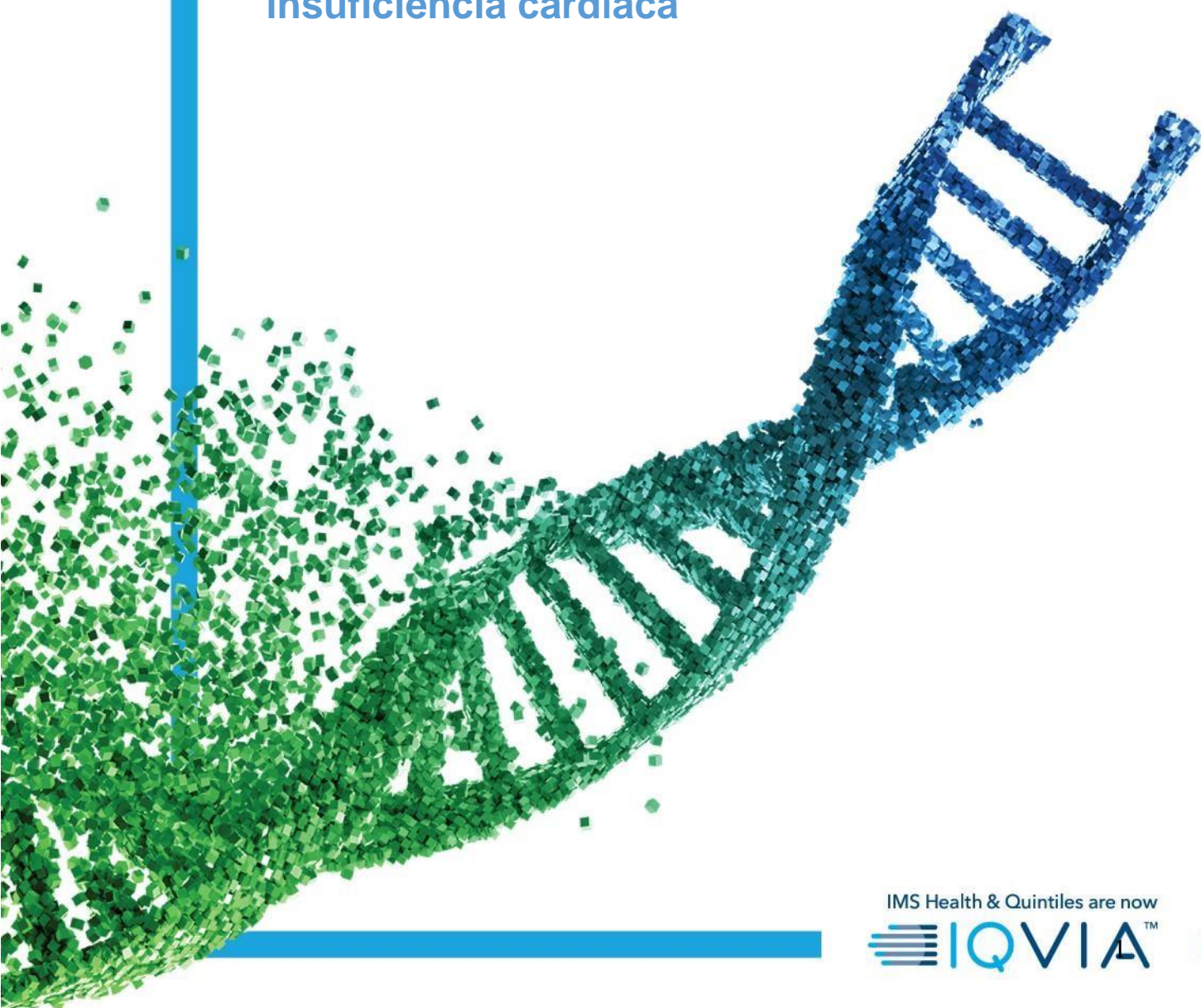


ANÁLISES ECONÔMICAS

Eficácia e segurança da Carboximaltose
férica no tratamento da deficiência de ferro,
com ou sem anemia, em pacientes com
insuficiência cardíaca



IMS Health & Quintiles are now



TAKEDA

PROJETO: Eficácia e segurança da Carboximaltose férrica
Ferinject® no tratamento da deficiência de ferro,
com ou sem anemia, em pacientes com
insuficiência cardíaca

Preparado para: TAKEDA

Preparado por: IQVIA, RWI

RESUMO EXECUTIVO

Título	Carboximaltose férrica para tratamento da deficiência de ferro, com ou sem anemia em pacientes com insuficiência cardíaca.
Especialidade envolvida	Ferinject® (Carboximaltose Férrica)
Descrição da tecnologia	Solução injetável intravenosa indicado para tratamento de pacientes com deficiência de ferro, principalmente quando as apresentações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser administradas, e tem como mecanismo de ação a liberação controlada de ferro.
Justificativa	O tratamento de anemia por deficiência de ferro geralmente é feito com a utilização de ferro por via oral, porém essa alternativa em alguns casos está relacionada com falta de eficácia, intolerância e eventos adversos.
População-alvo	Pacientes com deficiência de ferro, com ou sem anemia, na insuficiência cardíaca.
Descrição da evidência científica clínica	Informações cumulativas de estudos randomizados, controlados, multicêntricos e metanálises suportam a eficácia da carboximaltose férrica em pacientes com deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro associado à insuficiência cardíaca. Além disso, a carboximaltose férrica pode ser considerada segura, pois os estudos também mostram uma pequena proporção de eventos adversos. Dessa forma, aparece como uma importante opção para aplicação de altas doses de ferro em uma única infusão em 15 minutos, a fim de obter a rápida reposição dos estoques de ferro. Além de promover a redução de hospitalização em pacientes com insuficiência cardíaca.
Recomendação quanto ao uso da tecnologia:	Favorável

4. Análise de Impacto Orçamentário

4.1. Objetivo

Esta análise tem como objetivo estimar o impacto financeiro da incorporação de Ferinject (carboximaltose férrica) para tratamento de insuficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca ao rol de procedimentos e eventos em saúde e às diretrizes de utilização da ANS. O comparador desta intervenção será o Noripurum EV (sacarato de hidróxido férrico), este foi selecionado uma vez que esta é a uma das principais terapias de ferro intravenosa. Esta análise foi realizada para um horizonte temporal de 5 anos, entre 2021 e 2025, sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira.

4.2. População

Segundo a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda (62), não existem estudos epidemiológicos envolvendo a incidência de IC no Brasil. Porém pode-se estimar, utilizando dados do DATASUS, que há no Brasil cerca de dois milhões de pacientes com IC, sendo diagnosticados 240 mil casos por ano (63), sendo a mortalidade anual oscila em torno de 10% (64), como indicado na Tabela 3, tais dados serão utilizados como referência para 2021.

