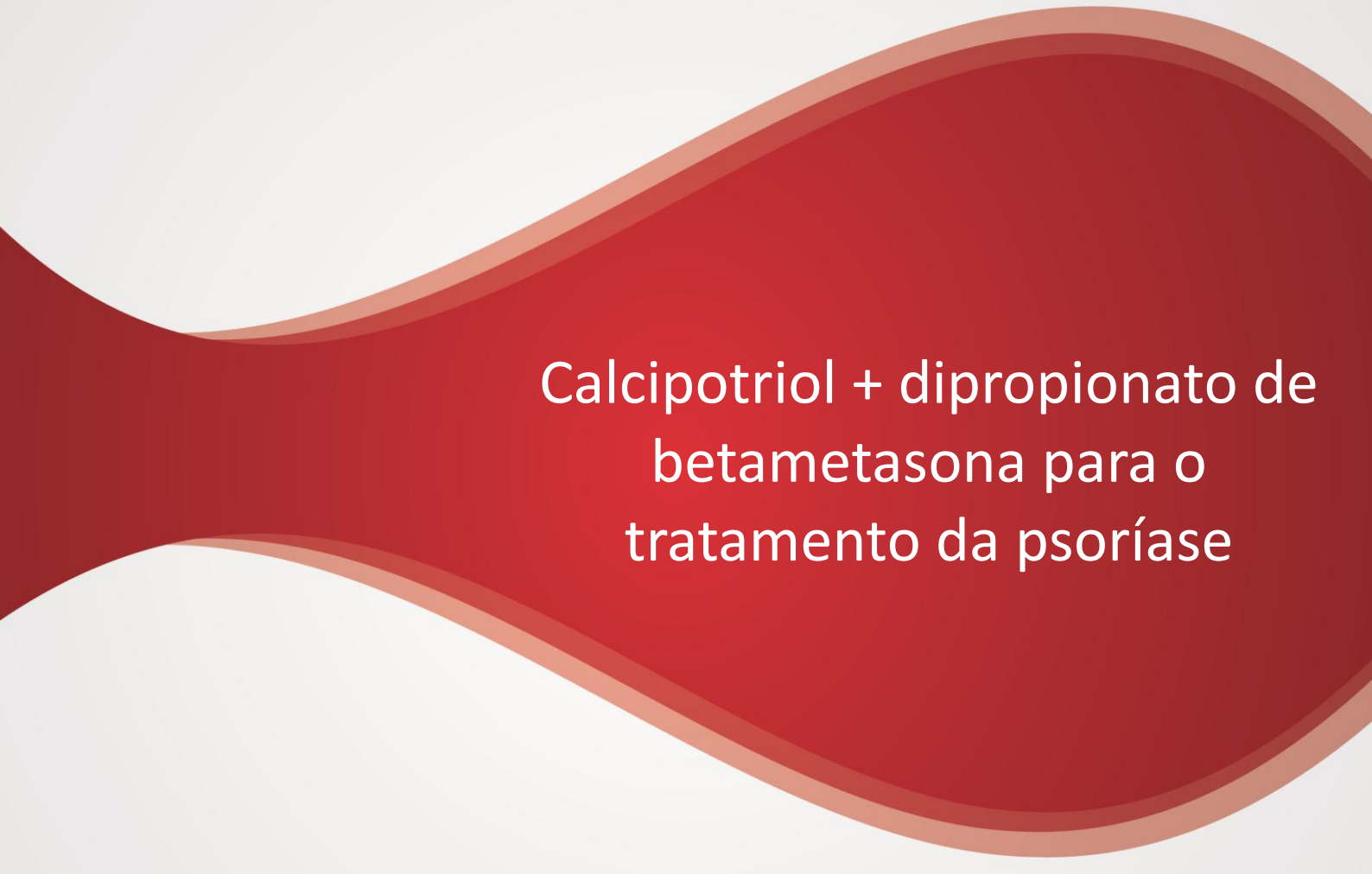


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Calcipotriol + dipropionato de
betametasona para o
tratamento da psoríase

Outubro de 2012

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 09

2012 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie - Novas Tecnologias

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a

tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1. A DOENÇA.....	5
2. A TECNOLOGIA	6
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	8
3.1 EVIDÊNCIA CLÍNICA	8
3.2 ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA	10
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	12
5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	15
6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	16
7. CONSULTA PÚBLICA.....	18
8. DELIBERAÇÃO FINAL.....	19
9. DECISÃO	20
10. REFERÊNCIAS	21
ANEXO 1.....	22

1. A DOENÇA

A psoríase é uma das doenças inflamatórias da pele mais frequentes do mundo². Caracteriza-se por lesões eritemato-descamativas com padrões e distribuição corpórea variáveis, podendo ser classificada fenotipicamente em formas vulgar, gutata, eritrodérmica e pustulosa. A forma mais frequente da psoríase é a psoríase em placas ou vulgar. O número, dimensão e extensão das lesões são variáveis entre os pacientes e conforme a evolução da doença. As lesões surgem sobretudo nos cotovelos, joelhos, região lombar e couro cabeludo, embora possam afetar qualquer área do corpo, cobrindo, nos casos mais graves, extensas áreas do tronco e membros.

