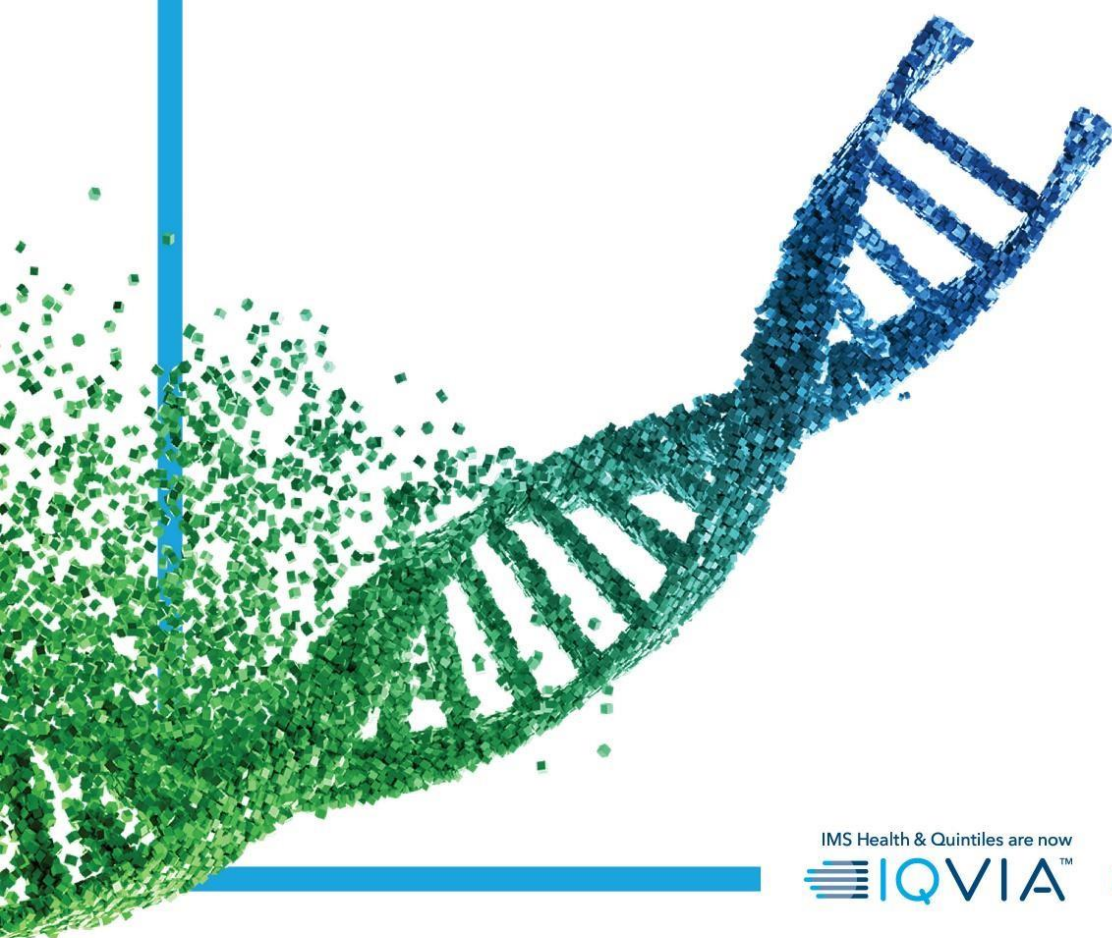


## ANÁLISES ECONÔMICAS

Carboximaltose férrica para tratamento de anemia por deficiência de ferro em mulheres grávidas (periparto) e pós-parto



IMS Health & Quintiles are now

 **IQVIA**™

## TAKEDA

**PROJETO:** Carboximaltose férrica para tratamento de anemia por deficiência de ferro em mulheres grávidas (periparto) e pós-parto

**Preparado para: TAKEDA**

**Preparado por: IQVIA, RWI**

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descrição e principais resultados dos ensaios clínicos randomizados identificados na revisão sistemática.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 2. Avaliação individual do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da Cochrane.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 3 – Dados da presença de anemia em estudos regionais.....	9
Tabela 4 - Dados da presença de anemia em estudos internacionais.....	9
Tabela 5 - Segmentação da população na gestação.....	10
Tabela 6 - Presença de anemia em mulheres no pós-parto.....	10
Tabela 7 - Segmentação da população no pós-parto.....	10
Tabela 8 - Nascidos vivos segundo Sinasc.....	11
Tabela 9 - População de gestantes.....	11
Tabela 10 - População de mulheres no pós-parto.....	12
Tabela 11 - População total a ser tratada.....	12
Tabela 12 - Preço fábrica de Carboximaltose férrica.....	13
Tabela 13 - Preço fábrica de Noripurum EV.....	13
Tabela 14 – Número de apresentações de Carboximaltose férrica necessárias e seu custo.....	14
Tabela 15 - Número de apresentações de Noripurum EV necessárias e seu custo....	14
Tabela 16 - Dose máxima diária de infusão de Carboximaltose férrica e número de infusões necessárias para atingir 1.500mg de ferro.....	15
Tabela 17 - Dose máxima diária de infusão de Noripurum EV e número de infusões necessárias para atingir 1.500mg de ferro.....	15
Tabela 18 - Série histórica da taxa de inflação Brasil (IPCA) (gm).....	16
Tabela 19 - Preço da infusão de ferro projetado para 2019.....	16
Tabela 20 - Cenário 1, market share fixo de Carboximaltose férrica.....	17
Tabela 21 - Cenário 2, market share crescente de Carboximaltose férrica.....	17
Tabela 22 - Variáveis da análise de sensibilidade one-way.....	17
Tabela 23 - Impacto orçamentário dos dois braços do modelo ano a ano no cenário 1.....	20
Tabela 24 - Impacto orçamentário dos dois braços do modelo ano a ano no cenário 2.....	21
Tabela 25 – Número de ampolas de Carboximaltose férrica necessárias e seu custo	26
Tabela 26 - Número de apresentações de Noripurum EV necessárias e seu custo....	26
Tabela 27 - Preço da infusão de ferro.....	27
Tabela 28 - Custo total e incremental entre os tratamentos por paciente.....	27