Para projetar a cobertura da ANS para 2021, foi utilizada a série história de cobertura de planos privados (66), analisando o crescimento de beneficiários ano a ano e após calculou-se a média de crescimento no período, como indicado na Tabela 1. Então, o número de beneficiários em 2021, foi extrapolado a partir da população beneficiária de 2018 e da média de crescimento no período seguindo a metodologia abaixo:

$$\text{Beneficiários 2021} = \text{Beneficiários 2018} * (1 + \text{média do crescimento})^3$$

Tabela 1 - Série história de cobertura da ANS

	Beneficiários em planos privados de assistência médica com ou sem odontologia	Crescimento da cobertura ano a ano	Média crescimento no período
dez-08	41.468.019	2,6%	1,4%
dez-09	42.561.398	5,6%	
dez-10	44.937.350	2,4%	
dez-11	46.025.814	4,0%	
dez-12	47.846.092	3,4%	
dez-13	49.491.826	1,9%	
dez-14	50.447.416	-2,4%	
dez-15	49.217.060	-3,2%	
dez-16	47.625.048	-0,9%	
dez-17	47.189.477	0,3%	
dez-18	47.340.503	-	

Para projetar os dados de prevalência, incidência e mortes do SUS para pacientes cobertos pelos provedores de saúde suplementar foram utilizados dados da população total do Brasil (65) e da população beneficiária de planos privados de saúde(66), como mostrado na Tabela 2, seguindo a metodologia abaixo:

$$População\ SUS = População\ Brasil - População\ ANS$$

$$\%SUS = \frac{População\ SUS}{População\ Brasil}$$

$$\%ANS = \frac{População\ ANS}{População\ Brasil}$$

*População SUS = População coberta somente pelo SUS

*População ANS = Vidas cobertas pela saúde suplementar

Tabela 2 - Dados da população brasileira com relação à cobertura de saúde (65, 66)

	Quantidade
População brasileira 2021	213.317.639
População ANS 2021	49.312.759
População SUS 2021	164.004.880
% ANS	23%
% SUS	77%

A projeção de dados de pacientes do SUS para pacientes da saúde suplementar, apresentados na Tabela 4, foi realizada seguindo o cálculo abaixo:

$$\text{Dado projetado para ANS} = \text{Dado referência SUS} * \frac{\%ANS}{\%SUS}$$

Tabela 3 - Dados referência SUS sobre IC(62-64)

	Quantidade
Prevalência	2.000.000
Incidência	240.000
% Mortes	10%
Mortes	200.000

Tabela 4 - Projeção para ANS de casos de IC

Projeção para ANS de casos de IC	Quantidade
Prevalência	601.357
Incidência	72.163
Mortes	60.136

Para fazer a projeção da população alvo após 2021, foi utilizada a seguinte metodologia:

$$\begin{aligned} & \text{Vidas cobertas pela ANS com IC (ano X)} \\ &= \text{Incidência ANS (ano X)} - \text{Mortes ANS (ano X)} + \text{População ANS (ano X - 1)} \\ & \text{Incidência ANS (ano X)} = \text{Incidência ANS (ano X - 1)} * (1 + \text{crescimento da população}) \\ & \text{Mortes ANS (ano X)} = \text{Mortes ANS (ano X - 1)} * (1 + \text{crescimento da população}) \end{aligned}$$

Definida a população com insuficiência cardíaca, tomou-se que 50% dessa população possuía insuficiência de ferro (67). Assim, chega-se aos resultados populacionais mostrados na Tabela 5 e na Figura 1.

Tabela 5 - Projeção de vidas cobertas pela saúde suplementar com IC e insuficiência de ferro

	2021	2022	2023	2024	2025
Incidência ANS	-	72.755	73.351	73.953	74.559
Mortes ANS	-	-60.629	-61.126	-61.627	-62.133
Vidas cobertas pela saúde suplementar com IC	601.357	613.483	625.708	638.034	650.460
Vidas cobertas pela saúde suplementar com IC e insuficiência de ferro	300.679	306.741	312.854	319.017	325.230

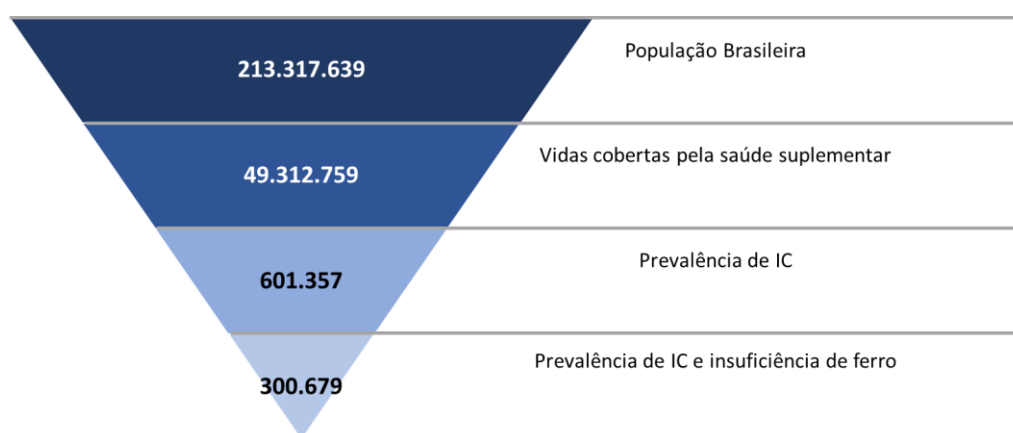


Figura 1 - Fluxograma e segmentações utilizados para definir o tamanho da população elegível no Brasil sob perspectiva da saúde suplementar em 2021

4.3. Custos

4.3.1. Custos dos medicamentos

O valor dos medicamentos foi obtido do Preço Fábrica (ICMS 18%) da CMED, sendo a apresentação “50 MG/ML SOL INJ IV CX AMP VD INC X 10 ML” utilizada para Ferinject e a apresentação “5 amp. 20mg/mL x 5mL” para Noripurum EV (68). Os preços usados como referência são mostrados na Tabela 6 e Tabela 7.

Tabela 6 - Preço fábrica de Ferinject

	Preço
Preço Fábrica da apresentação (ICMS 18%): 50 MG/ML SOL INJ IV CX AMP VD INC X 10 ML (500 mg de ferro)	R\$ 450,56

Tabela 7 - Preço fábrica de Noripurum EV

	Preço
Preço Fábrica da apresentação (ICMS 18%): 20 MG/ML SOL INJ EV CX 5 AMP VD INC X 5 ML (500mg de ferro)	R\$ 50,72

Como referência para dosagem foi utilizado o estudo “*Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency (FAIR-HF)*”, que acompanhou 459 pacientes durante 24 semanas num estudo duplo-cego, controlado por placebo(33).

A população deste estudo possui peso médio 77.0 kg e Hb médio 11.9g/dL. Então foi calculada a dosagem necessária para Ferinject e Noripurum EV seguindo a metodologia da Figura 2 e Figura 3. O resultado obtido foi uma dosagem de 1.072,9 mg de Noripurum EV e 1.500 mg de Ferinject. Tendo em vista que a quantidade de apresentações de ambos os produtos é o mesmo nos dois casos, o valor referência de 1.500mg tomado como referência para Ferinject também será usado para Noripurum EV. Na Tabela 8 e Tabela 9 são mostradas a quantidade de apresentações necessárias para atingir 1.500mg de ferro, junto com seus preços.

