamento mensal com aplicação 1 vez ao dia (ao invés de uma bisnaga, discutida anteriormente). As alterações mencionadas nos cenários 1 e 2 também foram aplicadas aqui.

Os resultados dessas análises estão apresentados a seguir no **Quadro 8**. Foi identificado um impacto que variou de 25 a 210 mil reais no primeiro ano e 60 a 497 mil reais no quinto ano de análise. Destaca-se esses resultados estão contemplados na análise de sensibilidade apresentada pelo demandante.

Quadro 8. Resultados das análises de impacto orçamentário adicionais – parecerista

Cenário	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5	Cinco anos acumulados
Cenário 1	R\$ 25.688,18	R\$ 33.288,58	R\$ 41.007,47	R\$ 52.603,63	R\$ 60.593,37	R\$ 213.181,24
Cenário 2	R\$ 70.282,43	R\$ 91.077,00	R\$ 112.195,73	R\$ 143.922,64	R\$ 165.782,43	R\$ 583.260,23
Cenário 3	R\$ 140.564,87	R\$ 182.153,99	R\$ 224.391,46	R\$ 287.845,28	R\$ 331.564,86	R\$ 1.166.520,46
Cenário 4	R\$ 210.847,30	R\$ 273.230,99	R\$ 336.587,18	R\$ 431.767,92	R\$ 497.347,30	R\$ 1.749.780,69

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Realizou-se uma busca das recomendações de outras agências internacionais de ATS para a associação fixa de calcipotriol + betametasona utilizando os seguintes termos: (betamethasone AND calcipotriol) OR daivobet OR dovobet. O número de estudos encontrados em cada agência de avaliação de tecnologia em saúde, assim como o número de estudo incluídos são apresentados a seguir:

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá) - Não foram localizados documentos referentes a combinação.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (Inglaterra e País de Gales) - Utilizando os termos “betamethasone AND calcipotriol” foi encontrado um relatório referente ao guia clínico da psoríase (47). Neste guia a combinação de calcipotriol+betametasona é recomendada se uma formulação potente de corticosteroide administrado topicamente duas vezes ao dia não puder ser usada ou uma formulação de uma vez ao dia melhorar a adesão em adultos. Este tratamento deve ser aplicado uma vez ao dia por até 4 semanas.

PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Austrália) - Utilizando os termos “betamethasone AND calcipotriol” foi encontrado um relatório de avaliação pública referente à formulação em gel do medicamento em questão. O documento aponta sobre a aprovação desta tecnologia para o tratamento tópico de psoríase de couro cabeludo por até 4 semanas e psoríase em placas leve a moderada por até 8 semanas (48).

SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment (Suécia) - Não foram localizados documentos referentes ao medicamento.

SMC – Scottish Medicines Consortium (Escócia) - Com os termos “betamethasone” e “calcipotriol”, foram encontrados 4 relatórios, sendo 2 referentes a outras tecnologias (Xamiol Gel® (49) e Enstilar® (50)) e 2 referentes ao Dovobet® (51, 52).

Na primeira submissão sobre o Dovobet®, a SMC não recomendou esta tecnologia devido ao custo elevado e não comprovação da relação custo/benefício. Além disso, a SMC destacou que os pacientes podem se beneficiar mais com o uso adequado, considerando dosagem e duração do tratamento do que com uma combinação de dose fixa (50).

Já na segunda submissão, a pomada de dipropionato de calcipotriol+betametasona (Dovobet®) foi considerada adequada para uso restrito no tratamento tópico inicial da psoríase em placas estável. Esta aprovação, foi decorrente de comparações de curto prazo, que demonstraram que a combinação é mais eficaz do que qualquer um dos componentes como monoterapia e que é econômica em comparação com terapias alternativas. Contudo, a duração do tratamento não deve exceder quatro semanas (51).

Na análise de custo-efetividade submetida pelo fabricante, a tecnologia betametasona+calcipotriol uma vez ao dia, por quatro semanas como terapia de primeira linha com calcipotriol duas vezes ao dia como terapia de segunda linha foi comparado com: (1) calcipotriol uma vez ao dia como primeira linha com um esteroide potente como segunda linha, (2) calcipotriol duas vezes ao dia como primeira linha com um esteroide potente como segunda linha; (3) um esteroide potente de primeira linha e calcipotriol uma vez ao dia como segunda linha; (4) calcipotriol mais um esteroide potente como primeira e segunda linha. Os resultados mostraram que após 1 ano, quatro semanas de Dovobet® como primeira linha seguido de calcipotriol duas vezes ao dia como segunda foi dominante (i.e. foi mais econômico e com maior número de anos de vida ajustados pela qualidade). Além disso, as análises de sensibilidade reforçaram a robustez dos resultados.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência clínica sugere que a associação de hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona pomada possui eficácia e segurança semelhantes ao tratamento não fixo de hidrato de calcipotriol e corticoide tópico disponível no SUS (clobetasol), considerando os desfechos taxa de resposta, tanto na perspectiva do investigador quanto do paciente, descontinuação do tratamento e irritação da pele. No entanto, apenas um ensaio clínico considerou a associação do calcipotriol e clobetasol e nenhum estudo incluiu a dexametasona, corticoide também disponível no SUS para o

tratamento de pacientes com psoríase vulgar. Além disso, os estudos selecionados nesta revisão sistemática apresentaram um risco de viés incerto ou alto devido a falhas importantes, como omissão de parâmetros estatísticos de alguns resultados. Dessa forma, a qualidade da evidência foi considerada baixa pelo sistema GRADE. Adicionalmente, outros desfechos de eficácia de interesse, como resultado do escore PASI ao final do tratamento, porcentagem de redução do PASI em relação ao baseline e PASI 75 não puderam ser avaliados quantitativamente, pois os estudos não reportaram tais dados em sua totalidade. Ressalta-se ainda que o perfil de segurança e tolerabilidade da combinação de calcipotriol e betametasona é semelhante em relação às monoterapias com calcipotriol e betametasona, conclusão especialmente atribuída ao ensaio clínico de Kragballe, 2006, o qual avaliou este tratamento por 52 semanas.

Diferentemente da evidência clínica produzida por meio das meta-análises indiretas pelo Nats, uma outra revisão sistemática, também avaliada neste parecer, revelou que a combinação fixa de calcipotriol + betametasona (1x/d) é mais eficaz que a combinação não fixa de calcipotriol e clobetasol. Porém, os desfechos considerados para a avaliação da eficácia nesta revisão sistemática foram diferentes: porcentagem de redução do PASI em relação ao baseline e PASI 75. Contudo, a falta de transparência destes resultados nos artigos científicos e a omissão de parâmetros estatísticos necessários, impediu a realização de análises semelhantes pelo Nats. Os autores da revisão sistemática reportaram que os dados foram imputados e as informações foram obtidas de fontes não publicadas. Adicionalmente, a qualidade metodológica deste estudo foi considerada criticamente baixa conforme a ferramenta AMSTAR-2, devido a falhas metodológicas importantes, como ausência da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e omissão de informações sobre a condução do estudo. Portanto, estes achados precisam ser interpretados com cautela.

Dessa forma, mais ensaios clínicos de maior qualidade que comparem os grupos de interesse (combinação fixa de calcipotriol + betametasona versus combinação não fixa de calcipotriol + clobetasol ou dexametasona) devem ser realizados de modo a definir se realmente há diferenças entre estes tratamentos para pacientes com psoríase vulgar, especialmente em termos de eficácia. Ademais, é importante ressaltar que a comodidade posológica da combinação fixa é superior se comparada a da combinação não fixa com calcipotriol e clobetasol, visto que a primeira pomada pode ser administrada 1x ao dia, enquanto a segunda estratégia terapêutica exige a administração diária de cada pomada em horários diferentes.

Uma análise de custo-minimização foi construída para avaliação econômica assumindo que a eficácia das alternativas não apresentava diferença significativa (com base na evidência disponível). Foram considerados os custos dos medicamentos e de consultas ao longo de um horizonte temporal de 1 ano. O demandante identificou em sua análise principal que o uso da associação fixa de calcipotriol + betametasona promoveu uma economia de R\$ 58,39 por paciente durante um ano de tratamento. A principal variável de incerteza foi a quantidade de recursos consumidos. Na análise de sensibilidade promovida pelo demandante (análise de sensibilidade univariada; gráfico de tornado), bem como em análises adicionais realizadas pelos pareceristas do Nats (utilização de custo mínimo identificado no Banco de Preço em Saúde, e cenário com utilização de recursos com base em esquema de administração recomendado pelo PCDT psoríase e

bula), observou-se que a diferença entre as alternativas pode variar entre uma econômica de 450 reais a um incremento de aproximadamente 150 reais por ano (por paciente).

Na análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante, a população elegível foi estimada com base na demanda aferida (consulta no DATASUS; ano 1 = 1409 pacientes). O cenário referência demonstrou no primeiro ano um impacto orçamentário incremental com a nova tecnologia foi de -R\$ 28.794 e a economia acumulada em 5 anos foi -R\$ 238.955. Resultados similares foram obtidos nos cenários alternativos variando a distribuição de mercado ao longo dos anos. Na análise de sensibilidade promovida pelo demandante (análise de sensibilidade univariada; gráfico de tornado), bem como em análises adicionais realizadas pelos pareceristas do Nats (alterações anteriormente mencionadas, além cenário com a população elegível no primeiro ano de 3855 pacientes, com base nos dados disponíveis na Sala Aberta de Situação em Saúde - SABELS), observou-se que o impacto orçamentário anual pode variar entre uma economia de aproximadamente 1 milhão de reais a um gasto de aproximadamente 500 mil reais

10. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente de 15/3/2022 a 28/3/2022. Quarenta e nove pessoas se inscreveram e os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos.

A participante inicia seu relato declarando não possuir vínculo com a indústria. A paciente, de trinta e dois anos de idade, traz que os primeiros sinais e sintomas da psoríase se manifestaram entre os seus dezenove e vinte anos. Ela estava cursando a faculdade e acabou descuidando da saúde (sono, alimentação etc). No momento em que as lesões começaram a aparecer ela procurou diferentes dermatologistas e recebeu diagnósticos diversos, tais como dermatite, pitiríase rósea e alergias em geral, assim como prescrições de diferentes medicamentos. Naquele momento, não tinha conseguido acesso a medicamentos ou a consultas por meio do SUS e, por isso, obteve seus atendimentos e medicamentos pela via particular ou pelo plano de saúde.

Com o dermatologista atual, submeteu-se a vários exames e obteve o diagnóstico de psoríase. No entanto, como já tinha usado muitos medicamentos – entre eles, corticoides injetáveis –, sua psoríase estava em “total descontrole”, espalhando-se por todo o corpo, inclusive pelo couro cabeludo e unhas. A partir disso, seu dermatologista iniciou os tratamentos tópicos. O primeiro deles foi o propionato de clobetasol. Como não foram observadas melhoras, passou-se ao tratamento com o calcipotriol aliado ao dipropionato de betametasona (tecnologia em avaliação).

Diante da permanência dos sintomas, atribuída pela participante ao quadro agudo em que se encontrava, foi iniciado o tratamento com medicamentos sistêmicos. O primeiro deles foi o metotrexato, com o qual permaneceu durante algum tempo, pois ele gerou uma melhora significativa com total desaparecimento das lesões. Depois disso, interrompeu o uso do metotrexato e manteve o uso do calcipotriol + betametasona. A paciente diz que é acompanhada por diversos profissionais, pois também tem artrite psoriásica, de modo que também está em atendimento reumatológico,

cardiológico, nutricional e psicológico. Diante disso, obteve um bom controle da psoríase e foram sendo feitas trocas na medicação quando aparecia uma lesão ou outra. Já utilizou o furoato de mometasona e metilprednisona. Atualmente, não usa o calcipotriol + betametasona, mas sim o tracolimo, devido ao uso de imunobiológicos. Quanto a esses, diz que já usou o adalimumabe e hoje usa o secuquinumabe, devido às lesões e à artrite psoriásica.