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Forest plot da comparação de Carboximaltose férrica versus comparadores para o desfecho eventos gástricos.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 2. Avaliação global do risco de viés pela ferramenta da Cochrane .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 3 - Fluxograma e segmentações utilizados para definir o tamanho da população de gestantes elegível no Brasil sob perspectiva da saúde suplementar em 2021 .....	11
Figura 4 - Fluxograma e segmentações utilizados para definir o tamanho da população de mulheres no pós-parto elegível no Brasil sob perspectiva da saúde suplementar em 2021 .....	12
Figura 5 - Metodologia para cálculo da dosagem necessária de Noripurum EV ( ) .....	14
Figura 6 - Metodologia para cálculo da dosagem necessária de Carboximaltose férrica (gm13).....	14
Figura 7 - Resultados da pesquisa do custo médio de uma infusão em 36 serviços de saúde.....	15
Figura 8 - Número de pacientes tratados ano a ano no cenário com market share fixo de Carboximaltose férrica .....	19
Figura 9 - Número de pacientes tratados ano a ano no cenário com market share crescente de Carboximaltose férrica .....	19
Figura 10 - Número de pacientes no braço controle de ambos os cenários.....	19
Figura 11 - Impacto orçamentário dos dois braços do modelo ano a ano no cenário 120	
Figura 12 - Impacto orçamentário dos dois braços do modelo ano a ano no cenário 221	
Figura 13 - Gráfico tornado para o Cenário 2.....	22
Figura 14 - Características basais dos participantes do estudo (gm17) .....	24
Figura 15 – Nível de hemoglobina em diferentes momentos no estudo (gm17).....	24
Figura 16 - Dados demográficos e de referência (gm18) .....	25
Figura 17 - Comparação da média de Hb pré e pós-transfusão com ferro sacarose e injeção de carboximaltose férrica (gm18).....	25
Figura 18 - Custo de tratamento com Carboximaltose férrica e Noripurum por paciente .....	27

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADF	Anemia por Deficiência de Ferro
AscF	Ferro-ascorbato
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
FDA	Food and Drug Administration
FS	Ferro sacarose
Hb	Hemoglobina
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HPP	Hemorragia primária pós-parto
Ht	Hematócrito
IM	Intramuscular
IMC	Índice de massa corporal
IS	<i>Iron sucrose</i> (Sacarose de Ferro), equivalente a Sacarato Férrio
IV	Intravenoso
NA	Não se aplica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNDS	Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde
PP	Análise por protocolo
SF	Sulfato ferroso
ST	Saturação de transferrina
TGI	Trato gastrointestinal
TP	Tratamento padrão
VCM	Volume corpuscular médio

## RESUMO EXECUTIVO

<b>Título</b>	Carboximaltose férrica para tratamento de anemia por deficiência de ferro em mulheres grávidas (periparto) e pós-parto
<b>Especialidade envolvida</b>	Carboximaltose férrica (carboximaltose férrica)
<b>Descrição da tecnologia</b>	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
<b>Justificativa</b>	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 à falta de eficácia, intolerância e eventos adversos.
<b>População-alvo</b>	Mulheres grávidas no período periparto e mulheres pós-parto
<b>Descrição da evidência científica clínica</b>	Foram identificadas evidências primárias (n = 22) e secundárias (n = 2) de moderada a alta qualidade que demonstram que Carboximaltose férrica compõe uma boa opção para tratamento de mulheres grávidas e pós-parto portadoras de anemia por deficiência de ferro. Em geral, Carboximaltose férrica apresentou resultado superior ou similar para os desfechos clínicos avaliados comparado às outras alternativas encontradas.
<b>Qualidade da evidência</b>	Hemoglobina – Alta Ferritina – Alta Eventos adversos – Moderada Eventos adversos sérios – Moderada Descontinuação por eventos adversos – Moderada Eventos gastrointestinais - Alta
<b>Recomendação quanto ao uso da</b>	Favorável

**tecnologia:**

### 3. Análise de Impacto Orçamentário

#### 3.1. Objetivo

Esta análise tem como objetivo estimar o impacto financeiro da incorporação de Carboximaltose férrica (carboximaltose férrica) para tratamento de anemia por deficiência de ferro em mulheres grávidas (periparto) e pós-parto 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, e sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira.

#### 3.2. População

De acordo com dados de procedimentos hospitalares divulgados pela ANS(60), houve 443.481 procedimentos de parto (cesariana, parto, parto múltiplo e cesariana com histerectomia) realizados pela saúde suplementar em 2016, esse valor será utilizado como referência para 2021.

Carboximaltose férrica é indicado para tratamento de anemia em mulheres antes do parto e no pós-parto. Apesar de se tratar da mesma população, as 2 condições serão analisadas separadamente a princípio e, após aplicados as restrições, serão somadas.