Hb(g/dL)	Pacientes com peso corporal de 35 kg a <70 kg	Pacientes com peso corporal ≥70 kg
< 10	1.500 mg	2.000 mg
≥ 10	1.000 mg	1.500 mg

Figura 2 - Metodologia para cálculo da dosagem necessária de Ferinject (35)

Deficiência total de Fe (mg) = [peso (kg) x DHb (g/dl) x 2,4] + reservas de Fe (mg)		
Total em ml de NORIPURUM® EV a ser aplicado = $\frac{\text{Deficiência total de Fe (mg)}}{20 \text{ mg/ml}}$		
Onde:		
DHb = diferença entre a hemoglobina ideal para o sexo e a idade do paciente e a hemoglobina encontrada no exame laboratorial do paciente (em g/dl).		
2,4 = 0,34% (porcentagem de ferro presente em cada molécula de hemoglobina) X 7% (volume percentual aproximado de sangue no organismo).		
Valores normais de hemoglobina (Hb) desejados e reservas de ferro para os seguintes pesos aproximados:		
	Valores médios desejados de hemoglobina	Reservas de ferro desejadas
< 35 kg de peso corporal	13,0 g/dl	15 mg/kg
≥ 35 kg de peso corporal	15,0 g/dl	500 mg

Figura 3 - Metodologia para cálculo da dosagem necessária de Noripurum EV (69)

Tabela 8 – Número de ampolas de Ferinject necessárias e seu custo

Ferinject	Quantidade
Apresentações de Ferinject necessárias para atingir 1.500mg de ferro	3
Custo de 1.500 mg de ferro de Ferinject	R\$ 1.351,68

Tabela 9 - Número de apresentações de Noripurum EV necessárias e seu custo

Noripurum EV	Quantidade
Apresentações de Noripurum EV necessárias para atingir 1.500mg de ferro	3
Custo de 1.500 mg de ferro de Noripurum EV	R\$ 152,16

A principal diferença entre o Noripurum EV e o Ferinject é a dose máxima tolerada por aplicação, no Ferinject pode-se aplicar 1.000 mg de ferro por dia de aplicação (não podendo exceder 1.000mg de ferro por semana), enquanto que o Noripurum EV é limitado a 200mg de ferro por dia de aplicação (sendo a posologia semanal máxima tolerada de 3 infusões de 200mg espaçadas de 48h). Chegando assim ao número de infusões necessárias mostradas nas Tabela 10 e Tabela 11.

Tabela 10 - Dose máxima diária de infusão de Ferinject e número de infusões necessárias para atingir 1.500mg de ferro(35)

	Quantidade
Dose máxima diária (mg)	1.000
Número de infusões de Ferinject para atingir 1.500mg de ferro	2

Tabela 11 - Dose máxima diária de infusão de Noripurum EV e número de infusões necessárias para atingir 1.500mg de ferro(69)

Noripurum	Quantidade
Dose máxima diária (mg)	200
Número de infusões de Noripurum EV para atingir 1.500mg de ferro	8

4.3.2. Custos de infusão

Além do custo do medicamento, deve-se considerar o custo de infusão constituído por: Taxa de aplicação, Taxa material, Taxa de observação pós infusão, Taxa de registro, Consulta médica e Valor pacote(70).

No artigo (70), foi observado uma amplitude de custos de aplicação entre R\$158,24 e R\$500,45 em 36 hospitais privados de 11 estados do Brasil, como indicado na Figura 4. Para o presente estudo foram tomados os valores médios de infusão de hospitais de porte médio como referência. Tal valor foi então atualizado para valores atuais aplicando a inflação anual entre os anos de 2015 a 2018, mostrados na Tabela 12, chegando aos resultados da Tabela 13.

Valor da infusão	Com consulta (R\$)	Sem consulta (R\$)
Alto porte	500,45	367,95
Porte intermediário	332,56	208,27
Básico	221,09	158,24

Figura 4 - Resultados da pesquisa do custo médio de uma infusão em 36 serviços de saúde (70)

Tabela 12 - Série histórica da taxa de inflação Brasil (IPCA)(71)

	Taxa
2018	4%
2017	3%
2016	6%
2015	11%

Tabela 13 - Preço da infusão de ferro

	Preço
Com consulta projetado para 2019	R\$ 417,84
Sem consulta projetado para 2019	R\$ 261,68

Para o modelo será considerado que a primeira infusão necessitará de uma consulta com médico, que irá calcular a dosagem e quantas infusões serão necessárias. As outras infusões não necessitarão de consultas. O cálculo do custo de aplicações está representado abaixo:

Custo das infusões

= Custo da aplicação com Consulta + Custo da aplicação sem Consulta

** (infusões necessárias – 1)*

4.4. Market share

O *market share* utilizado para projeção de adesão aos tratamentos é mostrado na Tabela 14 e Tabela 15. Foram utilizados 2 cenários, sendo um deles com *share* estável em 10% e outro com *share* começando em 10% e aumentando em 5% a cada ano.

Tabela 14 - Cenário 1, *market share* fixo de Ferinject

Ano	Market share Ferinject	Market share Noripurum ev
2021	10%	90%
2022	10%	90%
2023	10%	90%
2024	10%	90%
2025	10%	90%

Tabela 15 - Cenário 2, *market share* variável de Ferinject

Ano	Market share Ferinject	Market share Noripurum ev
2021	10%	90%
2022	15%	85%
2023	20%	80%
2024	25%	75%
2025	30%	70%

4.5. Análise de sensibilidade

Para analisar a influência das variáveis no impacto orçamentário foi realizada uma análise de sensibilidade *one-way*. Os parâmetros avaliados junto com seus valores no caso base, pessimista e otimista estão mostrados na Tabela 16. O caso pessimista é 80% do caso base e o caso otimista 120% do caso base.

Tabela 16 - Variáveis da análise de sensibilidade one-way

Variáveis	Caso base	Caso pessimista	Caso otimista
Porcentagem da população coberta pela saúde suplementar	23,1%	18,5%	27,7%
Crescimento da população	0,8%	0,7%	1,0%
Prevalência de deficiência de ferro em IC	601.357	481.086	721.629
Incidência de deficiência de ferro em IC	72.163	57.730	86.595
Mortes em deficiência de ferro em IC	60.136	48.109	72.163
% População com IC e insuficiência de ferro	50,0%	40,0%	60,0%
Número de infusões de Ferinject	2,0	1,6	2,4
Dosagem necessária (mg)	1.500	1.200	1.800
Preço Fábrica Ferinject	R\$ 450,56	R\$ 360,45	R\$ 540,67
Qtde de apresentações de Ferinject necessárias	3,0	2,4	3,6
Número de infusões de Noripurum EV	8,0	6,4	9,6
Preço Fábrica Noripurum EV	R\$ 50,72	R\$ 40,58	R\$ 60,86
Qtde de apresentações de Noripurum EV necessárias	3,0	2,4	3,6
Preço da infusão com consulta	R\$ 417,84	R\$ 334,27	R\$ 501,40
Preço da infusão sem consulta	R\$ 261,68	R\$ 209,34	R\$ 314,01

4.6. Resultados

Para os dois cenários de *market share* descritos acima, obtivemos o impacto orçamentário da incorporação do Ferinject ao comparar o braço do modelo onde houve essa incorporação com o braço que simula o cenário atual, ou seja, apenas com a utilização de Noripurum EV. As figuras de número 6 a 8 apresentam o número de pacientes tratados ano a ano com cada tecnologia, em cada braço do modelo.