A participante trouxe ainda a experiência de outros pacientes que, até fechar diagnóstico, também tiveram uma trajetória cheia de “acertos e erros, passando por vários dermatologistas, diagnósticos e medicações. Muitos lhe disseram não terem usado ainda o calcipotriol + betametasona justamente pela questão do custo. Aqueles que utilizaram, relataram uma melhora expressiva, justificando a importância de ter disponível a associação no SUS. Ela, por sua vez, só teve acesso a tratamento medicamentoso via SUS uma única vez, que foi a sulfassalazina, indicada para os dois tipos de psoríase que possui. Sendo assim, nesses doze anos de tratamento, vem encontrando todas as dificuldades para acessar medicação, já que no interior onde mora nem sempre há medicamentos disponíveis nas farmácias. Muitas vezes precisa obtê-los quando vai para Curitiba para as consultas. Nesse sentido, ao ver que por meio do SUS as medicações podem chegar a mais regiões, considera que é de “extrema importância” a incorporação da tecnologia, dado o seu efeito benéfico. Como dito anteriormente, em alguns casos, as lesões só cessaram totalmente com o uso do calcipotriol + betametasona. Mesmo com a disponibilidade do proprionato de clobetasol, ela lembra que, em certos casos, ele não é indicado para regiões mais sensíveis, como o rosto. Ademais, não pode ser usado várias vezes durante a semana, de maneira que a disponibilidade de outras alternativas pode ajudar a manter a estabilidade do quadro com um menor número de aplicações.

Ela encerra seu relato reforçando que os pacientes com psoríase frequentemente precisam trocar de tratamento, pois o organismo deixa de responder. Por isso, é importante ter uma grande variedade de alternativas terapêuticas acessíveis no SUS.

O Plenário questionou a paciente acerca do que ela considera como uma grande vantagem quando deixa de usar uma pomada e passa a usar outra, por exemplo, uma pomada que possa usar uma vez ao dia. Ela responde que nunca usou apenas uma vez ao dia. Todas as que utilizou eram indicadas para aplicação duas vezes ao dia, fosse na forma pomada, fosse na forma creme. Atualmente, ela usa duas vezes ao dia, pois saiu há pouco de um momento de crise, tanto da artrite psoriásica quanto da psoríase vulgar. Ela sabe que as pomadas demoram a surtir efeito, mas percebe a diferença entre a nova pomada e a antiga pela mudança na escamação e na textura da lesão. Isso também gera um conforto psicológico, que colabora para o êxito do tratamento.

O Plenário encaminhou o tema com parecer desfavorável para consulta pública e considerou que as contribuições podem trazer informações sobre a efetividade do medicamento em relação às alternativas já disponíveis no SUS.

O vídeo da 107ª Reunião pode ser acessado em: 107ª Reunião da Conitec dia 07/04/2022 - Tarde.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de psoríase vulgar após falha de corticoide tópico isolado. A busca foi realizada em março de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Psoriasis** | Adult, Older Adult | Phase 3, 4;
- (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (**Psoriasis**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico da psoríase vulgar após falha de corticoide tópico isolado.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 107ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 06 e 07 de abril de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da pomada de Hidrato de Calcipotriol + Dipropionato de Betametasona para a indicação avaliada. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a tecnologia não apresentou benefícios na eficácia e na eficiência, comparado às tecnologias atualmente disponíveis.

13. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 26/2022 ficou vigente no período entre 28/04/2022 e 17/05/2022. Foram recebidas 420 contribuições, sendo 256 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 164 pelo formulário para contribuições de experiência de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre

a opinião e contribuição em relação à recomendação preliminar da Conitec e cinco blocos de espaços para contribuições quanto: (1) à recomendação preliminar da Conitec, (2) às evidências clínicas, (3) à avaliação econômica, (4) à análise de impacto orçamentário, e (5) contribuições além dos aspectos citados.

O formulário de experiência é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com a tecnologia em análise e (3) a experiência prévia com outras tecnologias para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram analisadas e quantificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram avaliadas quantitativamente e qualitativamente, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2022-encerradas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Das 256 contribuições recebidas sobre aspectos técnico-científicos, todas expressaram “Eu acho que deve ser incorporado no SUS” e destas, 223 (87%) apresentaram contribuições não vazias para esse aspecto, 223 (87%) contribuições não vazias para evidências clínicas, 46 (17,9%) contribuições não vazias para avaliação econômica, 27 (10,5%) contribuições não vazias para análise de impacto orçamentário e 22 (8,6%) contribuições não vazias para outros aspectos além dos citados. Entende-se por contribuições não vazias aquelas que apresentavam algum argumento, sendo consideradas vazias, entre outros exemplos, as realmente vazias ou ainda com respostas do tipo “Sim”, “Não” etc.

Dentre todas as contribuições técnico-científicas, 21 participantes afirmaram ter enviado anexos para complementar a contribuições; contudo foram identificados 18 documentos anexados para esta seção referente às contribuições de 17 participantes.

13.1.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições técnico-científicas foi de pessoas físicas (n=254, 99,2%), sendo representado predominantemente por profissionais de saúde (n=248, 96,9%). Mais informações sobre o perfil dos participantes podem ser observadas na **Tabela 8**.

Tabela 8. Perfil dos participantes com contribuições técnico-científicas na consulta pública nº 26/2022.

Tipo de Contribuição	N (%)
Pessoa Física	254 (99,2)
Paciente	4 (1,5)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	2 (0,8)
Profissional de saúde	248 (96,9)
Interessado no tema	0 (0)
Pessoa Jurídica	2 (0,8)
Empresa	1 (0,4)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (0,4)
Fundação privada de direito público	0
Instituição de ensino	0
Instituição de saúde	0
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedade médica*	0
Grupos/associação/organização de pacientes	0
Outra	0
Total	256 (100)

LEGENDA: *A Sociedade Brasileira de Dermatologia enviou um documento em anexo; contudo, o responsável pelo envio realizou o preenchimento dos dados como profissional de saúde e não como sociedade médica.

Com relação às características sociodemográficas dos participantes, a maioria possuía entre 25 e 39 anos de idade (n=107, 41,8%), era do sexo feminino (n=200, 78,1%), de cor branca (n=208, 81,3%) e da região Sudeste do Brasil (n=124, 48,4%). Adicionalmente, a maioria dos participantes ficou sabendo da consulta pública por amigos, colegas ou profissionais de trabalho (n=142, 55,5%).

13.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas

No espaço para contribuição geral quanto à opinião “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”, como previamente mencionado, a maioria das contribuições não foi técnica, apontando como argumentos as evidências já publicadas e apresentadas neste parecer sobre a eficácia e segurança da pomada de hidrato de calcipotriol + betametasona para o tratamento de pacientes psoríase vulgar. Relatos de experiências favoráveis na prática clínica do uso do medicamento também foram reportados em grande parte das recomendações.

Muitas contribuições reforçaram que a adesão a pomada contendo a combinação fixa de calcipotriol + betametasona é superior em relação às pomadas atualmente disponíveis no SUS para o tratamento de psoríase vulgar (calcipotriol e clobetasol). Contudo, algumas contribuições merecem destaque, conforme descrito no **Quadro 9**.

Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec

Quadro 9. Contribuições técnico-científicas sobre a recomendação preliminar da Conitec.

Contribuição	Comentário do Nats
Pessoa física	
<i>“É tratamento tópico de primeira linha para psoríase. Não há no SUS tratamentos tópicos adequados para psoríase e outras doenças de pele. É o passo inicial antes de usar tratamentos mais dispendiosos e com mais efeitos colaterais (acitretina, metotrexato, imunobiológicos)”</i>	Agradecemos o comentário. Contudo, estão disponíveis no SUS as pomadas de clobetasol e calcipotriol, combinação semelhante, em termos de eficácia e segurança, à combinação fixa de calcipotriol + betametasona.
<i>“Consenso brasileiro de Psoríase - Edição 2012 HTTPS://www.saudedireta.com.br/docsupload/1377775822Consenso_Psoríase_2012.pdf, Na sessão de terapias tópicas no manejo da psoríase, a combinação como 1 linha no manejo da doença, com a possibilidade de manutenção do por períodos de até 52 semanas.”</i>	Agradecemos a contribuição que reforça a eficácia da combinação fixa de calcipotriol + betametasona. De fato, o Consenso Brasileiro de Psoríase de 2012 traz como primeira opção para o tratamento de psoríase em placas a combinação fixa de calcipotriol + betametasona (53). Porém, o Consenso Brasileiro de Psoríase de 2020, reporta apenas que o uso do calcipotriol tópico associado à betametasona apresenta melhora estatisticamente significativa em relação ao uso do corticoide tópico isolado nas lesões de psoríase em placa (54), informação reforçada neste parecer.

<p><i>“De acordo com o guideline de 2012, na sessão de terapias tópicas a combinação fixa tópica de calcipotriol e betametasona é indicada como 1 linha no manejo da doença com o uso por até 52 semanas segundo o consenso brasileiro de psoríase.”</i></p>	<p>Agradecemos sua contribuição. Contudo, conforme o comentário acima, o Consenso Brasileiro de Psoríase mais atual (2020) não traz evidências clínicas que comprovem a superioridade de um corticoide tópico em relação a outro (ex. clobetasol versus betametasona).</p>
<p><i>“estudos clínicos do produto demonstrando eficácia e segurança superiores especialmente os estudos do tipo Patient Reported outcomes (Pros), maior adesão na aplicação 1x ao dia, guidelines recomendado o uso de daivobet incluindo o consenso de 2012 sbd, experiência clínica médica com o produto”</i></p>	<p>Agradecemos sua contribuição. Não foram citados estudos clínicos que demonstrassem a maior eficácia e segurança da combinação fixa de calcipotriol + betametasona em relação à combinação não fixa atualmente disponível no SUS (calcipotriol e clobetasol). Com relação ao argumento a respeito do Consenso Brasileiro de Psoríase, conforme destacado nos dois primeiros comentários desta tabela, o documento mais atual (2020) não reforça a superioridade de um corticoide tópico em relação a outro, afirmando apenas que a combinação de calcipotriol com betametasona tópico é superior em relação às respectivas monoterapias (54). Contudo, de fato, a adesão ao tratamento pode ser superior quando o número de administrações diárias é menor. Além disso, ressalta-se que a informação referente à melhor comodidade posológica da combinação fixa havia sido reportada neste parecer.</p>
<p><i>“A associação de Calcipotriol com Betametasona (Daivobet) favorece muito a adesão de pacientes com psoríase ao tratamento, com a posologia uma vez ao dia, poupa o uso do corticoide, reduz as recidivas e se mantém eficaz mesmo no tratamento a longo prazo.”</i></p>	<p>Agradecemos pelo seu comentário.</p>
<p><i>“Não temos muitas opções de tratamentos tópicos para psoríase localizada. E a associação de betametasona com calcipotriol aumenta a adesão do paciente. Visto que a psoríase é uma doença crônica que necessita de múltiplos tratamentos e seguimento longo, a adesão a uma medicação única facilita muito.”</i></p>	<p>Agradecemos sua contribuição. Contudo, o SUS disponibiliza as pomadas de calcipotriol e clobetasol para pacientes refratários ao corticoide tópico isolado, combinação semelhante, em termos de eficácia e segurança,</p>

	à combinação fixa de calcipotriol + betametasona.
<p><i>“Os pacientes portadores de psoríase possuem poucas opções de tópicos pelo SUS. A associação do clobetasol com o calcipotriol aumenta adesão ao tratamento porque une 2 ativos eficazes em 1 só produto”</i></p>	<p>Agradecemos sua contribuição. Contudo, conforme descrito na linha acima, o SUS disponibiliza pomadas de calcipotriol e clobetasol para pacientes refratários ao corticoide tópico isolado, combinação semelhante, em termos de eficácia e segurança, à combinação fixa de calcipotriol + betametasona. Porém, a combinação fixa de calcipotriol + betametasona apresenta como grande vantagem uma única aplicação diária, situação que pode otimizar à adesão ao tratamento, conforme mencionado nos comentários anteriores.</p>

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

Nats: núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Contribuições para o tópico “Evidência clínica”

Todas as contribuições destacaram que a tecnologia apresenta benefícios clínicos evidentes, principalmente com relação a eficácia. De fato, sabe-se a combinação de calcipotriol com corticoide tópico é mais eficaz em relação às monoterapias. Os estudos clínicos destacados nas contribuições foram os mesmos utilizados neste relatório. Contudo, não há evidências clínicas disponíveis que apontam a superioridade de um corticoide tópico em relação ao outro. Portanto, a principal vantagem da tecnologia em questão é a comodidade posológica, pois, por se tratar de uma pomada contendo a combinação de calcipotriol e betametasona, pode ser administrado uma vez ao dia, enquanto os medicamentos atualmente disponíveis no SUS (calcipotriol e clobetasol ou betametasona) exigem duas aplicações diárias. As contribuições ainda reforçaram a existência de incompatibilidades entre calcipotriol e clobetasol, necessitando a administração em horários diferentes.