##### 3.2.1. População: Gestantes

No Brasil, embora não existam estudos de amplitude nacional com dados consistentes, estima-se que a prevalência de anemia em gestantes gira em torno de 30% a 40%.(61) Além disso, existem estudos nacionais que apontam a dimensão da prevalência em nível regional (Tabela 1)



Tabela 1 – Dados da presença de anemia em estudos regionais

Localidade	Presença de anemia (%)	Ano do estudo	Referência
Maringá	10,6	2009	Fujimori et al, 2009 (62)
Cuiabá	25,5	2009	Fujimori et al, 2009 (62)
Subdistrito do Butantã, Município de São Paulo	12,4	1990	Guerra et al, 1990 (63)
Maternidade conveniada a Universidade Federal de São Paulo	45,0	1996	Barros e Costa, 1999 (64)

Além disso, estudos internacionais dão indícios da prevalência no Brasil (Tabela 2)

Tabela 2 - Dados da presença de anemia em estudos internacionais

Localidade	Presença de anemia (%)	Ano do estudo	Referência
Países em desenvolvimento	52,0	2001	WHO, 2001 (65)
Brasil	29,1	1993–2005	Benoist et al, 2008 (66)
Southern and tropical Latin America	31,0	1995-2011	Stevens et al, 2013 (67)

Tendo em vista os valores levantados, tomou-se 29,1% a prevalência de anemia em gestantes no Brasil (6)). Sendo esse valor coerente com os dados apresentados na Tabela 1 e Tabela 2.

A população de gestantes anêmicas no Brasil elegíveis para tratamento com ferro intravenoso foi definida seguindo os critérios:

- Possuir anemia por insuficiência de ferro
- Apresentar reações adversas ao tratamento de ferro oral

De acordo com Seid et al, até 40% dos pacientes sob terapia com ferro oral relatam eventos adversos gastrointestinais.(51) Além disso, Montenegro et al afirma que mais de 50% dos casos de anemia durante gestação ocorre por deficiência de ferro.(68) Tais parâmetros serão utilizados para definir a população alvo de gestantes elegíveis ao tratamento de ferro intravenoso (Tabela 3).

Tabela 3 - Segmentação da população na gestação

	Padrão
% de gestantes com anemia	29,1%
% de gestantes com insuficiência de ferro	50,0%
% de mulheres que não respondem ao tratamento oral	40,0%

### 3.2.2. População: Mulheres no pós-parto

Dados nacionais de anemia no quadro pós-parto são escassos, contudo foram encontrados alguns artigos que retratam o cenário fora do Brasil (Tabela 4)

Tabela 4 - Presença de anemia em mulheres no pós-parto

Localidade	Presença de anemia (%)	Ano do estudo	Referência
Mulheres de baixa renda nos EUA	12,7	2002	Bodnar et al, 2002 (69)
Berlim	22,0	2010	Bergmann et al, 2010 (70)
Mulheres de baixa renda nos EUA	27,2	2001	Bodnar et al, 2001 (71)

Pensando que a realidade brasileira é mais aproximada ao perfil do estudo Bodnar et al 2001 (71) e que este possui uma amostra populacional superior ao estudo Bodnar et al, 2002 (69) (59.428 contra 680), tomou-se como referência o valor de 27,2% de casos de anemia em pós-parto.

Para segmentar a população elegível ao tratamento de ferro intravenoso, será usada a proporção de 40% de mulheres que relatam eventos adversos ao tratamento de ferro oral.(51) Tais parâmetros serão utilizados para definir a população alvo de mulheres no pós parto elegíveis ao tratamento de ferro intravenoso (Tabela 5 e Tabela 3).

Tabela 5 - Segmentação da população no pós-parto

	Padrão
% de mulheres pós-parto com anemia	27,2%
% de mulheres que não respondem ao tratamento oral	40,0%

### 3.2.3. População: População total

Como gravidez é uma condição aguda, dados de incidência e mortes em gestantes com anemia ferropriva não foram considerados para projeção da população no horizonte temporal do estudo. Para tal, foi utilizada uma média do crescimento de nascidos vivos entre 2016 e 2011 com dados obtidos do Sinasc (72)(Tabela 6).

Tabela 6 - Nascidos vivos segundo Sinasc

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Número de nascidos vivos	2.913.160	2.905.789	2.904.027	2.979.259	3.017.668	2.857.800
Crescimento de nascidos vivos	-	-0,25%	-0,06%	2,59%	1,29%	-5,30%
<b>Média do crescimento</b>	<b>-0,3%</b>					

A projeção de gestantes elegível para tratamento seguindo a segmentação da Tabela 3 está mostrada na Tabela 7 e na Figura 1.

Tabela 7 - População de gestantes

	2021	2022	2023	2024	2025
Gestantes no Brasil	443.481	441.945	440.415	438.889	437.369
<b>Gestantes com anemia ferropriva, com efeitos adversos ao tratamento de ferro oral</b>	<b>25.811</b>	<b>25.721</b>	<b>25.632</b>	<b>25.543</b>	<b>25.455</b>

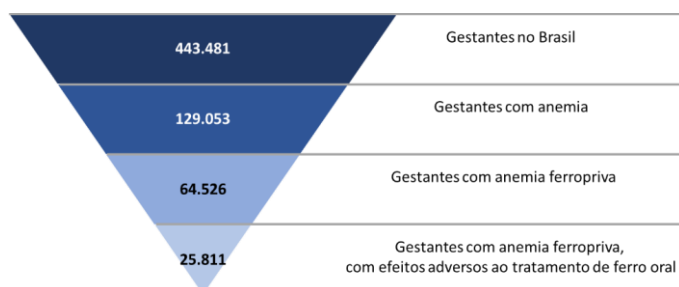


Figura 1 - Fluxograma e segmentações utilizados para definir o tamanho da população de gestantes elegível no Brasil sob perspectiva da saúde suplementar em 2021