A psoríase atinge entre 2 a 3% da população caucasiana³ sendo igualmente distribuída, em ambos os sexos. Não existem ainda dados quanto à epidemiologia da doença no Brasil^{4,5}. Aspectos ambientais, geográficos e étnicos podem interferir na sua incidência. A doença pode ocorrer em qualquer idade, com picos de incidência na segunda e na quinta décadas de vida, associados a diferentes antígenos de histocompatibilidade.

A psoríase vulgar pode ser classificada em dois tipos: psoríase tipo I ou de início precoce, que se inicia antes de 40 anos, e apresenta tendência à disseminação, maior número de recorrências, maior frequência de história familiar de psoríase e de associação com HLA-Cw6 (*human leucocyte antigen-Cw6*) e DR7 (outro antígeno considerado fator de risco e geralmente associado a Cw6), quando comparada à psoríase tipo II ou de início tardio, que pode surgir durante ou após a quinta década de vida^{4,6}. Estudos epidemiológicos mostram que a psoríase está associada com um maior risco de comorbidades e de mortalidade^{7,8}.

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para Psoríase do Ministério da Saúde está em elaboração. Na ausência de protocolo do Ministério da Saúde, estão descritas as recomendações de 2009 do Consenso Brasileiro de Psoríase¹, que recomenda que os casos leves podem ser tratados apenas com terapia tópica. Os esquemas de tratamento tópico para psoríase vulgar são:

1ª opção

- 1º mês - Calcipotriol e dipropionato de betametasona na mesma formulação, 1 vez ao dia;
- 2º mês - Calcipotriol ou Calcitriol, 2 vezes ao dia, de segunda à sexta-feira, e Calcipotriol e dipropionato de betametasona, na mesma formulação, aos sábados e domingos, 1 vez ao dia;
- 3º mês - Calcipotriol ou Calcitriol, 1 ou 2 vezes ao dia, por tempo indefinido.

2ª opção

- 1º mês - corticosteroide de média potência, pela manhã e - Calcipotriol ou Calcitriol, à noite;
- 2º mês - Calcipotriol ou Calcitriol, 2 vezes ao dia, de segunda à sexta-feira e corticosteroide, 2 vezes ao dia, aos sábados e domingos;
- 3º mês - Calcipotriol ou Calcitriol, 1 ou 2 vezes ao dia, por tempo indefinido.

Quando existe falha dos agentes tópicos, o paciente é encaminhado para a fototerapia. Na falha desta, considera-se o uso de medicações sistêmicas ativas, terapia sistêmica tradicional e imunobiológicos. A terapia tópica costuma ser utilizadas também como adjuvantes da fototerapia ou medicação sistêmica. Na psoríase moderada a grave, a fototerapia deve ser a primeira opção terapêutica.

2. A TECNOLOGIA

Tipo: medicamento

Nome do princípio ativo: calcipotriol + dipropionato de betametasona.

Nome comercial: Daivobet®

Fabricante: LEO PHARMA LTDA.

Data da solicitação: 09/02/2012.

Nº de registro na ANVISA: MS-1.0100.0608.002-5

Validade do Registro: 03/2014

Indicação aprovados na ANVISA: Tratamento tópico da psoríase vulgar.

Descrição

O Daivobet® é uma combinação de duas substâncias com diferentes mecanismos de ação: hidrato de calcipotriol, um análogo da vitamina D3, com ação anti-proliferativa; e dipropionato de betametasona, um corticosteroide tópico, com potente ação anti-inflamatória. Como existe uma incompatibilidade química entre o calcipotriol e os corticóides de alta potência, não é recomendado que se misture os dois produtos finais. A incompatibilidade se deve ao fato de que o calcipotriol necessita de um alto pH para ter estabilidade e o dipropionato de betametasona só é estável em meio ácido (pH em torno de 3,5). Um veículo inovador permite a

combinação dos dois princípios ativos na mesma formulação com garantia da estabilidade dos dois componentes.

Mecanismo de Ação

Ambos medicamentos têm um efeito maior nos marcadores de proliferação epidérmica e queratinização. O calcipotriol se une aos receptores da vitamina D nos queratinócitos do tecido sano e afetado. A ativação do complexo ligando-receptor produz uma inibição da proliferação celular e a indução da diferenciação celular na pele lesionada. Estas ações revertem as alterações anormais que se apresentam na psoríase. O calcipotriol tem um efeito dose-dependente sobre o eritema, engrossamento e formação de cicatrizes.

A betametasona apresenta efeito anti-inflamatório, antipruriginoso e vasoconstritor. Em nível celular, as lipocortinas induzidas pela betametasona antagonizam a fosfolipase A2, diminuindo a formação subsequente de mediadores inflamatórios endógenos, incluindo prostaglandinas, quininas, histaminas, enzimas lipossomais e sistema de complemento.

Composição

Cada grama da pomada contém 52,2 mcg de hidrato de calcipotriol e 0,643 mg de dipropionato de betametasona.

Forma farmacêutica e apresentação

Pomada. Bisnaga de alumínio contendo 30 g.

Posologia

Uma vez ao dia. Período Máximo de tratamento é de quatro semanas. A área tratada não deve ser maior que 30% da superfície corporal.