A empresa fabricante da tecnologia e demandante da incorporação participou da consulta pública, reforçando a evidência clínica positiva do calcipotriol + betametasona. Contudo, nenhum estudo adicional foi considerado pela empresa em questão. As principais contribuições que representam a ideia central da maioria das contribuições e os comentários do Nats são apresentados no quadro a seguir.

Quadro 10. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.

Comentário do Nats	
Pessoa física	
<p><i>“Como dermatologista, na prática clínica vejo muito resultado e com segurança no uso de calcipotriol. E quando de difícil controle e fundamental o uso combinado com corticoide tópico. Na literatura isso já está bem estabelecido. Uma referência é este estudo robusto e de grande evidência (abaixo)”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. De fato, a combinação de calcipotriol e corticoide tópico é mais eficaz em relação às monoterapias, conforme destacado neste documento. Considerando esta evidência, o SUS disponibiliza pomadas de calcipotriol e clobetasol para o tratamento de pacientes com psoríase vulgar, refratários à terapia com corticoide tópico isolado. O material enviado por anexo contém referências de vários estudos que apontam a superioridade da combinação em relação as monoterapias, os quais já haviam sido incorporados neste parecer, com exceção do DESIRE study, uma vez que não atendia aos critérios de elegibilidade para a revisão sistemática. Trata-se de um estudo observacional, sem grupo comparador, que avalia o grau de satisfação dos pacientes em uso da combinação fixa de calcipotriol + betametasona. Observou-se neste estudo que aproximadamente 75% dos pacientes estavam satisfeitos ou muito satisfeitos após um curso de tratamento com a tecnologia em questão (55).</p>
<p><i>“O Consenso Brasileiro de Psoríase de SBD, no seu capítulo Terapia Tópica, diz: O uso do calcipotriol tópico associado à betametasona apresenta melhora estatisticamente significativa em relação ao uso do corticoide tópico isolado nas lesões de psoríase em placa durante o período de 4 a 8 semanas”</i></p>	<p>Agradecemos a sua contribuição. De fato, o Consenso Brasileiro de Psoríase vigente (2020), aponta, como apresentado neste parecer, que a combinação de calcipotriol + betametasona tópico é mais eficaz em relação ao uso do corticoide tópico isolado nas lesões de psoríase em placa durante o período de 4 a 8 semanas (54). Contudo, o consenso não reporta a respeito da superioridade de calcipotriol + betametasona em relação a combinação do calcipotriol com outro corticoide tópico. Adicionalmente, foi enviado em anexo a Diretriz Brasileira de psoríase em placa moderada a grave (2017) referente a esta contribuição (56). A diretriz em questão traz as seguintes informações: “O uso do calcipotriol associado à betametasona tópico apresenta melhora estatisticamente significativa em relação ao uso do corticoide tópico isolado, nas lesões de psoríase em placa durante o período de 4 a 8 semanas de avaliação, quanto a avaliação feita pelo escore PASI.”; “O uso do calcipotriol associado à betametasona tópico apresenta melhora</p>

Comentário do Nats

	<p>estatisticamente significativa em relação ao uso do calcipotriol tópico isolado, nas lesões de psoríase em placa durante o período de 2 a 8 semanas de avaliação, quanto a avaliação realizada pelo escore PASI.” Contudo, a diretriz reforça apenas sobre superioridade de calcipotriol + betametasona em relação a calcipotriol + outro corticoide.</p>
<p>Empresa fabricante da tecnologia</p>	
<p><i>“O PCDT recomenda a associação não fixa de clobetasol e calcipotriol, em que o clobetasol é usado pela manhã e calcipotriol a noite, totalizando duas aplicações diárias, dessa forma, possivelmente reduzindo a adesão ao tratamento dos pacientes além da tal combinação não estar prevista em bula e para a qual desconhece-se eficácia e segurança. 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.”</i></p>	<p>Agradecemos sua contribuição. De fato, a adesão pode ser superior com a combinação fixa de calcipotriol + betametasona em relação à combinação não fixa atualmente disponível no SUS, pois exige uma única administração diária. Contudo, não existem evidências clínicas que comprovem a superioridade, em termos de eficácia e segurança, da betametasona em relação ao clobetasol para o tratamento tópico de pacientes com psoríase vulgar.</p>
<p><i>“Tomamos como exemplo o consenso da SBD publicado em 2012 que recomenda o uso combinado de calcipotriol + betametasona em primeira linha do tratamento tópico. Essa recomendação se justifica pelos resultados clínicos publicados da associação fixa de calcipotriol + betametasona, como por exemplo: menor probabilidade de irritação; maior rapidez de ação e; melhor perfil de segurança em estudos de longo prazo (13,22,27–29). Além disso considerou-se que a comodidade posológica (apenas 1 vez ao dia) contribui para melhor adesão ao tratamento.”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. De fato, o Consenso Brasileiro de Psoríase de 2012, aponta como primeira linha do tratamento tópico a combinação fixa de calcipotriol e betametasona para pacientes com psoríase vulgar (53). Contudo, o consenso atualmente vigente (2020), reforça apenas que a combinação de calcipotriol e betametasona é superior às monoterapias, situação já reportada neste parecer (54). O documento não aponta a superioridade de um corticoide tópico em relação a outro.</p>
<p><i>“Além disso, os estudos utilizados para a comparação indireta (Kragballe et al., 1998 (32), Kaufmann et al., 2002 (33), Guenther et al., 2002 (34) e</i></p>	<p>Agrademos a contribuição. De fato, a exigência da publicação de protocolos clínicos sucede a publicação de alguns estudos em questão, embora o site ClinicalTrials.gov exista desde os anos</p>

Kragballe et al., 2004 (35)) foram considerados pela avaliação do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) como risco de viés incerto por conta da não publicação dos protocolos clínicos dos estudos anteriormente a condução dos mesmos. Os estudos mencionados foram estudos pivotais que culminaram na aprovação regulatória da associação fixa de calcipotriol + betametasona para o tratamento da psoríase em todo o mundo, inclusive no Brasil. A não disponibilização dos protocolos deve ser encarada como uma limitação do estudo, mas é necessário entender o contexto do momento da publicação dos resultados. Por volta dos anos 2000, iniciaram-se as discussões para a obrigatoriedade da publicação dos protocolos dos estudos clínicos previamente ao início das pesquisas. Essas discussões levaram a recomendação da publicação dos protocolos pelos investigadores apenas entre os anos de 2004 e 2006, com o respaldo da International Comittee of Medical Journal Editors (ICMJE) (36). Além disso, a Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) só iniciou a solicitação do registro do protocolo a partir do ano de 2007 (36). Dessa forma, é compreensível que os estudos não possuem protocolos publicados.”

2000. Porém, apesar disso, concordamos com a contribuição e desconsideramos a necessidade de registro de protocolo de ensaio clínico para os estudos publicados antes de 2004, na avaliação do risco de viés. Contudo, o risco global de viés só alterou para o estudo de Kaufman, 2002 (33), pois os estudos de Guenther et al., 2002 (34), Kragballe et al., 1998 (32) e Kragballe et al., 2004 (35) foram julgados dessa forma por outros motivos e não apenas pela ausência de protocolos, como por exemplo resultados de eficácia incompletos, principalmente com relação aos parâmetros estatísticos (vide **Tabela 5**).

Sociedade Médica

“Como existe uma incompatibilidade química entre o calcipotriol e os corticosteroides de alta potência, a mistura dos dois produtos não é recomendada. O paciente não pode utilizar o calcipotriol e um corticosteroide de alta potência misturados uma única aplicação por conta própria, sendo necessário o uso de um produto pela manhã e outro à noite, com duas aplicações ao dia. Isto reduz a adesão ao tratamento (10)”

Agradecemos a contribuição. De fato, a incompatibilidade da pomada de calcipotriol e clobetasol, exige administrações em horários diferentes. Dessa forma, o uso da combinação fixa de calcipotriol + betametasona realmente pode resultar em melhor adesão ao tratamento, uma vez que exige apenas uma administração diária. Contudo ressalta-se que a questão da comodidade posológica havia sido reportada neste parecer.

<p><i>“A adesão ao tratamento é crítica nos pacientes com psoríase. O número de medicamentos utilizados, bem como a frequência de uso influenciam diretamente a adesão. Assim, uma única medicação, de uso apenas uma vez ao dia praticamente dobra a adesão ao tratamento, levando a uma maior eficácia e melhoria na qualidade de vida dos pacientes.”</i></p>	
<p><i>“A recomendação Canadense foi elaborada com abordagem baseada em evidências e com foco no paciente. No “guideline”, o uso da CFT de calcipotriol e betametasona foi referida como a única na lista com classificação de nível de evidência de alta qualidade (23)”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Contudo, o referido <i>guideline</i> considera como primeira linha de tratamento tópico para pacientes com psoríase vulgar as seguintes tecnologias, todas com elevado nível de evidência: corticosteroides, calcipotriol e calcipotriol + betametasona (Grau de recomendação A, nível de evidência +++)(57):</p>
<p><i>“O Guideline Alemão para o manejo da psoríase vulgar, indica a CTF de calcipotriol e betametasona como sendo “superior” no manejo da psoríase do ponto de vista fármaco-econômico, sendo superior aos demais ingredientes isolados”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. De fato, o <i>guideline</i> alemão reforça a superioridade da combinação fixa de calcipotriol e betametasona em relação às respectivas monoterapias, situação previamente mencionada neste parecer (58).</p>
<p><i>“No Brasil, a CFT de calcipotriol e betametasona foi indicada como 1ª. linha no manejo da doença, com possibilidade de manutenção do uso por períodos de até 52 (25) Atualmente, as recomendações brasileiras pela Sociedade Brasileira de Dermatologia apontam que uso do calcipotriol tópico associado à betametasona apresenta melhora estatisticamente significativa em relação ao uso do corticoide tópico isolado nas lesões de psoríase em placa durante o período de quatro a oito semanas de avaliação quanto à análise feita pelo escore PASI (B).(26)”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. De fato, tanto a Diretriz Brasileira de Psoríase em placa moderada a grave (2017), quanto o Consenso Brasileiro de Psoríase (2020), apontam que o uso do calcipotriol associado à betametasona tópico apresenta melhora estatisticamente significativa em relação ao uso do calcipotriol tópico isolado ou ao corticoide tópico isolado (54, 56). Contudo, os documentos não apontam superioridade em termos de eficácia e segurança de um corticoide tópico em relação a outro.</p>

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.
 Nats: núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Algumas contribuições foram enviadas apenas na forma de anexos. De maneira semelhante, a maioria reforçou a que a adesão da combinação fixa de calcipotriol + betametasona é melhor em relação à combinação não fixa atualmente disponível no SUS, devido à comodidade posológica, condição que pode influenciar diretamente no sucesso do tratamento. Alguns estudos foram citados para embasar estas contribuições, os quais, não foram incluídos neste parecer ou por se tratar de estudos gerais sobre a adesão ao tratamento de pacientes com psoríase vulgar (59-61), ou por não possuírem grupos comparadores (55, 62).

Adicionalmente, outros dois estudos foram reportados nos anexos, porém não foram incluídos neste parecer por se tratar de estudos de revisão (63, 64), ou por não avaliarem desfechos de eficácia e segurança (abordagem imunohistoquímica, por exemplo), não atendendo aos critérios de elegibilidade desta revisão sistemática (65, 66). Ressalta-se que os demais estudos utilizados para embasar as contribuições foram incluídos neste parecer.

Contribuições para o tópico “Avaliação econômica”

A maioria das contribuições destacou que a tecnologia em caso de incorporação ampliará o acesso ao tratamento da psoríase; que o medicamento será disponibilizado para uma parcela da população com dificuldade de adesão e manutenção do tratamento (em especial, pacientes de baixa renda); e que isso poderá evitar o agravamento da doença.

As contribuições com destaque para o tópico “Avaliação econômica” sobre a tecnologia estão apresentadas no quadro abaixo, e respondidas conforme cada caso.

Quadro 11. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.