Para o presente modelo será considerado que as mulheres tratadas com ferro intravenoso durante período de gestação não serão suscetíveis à anemia pós-parto:

*Gestantes não tratadas com ferro ev durante gestação*

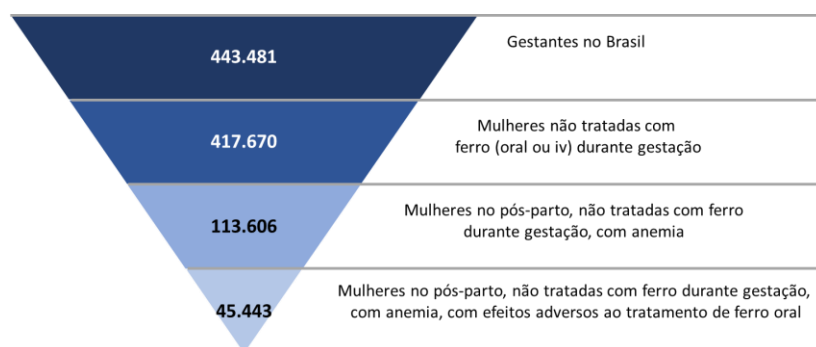
= *Gestantes no Brasil*

– *Gestantes com anemia ferropriva, com efeitos adversos ao tratamento de ferro oral).*

Sendo assim, a projeção de mulheres no pós-parto elegíveis para tratamento segundo segmentação da Tabela 5 está mostrada na Tabela 8 e na Figura 2.

*Tabela 8 - População de mulheres no pós-parto*

	2019	2020	2021	2022	2023
Gestantes não tratadas com ferro EV durante gestação	417.670	416.224	414.783	413.346	411.915
<b>Mulheres no pós-parto, não tratadas com ferro durante gestação, com anemia, com efeitos adversos ao tratamento de ferro oral</b>	<b>45.443</b>	<b>45.285</b>	<b>45.128</b>	<b>44.972</b>	<b>44.816</b>



*Figura 2 - Fluxograma e segmentações utilizados para definir o tamanho da população de mulheres no pós-parto elegível no Brasil sob perspectiva da saúde suplementar em 2021*

Por fim, a população total a ser tratada é representada na Tabela 9.

*Tabela 9 - População total a ser tratada*

	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Soma das populações</b>	<b>71.253</b>	<b>71.006</b>	<b>70.760</b>	<b>70.515</b>	<b>70.271</b>

### 3.3. Custos

#### 3.3.1. 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” selecionada como referência para Carboximaltose férrica e a apresentação “5 amp. 20mg/mL x 5mL” para Noripurum EV (11). Os valores estão representados, respectivamente, na Tabela 10 e Tabela 11.

Tabela 10 - Preço fábrica de Carboximaltose férrica

	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 11 - 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 utilizada a população do estudo “*Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy randomised controlled trial*”, o qual acompanhou 100 pacientes, randomizadas em uma proporção de 1: 1 e para administrar FCM ou IS (*Sacarose de Ferro*, equivalente a *Sacarato Férrico*), num ensaio clínico randomizado aberto numa clínica pré-natal de um hospital terciário em Nova Deli, Índia, de janeiro de 2016 a agosto de 2017. (15)

A população deste estudo possuía peso médio antes da gravidez 59,3 kg e Hb médio 9,8 g/dL. Então, foi calculada a dosagem necessária para Carboximaltose férrica e Noripurum EV seguindo a metodologia da Figura 3 e Figura 4.

O resultado obtido foi uma dosagem de 1240,1 mg de Noripurum EV e 1.500 mg de Carboximaltose férrica . Tendo em vista que a quantidade de apresentações de ambos os produtos é a mesma nos 2 casos, o valor referência de 1.500mg será usado como referência para Carboximaltose férrica e Noripurum EV, valores apresentados na Tabela 12 e Tabela 13.

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 (32)

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 4 - Metodologia para cálculo da dosagem necessária de Carboximaltose férrica (27)

Tabela 12 – Número de apresentações de Carboximaltose férrica necessárias e seu custo

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

Tabela 13 - Número de apresentações de Noripurum EV necessárias e seu custo

Noripurum	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 a Carboximaltose férrica é a dose máxima tolerada por aplicação; na Carboximaltose férrica, pode-se aplicar 1.000 mg de ferro por dia de aplicação (não podendo exceder 1.000mg de ferro por

semana)(27), 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)(32). Assim, foi possível calcular o número de infusões necessários para injetar 1.000 mg de Ferro como apresentado Tabela 14 e Tabela 15.

*Tabela 14 - Dose máxima diária de infusão de Carboximaltose férrica e número de infusões necessárias para atingir 1.500mg de ferro*

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

*Tabela 15 - Dose máxima diária de infusão de Noripurum EV e número de infusões necessárias para atingir 1.500mg de ferro*

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

### 3.3.2. 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. (73)

No artigo de Vicente et al, foi observada 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 5.(73) Para o presente estudo foram tomados os valores médios infusão de hospitais de porte médio como referência.