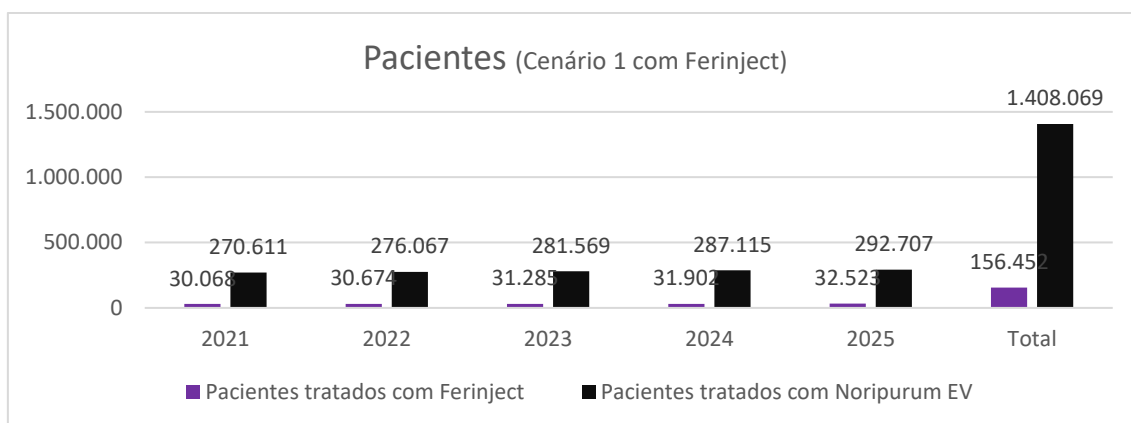


Figura 5 - Número de pacientes tratados ano a ano no cenário com market share fixo de Ferinject

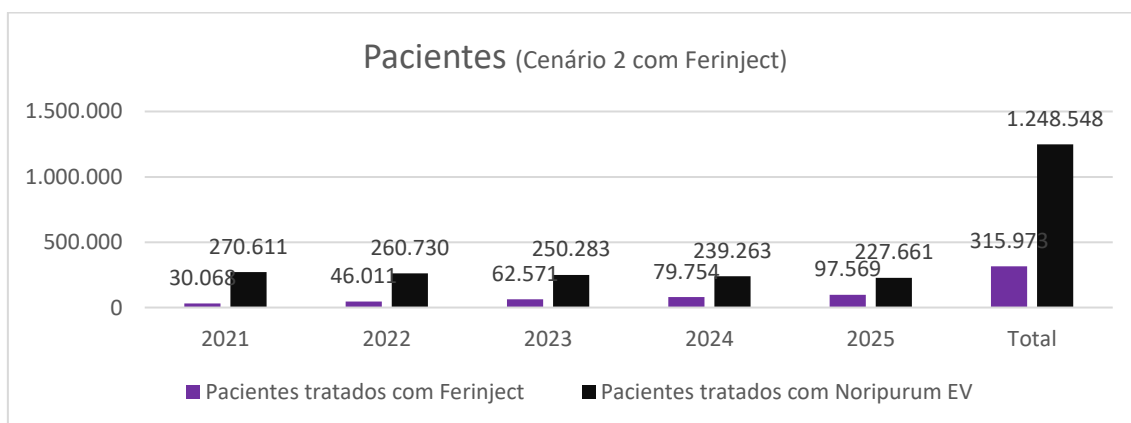


Figura 6 - Número de pacientes tratados ano a ano no cenário com market share variável de Ferinject

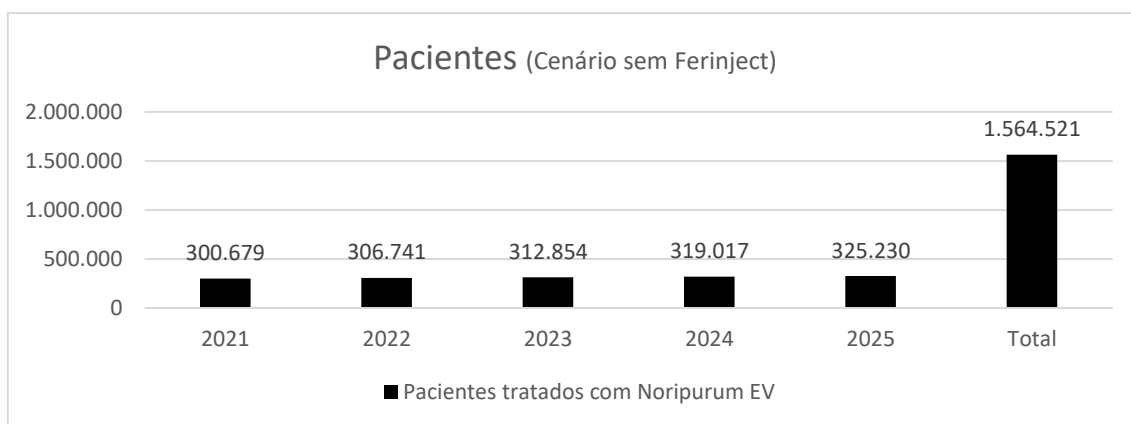


Figura 7 - Número de pacientes ano a ano no braço de tratamento padrão de ambos os cenários

A incorporação de Ferinject com uma participação fixa do mercado de 10%, como levado em consideração no cenário 1, leva a uma economia de cerca de R\$ 58 milhões (1,5% do impacto total do braço padrão), variando entre uma economia de R\$ 11.141.181,20 no primeiro ano e uma economia de R\$ 12.050.897,68 no quinto ano, como indicado na Tabela 17 e Figura 8.

Tabela 17 - Impacto orçamentário ano a ano no cenário com market share fixo de Ferinject

	Impacto braço com Ferinject	Impacto braço padrão	Total
2021	R\$ 711.006.812,56	R\$ 722.147.993,76	-R\$ 11.141.181,20
2022	R\$ 725.343.553,93	R\$ 736.709.385,91	-R\$ 11.365.831,98
2023	R\$ 739.797.856,58	R\$ 751.390.181,47	-R\$ 11.592.324,89
2024	R\$ 754.370.684,51	R\$ 766.191.359,56	-R\$ 11.820.675,05
2025	R\$ 769.063.009,63	R\$ 781.113.907,30	-R\$ 12.050.897,68
Total	R\$ 3.699.581.917,21	R\$ 3.757.552.828,01	-R\$ 57.970.910,81