Precauções e advertências

Não deve ser usado no rosto.

Reações adversas

Comum: prurido, erupção cutânea e sensação de queimação da pele. Incomum: dor ou irritação na pele, dermatite, eritema, piora da psoríase, foliculite e alteração da pigmentação do local de aplicação. Raro: psoríase pustular.

3. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

Demandante: LEO PHARMA LTDA.

3.1. Evidência clínica

O demandante apresentou 4 ensaios clínicos randomizados de fase III, multicêntricos, prospectivos e cegos; uma meta-análise de quatro estudos fase III e um estudo de comparação indireta de tratamentos (*mixed treatment comparison*). Destes estudos, somente três tem critérios para ser de interesse dentro do escopo do SUS.

Guenther et al⁹ realizaram um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego para comparar a eficácia clínica e segurança da combinação calcipotriol + dipropionato de betametasona uma vez por dia, a mesma combinação usada duas vezes por dia, calcipotriol usada duas vezes por dia e o veículo usado duas vezes por dia (placebo), duração de quatro semanas de tratamento em pacientes com psoríase vulgar. No total, 828 pacientes foram incluídos no estudo.

O desfecho utilizado foi a variação percentual média do PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). Não houve diferença estatisticamente significativa na variação percentual média do PASI entre os dois grupos que receberam a formulação combinada, mas a diferença na redução do PASI foi significativamente maior nos grupos de formulação combinada (68,6 % uma vez por dia, 73,8% duas vezes ao dia) do que no grupo calcipotriol duas vezes por dia (58,8%) e do que no grupo do veículo (26,6%). Os dados de segurança mostraram que a proporção de pacientes com reações adversas lesionais/perilesionais foi menor nos grupos de formulação combinada e no grupo do veículo do que no grupo do calcipotriol (9,9% formulação combinada uma vez por dia, 10,6% formulação combinada duas vezes ao dia, 19,8% calcipotriol, 12,5% veículo).

Kaufmann et al.¹⁰ conduziram um estudo duplo-cego e randomizado com o objetivo de comparar a combinação de calcipotriol + dipropionato de betametasona uma vez ao dia versus o calcipotriol pomada, betametasona pomada e o veículo pomada (placebo) em pacientes com psoríase vulgar. Foram randomizados 1.603 pacientes para receberem o tratamento em um dos 4 braços do estudo (combinação, calcipotriol, betametasona e veículo) durante 4 semanas.

A variação percentual média do PASI no final do tratamento foi de -71,3% (combinação), -57,2 (betametasona), -46,1% (calcipotriol) e -22,7% (veículo). A diferença média da combinação de calcipotriol + dipropionato de betametasona versus betametasona foi -14,2 (IC 95%: -17,6 a -10,8, p <0,001), da combinação versus calcipotriol foi de -25,3 (IC 95%: -28,7 a -21,9, p <0,001) e da combinação

versus veículo de -48,3 (IC 95%: -53,2 a -43,4, p <0,001). Seis por cento dos pacientes que receberam a combinação relataram reações adversas locais em comparação com 4,9% (betametasona), 11,4% (calcipotriol) e 13,6% (veículo).

Van de Kerkhof P et al.¹¹ realizaram um estudo de comparação indireta (*mixed treatment comparison*) para avaliar a eficácia do calcipotriol + dipropionato de betametasona utilizada uma vez ao dia em relação aos outros agentes tópicos comumente usados no tratamento da psoríase vulgar.

As informações sobre a melhora do escore PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) do início do tratamento e o PASI 75 (percentagem de pacientes que atingiram uma redução de 75% no escore PASI inicial) após 4 semanas de tratamento (medidas primárias de eficácia) foram obtidas por meio de uma revisão sistemática dos estudos clínicos randomizados publicados sintetizada em uma meta-análise bayesiana.

Neste estudo, a combinação de calcipotriol e dipropionato de betametasona utilizada uma vez ao dia mostrou uma melhora do escore PASI em relação às outras intervenções terapêuticas (Gráfico 1).