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 5 - Resultados da pesquisa do custo médio de uma infusão em 36 serviços de saúde*

Tal valor foi então atualizado para valores atuais aplicando a inflação anual entre os anos de 2015 a 2018 mostrados na Tabela 16 resultando nos valores indicados na Tabela 17.

Tabela 16 - Série histórica da taxa de inflação Brasil (IPCA) (74)

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

Tabela 17 - Preço da infusão de ferro projetado para 2019

	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*

$$= \text{Custo da aplicação com Consulta} + \text{Custo da aplicação sem Consulta} \\ * (\text{infusões necessárias} - 1)$$

### 3.4. Market share

O *market share* utilizado para projeção de adesão aos tratamentos é mostrado na Tabela 18 e

Tabela 19. Foram utilizados 2 cenários, sendo um deles com share estável em 10% e outro com *share* começando em 10% e aumentando 5% a cada ano.



Tabela 18 - Cenário 1, market share fixo de Carboximaltose férrica

Ano	Market share Carboximaltose férrica	Market share Noripurum EV
2021	10%	90%
2022	10%	90%
2023	10%	90%
2024	10%	90%
2025	10%	90%

Tabela 19 - Cenário 2, market share crescente de Carboximaltose férrica

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

### 3.5. 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 20. O caso pessimista é 80% do caso base e o caso otimista 120% do caso base.

Tabela 20 - Variáveis da análise de sensibilidade *one-way*

Variável	Caso base	Caso pessimista	Caso otimista
Quantidade de partos	443.481	354.785	532.177
Taxa de aumento de gestações	-0,3%	-0,3%	-0,4%
% de gestantes com anemia	29,1%	23,3%	34,9%
% de gestantes com insuficiência de ferro	50,0%	40,0%	60,0%
% de mulheres que não respondem ao tratamento oral	40,0%	32,0%	48,0%
% de mulheres pós-parto com anemia	27,2%	21,8%	32,6%
% de mulheres que não respondem ao tratamento oral	40,0%	32,0%	48,0%
Dosagem necessária (mg)	1.500	1.200	1.800
Preço Fábrica Carboximaltose	R\$	R\$	R\$

férrica	450,56	360,45	540,67
Qtde de apresentações de Carboximaltose férrica necessárias	3,0	2,4	3,6
Número de infusões necessárias de Carboximaltose férrica	2,0	1,6	2,4
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
Número de infusões necessárias de Noripurum EV	R\$ 8,00	R\$ 6,40	R\$ 9,60
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

### 3.6. Resultados

Ao comparar o cenário descrito acima, no qual ocorreu a incorporação da Carboximaltose férrica, contra o cenário atual, onde as pacientes são tratadas com Noripurum EV, obtivemos o impacto orçamentário associado a essa incorporação. Nas figuras de 8 a 10 podemos ver o número de pacientes tratados ano a ano com cada tecnologia em cada braço do modelo.

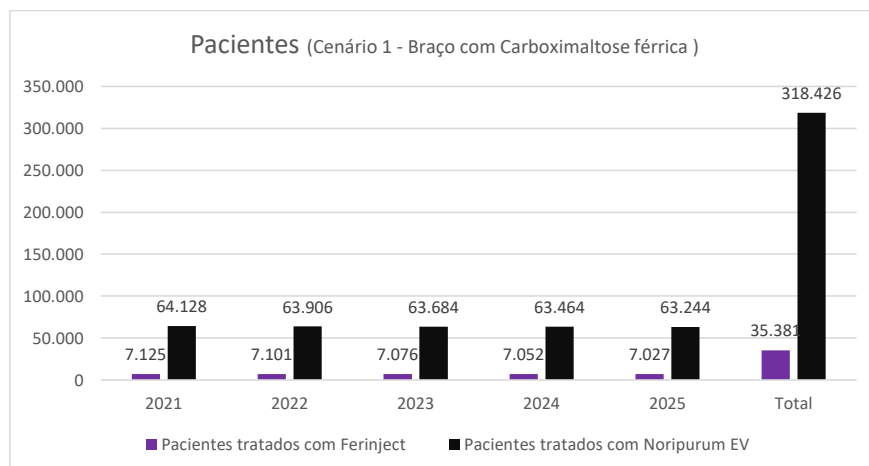


Figura 6 - Número de pacientes tratados ano a ano no cenário com market share fixo de Carboximaltose férrica

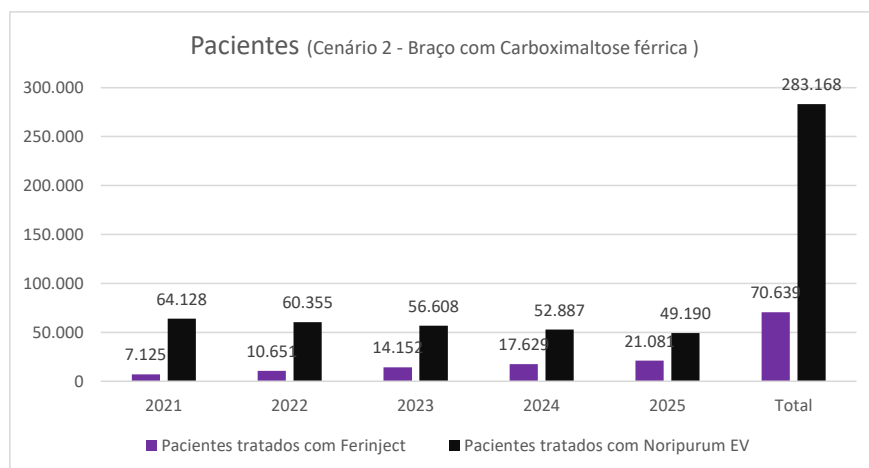


Figura 7 - Número de pacientes tratados ano a ano no cenário com market share crescente de Carboximaltose férrica