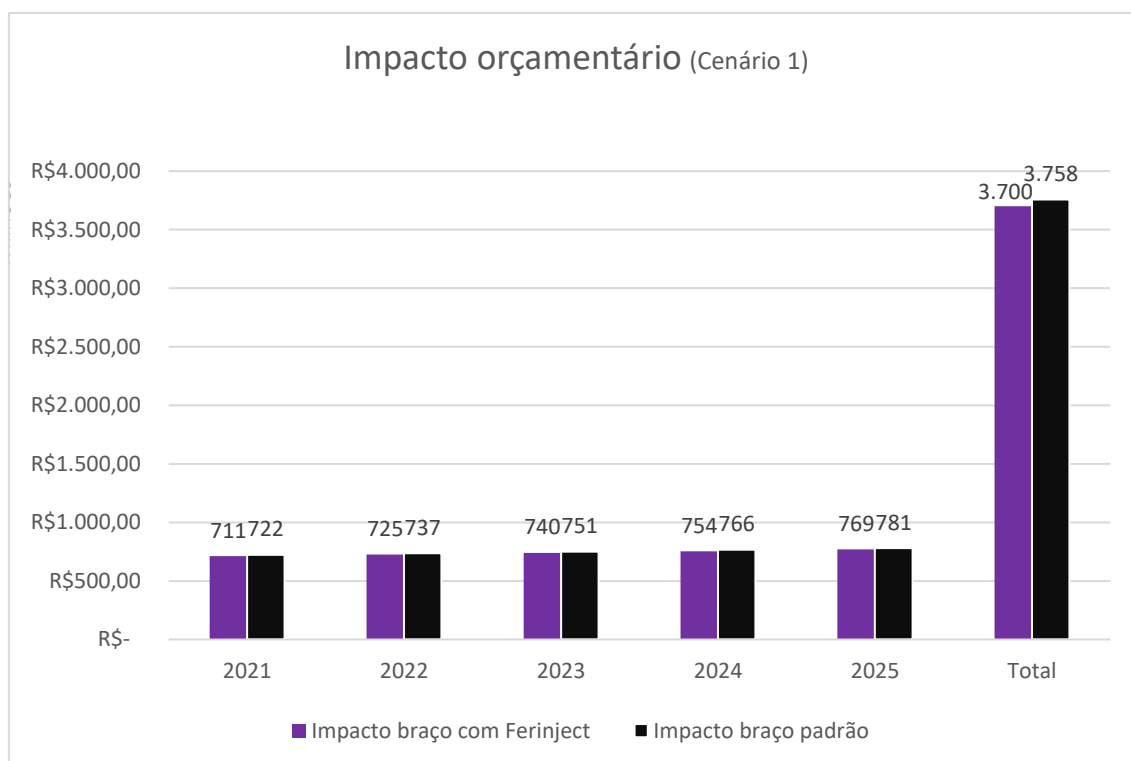


Figura 8 - Impacto orçamentário ano a ano no cenário com market share fixo de Ferinject

Já para o cenário número 2, onde consideramos uma participação crescente de Ferinject no mercado, ocorre uma economia de recursos de cerca de R\$ 117 milhões (cerca de 3,1% do impacto total do braço padrão), variando entre uma economia de R\$ 11.141.181,20 no primeiro ano e uma economia de R\$ 36.152.693,03 no quinto ano, como indicado na Tabela 18 e Figura 9.

Tabela 18 - Impacto orçamentário ano a ano no cenário com *market share* variável de Ferinject

	Impacto braço com Ferinject	Impacto braço padrão	Total
2021	R\$ 711.006.812,56	R\$ 722.147.993,76	-R\$ 11.141.181,20
2022	R\$ 719.660.637,94	R\$ 736.709.385,91	-R\$ 17.048.747,97
2023	R\$ 728.205.531,68	R\$ 751.390.181,47	-R\$ 23.184.649,79
2024	R\$ 736.639.671,93	R\$ 766.191.359,56	-R\$ 29.551.687,63
2025	R\$ 744.961.214,27	R\$ 781.113.907,30	-R\$ 36.152.693,03
Total	R\$ 3.640.473.868,39	R\$ 3.757.552.828,01	-R\$ 117.078.959,62

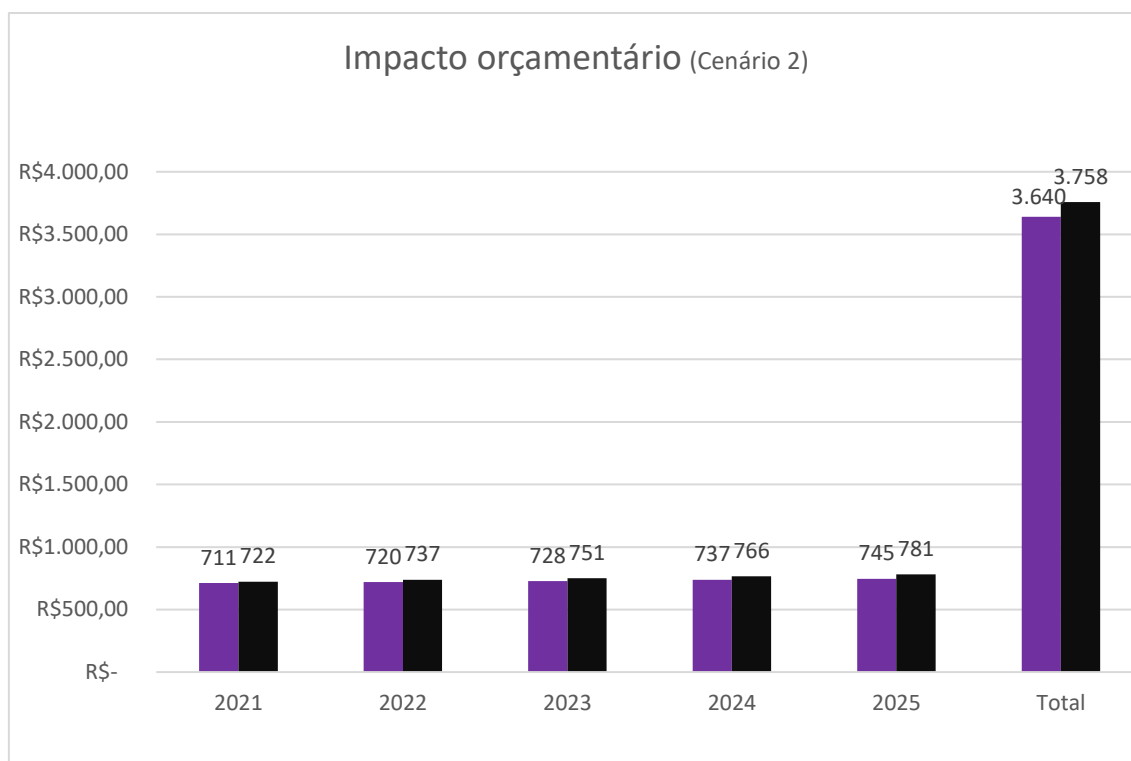


Figura 9 - Impacto orçamentário ano a ano no cenário com market share variável de Ferinject

Sobre a análise de sensibilidade mostrada na Figura 10 fica evidente a importância de 2 grupos de parâmetros:

- Noripurum EV: Número de infusões de Noripurum EV e Preço da infusão sem consulta
- Ferinject: Preço fábrica Ferinject e quantidade de apresentações de Ferinject necessárias

Sobre o impacto de Noripurum, seu maior custo está ligado à quantidade e preço das infusões, tendo em vista que o custo do medicamento é relativamente baixo. Do gráfico pode-se concluir que quanto maior for o preço e a quantidade de infusões necessárias, mais Ferinject será vantajoso para o pagador.

Com relação à Ferinject, devido ao alto preço do medicamento, variações na quantidade de apresentações necessárias e em seu preço têm maior importância no impacto orçamentário. Percebe-se que quanto maior for esses valores, menos vantajoso será Ferinject frente à Noripurum.

Importante constar que o grau de importância das variáveis nos Cenário 1 e 2 são iguais, mudando somente a amplitude do gráfico. Sendo assim, será apresentado somente o Gráfico tornado analisando o cenário 1.