Contribuição		Comentário do Nats													
<p>Empresa fabricante da tecnologia</p> <p><i>“A LEO Pharma reconhece a importância da disponibilização de novas opções terapêuticas para os pacientes diagnosticados com psoríase e, mesmo após o reajuste permitido pela Câmara de Regulamentação do Mercado de Medicamentos (CMED) de 10,89% nos preços em Abril de 2022, oferece uma nova proposta de aquisição da associação fixa no valor de R\$ 59,50 por bisnaga de 30 gramas, representando um desconto de 30% em relação ao preço máximo de venda ao governo (PMVG) com incidência de 18% de ICMS.”</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Medicamento</th> <th>Custo de aquisição</th> <th>PMVG (desconto %)</th> <th>18%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Oferta inicial</td> <td>R\$ 60,50</td> <td>R\$ (20%)</td> <td>76,03</td> </tr> <tr> <td>Oferta atual</td> <td>R\$ 59,50</td> <td>R\$ (30%)</td> <td>84,31</td> </tr> </tbody> </table>		Medicamento	Custo de aquisição	PMVG (desconto %)	18%	Oferta inicial	R\$ 60,50	R\$ (20%)	76,03	Oferta atual	R\$ 59,50	R\$ (30%)	84,31	<p>Agradecemos a contribuição. Após a alteração do valor de aquisição para R\$ 59,50 por bisnaga, foi feita nova análise de custo-minimização pelo Nats, chegando a um valor incremental de R\$ 44,09 para a associação fixa de calcipotriol + betametasona, comparada a associação não fixa de calcipotriol e clobetasol.</p>	
Medicamento	Custo de aquisição	PMVG (desconto %)	18%												
Oferta inicial	R\$ 60,50	R\$ (20%)	76,03												
Oferta atual	R\$ 59,50	R\$ (30%)	84,31												
<p>Empresa fabricante da tecnologia</p> <p><i>“É importante salientar que o uso da combinação fixa de calcipotriol está associada com uma utilização menor de recursos. No estudo conduzido pro Kragballe et al., 2006 (13), além dos pacientes apresentarem uma menor frequência de eventos adversos em 52 semanas, o uso da combinação fixa resultou no uso total de 898,8 gramas comparado com o uso isolado de calcipotriol de 1.044 gramas de produto, resultando em uma redução de 24% do uso em gramas. O uso a cada quatro semanas variou de 84,6 a 99,3 gramas para o grupo de combinação fixa e 95,8 e 118,5 gramas para o grupo de calcipotriol isolado (13). Essa utilização de recursos está de acordo com a análise econômica conduzida por Bottomley et al., 2007 (42), onde a partir de dados do mercado Escocês de consumo de medicamentos, a média do uso da associação fixa nas primeiras quatro semanas foi de 92,6 gramas para a associação fixa e 160,9 gramas para a associação não fixa de calcipotriol e betametasona. O uso da betametasona (corticoide</i></p>		<p>Agradecemos a contribuição. Devido a algumas características, em especial a forma farmacêutica do produto, observa-se uma heterogeneidade no padrão de uso do medicamento, assim como para seus comparadores, conforme demonstrado pelas análises conduzidas pelos pareceristas do Nats e pelo demandante.</p> <p>Alterações no padrão de consumo de recursos podem gerar um resultado de economia para a intervenção em questão, assim como um aumento pode gerar em um resultado incremental de gasto adicional.</p>													

potente) de forma isolada resultou em uma média de 141,1 gramas em quatro semanas (42). Se considerarmos o uso de produto de acordo com a avaliação do NATS, tem-se o seguinte valor:

Medicamento	Kragballe et al., 2006 (13) 4 semanas	Kragballe et al., 2006 (13) anual	Bottomley et al., 2007 (42) 4 semanas	Estimativa NATS Anual (41)	DataSUS
Associação fixa	84,6 a 99,3 g	898,8 g	92,6 g	360 g	479,7 g*
Associação não fixa	-	-	160,9 g	615 g	1.025,7 g
Calcipotriol isolado	95,8 e 118,5	1,044 g	-	390 g	557,1 g
Betametasona/ clobetasol isolado	-	-	141,1 g	225 g	468,6 g

Dessa forma, os valores apresentados estão mais próximos da realidade dos estudos clínicos, pois, consideram a utilização real dos pacientes no cenário brasileiro”.

Empresa fabricante da tecnologia

“De acordo com a avaliação do NATS, o uso de recursos em relação a quantidade de pomadas foi parcialmente adequado considerando os dados do DataSUS (41). A partir da avaliação foi feito um cálculo para a estimativa de uso dos medicamentos de acordo com o texto abaixo: “Calcipotriol: é recomendada a utilização 2 vezes ao dia no início do tratamento, podendo ser reduzido para 1 vez ao dia na fase de manutenção (45). Com isso, foi estimada a utilização de 13 bisnagas no horizonte temporal de 12 meses (2 no primeiro mês e 1 nos meses subsequentes).

Clobetasol: é recomendada a utilização 1-3 vezes ao dia em períodos inferiores a 30 dias, e 2 vezes por semana na fase de manutenção (46). Com isso, foi estimada a utilização 7,5 bisnagas no horizonte temporal de 12 meses (2 no primeiro mês e meia bisnaga nos meses subsequentes).

Associação fixa: foi utilizada a recomendação da bula do medicamento, uma vez ao dia. Com isso, foi estimado a utilização de 12 bisnagas no horizonte temporal de 12 meses.”....

Essas variações foram contempladas em análises de sensibilidade realizada pelo demandante e pelos pareceristas do Nats; conforme resultados anteriormente apresentados.

Agradecemos a contribuição. O demandante realizou uma nova análise considerando um uso anual de 8 bisnagas da associação fixa. Na análise realizada pelos pareceristas do Nats, haviam sido consideradas 12 bisnagas. Esta análise conduzida pelos pareceristas do Nats buscou padronizar a utilização de recursos com base nas informações em bula dos medicamentos e recomendações do PCDT de psoríase.

Entretanto as bulas, da associação fixa e também do calcipotriol, especificam apenas o consumo no primeiro mês de uso; deixando o uso nos próximos meses a critério médico.

Assim como apresentado no comentário anterior, alterações no padrão de consumo de recursos podem gerar um resultado de

“Considerando as mesmas premissas utilizadas pelo NATS para a análise econômica, o resultado favorece o uso da associação fixa com redução na utilização de recursos. Dessa forma, a associação fixa representa uma redução no custo anual de cerca de R\$200 por paciente para o SUS, onde poderá haver a disponibilização de um tratamento tão eficaz quanto o que está disponível e com uma possibilidade de maior adesão ao tratamento”.

economia para a intervenção em questão, assim como um aumento pode gerar em um resultado incremental de gasto.

Entende-se que o resultado apresentado na análise de sensibilidade promovida pelo demandante, bem como em análises adicionais realizadas pelos pareceristas do Nats, considerando também o novo preço proposto pelo demandante, represente melhor o resultado, de maneira que a diferença entre as alternativas pode variar entre uma econômica de 450 reais a um incremento de aproximadamente 150 reais; conforme anteriormente apresentado.

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

Nats: núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Contribuições para o tópico “Análise de impacto orçamentário”

As contribuições com destaque para o tópico “Análise de impacto orçamentário” sobre a tecnologia estão apresentadas no quadro abaixo, e respondidas conforme cada caso.

Quadro 12. Contribuições técnico-científicas sobre a análise de impacto orçamentário.

Contribuição	Comentário do NATS
<p>Sociedade médica</p> <p><i>“Acreditamos que o tratamento de uma vez ao dia apresenta melhor adesão e atinge melhores taxas de eficácia o que representa menor número de consultas, que oneram o sistema público de saúde”</i></p> <p>Profissional da saúde</p> <p><i>“Acredito que a incorporação da formulação fixa não causará impacto ônus ao sistema já que com melhor adesão ao tratamento e maior eficácia o número de consultas e exames será menor”.</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase (6), as consultas poderão ter intervalos variáveis dependendo do tipo de tratamento em uso e da necessidade de exames de monitorização necessários. No entanto não foram encontrados estudos que relatassem a diminuição do número de consultas em pacientes utilizando a associação fixa, comparado a associação não fixa.</p>
<p>Empresa fabricante da tecnologia</p> <p><i>“Após adotar o número de pacientes sugerido pelo grupo avaliador 3.947 pacientes com um crescimento anual de 0,79% de acordo com as estimativas do IBGE...”.</i></p> <p><i>“Assim, o impacto orçamentário foi calculado de acordo com os novos parâmetros do modelo, resultando em uma economia acumulada de R\$ 2,2 milhões de reais em cinco anos no cenário base, variando de -R\$ 860 mil a -R\$ 1,7 milhão nos cenários conservadores.”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. O demandante realizou uma nova análise considerando um uso anual de 8 bisnagas da associação fixa. Na análise realizada pelos pareceristas do Nats, haviam sido consideradas 12 bisnagas. Esta análise conduzida pelos pareceristas do Nats buscou padronizar a utilização de recursos com base nas informações em bula dos medicamentos e recomendações do PCDT de psoríase.</p> <p>Entretanto as bulas, da associação fixa e também do calcipotriol, especificam apenas o consumo no primeiro mês de uso; deixando o uso nos próximos meses a critério médico.</p> <p>Adicionalmente, nesta análise de impacto orçamentário foi utilizada a população elegível sugerida pelos pareceristas do Nats.</p> <p>Assim como apresentado anteriormente, alterações no padrão de consumo de recursos podem gerar um resultado de economia para a intervenção em questão, assim como um aumento pode gerar em um resultado incremental de gasto.</p>

Entende-se que o resultado apresentado na análise de sensibilidade promovida pelo demandante, bem como em análises adicionais realizadas pelos pareceristas do Nats, represente melhor o resultado, de maneira que o impacto orçamentário anual pode variar entre uma economia de aproximadamente 1 milhão de reais a um gasto de aproximadamente 500 mil reais.

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

Nats: Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Contribuições para o tópico “Outros aspectos”

A maioria das contribuições em “outros aspectos” não foi técnica. Além disso, as contribuições técnicas presentes nesta seção foram as mesmas descritas nos campos anteriores, as quais já foram abordadas previamente.

13.2 Contribuições de experiências

13.2.1 Perfil dos participantes

Das 164 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, quatro foram de pessoas jurídicas. Dentre as contribuições recebidas, predominaram profissionais de saúde (62,2%), pacientes (17%) e familiar, amigo ou cuidador de paciente (15,2%). A maioria (99%) foi contra a recomendação preliminar da Conitec de não incorporação da tecnologia, sendo que apenas duas contribuições (1%) responderam “não acho que deve ser incorporado no SUS”. Mais informações sobre o tipo de contribuição podem ser observadas na **Tabela 9**.

Tabela 9. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 26/2022, de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição	N (%)
Pessoa Física	160 (98)
Profissional de saúde	102 (62)
Paciente	28 (17)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	25 (15)
Interessado no tema	7 (4)
Pessoa Jurídica	4 (2)
Empresa	3 (2)

Grupos/associação/organização de pacientes

1 (0,5)

Total

164 (100)

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta públicas, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (71%), de cor branca (79%) e da região Sudeste (52%). Mais detalhes estão descritos na tabela **Tabela 10**. A maioria dos participantes ficou sabendo da CP por amigos, colegas ou profissionais do trabalho (55%) e redes sociais (20%).

Tabela 10. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 26, no formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	117 (71)
Masculino	47 (29)
Cor ou Etnia	
Amarelo	9 (5)
Branco	130 (79)
Indígena	0 (0)
Pardo	24 (15)
Preto	1 (1)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	4 (3)
25 a 39 anos	64 (43)
40 a 59 anos	71 (48)
60 anos ou mais	9 (6)
Regiões brasileiras	
Norte	1 (1)
Nordeste	29 (20)
Sul	24 (16)
Sudeste	77 (52)
Centro-oeste	17 (11)
Outro país	0 (0)

13.2.2 Experiência como paciente

Das 28 pessoas que participaram da consulta pública como pacientes, 26 responderam “eu acho que deve ser incorporado no SUS”, portanto não concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Em 17 contribuições, pacientes confirmaram ter experiência com a tecnologia avaliada.

“Eu estou usando esta medicação e os resultados estão muito positivos. Melhorou muito o aspecto da minha pele. Foi um divisor de águas na vida. Tenho uma psoríase em placas nos braços e barriga e esta medicação da CP, trouxe esperança.”

“Possuo psoríase vulgar há 19 anos, é uma doença que não possui cura e é estigmatizante. O único tratamento tópico que efetivamente controla a doença é a associação de betametasona com calcipotriol. Acredito firmemente que o cidadão brasileiro tem direito a ter acesso a esse remédio pelo SUS.”

“Ele oferece um resultado rápido em relação às lesões, não afina muito a pele, não deixa manchas escuras na pele, e pode ser usado uma única vez ao dia.”

Vários comentários foram tecidos usando as justificativas relacionadas abaixo:

- melhora rápida das lesões cutâneas;
- diminuição significativa das placas;
- melhora na qualidade de vida;
- facilidade de uso considerando a necessidade de apenas uma aplicação diária.