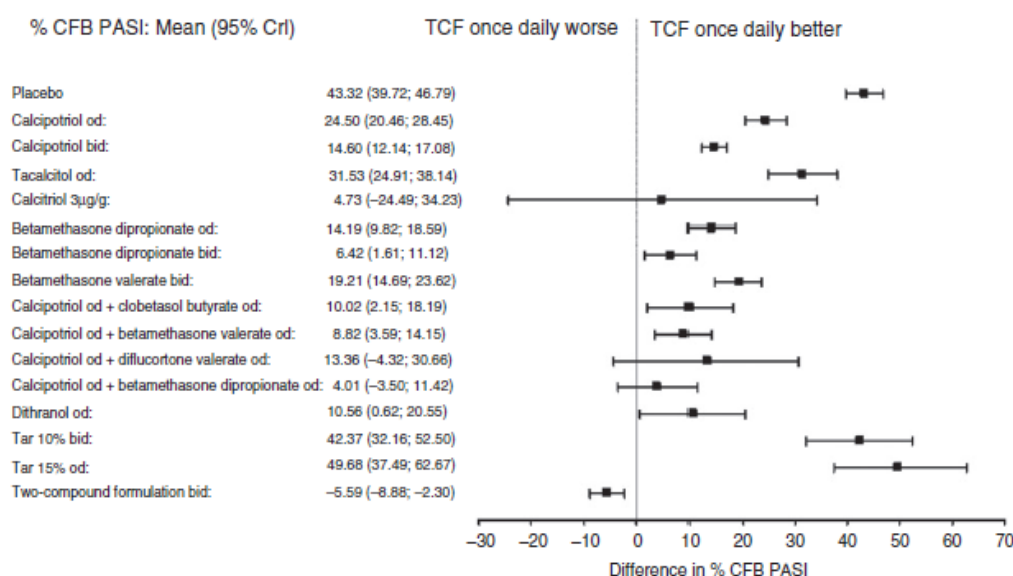


Gráfico 1: Efeito relativo de tratamento de calcipotriol + dipropionato de betametasona uma vez ao dia versus outros comparadores. Variação percentual do valor basal no escore PASI.

Destes três estudos, o estudo Van de Kerkhof P et al.¹¹ oferece uma informação importante para o interesse do SUS, no sentido da avaliação das várias opções terapêuticas tópicas para a psoríase vulgar, quais sejam: calcipotriol + dipropionato

de betametasona, calcitriol, dipropionato de betametasona, calcipotriol + clobetasol, calcipotriol + valerato de betametasona, calcipotriol + valerato de diflucortone e dithranol.

Considerando a segurança, o calcipotriol + dipropionato de betametasona mostrou nos estudos menor reações adversas locais que o calcipotriol e o placebo (2 estudos) e maior reações adversas locais que a betametasona (um estudo), mas todas estas diferenças não foram estatisticamente significativas.

3.2. Estudos de avaliação econômica

Valor proposto para a incorporação: R\$ 71,36/bisnaga 30g

O demandante apresentou 4 estudos de avaliação econômica, feitos na Alemanha, Escócia e Reino Unido, que não pode-se extrapolar na realidade do SUS.

Alem dos estudos supracitados, o demandante apresentou uma análise de custo-efetividade (ACE), objetivando comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no tratamento da psoríase vulgar. Este estudo de três braços comparou o Daivobet® com corticosteroide tópico isolado e a associação de calcipotriol pela manhã com a betametasona pela noite.

O horizonte de tempo foi de 1 ano. Não foram aplicadas taxas de desconto para custos e desfechos considerando que estes ocorreram no primeiro ano da análise. Os desfechos de saúde considerados foram:

- Anos de vida com resposta PASI 75, que representa o tempo que os pacientes vivem com resposta PASI 75, independente do tratamento que tenha proporcionado esta resposta (tópico, fototerapia ou sistêmico).
- Anos de vida ajustados para qualidade (QALYs);

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, honorários, exames e procedimentos. Para a estimativa foi elaborado um modelo de Markov.

Os dados de eficácia para comparação das terapias tópicos foram retirados da metanálise de comparação indireta de Van de Kerkhof et al., 2011¹¹. Os dados de *utilities* foram obtidos a partir do estudo clínico randomizado de Guenther et al., 2002⁹ para Daivobet® e apresentados no estudo de Van de Kerkhof 2004¹³. Os

dados de qualidade de vida foram coletados utilizando o questionário EQ-5D e convertidos para utilities considerando-se como referência as tarifas do Reino Unido.

Os custos unitários dos medicamentos foram obtidos da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)¹⁴ e estão apresentados na **Tabela 1**.

Tabela 1: Custo dos medicamentos

Medicamento	Nome Comercial	mg/bisnaga	Preço Fábrica ICMS 18%
Calcipotriol + dipropionato de betametasona	Daivobet® (pomada)	30 g	R\$ 71,36
Valerato de betametasona	Betametasona genérico (creme)	30 g	R\$ 9,19
Calcipotriol	Daivonex® (pomada)	30 g	R\$ 57,61

Os resultados de custo no horizonte de tempo de 1 ano estão apresentados na Tabela 2 , os resultados de desfecho clínico na Tabela 3 e os resultados incrementais de custo-efetividade na **Tabela 4**.

Tabela 2: Resultados de custo no horizonte de tempo de 1 ano

Custos	Daivobet®	Corticosteroide tópico	Calcipotriol (manhã) + betametasona (noite)
Consultas	R\$23	R\$27	R\$25
Tratamento tópico	R\$575	R\$159	R\$513
Fototerapia e Tratamento sistêmico	R\$875	R\$1.604	R\$1.275
Total	R\$1.473	R\$1.789	R\$1.814

Tabela 3: Resultados de efetividade no horizonte de tempo de 1 ano

Desfechos	Daivobet®	Corticosteroide tópico	Calcipotriol (manhã) + betametasona (noite)
QALYs	0,8696	0,8685	0,8689
Anos com Resposta PASI75	0,7060	0,6483	0,6704

Tabela 4: Resultados de custo-efetividade no horizonte de tempo de 1 ano

Daivobet® versus	Corticosteroide tópico	Calcipotriol (manhã) + betametasona (noite)
Custo incremental	-R\$316,45	-R\$340,81
QALYs salvos	0,0011	0,0007
RCEI (R\$/QALY salvo)	Dominante	Dominante
Anos com Resposta PASI75 salvos	0,058	0,036
RCEI (R\$/Ano adicional com resposta PASI75)	Dominante	Dominante