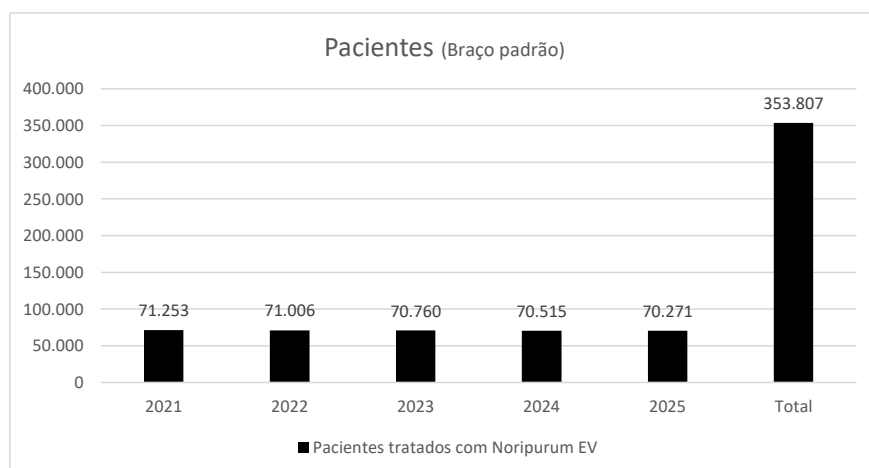


Figura 8 - Número de pacientes no braço controle de ambos os cenários

A incorporação da Carboximaltose férrica com uma participação fixa do mercado de 10%, como levado em consideração no cenário 1, leva a uma economia de R\$ \$ 13.109.756,93 (1,5% do impacto total do braço padrão), variando entre R\$ 2.640.174,78 no primeiro ano e R\$ 2.603.791,10, como indicado na Tabela 21 e Figura 9.

Tabela 21 - Impacto orçamentário dos dois braços do modelo ano a ano no cenário 1

	Impacto braço Carboximaltose férrica	Impacto braço padrão	Total
<b>2021</b>	R\$ 168.490.415,95	R\$171.130.590,73	-R\$ 2.640.174,78
<b>2022</b>	R\$ 167.906.909,28	R\$ 170.537.940,75	-R\$ 2.631.031,47
<b>2023</b>	R\$ 167.325.423,38	R\$ 169.947.343,21	-R\$ 2.621.919,83
<b>2024</b>	R\$ 166.745.951,24	R\$ 169.358.790,99	-R\$ 2.612.839,74
<b>2025</b>	R\$ 166.168.485,91	R\$ 168.772.277,01	-R\$ 2.603.791,10
<b>Total</b>	<b>R\$ 836.637.185,76</b>	<b>R\$ 849.746.942,69</b>	<b>-R\$ 13.109.756,93</b>

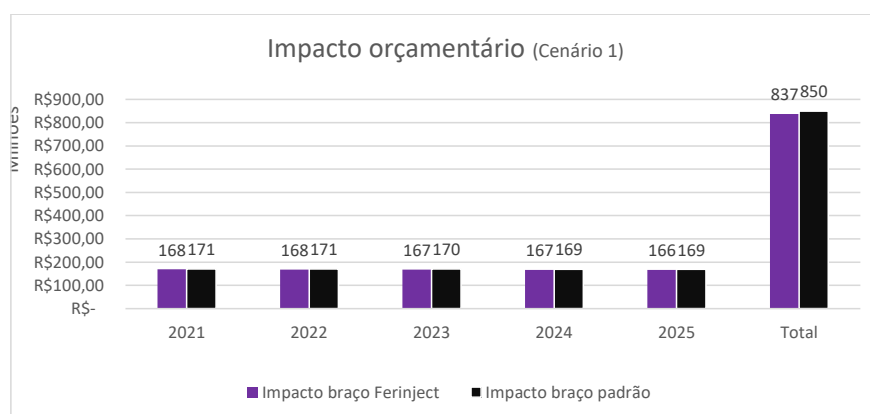


Figura 9 - Impacto orçamentário dos dois braços do modelo ano a ano no cenário 1

Já para o cenário número 2, onde consideramos uma participação crescente de Carboximaltose férrica no mercado, ocorre uma economia de recursos de cerca de R\$ 26.174.034,31 (cerca de 3,0% do impacto total do braço padrão), variando entre uma economia de R\$ 2.640.174,78 no primeiro ano e uma economia de R\$ 7.811.373,30 no quinto ano, como indicado na Tabela 22 e Figura 10.