Duas contribuições como paciente escolheram a opção “Não acho que deve ser incorporado ao SUS”. Com a experiência negativa de uma das contribuições relatada abaixo:

“Tive uma reação pior que os sintomas da doença. As lesões retornaram com poucos dias demonstrando o uso ineficiente, isto é, sobrecarregando a pele de corticoide e depois logo piora e usamos novamente. “

Ainda sobre experiências negativas, alguns comentários foram relacionados ao valor do medicamento. Abaixo alguns que se destacaram:

“Infelizmente o produto é extremamente caro nas farmácias privadas, dificultando de sobremaneira o acesso da população a esse tratamento.”

“Dificuldade de compra mensal”

“Valor do produto, já que é doença crônica precisamos gastar muito com tratamento.”

13.2.3 Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Todas as contribuições como familiar, amigo ou cuidador de paciente foram favoráveis a incorporação da associação fixa de hidrato de calcipotriol e dipropionato de betametasona ao SUS, com destaque para alguns comentários:

“Percebi que o medicamento melhorou lesões no curto e longo prazo. Sustentando o paciente livre de lesões por mais tempo.”

“Ele tem uma resposta rápida e segura no tratamento a curto e longo prazo”

“Posologia pratica de uma vez ao dia, menos recidivas, maior controle da psoríase, melhorou muito a qualidade de vida e a reinserção no convívio com o meio.”

Os comentários negativos estão relacionados ao custo elevado e acesso ao medicamento, com destaque:

“A dificuldade de acesso a medicação para quem não possui condições financeiras.”

“Dificuldade de compra, pois o medicamento tem um custo mais elevado.”

13.2.4 Experiência como profissional da saúde

Foram recebidas 102 contribuições sobre experiências como profissional de saúde. Todas não concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, respondendo “eu acho que deve ser incorporado no SUS”. Abaixo alguns comentários que se destacaram:

“A associação de calcipotriol com betametasona é excelente opção terapêutica na psoríase, principalmente com PASI < 10 e também em associação com tratamento sistêmico. “

“Muitos pacientes com psoríase leve se beneficiam do uso da combinação tópica de calcipotriol e betametasona, que ainda não está disponível no SUS (...)”

“Sou médica dermatologista especializada em psoríase e tenho utilizado este medicamento em muitos pacientes com excelente resultado, sendo esta associação muito superior ao uso isolado com corticosteróide ou do calcipotriol tópico.”

“Este tratamento pode em alguns casos fazer com que o paciente não tenha necessidade de tratamento com imunobiológicos.”

“Rápido início de ação, segurança a longo prazo, adesão dos pacientes e longos períodos de remissão”

Alguns comentários foram tecidos usando as justificativas relacionadas abaixo:

- alta eficácia e segurança;

- melhor adesão ao tratamento;
- rápido início de ação e manutenção da resposta a longo prazo;
- melhora da qualidade de vida.

Como efeitos negativos, destaque para questões relacionadas a custo elevado e acesso à tecnologia, pois o medicamento não está disponível no SUS.

“Em comparação aos demais produtos disponíveis não vejo pontos negativos. A única questão é o custo para o paciente.”

“Custo elevado na farmácia e por isso muitos pacientes não conseguem acesso à associação.”

14. CONSIDERAÇÕES PÓS-CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 26/2022 ficou vigente no período entre 28/04/2022 e 17/05/2022. Foram recebidas 420 contribuições, sendo 256 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 164 pelo formulário para contribuições experiência de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. A maioria das contribuições (n=418, 99,5%) foi discordante à recomendação preliminar da Conitec de não incorporação da pomada de hidrato de calcipotriol + betametasona no SUS para o tratamento pacientes com psoríase vulgar.

As contribuições técnico-científicas à evidência clínica reforçaram que a combinação fixa é mais eficaz que a monoterapia com calcipotriol e corticoides tópicos, com um perfil de segurança semelhante, conforme destacado previamente neste parecer. Contudo, nenhuma contribuição trouxe evidências clínicas sobre a superioridade, tanto em termos de eficácia quanto de segurança, do clobetasol, atualmente disponível no SUS, em relação à betametasona. Contudo, grande parte das contribuições reforçou que a adesão à pomada contendo a combinação fixa de hidrato de calcipotriol + betametasona é superior em relação às pomadas atualmente disponíveis no SUS (calcipotriol e clobetasol), devido a melhor comodidade posológica. A tecnologia em questão exige apenas uma administração diária, enquanto as pomadas atualmente disponíveis no SUS (calcipotriol e clobetasol), exigem duas administrações ao dia, em horários diferentes, devido a incompatibilidade dos medicamentos. Ressalta-se ainda que, a avaliação do risco de viés dos estudos foi modificada conforme contribuição enviada pela consulta pública, porém o risco global da maioria das avaliações não alterou (n=14/15, 93,3%); portanto as análises referentes à qualidade de evidência se mantiveram iguais.

A maioria das contribuições para o tópico avaliações econômicas destacou que a tecnologia em caso de incorporação ampliará o acesso ao tratamento da psoríase, que o medicamento será disponibilizado para uma parcela da população com dificuldade de adesão e manutenção do tratamento, e que isso poderá evitar o agravamento da doença. O demandante propôs um novo preço de aquisição de 59,50 reais para uma bisnaga de 30g (preço anterior: 60,50 reais). A faixa dos novos resultados já estavam presentes nas análises de sensibilidade anteriormente conduzidas.

Entre as contribuições no formulário de experiência, destacam-se as experiências de profissionais de saúde, que relataram alta eficácia e segurança da tecnologia com rápido início de ação e manutenção da resposta a longo prazo, melhor adesão ao tratamento e melhora da qualidade de vida.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de junho de 2022, deliberou por maioria simples recomendar a não incorporação da combinação fixa em pomada de hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona para o tratamento tópico da psoríase vulgar que apresentaram falha terapêutica após o uso de corticoide tópico isolado. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a consulta pública não trouxe elementos suficientes para mudança da recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 733/2022.

16. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 56, DE 7 DE JULHO DE 2022

Decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a pomada de hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona para psoríase vulgar após falha de corticoide tópico isolado.

Ref.: 25000.183470/2021-63, 0027870236.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a pomada de hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona para psoríase vulgar após falha de corticoide tópico isolado.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

17. REFERÊNCIAS

1. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii18-23; discussion ii4-5.10.1136/ard.2004.033217.
2. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med (Lond).* 2021;21(3):170-3.10.7861/clinmed.2021-0257.
3. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6).10.3390/ijms20061475.
4. Bartos S HD, Feldman SR. Psoriasis: A Review of Diagnosis and Treatment in the Primary Care Setting. *Consultant360.* 2016;56(2)
5. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Psoríase Brasil 2016. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189-por.pdf?sequence=17&isAllowed=y>.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas da Psoríase.: Brasília - DF; 2020.
7. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *J Dermatol.* 2021;48(6):722-31.10.1111/1346-8138.15913.
8. Fraga NA, Oliveira Mde F, Follador I, Rocha Bde O, Rêgo VR. Psoriasis and uveitis: a literature review. *An Bras Dermatol.* 2012;87(6):877-83.10.1590/s0365-05962012000600009.
9. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *Jama.* 2020;323(19):1945-60.10.1001/jama.2020.4006.
10. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician.* 2017;63(4):278-85
11. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16082.10.1038/nrdp.2016.82.
12. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J, Cruz D, Ferreira J, et al. Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:561018.10.1155/2012/561018.
13. Arnone M, Takahashi MDF, Carvalho AVE, Bernardo WM, Bressan AL, Ramos AMC, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2019;94(2 Suppl 1):76-107.10.1590/abd1806-4841.2019940211.
14. Afifi T, de Gannes G, Huang C, Zhou Y. Topical therapies for psoriasis: evidence-based review. *Can Fam Physician.* 2005;51(4):519-25
15. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(4):487-98; quiz 99-502.10.1067/mjd.2001.117046.
16. McCormack PL. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris of the trunk, limbs and scalp. *Drugs.* 2011;71(6):709-30.10.2165/11207300-000000000-00000.
17. Vakirlis E, Kastanis A, Ioannides D. Calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis vulgaris. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):141-8.10.2147/tcrm.s1478.
18. Bolick NL GR, Feldman SR. Management of Plaque Psoriasis: A Review and Comparison of IL-23 Inhibitors. *EMJ Dermatol.* 2020;8(1):84-95
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula Daivobet® (hidrato de calcipotriol + dipropionato de betametasona) pomada 50 mcg/g + 0,5 mg/g. 2021.
20. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J, et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2002;205(4):389-93.10.1159/000066440.
21. 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):319-26.10.1159/000096069.
22. 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.* 2013;168(5):954-67.10.1111/bjd.12276.

23. van de Kerkhof P, de Peuter R, Rytto J, Jansen JP. Mixed treatment comparison of a two-compound formulation (TCF) product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate with other topical treatments in psoriasis vulgaris. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):225-38.10.1185/03007995.2010.541005.
24. Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, Ortonne JP, 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. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(2):131-5.10.1080/00015550252948194.
25. Guenther L, Van de Kerkhof PC, Snellman E, Kragballe K, Chu AC, 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. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):316-23.10.1046/j.1365-2133.2002.04967.x.
26. 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;154(6):1155-60.10.1111/j.1365-2133.2006.07236.x.
27. 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):649-54.10.1046/j.1365-2133.1998.02461.x.
28. Kragballe K, Noerrelund KL, Lui H, Ortonne JP, Wozel G, Uurasmaa T, et al. Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2004;150(6):1167-73.10.1111/j.1365-2133.2004.05986.x.
29. Papp KA, Guenther L, Boyden B, Larsen FG, Harvima RJ, Guilhou JJ, et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(1):48-54.10.1067/mjd.2003.130.
30. Queille-Roussel C, Hoffmann V, Ganslandt C, Hansen KK. Comparison of the antipsoriatic effect and tolerability of calcipotriol-containing products in the treatment of psoriasis vulgaris using a modified psoriasis plaque test. *Clin Drug Investig.* 2012;32(9):613-9.10.1007/bf03261916.
31. Ren J, Zhu Q, Wang S, Li X, Sun Z, Li N, et al. Clinical efficacy and safety of using calcipotriol-betamethasone compounding agent for psoriasis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2021.10.1007/s00403-021-02272-5.
32. Ruzicka T, Lorenz B. Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of calcipotriol and betamethasone valerate after 2 weeks' treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris: a multicentre, double-blind, randomized study. *Br J Dermatol.* 1998;138(2):254-8.10.1046/j.1365-2133.1998.02070.x.
33. Saraceno R, Andreassi L, Ayala F, Bongiorno MR, 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. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(6):361-5.10.1080/09546630701646156.
34. Singh H, Narayana S, Vijayarangam S. Comparison of efficacy of calcipotriol and betamethasone combination with betamethasone alone in plaque psoriasis. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2017;7(1):99-102
35. van de Kerkhof PC. 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. *Br J Dermatol.* 2004;151(3):663-8.10.1111/j.1365-2133.2004.06134.x.
36. Yan R, Jiang S, Wu Y, Gao XH, Chen HD. Topical calcipotriol/betamethasone dipropionate for psoriasis vulgaris: A systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(2):135-44.10.4103/0378-6323.175919.
37. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol.* 1996;107(5):707-13.10.1111/1523-1747.ep12365600.
38. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii65-8; discussion ii9-73.10.1136/ard.2004.031237.
39. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):1-10.10.1007/s00403-010-1080-1.
40. 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.* 2017;358:j4008.10.1136/bmj.j4008.

41. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.10.1136/bmj.l4898.
42. 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):465-71.10.1684/ejd.2010.0948.
43. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
44. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TeIEdDceT. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 2. ed. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula Daivonex® (calcipotriol) Pomada dermatológica 50 mcg/g 2021.
46. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula Propionato de Clobetasol 0,05% pomada. 2021.
47. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Psoriasis: assessment and management 2012. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153>.
48. Australian Public Assessment Report for calcipotriol and betamethasone (as dipropionate) Proprietary Product Name: Daivobet 50/500 Sponsor: Leo Pharma Pty Ltd 2013. Available from: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-calcipotriol-betamethasone-130809.pdf>.
49. HEALTH IMPROVEMENT SCOTLAND. Calcipotriol 50 mcg/g / betamethasone 05 mg/g (Xamiol Gel®) 2009. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/calcipotriol-50-mcgg-betamethasone-05-mgg-xamiol-gel-fullsubmission-55909/>.
50. HEALTH IMPROVEMENT SCOTLAND. Calcipotriol + betamethasone (Enstilar) 2016. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/calcipotriol-plus-betamethasone-enstilar-abbreviatedsubmission-118216/>.
51. HEALTH IMPROVEMENT SCOTLAND. Calcipotriol and bethamethasone ointment (Dovobet®) 2002. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/calcipotriol-and-bethamethasone-ointment-dovobet-fullsubmission-0902/>.
52. HEALTH IMPROVEMENT SCOTLAND. Calcipotriol and betamethasone ointment (Dovobet®) 2005. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/calcipotriol-and-betamethasone-ointment-dovobet-resubmission-0902/>.
53. Takahashi MRR. Consenso Brasileiro de Psoríase. Guias de Avaliação e Tratamento. 2ª ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2012.
54. Romiti R dCA, Duarte GV. Consenso Brasileiro de Psoríase: algoritmo de tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2020.
55. Claréus BW, Houwing R, Sindrup JH, Wigchert S. The DESIRE study--psoriasis patients' satisfaction with topical treatment using a fixed combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate in daily clinical practice. *Eur J Dermatol*. 2009;19(6):581-5.10.1684/ejd.2009.0767.
56. Arnone M AC, Takahashi MDF, Baer R, Bernardo WM. Psoríase em placa moderada a grave: tratamento tópico. Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2017
57. Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg*. 2011;15(4):210-9.10.2310/7750.2011.10066.
58. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10 Suppl 2:S1-95.10.1111/j.1610-0387.2012.07919.x.
59. Belinchón I, Rivera R, Blanch C, Comellas M, Lizán L. Adherence, satisfaction and preferences for treatment in patients with psoriasis in the European Union: a systematic review of the literature. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:2357-67.10.2147/ppa.s117006.
60. Bewley A, Page B. Maximizing patient adherence for optimal outcomes in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25 Suppl 4:9-14.10.1111/j.1468-3083.2011.04060.x.
61. Feldman SR, Horn EJ, Balkrishnan R, Basra MK, Finlay AY, McCoy D, et al. Psoriasis: improving adherence to topical therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(6):1009-16.10.1016/j.jaad.2008.08.028.

62. Perrone V, Sangiorgi D, Buda S, Degli Esposti L. Topical medication utilization and health resources consumption in adult patients affected by psoriasis: findings from the analysis of administrative databases of local health units. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2017;9:181-8.10.2147/ceor.s126975.
63. Poulin Y. Calcipotriol and betamethasone dipropionate (Dovobet, Daivobet): a new formulation for the treatment of psoriasis. *Skin Therapy Lett.* 2002;7(6):1-3
64. McCormack PL. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris of the trunk, limbs and scalp. *Drugs.* 2011;71(6):709-30.10.2165/11207300-000000000-00000.
65. van Rossum MM, van Erp PE, van de Kerkhof PC. Treatment of psoriasis with a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate: a flow cytometric study. *Dermatology.* 2001;203(2):148-52.10.1159/000051730.
66. van der Velden HM, Pasch MC, van Erp PE, van Lingen RG, Otero ME, de Boer-van Huizen RT, et al. Treatment of plaque psoriasis with the two-compound product calcipotriol/betamethasone dipropionate versus both monotherapies: an immunohistochemical study. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(1):13-22.10.3109/09546630903214175.

17. ANEXOS

Anexo 1: Estratégias de busca para cada base de dados utilizada pelo demandante.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Pubmed	("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields] OR "psoriasis"[All Fields] OR "psoriasi"[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
Embase	('psoriasis':ti,kw,ab OR 'psoriasis':ti,kw,ab OR 'psoriasi':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
Cochrane library	(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
LILACS	((betamethasone dipropionate AND calcipotriol) OR betamethasone dipropionate calcipotriol drug combination OR daivobet OR dovobet) AND (db:("LILACS"))	1

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

Anexo 2: Estratégias de busca para cada base de dados na análise crítica.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Pubmed	((Psoriasis [MH] OR Psoriasis [TIAB] OR Psoriasis [TIAB] OR Psoriasis [TIAB]) AND (“betamethasone dipropionate, calcipotriol drug combination” [Supplementary Concept] OR Daivobet [TIAB] OR Enstilar [TIAB] OR Taclonex [TIAB] OR Daivobet [TIAB] OR Dovobet [TIAB] OR “Xamiol gel” [TIAB] OR “betamethasone-17,21-dipropionate” [Supplementary Concept] OR betamethasone [MH] OR betamethasone [TIAB] OR calcipotriene [Supplementary Concept] OR calcipotriene [TIAB] OR calcipotriol [TIAB] OR Clobetasol [MH] OR Clobetasol [TIAB] OR “dexamethasone acetate” [Supplementary Concept] OR dexamethasone [MH] OR dexamethasone [TIAB]))	1879
Embase*	('psoriasis'/exp/mj OR 'psoriasiform dermatitis':ti,ab,kw OR 'psoriasiform dermatosis':ti,ab,kw OR 'psoriasiform lesion':ti,ab,kw OR 'psoriasiform rash':ti,ab,kw OR 'psoriasiform skin rash':ti,ab,kw OR 'psoriasis':ti,ab,kw OR 'psoriatic epidermis':ti,ab,kw OR 'psoriatic skin':ti,ab,kw OR 'skin rash, psoriasiform':ti,ab,kw OR 'willan lepra':ti,ab,kw) AND ('betamethasone dipropionate plus calcipotriol'/exp OR 'betamethasone dipropionate plus calcipotriene':ti,ab,kw OR 'betamethasone dipropionate plus calcipotriene hydrate':ti,ab,kw OR 'betamethasone dipropionate plus calcipotriol':ti,ab,kw OR 'betamethasone dipropionate/calcipotriene':ti,ab,kw OR 'betamethasone dipropionate/calcipotriene hydrate':ti,ab,kw OR 'betamethasone dipropionate/calcipotriol':ti,ab,kw OR 'calcipotriene hydrate plus betamethasone dipropionate':ti,ab,kw OR 'calcipotriene hydrate/betamethasone dipropionate':ti,ab,kw OR 'calcipotriene plus betamethasone dipropionate':ti,ab,kw OR 'calcipotriene/betamethasone dipropionate':ti,ab,kw OR 'calcipotriol plus betamethasone dipropionate':ti,ab,kw OR 'calcipotriol/betamethasone dipropionate':ti,ab,kw OR 'daivobet':ti,ab,kw OR 'dovobet':ti,ab,kw OR 'enstilar':ti,ab,kw OR 'leo 80185':ti,ab,kw OR 'leo 90100':ti,ab,kw OR 'leo 90105':ti,ab,kw OR 'leo80185':ti,ab,kw OR 'leo90100':ti,ab,kw OR 'leo90105':ti,ab,kw OR 'lp 0113':ti,ab,kw OR 'lp0113':ti,ab,kw OR 'mc2 01':ti,ab,kw OR 'mc201':ti,ab,kw OR 'taclonex':ti,ab,kw OR 'taclonex scalp':ti,ab,kw OR 'wyzora':ti,ab,kw OR 'xamiol':ti,ab,kw OR 'betamethasone'/exp OR '16beta methyl 9alpha fluoro delta 1 hydrocortisone':ti,ab,kw OR '16beta methyl 9alpha fluoroprednisolone':ti,ab,kw OR '9alpha fluoro 11beta, 17, 21 trihydroxy 16beta methylpregna 1, 4diene 3, 20 dione':ti,ab,kw OR '9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16beta methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione':ti,ab,kw OR '9alpha fluoro 16beta methyl 1, 4 pregnadiene 3, 20 dione 11beta, 17alpha, 21triol':ti,ab,kw OR '9alpha fluoro 16beta methylprednisolone':ti,ab,kw OR 'adbeon':ti,ab,kw OR 'becasone':ti,ab,kw OR 'beprogel':ti,ab,kw OR 'beta methason':ti,ab,kw OR 'beta methasone':ti,ab,kw OR 'beta-phos/ac':ti,ab,kw OR 'betacortril':ti,ab,kw OR 'betadexamethasone':ti,ab,kw OR 'betametason':ti,ab,kw OR 'betamethasolone':ti,ab,kw OR 'betamethason':ti,ab,kw OR 'betamethasone':ti,ab,kw OR 'betamethasone 17, 21 (methylorthobenzoate)':ti,ab,kw OR 'betamethasone 17alpha, 21 orthobenzoate':ti,ab,kw OR 'betamethasone alcohol':ti,ab,kw OR 'betamethasonium':ti,ab,kw OR 'betamethasonum':ti,ab,kw OR 'betamethazone':ti,ab,kw OR 'betason (500 mcg)':ti,ab,kw OR 'betnasol':ti,ab,kw OR 'betnelan':ti,ab,kw OR 'betnesol h':ti,ab,kw OR 'betnesol v':ti,ab,kw OR 'betnovate a':ti,ab,kw OR 'betsolan':ti,ab,kw OR 'betsolon':ti,ab,kw OR 'betsopart':ti,ab,kw OR 'celestan':ti,ab,kw OR 'celestan depot':ti,ab,kw OR 'celestan v':ti,ab,kw OR 'celestene':ti,ab,kw OR 'celeston':ti,ab,kw OR 'celeston chronodose':ti,ab,kw OR 'celestona':ti,ab,kw OR 'celestone':ti,ab,kw OR 'celestone phosphate':ti,ab,kw OR 'cidoten':ti,ab,kw OR 'dermobet':ti,ab,kw OR 'diprolen':ti,ab,kw OR 'flubenisolone':ti,ab,kw OR 'methasone':ti,ab,kw OR 'nsc 39470':ti,ab,kw OR 'nsc39470':ti,ab,kw OR 'ophtamesone':ti,ab,kw OR 'prednisolone, 9alpha fluoro 16beta methyl':ti,ab,kw OR 'pregna 1, 4 diene 11beta, 17alpha, 21 triol 3, 20 dione, 9alpha	1715