Este estudo econômico apresentado pelo demandante não pode ser extrapolado no cenário do SUS, tendo em vista que existem algumas considerações em relação ao modelo e na obtenção dos dados. O estudo parece ser uma fração do estudo de Bottomley J et al.,2007¹², cujo modelo utilizado considerou para a segunda linha de tratamento, nos pacientes com falha terapêutica, os mesmos medicamentos usados em primeira linha com a mesma taxa de eficácia, originando uma duplicidade desta taxa no medicamento em avaliação. Outra das observações consideradas, é que o modelo utilizou dados de qualidade de vida convertidos para *utilities* usando como referência dados do Reino Unido, população com perfil diferente ao brasileiro. Pelo exposto o estudo não responde as necessidades e perspectivas no âmbito do SUS.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de encontrar Revisões Sistemáticas e Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), considerados a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia usada para tratamento.

As bases pesquisadas foram Medline (via PubMed), The Cochrane Library (via Bireme) e CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*). Os termos utilizados na busca foram “calcipotriol AND betamethasone”. Foram considerados os estudos publicados até o dia 18/04/2012, nos idiomas inglês, português ou espanhol.

Base	Termos	Resultados	Estudos selecionados	Estudos incluídos
The Cochrane Library (via Bireme)	Calcipotriol AND betamethasone	84	2	1
Medline (via	("calcipotriene"[Supplementary	96	5	0

Base	Termos	Resultados	Estudos selecionados	Estudos incluídos
<i>Pubmed)</i>	Concept] OR "calcipotriene"[All Fields] OR "calcipotriol"[All Fields]) AND ("betamethasone"[MeSH Terms] OR "betamethasone"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))			
<i>CRD (Centre for Reviews and Dissemination)</i>	calcipotriol AND betamethasone	4	0	0
<i>LILACS</i>	calcipotriol AND betametasona	1	0	0

Observou-se uma concordância com o número de estudos incluídos que foi descrito no Parecer Técnico-Científico do demandante, mas tendo em consideração as perspectivas do SUS selecionamos uma revisão sistemática da *Cochrane Library* que foi excluída pelo demandante cuja justificativa não foi explicada claramente. Este estudo de 2012, de Mason e et al., é uma comparação indireta que avaliam as diversas terapias tópicas para Psoríase Vulgar agrupadas por grupo farmacológico.

A revisão incluiu 131 ensaios clínicos com 21.448 participantes. Os análogos da vitamina D foram significativamente mais efetivos que o placebo. No estudo, com exceção de um produto, todos os corticosteróides foram mais efetivos que o placebo. Os corticosteróides de potência alta mostraram menor efeito terapêutico que os corticosteróides de potência muito alta. O Antralina e o Tazaroteno foram mais efetivos que o placebo.

Nas comparações diretas (*head-to-head*) os análogos da vitamina D versus os corticosteróides de potência alta e muito alta não evidenciaram diferenças significativas em relação à eficácia, mas o tratamento combinado com análogo de vitamina D/corticóide teve significativamente melhor efeito terapêutico que o corticosteróide ou análogo de vitamina D isoladamente. Os análogos de vitamina D teve melhor eficácia que o alcatrão, mas os resultados em relação à antralina foram controversos.