Gráfico tornado da análise de sensibilidade *one-way*

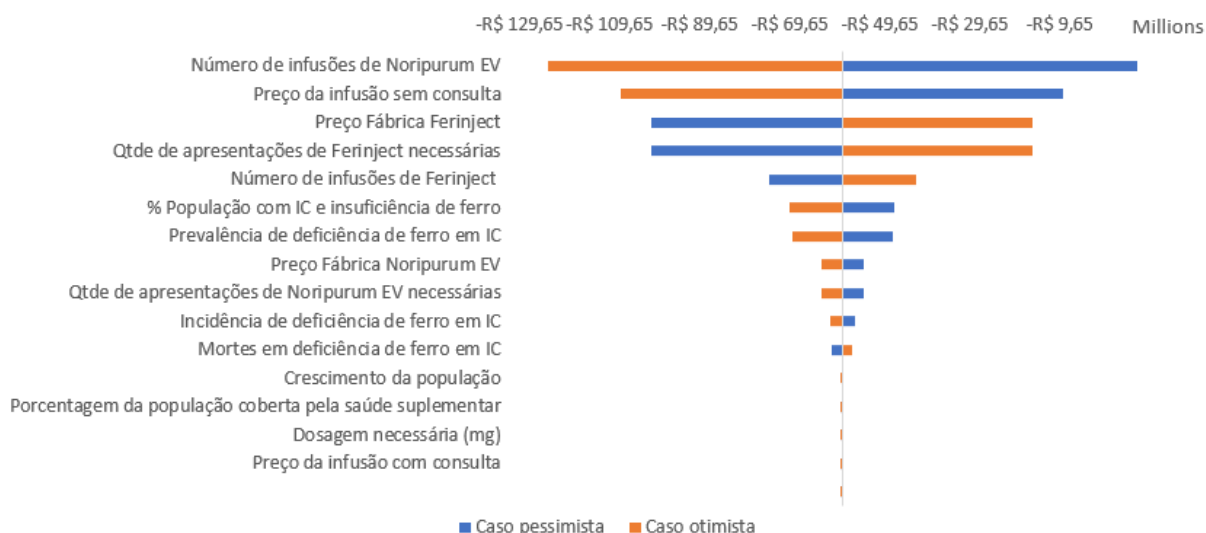


Figura 10 - Gráfico tornado para o Cenário 1

De maneira geral, a análise de impacto orçamentário indica que o Ferinject é uma tecnologia com potencial de gerar economia para o sistema de saúde suplementar. Isso ocorre porque a utilização de Ferinject necessita de menos infusões, uma grande fonte de custo, principalmente, para operadoras de saúde que operam com prestadores credenciados. Quanto aos resultados absolutos, é necessário fazer a ressalva de que a utilização de projeções epidemiológicas para calcular o tamanho do mercado normalmente superestimam o valor total. Ainda assim, a tendência de economia de gastos associada à utilização de Ferinject é clara e, como veremos a seguir no exercício de custo-minimização, se repete ao nível do paciente individual.

5. Análise de custo-minimização

5.1. Objetivo

O objetivo desta análise é calcular, na perspectiva da saúde suplementar brasileira, a custo-minimização de Ferinject comparada ao Noripurum EV no tratamento de insuficiência de ferro em insuficiência cardíaca. Este comparador foi selecionado uma vez que esta é a uma das principais terapias de ferro intravenosa.

5.2. Escolha do desenho do modelo

Como veremos nesta sessão, as evidências disponíveis na literatura não apontam diferença parametrizável entre a eficácia em desfechos de interesse para Ferrinject e Noripurum EV.

Study	Iron and control	N	Age (y)	Male (%)	Inclusion criteria			Ischemic HF (%)	Medication (%)			Definition of ID	Follow-up (wk)
					LVEF	NYHA	Hb (g/dL)		BB	ACEI/ARB	Diuretic		
Toblli 2007 ²³	IV IS 200 mg	20	76 ± 7	NS	≤ 45%	II-IV	< 12.5	62.5	100	98/23	95	Ferritin < 100 ng/mL or TSAT < 20%	24
Okonko 2008 ²¹	Saline	20	74 ± 8	NS	≤ 45%	II-IV	< 11.5 [†]	74.3	89	74/20	71	Ferritin < 100 ng/mL (or 100-300 ng/mL if TSAT < 20%)	18
Arutyunov 2009 ²⁴	IV IS 200 mg	24	64 ± 14	71	≤ 45%	II-III	< 12.5	NS	NS	NS	NS	NS	14
	No treatment	11	62 ± 11	73									
Anker 2009 ²⁵	IV FCM 200 mg	30	NS	NS									
	No treatment	15	NS	NS									
Ponikowski 2014 ²⁶	IV FCM 500 or 1000 mg	150	68 ± 10	47.7	≤ 40%	II-III	9.5-13.5	80.2	85	92 [†]	92	Ferritin < 100 ng/mL (or 100-300 ng/mL if TSAT < 20%)	24
	Saline	151	67 ± 11	45.2	≤ 45%*	II-III	< 15	83.4	90	78/24	90	Ferritin < 100 ng/mL (or 100-300 ng/mL if TSAT < 20%)	52
	Saline	151	70 ± 9	26	≤ 45%	II-III	< 15						

Figura 11 - Características dos estudos (72)

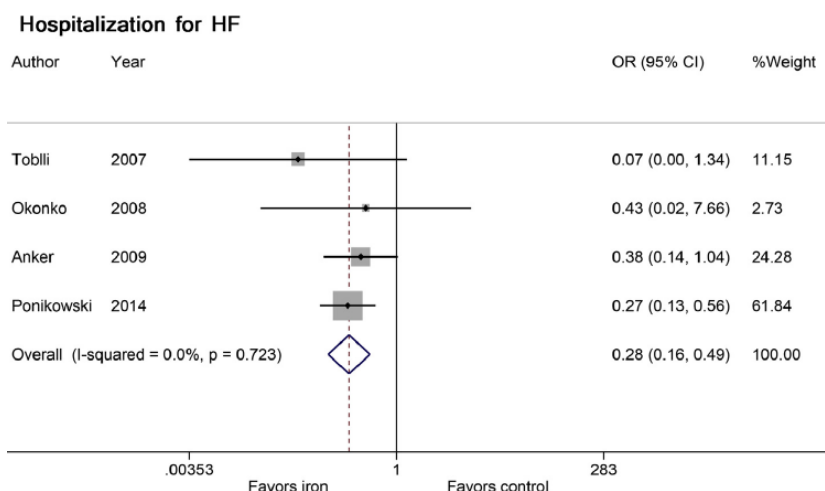


Figura 12 - Gráfico de dispersão em floresta mostrando o efeito da suplementação de ferro sobre hospitalização por IC (72)

Study Name	Study Type	Inclusion Criteria			Control Group				Treatment Group				Follow-up (weeks)
		NYHA Class	LVEF (%)	Other	N	Mean Age (Years)	% Male	Treatment	N	Mean Age (Years)	% Male	Treatment	
Anker <i>et al</i> , 2009 (FAIR-HF) [19]	Randomized, double-blinded, controlled trial	II-III	<45	Hb 9.5-13.5, or ferritin < 100, or ferritin 100-299 if TSAT < 20%	155	67.4 ± 11.1	45.1	Placebo	304	67.8 ± 10.3	47.6	IV Ferric Carboxymaltose	24
Okonko <i>et al</i> , 2008 (FERRIC-HF) [9]	Randomized, observer-blinded, controlled trial	II-III	<45	Hb < 14.5, or ferritin < 100, or ferritin 100-300 if TSAT < 20%, and PVO2 < 18	11	62.0 ± 11.0	72.7	No Treatment	24	64.0 ± 14.0	70.8	IV Ferric Sucrose	18
Toblli <i>et al</i> , 2007 [17]	Randomized, double-blinded, controlled trial	II-IV	<35	Hb < 12.5 or ferritin < 100 or TSAT < 20%, and CrCL < 90	20	74.0 ± 8.0	-	Placebo	20	76.0 ± 7.0	-	IV Ferric Sucrose	24
Silverberg <i>et al</i> , 2001 [18]	Randomized, unblinded, controlled trial	III-IV	<40	Hb 10-11.5	16	72.2 ± 9.9	75	No Treatment	16	75.3 ± 14.6	68.6	SC Epo + IV Ferric Sucrose	32.8 ± 10.8 (mean)
Comin-Colet <i>et al</i> , 2009 [13]	Open-label, non-randomized, controlled trial	III-IV	.*	Hb < 13 and Stage 2-4 CKD	38	74.0 ± 9.0	50	No Treatment	27	74.0 ± 7.0	70.3	SC Epo + IV Ferric Sucrose	61.2 ± 34.4 (mean)