fluoro 16beta methyl':ti,ab,kw OR 'pregna 1, 4 diene 3, 20 dione 11, 17, 21 triol, 9 alpha fluoro 16beta methyl':ti,ab,kw OR 'rg 833':ti,ab,kw OR 'rg833':ti,ab,kw OR 'rinderon':ti,ab,kw OR 'sch 4831':ti,ab,kw OR 'sch4831':ti,ab,kw OR 'walacort':ti,ab,kw OR 'calcipotriol'/exp OR '1alpha, 24 dihydroxy 26, 27 cyclo 22, 23 didehydrocholecalciferol':ti,ab,kw OR '24 cyclopropyl 9, 10 secochola 5, 7, 10 (19), 22 tetraene 1alpha, 3beta, 24 triol':ti,ab,kw OR '26, 27 cyclo 9, 10 seco 5, 7, 10 (19), 22 cholestatetraene 1, 3, 24 triol':ti,ab,kw OR '5 [2 [1 [5 cyclopropyl 5 hydroxypent 3 en 2 yl] 7a methyl 2, 3, 3a, 5, 6, 7 hexahydro 1h inden 4 ylidene] ethylidene] 4 methylidenecyclohexane 1, 3 diol':ti,ab,kw OR 'calcipotriene':ti,ab,kw OR 'calcipotriene hydrate':ti,ab,kw OR 'calcipotriol':ti,ab,kw OR 'daivonex':ti,ab,kw OR 'davonex':ti,ab,kw OR 'divonex':ti,ab,kw OR 'dovonex':ti,ab,kw OR 'mc 903':ti,ab,kw OR 'mc903':ti,ab,kw OR 'psorcutan':ti,ab,kw OR 'psotriol':ti,ab,kw OR 'sorilux':ti,ab,kw OR 'clobetasol'/exp OR '21 chloro 9alpha fluoro 11beta, 17alpha dihydroxy 16beta methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione':ti,ab,kw OR 'clobetasol':ti,ab,kw OR 'dexamethasone'/exp OR '1 fluoro 14, 17 dihydroxy 14 (2 hydroxyacetyl) 2, 13, 15 trimethyltetracyclo [8.7.0.0 (2, 7) .0 (11, 15)] heptadeca 3, 6 dien 5 one':ti,ab,kw OR '16alpha methyl 9alpha fluoroprednisolone':ti,ab,kw OR '9 alpha fluoro 16 alpha methyl delta corticosterone':ti,ab,kw OR '9 fluoro 11, 17 dihydroxy 17 (2 hydroxyacetyl) 10, 13, 16 trimethyl 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 16 octahydrocyclopenta [a] phenanthren 3 one':ti,ab,kw OR '9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methyl 1, 4 pregnadiene 3, 20 dione':ti,ab,kw OR '9alpha fluoro 16alpha methyl delta corticosterone':ti,ab,kw OR 'adrecort':ti,ab,kw OR 'adrenocot':ti,ab,kw OR 'aeroseb dex':ti,ab,kw OR 'aeroseb-d':ti,ab,kw OR 'aeroseb-dex':ti,ab,kw OR 'aflucoson':ti,ab,kw OR 'aflucosone':ti,ab,kw OR 'alfalyl':ti,ab,kw OR 'anaflogistico':ti,ab,kw OR 'anaflogistico novobios':ti,ab,kw OR 'aphtasolon':ti,ab,kw OR 'arcodexan':ti,ab,kw OR 'arcodexane':ti,ab,kw OR 'artrosone':ti,ab,kw OR 'auxiron':ti,ab,kw OR 'azium':ti,ab,kw OR 'bidexol':ti,ab,kw OR 'bisu ds':ti,ab,kw OR 'calonat':ti,ab,kw OR 'cebedex':ti,ab,kw OR 'cetadexon':ti,ab,kw OR 'colofoam':ti,ab,kw OR 'corsona':ti,ab,kw OR 'corsone':ti,ab,kw OR 'cortastat':ti,ab,kw OR 'cortastat 10':ti,ab,kw OR 'cortastat la':ti,ab,kw OR 'cortidex':ti,ab,kw OR 'cortidexason':ti,ab,kw OR 'cortidrona':ti,ab,kw OR 'cortidrone':ti,ab,kw OR 'cortisumman':ti,ab,kw OR 'dacortina fuerte':ti,ab,kw OR 'dacortine fuerte':ti,ab,kw OR 'dalalone':ti,ab,kw OR 'dalalone d.p.':ti,ab,kw OR 'dalalone l.a.':ti,ab,kw OR 'danasone':ti,ab,kw OR 'de-sone la':ti,ab,kw OR 'decacortin':ti,ab,kw OR 'decadeltosona':ti,ab,kw OR 'decadeltosone':ti,ab,kw OR 'decaderm':ti,ab,kw OR 'decadion':ti,ab,kw OR 'decadran':ti,ab,kw OR 'decadron':ti,ab,kw OR 'decadron 5-12 pak':ti,ab,kw OR 'decadron la':ti,ab,kw OR 'decadronal':ti,ab,kw OR 'decadrone':ti,ab,kw OR 'decaesadril':ti,ab,kw OR 'decagel':ti,ab,kw OR 'decaject':ti,ab,kw OR 'decalix':ti,ab,kw OR 'decamethasone':ti,ab,kw OR 'decasone':ti,ab,kw OR 'decaspray':ti,ab,kw OR 'decasterolone':ti,ab,kw OR 'decdan':ti,ab,kw OR 'decilone':ti,ab,kw OR 'decilone forte':ti,ab,kw OR 'decofluor':ti,ab,kw OR 'dectancyl':ti,ab,kw OR 'de kacort':ti,ab,kw OR 'delladec':ti,ab,kw OR 'deltafluoren':ti,ab,kw OR 'deltafluorene':ti,ab,kw OR 'dergramin':ti,ab,kw OR 'deronil':ti,ab,kw OR 'desacort':ti,ab,kw OR 'desacortone':ti,ab,kw OR 'desadrene':ti,ab,kw OR 'desalark':ti,ab,kw OR 'desameton':ti,ab,kw OR 'desametone':ti,ab,kw OR 'desigdron':ti,ab,kw OR 'dexta cortisyl':ti,ab,kw OR 'dexta dabrosan':ti,ab,kw OR 'dexta korti':ti,ab,kw OR 'dexta scherosan':ti,ab,kw OR 'dexta scherozon':ti,ab,kw OR 'dexta scherozone':ti,ab,kw OR 'dexta-p':ti,ab,kw OR 'dexacen 4':ti,ab,kw OR 'dexacen-4':ti,ab,kw OR 'dexachel':ti,ab,kw OR 'dexacort':ti,ab,kw OR 'dexacortal':ti,ab,kw OR 'dexacorten':ti,ab,kw OR 'dexacortin':ti,ab,kw OR 'dexacortisyl':ti,ab,kw OR 'dexadabrosan':ti,ab,kw OR 'dexadecadrol':ti,ab,kw OR 'dexadrol':ti,ab,kw OR 'dexagel':ti,ab,kw OR 'dexagen':ti,ab,kw OR 'dexahelvacort':ti,ab,kw OR 'dexakorti':ti,ab,kw OR 'dexalien':ti,ab,kw OR 'dexasol':ti,ab,kw OR 'dexam':ti,ab,kw OR 'dexamecortin':ti,ab,kw OR 'dexameson':ti,ab,kw OR 'dexametason':ti,ab,kw OR 'dexametasonone':ti,ab,kw OR 'dexameth':ti,ab,kw OR 'dexamethason':ti,ab,kw OR 'dexamethasone':ti,ab,kw OR 'dexamethasone alcohol':ti,ab,kw OR 'dexamethasone

intensol':ti,ab,kw OR 'dexamethazon':ti,ab,kw OR 'dexamethazone':ti,ab,kw OR 'dexamethonium':ti,ab,kw OR 'dexamonozon':ti,ab,kw OR 'dexan':ti,ab,kw OR 'dexane':ti,ab,kw OR 'dexano':ti,ab,kw OR 'dexapot':ti,ab,kw OR 'dexascheroson':ti,ab,kw OR 'dexascherozon':ti,ab,kw OR 'dexascherozone':ti,ab,kw OR 'dexason':ti,ab,kw OR 'dexasone':ti,ab,kw OR 'dexasone la':ti,ab,kw OR 'dexasone s':ti,ab,kw OR 'dexinoral':ti,ab,kw OR 'dexionil':ti,ab,kw OR 'dexmethsone':ti,ab,kw OR 'dexona':ti,ab,kw OR 'dexone':ti,ab,kw OR 'dexone 0.5':ti,ab,kw OR 'dexone 0.75':ti,ab,kw OR 'dexone 1.5':ti,ab,kw OR 'dexone 4':ti,ab,kw OR 'dexpak taperpak':ti,ab,kw OR 'dextelan':ti,ab,kw OR 'dextenza':ti,ab,kw OR 'dextrasone':ti,ab,kw OR 'dexycu':ti,ab,kw OR 'dexycu kit':ti,ab,kw OR 'dezone':ti,ab,kw OR 'dibasona':ti,ab,kw OR 'doxamethasone':ti,ab,kw OR 'esacortene':ti,ab,kw OR 'ex s1':ti,ab,kw OR 'exadion':ti,ab,kw OR 'exadione':ti,ab,kw OR 'firmalone':ti,ab,kw OR 'fluormethyl prednisolone':ti,ab,kw OR 'fluormethylprednisolon':ti,ab,kw OR 'fluormethylprednisolone':ti,ab,kw OR 'fluormone':ti,ab,kw OR 'fluorocort':ti,ab,kw OR 'fluorodelta':ti,ab,kw OR 'fluoromethylprednisolone':ti,ab,kw OR 'fortecortin':ti,ab,kw OR 'gammacorten':ti,ab,kw OR 'gammacortene':ti,ab,kw OR 'grosodexon':ti,ab,kw OR 'grosodexone':ti,ab,kw OR 'hemady':ti,ab,kw OR 'hexadecadiol':ti,ab,kw OR 'hexadecadrol':ti,ab,kw OR 'hexadiol':ti,ab,kw OR 'hexadrol':ti,ab,kw OR 'isnacort':ti,ab,kw OR 'isopto dex':ti,ab,kw OR 'isopto maxidex':ti,ab,kw OR 'isopto-dex':ti,ab,kw OR 'isopto-maxidex':ti,ab,kw OR 'isoptodex':ti,ab,kw OR 'isoptomaxidex':ti,ab,kw OR 'lokalison f':ti,ab,kw OR 'loverine':ti,ab,kw OR 'luxazone':ti,ab,kw OR 'marvidione':ti,ab,kw OR 'maxidex':ti,ab,kw OR 'mediamethasone':ti,ab,kw OR 'megacortin':ti,ab,kw OR 'mephameson':ti,ab,kw OR 'mephamesone':ti,ab,kw OR 'metasolon':ti,ab,kw OR 'metasolone':ti,ab,kw OR 'methazon ion':ti,ab,kw OR 'methazone ion':ti,ab,kw OR 'methazonion':ti,ab,kw OR 'methazonione':ti,ab,kw OR 'metisone lafi':ti,ab,kw OR 'mexasone':ti,ab,kw OR 'millicorten':ti,ab,kw OR 'millicortenol':ti,ab,kw OR 'mk 125':ti,ab,kw OR 'mk125':ti,ab,kw OR 'mymethasone':ti,ab,kw OR 'neoforderx':ti,ab,kw OR 'neofordex':ti,ab,kw OR 'nisomethasona':ti,ab,kw OR 'novocort':ti,ab,kw OR 'nsc 34521':ti,ab,kw OR 'nsc34521':ti,ab,kw OR 'oftan-dexa':ti,ab,kw OR 'optiocorten':ti,ab,kw OR 'optiocortinol':ti,ab,kw OR 'oradexan':ti,ab,kw OR 'oradexon':ti,ab,kw OR 'oradexone':ti,ab,kw OR 'orgadrone':ti,ab,kw OR 'ozurdex':ti,ab,kw OR 'pidexon':ti,ab,kw OR 'policort':ti,ab,kw OR 'posurdex':ti,ab,kw OR 'predni f tablinen':ti,ab,kw OR 'predni-f':ti,ab,kw OR 'prednisolone f':ti,ab,kw OR 'prodexona':ti,ab,kw OR 'prodexone':ti,ab,kw OR 'sanamethasone':ti,ab,kw OR 'santenson':ti,ab,kw OR 'santeson':ti,ab,kw OR 'sawasone':ti,ab,kw OR 'solurex':ti,ab,kw OR 'solurex la':ti,ab,kw OR 'spoloven':ti,ab,kw OR 'sterasone':ti,ab,kw OR 'thilodexine':ti,ab,kw OR 'triamcimetil':ti,ab,kw OR 'vexamet':ti,ab,kw OR 'visumetazone':ti,ab,kw OR 'visumethazone':ti,ab,kw

* Racional da busca: (psoriasis/exp/mj + synonyms) AND ((“betamethasone dipropionate plus calcipotriol” /exp OR betamethasone/exp OR calcipotriol/exp OR clobetasol/exp OR dexamethasone/exp) + synonyms): ti,ab,kw

Anexo 3 - Estudos excluídos na fase de elegibilidade

Autor, ano	Título do estudo	Motivo de exclusão
Abdelmaksood, 2012	The impact of topical calcipotriol and betamethasone on human beta-defensin 2 expression and serum level in psoriatic patients	Resumo de conferência.
Anstey, 2006	Retrospective assessment of PASI 50 and PASI 75 attainment with a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment	Resultados agrupados de estudos prévios (<i>pooled analyses</i>).
Augustin, 2014	Topical long-term therapy of psoriasis with vitamin D ₃ analogues, corticosteroids and their two compound formulations: position paper on evidence and use in daily practice	Revisão sistemática que considera diferentes tratamentos (cortioides e análogos de vitamina D) dentro dos grupos comparadores.
Bark, 2021	Systematic literature review of long-term efficacy data for topical psoriasis treatments	Revisão sistemática que considera diferentes tratamentos (cortioides e análogos de vitamina D) dentro dos grupos comparadores.
Bruner, 2003	A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis	Revisão sistemática que considera diferentes tratamentos (cortioides e análogos de vitamina D) dentro dos grupos comparadores.
Buckley, 2008	Calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation is effective and well tolerated in the treatment of scalp psoriasis: a phase II study	O medicamento não é pomada.
Camacho, 2003	Effectiveness of a Singular Association of Calcipotriene and Betamethasone Dipropionate	Revisão de literatura.
Charakida, 2006	Calcipotriol/betamethasone dipropionate for the treatment of psoriasis	Revisão de literature e opinião de especialista.
Clarés, 2009	The DESIRE study--psoriasis patients' satisfaction with topical treatment using a fixed combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate in daily clinical practice	Estudo de braço único.
Devaux, 2012	Topical vitamin D analogues alone or in association with topical steroids for psoriasis: a systematic review	Revisão sistemática que considera diferentes tratamentos (cortioides e análogos de vitamina D) dentro dos grupos comparadores.
Duweb, 2005	Calcipotriol-betamethasone ointment versus calcipotriol ointment in the treatment of psoriasis vulgaris	Inclui pacientes pediátricos e adolescents.
Feldman, 2013	Using a single product (calcipotriene/betamethasone topical suspension) vs multiple products to manage body and scalp psoriasis: comparisons in resource utilization and costs	O medicamento não é pomada.