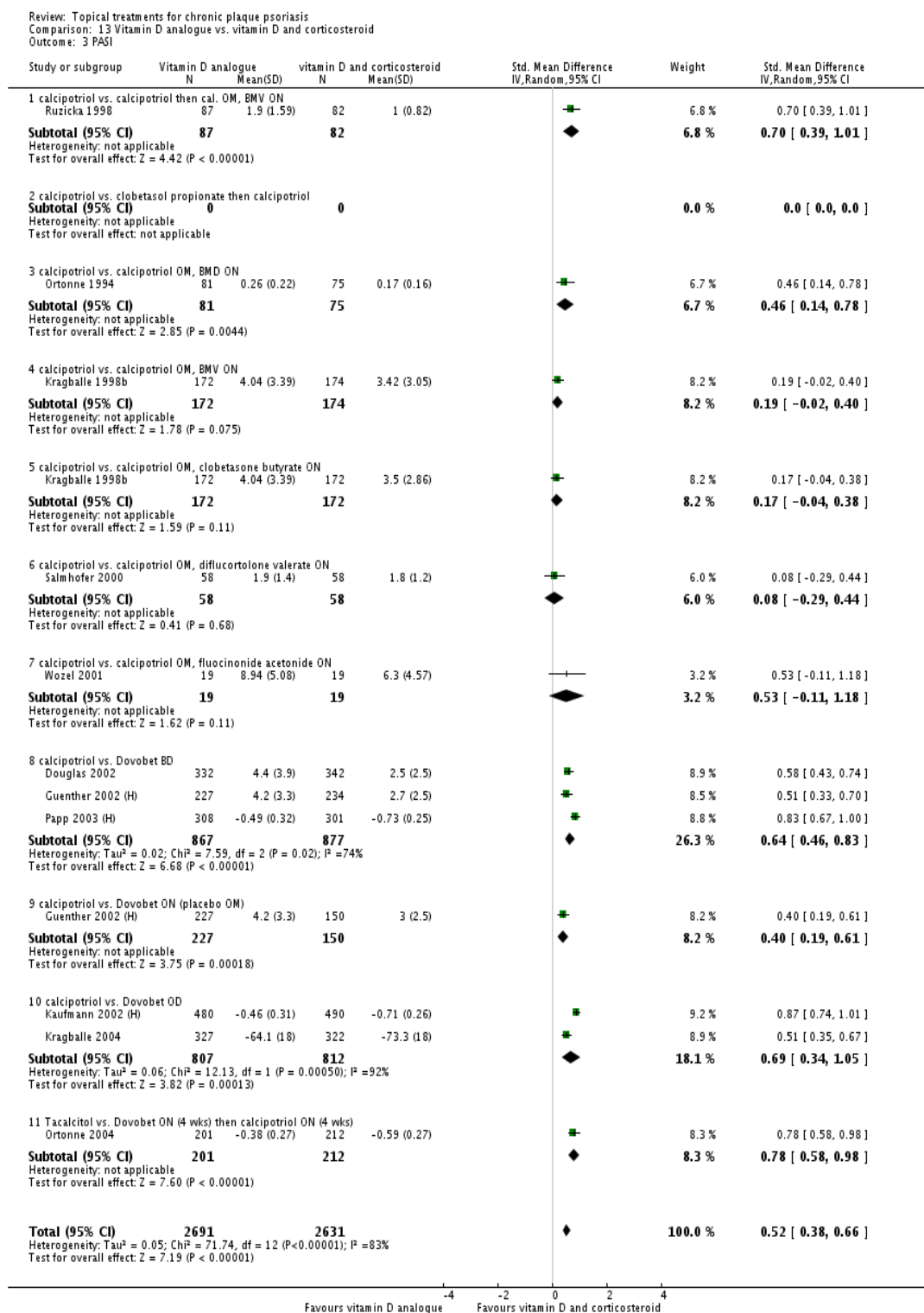


Gráfico 2: Análogos de vitamina D-corticosteróide de potência alta versus análogos de vitamina D isolado segundo DME do PASI.

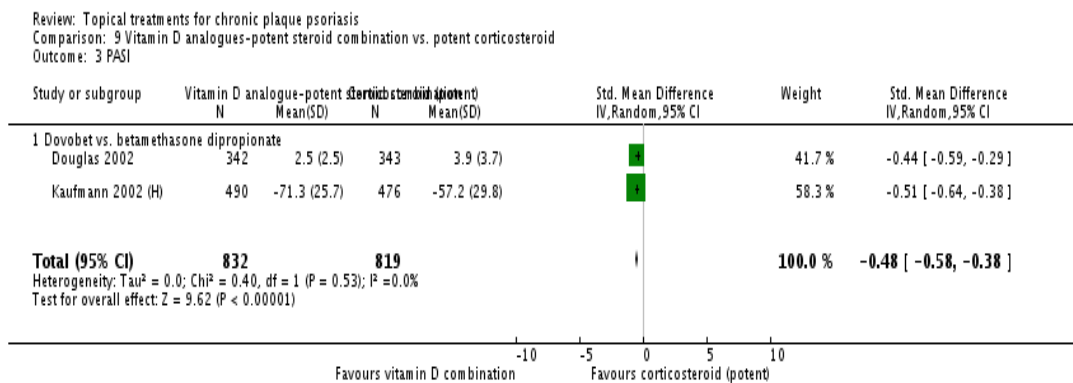


Grafico 3: Análogos de vitamina D-corticosteróide de potência alta versus corticosteróide de potencia alta isolado segundo DME do PASI.

Em relação à segurança, os corticosteróides de potência alta tiveram menor probabilidade que os análogos da vitamina D de provocar eventos adversos locais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os diversos agentes tópicos em relação a efeitos adversos sistêmicos.

Nesta última revisão, a forma de análise da evidência por grupos farmacológicos é muito pertinente e adequada em especial para nosso sistema público. Apesar da heterogeneidade dos estudos, a combinação de corticosteróide de potencia alta e análogo de vitamina D demonstrou ser mais eficaz que o corticosteróide de potência alta e os análogos de vitamina D isoladamente, congruente com a posição do Consenso Brasileiro de Psoríase¹ (CBP) em recomendar a combinação como medicamento de primeira linha em pacientes com Psoríase leve.

5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Na análise de impacto orçamentário apresentado pela empresa, o demandante estima que 8.454 pacientes iriam aderir ao tratamento com Daivobet®. O cálculo foi baseado no número de pacientes que receberam fototerapia e tratamento sistêmico entre abril de 2011 e maio de 2012 que foi de 4.142 casos e considerando-se a taxa de falha de 49% nas duas linhas de terapia tópica, modelo que é diferente ao preconizado pelo CBP. Os custos foram estimados a partir da análise de custo-efetividade previamente descrita, totalizando R\$1.473 para Daivobet® e R\$1.789 para corticosteróide tópico. A origem e cálculo dos dados que não são precisos e claros, como por exemplo, o consumo das pomadas por tratamento (Daivobet: 8 bisnagas/tratamento e corticóide: 17 bisnagas/tratamento), a diferença existente entre o valor da consulta médica por haver recebido Daivobet ou corticosteróide tópico (tabela 2), o valor do custo

atribuído ao corticosteróide tópico, objeto de comparação, que com certeza no âmbito do SUS o valor é muito menor.