Tabela 22 - Impacto orçamentário dos dois braços do modelo ano a ano no cenário 2

	Impacto braço		
	Carboximaltose férrica	Impacto braço padrão	Total
<b>2021</b>	R\$ 168.490.415,95	R\$ 171.130.590,73	-R\$ 2.640.174,78
<b>2022</b>	R\$ 166.591.393,54	R\$ 170.537.940,75	-R\$ 3.946.547,21
<b>2023</b>	R\$ 164.703.503,55	R\$ 169.947.343,21	-R\$ 5.243.839,66
<b>2024</b>	R\$ 162.826.691,63	R\$ 169.358.790,99	-R\$ 6.532.099,36
<b>2025</b>	R\$ 160.960.903,71	R\$ 168.772.277,01	-R\$ 7.811.373,30
<b>Total</b>	<b>R\$ 823.572.908,37</b>	<b>R\$ 849.746.942,69</b>	<b>-R\$ 26.174.034,31</b>

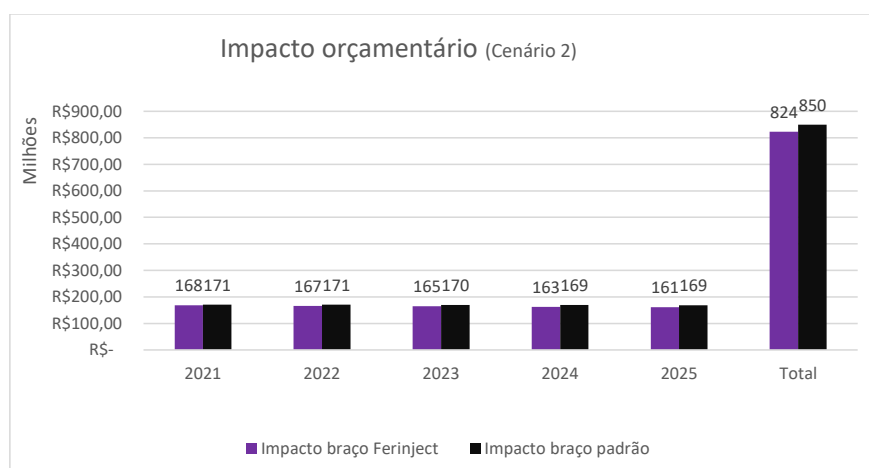


Figura 10 - Impacto orçamentário dos dois braços do modelo ano a ano no cenário 2

Sobre a análise de sensibilidade mostrada na Figura 11 fica evidente a importância de 2 grupos de parâmetros:

- Noripurum EV: Número de infusões de Noripurum EV e Preço da infusão sem consulta
- Carboximaltose férrica : Preço fábrica Carboximaltose férrica e quantidade de apresentações de Carboximaltose férrica 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 Carboximaltose férrica será vantajoso para o pagador.

Com relação à Carboximaltose férrica, 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 Carboximaltose férrica 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 2.

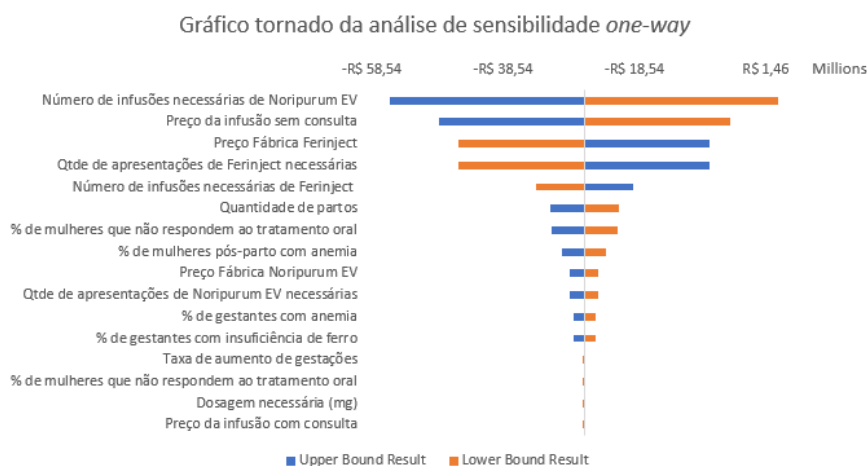


Figura 11 - Gráfico tornado para o Cenário 2

De maneira geral, a análise de impacto orçamentário indica que o Carboximaltose férrica é uma tecnologia com potencial de gerar economia para o sistema de saúde suplementar. Isso ocorre porque a utilização de Carboximaltose férrica 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

Carboximaltose férrica é clara e, como veremos a seguir no exercício de custo-minimização, se repete ao nível do paciente individual.

## **4. Análise de custo-minimização**

### **4.1. Objetivo**

O objetivo desta análise é calcular, na perspectiva da saúde suplementar brasileira, a custo-minimização de Carboximaltose férrica comparada à Noripurum EV em anemia por deficiência de ferro em mulheres grávidas (periparto) e pós-parto. Este comparador foi selecionado uma vez que esta é a uma das principais terapias de ferro intravenosa.

### **4.2. Motivação pela escolha da análise de custo-minimização**

Como veremos a seguir, as evidências disponíveis na literatura não apontam um ganho de efetividade parametrizável em desfechos de interesse do Carboximaltose férrica frente ao Noripurum EV.

Os principais estudos disponíveis que comparavam diretamente Carboximaltose férrica e Noripurum EV no tratamento de população alvo analisavam desfechos indiretos, no caso a variação de taxa de hemoglobina (15, 75).

Analisando os resultados clínicos desses estudos percebe-se que o tratamento com Carboximaltose férrica leva a um resultado melhor de variação de taxa de hemoglobina, como indicado na Figura 13 e Figura 15.