Figura 13 - Características do estudo (73)

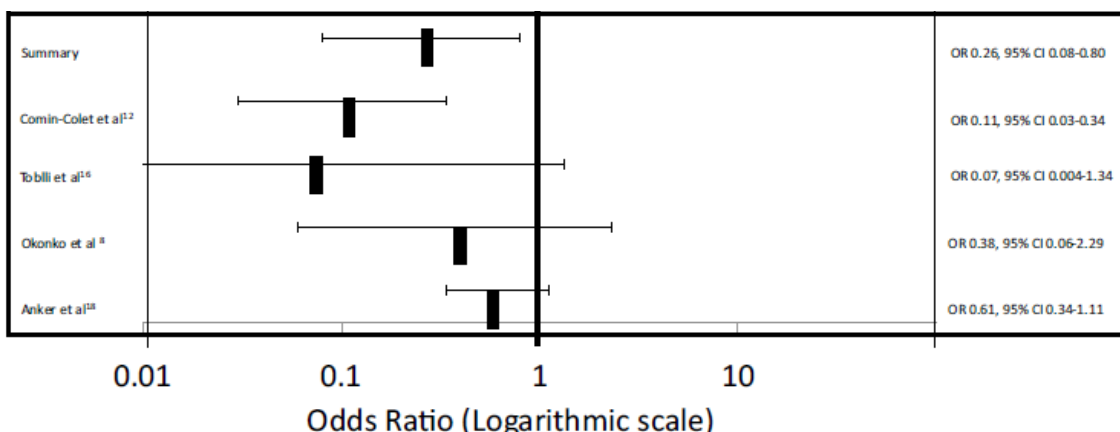


Figura 14 - Gráfico de dispersão em floresta mostrando o efeito da suplementação de ferro sobre hospitalização por IC (73)

A meta-análise (72) analisou os estudos apresentados na Figura 11 e averiguou hospitalizações em pacientes tratados com carboximaltose férrica e IS, *iron sucrose*, (*Sacarose de Ferro*, equivalente a *Sacarato Férrico*) contra controle, como mostrado na Figura 12. Neste estudo os artigos que utilizam IS como tratamento possuem resultados inconclusivos, enquanto somente um estudo que utiliza FCM como tratamento possui eficácia melhor que placebo.

O quadro se repete no estudo (73), cujos resultados não são precisos o bastante para comparar o desempenho de FCM e IS contra placebo olhando desfechos de hospitalizações.

Dessa forma, uma análise de custo-minimização com base em um modelo de decisão foi desenvolvida. Esta é definida como uma avaliação econômica que compara diferentes alternativas em relação apenas aos seus custos, pois se assume que os desfechos clínicos são similares na prática clínica.

5.3. População

O perfil da população tratada será a mesma do estudo de impacto orçamentário (33). Assim a dosagem de Ferinject e Noripurum EV para o tratamento será de 1.500mg.

5.4. Custos

A metodologia utilizados para custear os dois tratamentos foi igual à utilizada no Item 4 - Análise de Impacto Orçamentário. O resultado dos custos é apresentado na Tabela 19, Tabela 20 e Tabela 21.

Tabela 19 – Número de ampôlas de Ferinject necessárias e seu custo

Ferinject	Quantidade
Apresentações de Ferinject necessárias para atingir 1.500mg de ferro	3
Custo de 1.500 mg de ferro de Ferinject	R\$ 1.351,68

Tabela 20 - Número de apresentações de Noripurum EV necessárias e seu custo

Noripurum EV	Quantidade
Apresentações de Noripurum EV necessárias para atingir 1.500mg de ferro	3
Custo de 1.500 mg de ferro de Noripurum EV	R\$ 152,16

Tabela 21 - Preço da infusão de ferro

	Preço
Com consulta projetado para 2019	R\$ 417,84
Sem consulta projetado para 2019	R\$ 261,68

5.5. Resultados

Os custos totais dos tratamentos com Ferinject e Noripurum EV no tratamento de insuficiência de ferro em insuficiência cardíaca estão demonstrados na Tabela 22 e na Figura 15. Pode-se analisar que no braço do Ferinject 71% do custo do tratamento está no medicamento, enquanto que no braço do Noripurum 93% do custo está na infusão.

Tabela 22 - Custo total e incremental entre os tratamentos por paciente

Produto	Dose	Custo das infusões	Custo das drogas	Valor total	Custo Incremental
Ferinject	1.500mg	R\$ 548,67	R\$ 1.351,68	R\$ 1.900,35	-R\$ 501,37
Noripurum EV	1.500mg	R\$ 2.249,57	R\$ 152,16	R\$ 2.401,73	-

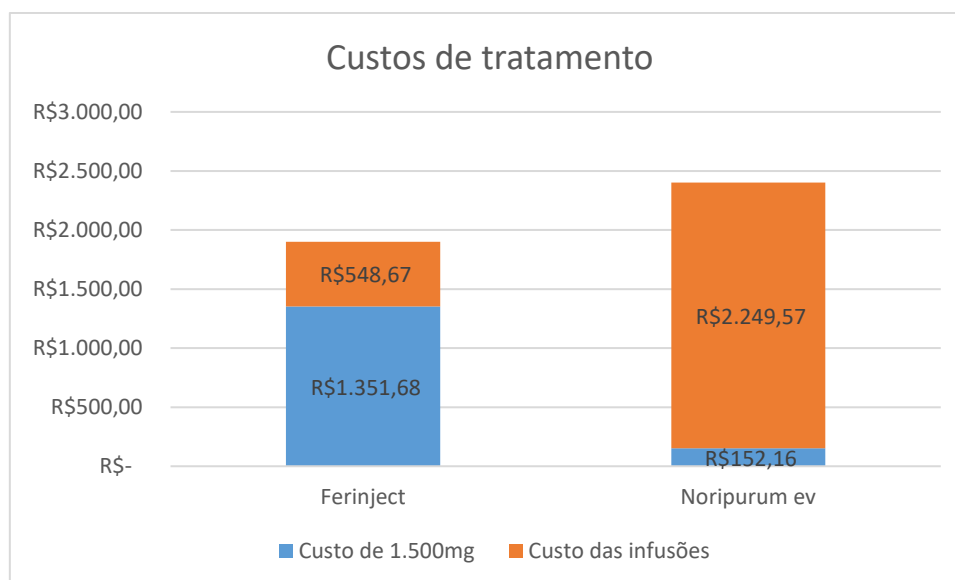


Figura 15 - Custo de tratamento com Ferinject e Noripurum por paciente

Um fator a ser analisado é que, utilizando Ferinject e, assim, diminuindo o número de infusões (1.000 mg de ferro em 1 dia de infusão de Ferinject, ao invés de 5 infusões em 10 dias de para atingir os mesmos 1.000mg de ferro com Noripurum EV), o paciente sofrerá menos com agulhas e infusões (em caso de difícil acesso venoso) e terá menor gasto de deslocamento. Assim, o risco de o paciente fazer o tratamento incorretamente, tomando menos doses que o necessário, é menor.