Tabela 5: Impacto orçamentário projetado

Tratamento	Atual	Projetado	Incremental
Daivobet®	R\$0	R\$12.451.813	R\$12.451.813
Corticosteroide tópico	R\$15.127.062	R\$0	-R\$15.127.062
Total	R\$15.127.062	R\$12.451.813	-R\$2.675.249

Desta forma, pelas observações apresentadas, este impacto orçamentário perde validade para ser considerado como referência de análise econômica na perspectiva do SUS.

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia do Daivobet® individualmente é limitada, mas como grupo farmacológico (análogo de vitamina D + corticosteróide) fica demonstrado sua eficácia clínica para tratamento tópico da psoríase vulgar, apesar de que esta eficácia é, em algumas circunstâncias, de pouco impacto clínico dependendo do desfecho analisado e do tipo de comparador avaliado. Também temos que ter em consideração a gravidade e o grau de comprometimento do paciente, que como foi observado em outros estudos, os melhores resultados foram obtidos em pacientes com Psoríase Leve, indicação que também é recomendada pelo Consenso Brasileiro de Psoríase.

A avaliação por grupos farmacológicos e sua possível incorporação como tal é fortalecida pela análise de evidência publicada na literatura. Neste contexto, com o conhecimento das opções terapêuticas recomendadas pelo Consenso Brasileiro de Psoríase e para um manejo mais individualizado dos pacientes por parte dos médicos se poderia considerar o tratamento com uso dos grupos farmacológicos isoladamente e não em uma associação com dose fixa.

Ressalta-se que o SUS incorporou o calcipotriol de uso tópico em novembro de 2011, e que o PCDT para tratamento da Psoríase encontra-se em elaboração, quando serão considerados outros medicamentos, incluindo os corticóides de uso tópico para o tratamento da psoríase.

A CONITEC, na 5ª reunião ordinária de 1º/06/2012, não recomendou a incorporação do medicamento Daivobet® (calcipotriol + dipropionato de betametasona) para o tratamento da psoríase.

7. CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 65 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 09, que tratou da demanda sobre “Daivobet® (calcipotriol + dipropionato de betametasona) para o tratamento da psoríase”. A consulta se deu no período de 13 a 22 de junho de 2012. Foram consideradas contribuições que foram encaminhadas pelo site da CONITEC, em formulário próprio, no período estabelecido.

Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), a maioria foi encaminhada por especialistas de instituições de ensino (23%) e de saúde/hospitais (20%), seguido de contribuições de associações de pacientes (11%) e de sociedades médicas (6%).

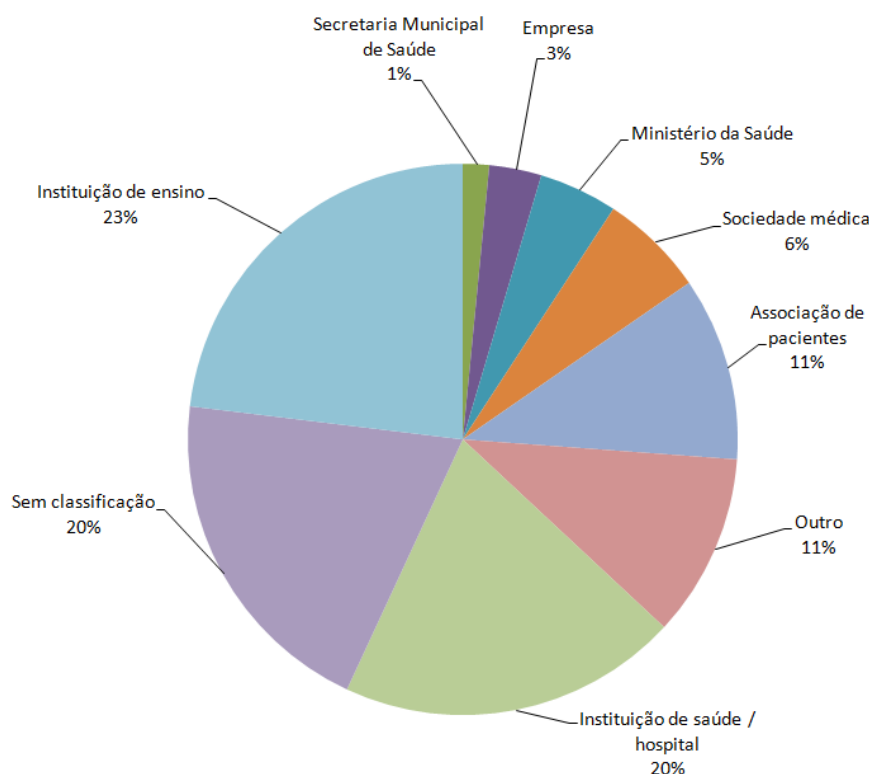


Gráfico 1 – Proporção relacionada à origem das contribuições com a consulta pública.