Girolomoni, 2009	Long-term efficacy and safety of calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis	Resumo de conferência.
Habjanič, 2019	Efficacy of Calcipotriol-Betamethasone Ointment in Patients with Mild to Moderate Plaque Psoriasis: Subgroup Analyses	O estudo compara duas marcas diferentes da combinação fixa (Calcipotriol + betametasona).
Hendriks, 2013	Efficacy and safety of combinations of first-line topical treatments in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review	Revisão sistemática que considera diferentes tratamentos (cortioides e análogos de vitamina D) dentro dos grupos comparadores.
Jemec, 2008	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	O medicamento não é pomada.
Jemec, 2011	Significant one week efficacy of a calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation	O medicamento não é pomada.
Kragballe, 1991	Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris	O estudo compara calcipotriol e betametasona isoladamente.
Kragballe, 2004	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	Resultados agrupados de estudos prévios (<i>pooled analyses</i>).
Luger, 2008	A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis	O medicamento não é pomada.
Mahe, 2020	Topical medications for chronic plaque psoriasis: A 3-year longitudinal study in France.	O estudo não traz os desfechos de eficácia e segurança de interesse.
Mason, 2002	Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review	Revisão sistemática que considera diferentes tratamentos (cortioides e análogos de vitamina D) dentro dos grupos comparadores.
Megna, 2020	Calcipotriol/betamethasone dipropionate formulations for psoriasis: an overview of the options and efficacy data	
Menter, 2009	Comparing clobetasol propionate 0.05% spray to calcipotriene 0.005% betamethasone dipropionate 0.064% ointment for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis	O medicamento do grupo comparador não é pomada.
Menter, 2013	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	O medicamento não é pomada.
Mikhail, 2004	Evidence-based review of topical treatments for psoriasis	Revisão de literatura.
Morita, 2017	Low incidence of hypercalcemia following combined calcipotriol hydrate/betamethasone dipropionate ointment treatment in Japanese patients with severe psoriasis vulgaris	O estudo não traz os desfechos de eficácia e segurança de interesse.
Naldi, 2007	Psoriasis (chronic plaque)	O grupo de estudo não é a comparação fixa.

Ortonne, 2014	Betamethasone valerate dressing is non-inferior to calcipotriol-betamethasone dipropionate ointment in the treatment of patients with mild-to-moderate chronic plaque psoriasis: results of a randomized assessor-blinded multicentre trial	O medicamento do grupo comparador não é pomada.
Ortonne, 2009	Quality of life in patients with scalp psoriasis treated with calcipotriol/betamethasone dipropionate scalp formulation: a randomized controlled trial	O medicamento não é pomada.
Patel, 2017	Calcipotriene/betamethasone dipropionate for the treatment of psoriasis vulgaris: an evidence-based review	Revisão de literatura.
Queille-Roussel, 2014	Short-contact treatment with calcipotriene plus betamethasone dipropionate topical suspension in a psoriasis plaque test model	Resumo de conferência.
Reynolds, 2019	Treatments for inverse psoriasis: a systematic review	Revisão sistemática que considera diferentes tratamentos (cortíoides e análogos de vitamina D) dentro dos grupos comparadores.
Samarasekera, 2013	Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses	O estudo não define quais corticoides foram utilizados nas comparações e mistura diferentes formas farmacêuticas nas analyses.
Schlager, 2016	Topical treatments for scalp psoriasis: summary of a Cochrane Systematic Review	O estudo não define qual corticoide se trata o grupo comparador.
Stein Gold, 2021	Calcipotriene and betamethasone dipropionate cream combines high efficacy, favorable safety, and treatment preference in a single product for topical treatment of psoriasis	Resumo de conferência.
Stein Gold, 2021	A Phase 3, Randomized Trial Demonstrating the Improved Efficacy and Patient Acceptability of Fixed Dose Calcipotriene and Betamethasone Dipropionate Cream	O estudo compara formas farmacêuticas e não diferentes terapias.
Svensden, 2016	Medical adherence to topical corticosteroid preparations prescribed for psoriasis: A systematic review	Revisão sistemática que considera diferentes tratamentos (cortíoides e análogos de vitamina D) dentro dos grupos comparadores.
Svensden, 2016	Worldwide utilization of topical remedies in treatment of psoriasis: a systematic review	Revisão sistemática que considera diferentes tratamentos (cortíoides e análogos de vitamina D) dentro dos grupos comparadores.
Traulsen, 2003	The atrophogenic potential and dermal tolerance of calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment compared with betamethasone dipropionate ointment	O estudo não traz os desfechos de eficácia e segurança de interesse.
Tyring, 2010	A calcipotriene/betamethasone dipropionate two-compound scalp formulation in the treatment of scalp psoriasis in Hispanic/Latino and Black/African American patients: results of the randomized, 8-week, double-blind phase of a clinical trial.	O medicamento não é pomada.
van de Kerkhof, 2005	A two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity	Resultados agrupados de estudos prévios (<i>pooled analyses</i>).
van Rossum, 2001	Treatment of psoriasis with a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate: a flow cytometric study	O estudo não traz os desfechos de eficácia e segurança de interesse.

Wang, 2017	Sequential use of calcipotriol betamethasone cream and calcipotriol ointment for psoriasis	Artigo em chinês.
Xia, 2018	Efficacy, safety, and cost-effectiveness of all-trans retinoic acid/Clobetasol Propionate Compound Ointment in the treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris: A randomized, single-blind, multicenter clinical trial	O comparador é o ácido retinoico.
Zhao, 2020	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	Revisão sistemática que considera diferentes tratamentos (corticoides e análogos de vitamina D) dentro dos grupos comparadores.
Sem autor	New ointment with vitamin D derivative and corticoid. Psoriasis therapy combined	Resumo de conferência
Sem autor	Better quality of life for patients with psoriasis due to combination therapy	Resumo de conferência

Anexo 4 - Comparação da qualidade metodológica da revisão sistemática de van de Kerkhof et al., 2011 avaliada pelo demandante e pelo Nats (AMSTAR-2)

Parâmetros	Julgamento do demandante	Justificativa do demandante	Julgamento do Nats	Justificativa do Nats
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.	() Sim () Sim Parcial (x) Não	Não foi mencionado o registo do protocolo do estudo.
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 ensaios 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	() Sim () Sim Parcial (x) Não	Houve a busca em pelo menos 2 bases de dados e da literatura cinzenta (dossiês de HTA e registros de ensaios clínicos).

fornecimento de palavras-chave e/ou estratégia de busca. Sem explicação para a restrição de idioma ou status de publicação

Porém, os autores não forneceram a estratégia de busca completa.

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	(x) Sim () Não	Um revisor realizou a extração e o outro checou.
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	(X) Sim () Parcial () Não	A lista de excluídos foi fornecida com as respectivas justificativas de exclusão.	() Sim () Parcial (X) Não	Os autores não forneceram a lista de estudos excluídos com as justificativas (apenas as informações do fluxograma não são suficientes).
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	(X) Sim () Parcial () Não	Descrições detalhadas da população, intervenção, comparador, tipo de estudo foram realizadas.	(X) Sim () Parcial () Não	Os autores fornecem tabelas com informações detalhadas dos estudos incluídos.
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	() Sim () Parcial (X) Não () Incluiu apenas estudos observacionais	Sem descrição.	() Sim () Parcial (x) Não () Incluiu apenas estudos observacionais	Sem descrição.
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	() Sim (X) Não	Sem relato das fontes de financiamento dos estudos individuais.	() Sim (X) Não	Sem relato das fontes de financiamento dos estudos primários incluídos.
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	(X) Sim () Não () Sem metanálise	Os métodos foram apropriados	() Sim (X) Não () Sem metanálise	Os autores utilizam métodos matemáticos distintos entre as meta-análises e não explica as razões para isso (ora efeitos fixos, ora efeitos randômicos).

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?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem metanálise	Sem descrição/avaliação da qualidade dos estudos individuais.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem metanálise	Os autores não realizaram a avaliação da qualidade dos estudos individuais.
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Sem descrição/avaliação da qualidade dos estudos individuais.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Os autores não realizaram a avaliação da qualidade dos estudos individuais.
14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Houve considerações sobre o impacto da heterogeneidade nos resultados.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Os autores apenas citam a possibilidade de os estudos serem heterogêneos. Porém, não realiza análises de inconsistências ou de sensibilidade.
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?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem metanálise	Sem descrição.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem metanálise	Os autores não avaliaram o viés de publicação.
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Financiamento pela Leo Pharma, Schering Plough, Celgene, Centocor, Allmirall, UCB, Wyeth, Pfizer, Soffinova, Abbott, Actelion, Galderma, Novartis, Jansen Cilag	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Os autores relataram as fontes de financiamento ao final do artigo.
Avaliação da confiança nos resultados da revisão		Criticamente baixa*	Criticamente baixa*	

*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.

Anexo 5 - Avaliação da qualidade metodológica das demais revisões sistemáticas incluídas pelo Nats (Ren, 2021 e Yan, 2016) - AMSTAR-2

Parâmetros	Ren, 2021	Justificativa	Yan, 2016	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?	(X) Sim () Sim Parcial () Não	Os autores mencionam o registro de um protocolo.	() Sim () Sim Parcial (X) Não	Não foi mencionado o registro do protocolo do estudo.
3- Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	(X) Sim () Não	Os autores explicaram a seleção dos desenhos de estudo de interesse.	(X) Sim () Não	Os autores explicaram a seleção dos desenhos de estudo de interesse.
4- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	() Sim (X) Sim Parcial () Não	Houve busca por diversas fontes, porém a estratégia de busca completa não foi disponibilizada.	() Sim (X) Sim Parcial () Não	Houve busca por diversas fontes, porém a estratégia de busca completa não foi disponibilizada.
5- Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	() Sim (X) Não	Sem descrição.	(X) Sim () Não	Houve menção sobre a realização da seleção dos estudos em duplicata.
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	(X) Sim () Não	Dois revisores realizaram a extração	(x) Sim () Não	Dois revisores realizaram a extração
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	() Sim () Parcial (X) Não	Os autores não forneceram a lista de estudos excluídos com as justificativas (apenas as informações do fluxograma não são suficientes).	() Sim () Parcial (X) Não	Os autores não forneceram a lista de estudos excluídos com as justificativas (apenas as informações do fluxograma não são suficientes).
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	(X) Sim () Parcial () Não	Os autores fornecem tabelas com informações detalhadas dos estudos incluídos.	(X) Sim () Parcial () Não	Os autores fornecem tabelas com informações detalhadas dos estudos incluídos.

9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Parcial <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incluiu apenas estudos observacionais	Os autores utilizaram a versão mais antiga para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (Rob.1).	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Parcial <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incluiu apenas estudos observacionais	Os autores avaliaram o risco de viés dos estudos conforme a ferramenta Rob.1, pois conforme a data de publicação, este era o instrumento em vigor.
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Sem relato das fontes de financiamento dos estudos primários incluídos.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Sem relato das fontes de financiamento dos estudos primários incluídos.
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem metanálise	Os métodos foram apropriados.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem metanálise	Os autores não discutiram sobre este assunto na metodologia do artigo.
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?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem metanálise	Os autores não avaliaram o impacto do risco de viés dos estudos incluídos sobre os resultados.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem metanálise	Os autores não realizaram a avaliação da qualidade dos estudos individuais.
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Os autores não ponderaram o risco de viés dos estudos incluídos na formulação da discussão e conclusões.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Os autores não ponderaram o risco de viés dos estudos incluídos na formulação da discussão e conclusões.
14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Os autores não discutem sobre a heterogeneidade dos estudos.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Os autores não discutem sobre a heterogeneidade dos estudos.
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem metanálise	Os autores não avaliaram o viés de publicação.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Os autores não avaliaram o viés de publicação.

adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?

() Sem metanálise

<p>16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?</p>	<p>(X) Sim () Não</p>	<p>Os autores relataram as fontes de financiamento ao final do artigo.</p>	<p>(X) Sim () Não</p>	<p>Os autores relataram as fontes de financiamento ao final do artigo.</p>
<p>Avaliação da confiança nos resultados da revisão</p>	<p>Criticamente baixa*</p>		<p>Criticamente baixa*</p>	

*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