6. Conclusão

Apresentadas as características clínicas e os estudos econômicos desenvolvidos, fica evidente que o Ferinject, quando comparado ao Noripurum EV, tem grande potencial para trazer benefícios para o sistema de saúde suplementar: não só ele agrega características positivas para o paciente, como um maior conforto em relação à posologia e número de infusões, como também está associado à benefícios clínicos, como a capacidade de administrar mais ferro em uma janela de tempo menor, e econômicos, como mostrado pelo exercício de impacto orçamentário onde é indicada economia de recursos para o sistema de saúde suplementar.

3. REFERÊNCIAS

1. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539.
2. Mann DL ZD, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed ed2015.
3. Barretto JCMIBMEOMNFBTTECFKRCMdRACP. Anemia in patients with advanced heart failure. Arq Bras Cardiol. 2010;95(4).
4. Association NYH. A Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels / The Criteria Committee of the New York Heart Association. 9th ed. ed1994.
5. Iqbal J, Francis L, Reid J, Murray S, Denvir M. Quality of life in patients with chronic heart failure and their carers: a 3-year follow-up study assessing hospitalization and mortality. Eur J Heart Fail. 2010;12:1002-8.
6. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2013;34:827-34.
7. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. J Card Fail. 2011;17:899-906.
8. Anand IS. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology. Heart Fail Rev. 2008;13:379-86.
9. Sharma SK, Agarwal SK, Bhargava K, Sharma M, Chopra K, Arumugam G. Prevalence and spectrum of iron deficiency in heart failure patients in south Rajasthan. Indian Heart J. 2016;68:493-7.
10. Haas JD, Brownlie Tt. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. J Nutr. 2001;131:676S-88S; discussion 88S-90S.

11. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1225-7.
12. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:818-27.
13. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27:65-75.
14. Comin-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez G, Torrens A, Cladellas M, Merono O, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1164-72.
15. Kang CK, Pope M, Lang CC, Kalra PR. Iron deficiency in heart failure: Efficacy and safety of intravenous iron therapy. *Cardiovasc Ther*. 2017;35(6).
16. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail*. 2004;10(1 Suppl):S5-9.
17. Givertz MM CW, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure: high-output failure;pulmonary edema. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed ed2007.
18. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Lang CC, Roger SD, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation*. 2006;113(7):986-94.
19. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-360.
20. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6:606-19.

21. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(11):1780-6.
22. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(7):1737-44.
23. Ralli S, Horwich TB, Fonarow GC. Relationship between anemia, cardiac troponin I, and B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2005;150(6):1220-7.
24. Francis GS. Acute heart failure: patient management of a growing epidemic. *Am Heart Hosp J.* 2004;2:10-4.
25. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104:433-42.
26. Maggioni AP, Opasich C, Anand I, Barlera S, Carbonieri E, Gonzini L, et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Card Fail.* 2005;11(2):91-8.
27. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation.* 2006;113(20):2454-61.
28. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation.* 2006;113(23):2713-23.
29. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail.* 2004;10(1 Suppl):S1-4.
30. Sales AL, Villacorta H, Reis L, Mesquita ET. [Anemia as a prognostic factor in a population hospitalized due to decompensated heart failure]. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(3):237-40.

31. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):125-33.
32. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36(11):657-68.
33. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436-48.
34. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3439-42.
35. Takeda. Bula Ferinject®. Bula do medicamento. 2015.
36. McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1664-72.
37. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e61.
38. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33.
39. Bocchi EA. Heart failure in South America. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9:147-56.
40. Saúde Md. Datasus: mortalidade - 1996 a 2012, pela CID-10 – Brasil. 2008.
41. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646-59.

42. Chin MH, Goldman L. Correlates of early hospital readmission or death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;79:1640-4.
43. Chin MH, Goldman L. Factors contributing to the hospitalization of patients with congestive heart failure. *Am J Public Health.* 1997;87:643-8.
44. Alves HAMAR. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia para a condução da anemia na insuficiência renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2000;22(5):1-3.
45. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood.* 2003;101(9):3359-64.
46. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(1):29-36.
47. Renato Kaufman VMPPA, Regina Maria de Aquino Xavier, Mauro Geller, Rogério Brant Martins Chaves, Márcia Bueno Castier. Evolution of Heart Failure-related Hospital Admissions and Mortality Rates: a 12-Year Analysis. *Internacional Journal of Cardiovascular Sciences.* 2015;28(4):276-81.
48. Wienbergen H, Pfister O, Hochadel M, Michel S, Bruder O, Remppis BA, et al. Usefulness of Iron Deficiency Correction in Management of Patients With Heart Failure [from the Registry Analysis of Iron Deficiency-Heart Failure (RAID-HF) Registry]. *Am J Cardiol.* 2016;118:1875-80.
49. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: A review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs.* 2009;69:739-56.
50. Okam MM, Koch TA, Tran MH. Iron Supplementation, Response in Iron-Deficiency Anemia: Analysis of Five Trials. *Am J Med.* 2017;130(8):991 e1- e8.
51. Cancado RD, Munoz M. Intravenous iron therapy: how far have we come? *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(6):461-9.
52. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
53. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1013-20.

54. Rebar AL, Stanton R, Geard D, Short C, Duncan MJ, Vandelanotte C. A meta-meta-analysis of the effect of physical activity on depression and anxiety in non-clinical adult populations. *Health Psychol Rev.* 2015;9(3):366-78.
55. Mikton C, Butchart A. Child maltreatment prevention: a systematic review of reviews. *Bull World Health Organ.* 2009;87(5):353-61.
56. Seo HJ, Kim KU. Quality assessment of systematic reviews or meta-analyses of nursing interventions conducted by Korean reviewers. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:129.
57. van der Linde RM, Stephan BC, Savva GM, Denning T, Brayne C. Systematic reviews on behavioural and psychological symptoms in the older or demented population. *Alzheimers Res Ther.* 2012;4(4):28.
58. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):786-95.
59. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Heart Fail.* 2019;7(1):36-46.
60. Lam CSP, Doehner W, Comin-Colet J, Group IC. Iron deficiency in chronic heart failure: case-based practical guidance. *ESC Heart Fail.* 2018;5(5):764-71.
61. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Bohm M, Doletsky A, et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation.* 2017;136(15):1374-83.
62. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda.
63. Perfil Epidemiológico, Clínico e Terapêutico da Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário.
64. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca.
65. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=downloads>.

66. <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.
67. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. American heart journal. 2013;165(4):575-82.e3.
68. <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.
69. Bula do produto: Noripurum.
70. André Bortoluci Vicente TCD, Adriana Alvares Quero. Análise de custo-minimização da carboximaltose férrica (e.v.) em comparação com sacarato de ferro (e.v.) no tratamento da anemia ferropriva na perspectiva da saúde suplementar. Jornal Brasileiro de Economia da Saúde. 2015.
71. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/economicas/precos-e-custos/9256-indice-nacional-de-precos-ao-consumidor-amplo.html?=&t=series-historicas>.
72. Qian C, Wei B, Ding J, Wu H, Wang Y. The Efficacy and Safety of Iron Supplementation in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. The Canadian journal of cardiology. 2016;32(2):151-9.
73. Kapoor M, Schleinitz MD, Gemignani A, Wu WC. Outcomes of patients with chronic heart failure and iron deficiency treated with intravenous iron: a meta-analysis. Cardiovascular & hematological disorders drug targets. 2013;13(1):35-44.