As 65 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pela Plenária da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme quadro a seguir:

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão
Eficácia da tecnologia	<p>Daivobet® é eficaz para o tratamento da psoríase e deve ser incorporado.</p> <p>Pacientes que tem a doença solicitam que o medicamento seja disponibilizado para seu tratamento.</p>	<p>As evidências atualmente disponíveis são limitadas para afirmar que o medicamento é eficaz para todos os pacientes que têm psoríase. Quando há maior evidência, é para pacientes de psoríase leve. O SUS disponibiliza os grupos farmacológicos em produtos diferentes e há evidências de que a terapia que combina os dois é possível e eficaz, desde que se utilize os medicamentos separadamente, ou seja, sejam aplicados em períodos diferentes do dia.</p>
Segurança da Tecnologia	<p>A associação do calcipotriol + dipropionato de betametasona, como ocorre com o medicamento Daivobet® é segura e a utilização do clobetasol pode ter muitos eventos adversos se tiver o uso indiscriminado.</p>	<p>O uso indiscriminado de qualquer medicamento, incluindo o Davobet®, pode causar eventos adversos. A incorporação de um medicamento que tem uma associação em um mesmo produto, em doses fixas, pode limitar o tratamento de pacientes que tiverem eventos adversos à formulação ou intolerância a algum dos componentes. Além disso, não é possível dissociar as doses dos princípios ativos, o que pode limitar a efetividade do tratamento, bem como pode potencializar possíveis eventos adversos causados por um ou outro componente.</p>

Custo da tecnologia	Os médicos não prescrevem pelo alto custo da tecnologia e, quando prescrevem, a maioria dos pacientes não usam porque não têm condições de adquiri-lo.	O alto custo do tratamento com o medicamento também é um limitador para o SUS, visto que a incorporação de um medicamento que pode não ser o adequado para a maioria da população que possui psoríase, com todos os limitantes discutidos acima, pode onerar o sistema, ou seja, apresentar relação custo-efetividade desfavorável. Recentemente, a CONITEC recomendou a incorporação do Calcipotriol creme e do Clobetasol creme (corticóide de alta potência). Além disso, o SUS já disponibiliza babosa (aloe vera) creme e a dexametasona creme (corticóide de potência moderada), conforme RENAME 2012.
---------------------	--	--

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião ordinária do dia 02/08/2012, por unanimidade, deliberaram por recomendar a não incorporação do medicamento Daivobet® (calcipotriol + dipropionato de betametasona) para o tratamento da psoríase.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 15/2012 na 7ª reunião ordinária de 02/08/2012.

9. DECISÃO

PORTARIA Nº41, DE 27 DE SETEMBRO DE 2012

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento Daivobet® (calcipotriol + dipropionato de betametasona) para o tratamento da psoríase no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o medicamento Daivobet® (calcipotriol + dipropionato e betametasona) para o tratamento da psoríase no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 194, de 05 de outubro de 2012, pág.98

10.REFERÊNCIAS

1. Consenso Brasileiro de Psoríase e Guias de Tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia-2009

- <http://www.sbd.org.br/flash/flash/Arquivos/Pdfs/ConsensoPsor%C3%ADase2009.pdf> - acessado em 18/04/2012.
2. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 2001;345:340-50.
 3. Schön MP, Henning WB. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2005;352:1899-912.
 4. Christophers E. Psoriasis - epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:314-20.
 5. Arruda LHF, Campbell GAM, Takahashi MDF. Psoríase. *An Bras Dermatol*. 2001;76:141-167.
 6. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol*. 2004;151:3-15.
 7. Ortonne JP. Psoriasis, metabolic syndrome and its components. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135 Suppl 4:S235-42.
 8. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol*. 2008;159 Suppl 2:10-7.
 9. Guenther L, Van de Kerkhof PC, Snellman E, Kragballe K, Chu AC, Tegner E, Garcia-Diez A, Springborg J. 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 Aug;147(2):316-23.
 10. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J, Douglas WS, Lawson D, Mascaro JM, Murphy GM, Stymne B. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2002;205(4):389-93.
 11. 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 Jan;27(1):225-38.
 12. Bottomley JM, Auland ME, Morais J, Boyd G, Douglas WS. Cost-effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate compared with commonly used topical treatments in the management of moderately severe plaque psoriasis in Scotland. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1887-1901.
 13. 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: 663-8.
 14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretaria executiva – CMED. Lista de preços de medicamentos: preço fábrica e preço máximo ao consumidor. Acesso em: 14/04/2012.

ANEXO 1

PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX (PASI)

UNIDADE	Eritema	Infiltração	Descamação	Soma	x área % C	Produto	Constante	Total
Cabeça	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,1	
Tronco	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,3	
MMSS	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,2	
MMII	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,4	
Total								PASI = 0 a 72

Escala de avaliação de eritema, infiltração e descamação

0 = Ausente
 1 = Leve
 2 = Moderado
 3 = Grave
 4 = Muito grave

Escala de avaliação de área

1- <10%
 2- >10 e <30%
 3- >30 e <50%
 4- >50 e <70%
 5- >70 e <90%
 6- >90%