Characteristics	FCM group (n = 50)	ISC group (n = 50)	P value
Age (years)	27.5 ± 3.9	26.2 ± 3.6	0.10
Weight (kg)	57.3 ± 4.8	57.4 ± 5.8	0.97
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.5 ± 1.5	20.5 ± 1.8	0.95
Type of anemia			
Moderate (70-99 g/L)	49	48	
Severe (< 70 g/L)	1	2	
Baseline Hb(g/L)	85.7 ± 8.9	86.7 ± 8.6	0.57
MCV (fl)	75.5 ± 6.0	75.3 ± 5.3	0.82
MCH (pg)	24.4 ± 2.7	24.4 ± 2.2	0.94
MCHC (g/dL)	29.7 ± 1.9	30.0 ± 1.8	0.41
RDW (%)	21.9 ± 6.0	20.5 ± 5.5	0.24
Reticulocyte count	1.0 (0.5–3.2)	1.1 (0.5–6.1)	0.49
S. Iron (µg/dL)	28.5 (14–78)	32 (14–74.1)	0.15
S. Ferritin (µg/L)	7.9 (0.4–22.3)	9 (0.94–23)	0.46
TIBC (µg/dL)	493.8 ± 106.5	530.0 ± 96.0	0.07
Transferrin saturation (%)	8 (0.4–30.5)	12.5 (0.03–19.1)	0.035
Period of gestation at first dose (weeks)	27.5 ± 4.6	26.4 ± 4.7	0.26

Figura 12 - Características basais dos participantes do estudo (75)

Parameter	FCM (n = 50)	ISC (n = 50)	Differences in mean between study groups (95% confidence interval)	P value
Hemoglobin(g/L)				
Baseline	85.7 ± 8.9	86.7 ± 8.6	1(–4.49,2.49)	0.57
3 weeks	106 ± 12.1	100.1 ± 7.2	6(2.0, 9.8)	0.003
6 weeks	114.8 ± 6.9	108.2 ± 6.8	7(3.9,9.3)	< 0.001
12 weeks	115.3 ± 4.6	108.8 ± 4.4	6.5 (4.7,8.29)	< 0.001

Figura 13 – Nível de hemoglobina em diferentes momentos no estudo (75)



Parameters	Group A (IS)*	Group B (FCM)**	P value
Age	29.9 ± 5.10	27.38 ± 4.65	0.552
Parity	2.78 ± 2.05	2.58 ± 1.853	0.576
Antenatal anaemia	39(65%)	40(66.66%)	0.849
Mode of delivery (LSCS)	19(31.6%)	18(30%)	0.845
Post-partum haemorrhage	2(3.33%)	2(3.33%)	0.563
Mean Hb (g%)	7.528 ± 0.51	7.528 ± 0.60	0.182
Mean ferritin	67.48 ± 35.26	66.5 ± 33.91	0.819

\* Iron sucrose

\*\* Ferric carboxymaltose

Figura 14 - Dados demográficos e de referência (15)

	Pre-transfusion mean Hb (g%)	Post-transfusion mean Hb (g%)	P value
Group A (IS)	7.528 ± 0.51	9.2 ± 0.50	0.000
Group B (FCM)	7.528 ± 0.60	10.46 ± 0.69	0.000

Figura 15 - Comparação da média de Hb pré e pós-transusão com ferro sacarose e injeção de carboximaltose férrica (15)

Visto que os desfechos estão principalmente ligados ao tratamento de anemia, tentou-se encontrar se havia algum estudo correlacionando anemia e mortalidade no parto ou pós-parto. O estudo de Daru et al, analisou uma população de 312.281 mulheres internadas em trabalho de parto e, tomando os dados cruamente, foram encontrados 135 casos de morte em 4.687 em mulheres com anemia severa (3%) e 206 mortes em 307.594 mulheres sem anemia severa (1%).(22)

Olhando os resultados apresentados na Figura 13 e na Figura 15 percebe-se um aumento expressivo da taxa de hemoglobina nos pacientes independente do tratamento. Tomando esse aumento de hemoglobina devido ao tratamento para a população alvo do estudo (22)], pode-se afirmar que grande parte da população com anemia severa, após tratamento com IS (*Sacarose de Ferro*, equivalente a *Sacarato Férrico*) ou FCM, passaria à condição sem anemia severa. Sendo assim, estaria exposta à mesma taxa de mortalidade de 1% caso passasse à condição de anemia moderada, leve ou sem anemia.

Assim pode-se concluir que apesar do tratamento de Carboximaltose férrica levar a um aumento maior da taxa de hemoglobina frente ao Noripurum EV, com os estudos atuais, não é possível exprimir essa diferença em redução da taxa de mortalidade.

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.

### 4.3. População

O perfil da população tratada será a mesma do estudo de impacto orçamentário, que foi retirada do estudo (15, 75)). Assim, a dosagem de Carboximaltose férrica e Noripurum EV para o tratamento será de 1.500mg.

### 4.4. Custos

A metodologia utilizada para custear os dois tratamentos foi igual à utilizada no Item 3 - Análise de Impacto Orçamentário. O resultado dos custos é apresentado nas Tabela 23, Tabela 24 e Tabela 25.

Tabela 23 – Número de ampolas de Carboximaltose férrica necessárias e seu custo

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

Tabela 24 - Número de apresentações de Noripurum EV necessárias e seu custo

Noripurum	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 25 - Preço da infusão de ferro

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

## 4.5. Resultados

Os custos totais dos tratamentos com Carboximaltose férrica e Noripurum EV em mulheres anêmicas por insuficiência de ferro grávidas ou no pós-parto estão demonstrados na Tabela 26 e na Figura 16. Pode-se analisar que no braço do Carboximaltose férrica, 71% do custo do tratamento está no medicamento, enquanto que no braço do Noripurum 93% do custo está na infusão.

Tabela 26 - Custo total e incremental entre os tratamentos por paciente

Produto	Dose	Custo das infusões	Custo das drogas	Valor total	Custo Incremental
Carboximaltose férrica	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	-

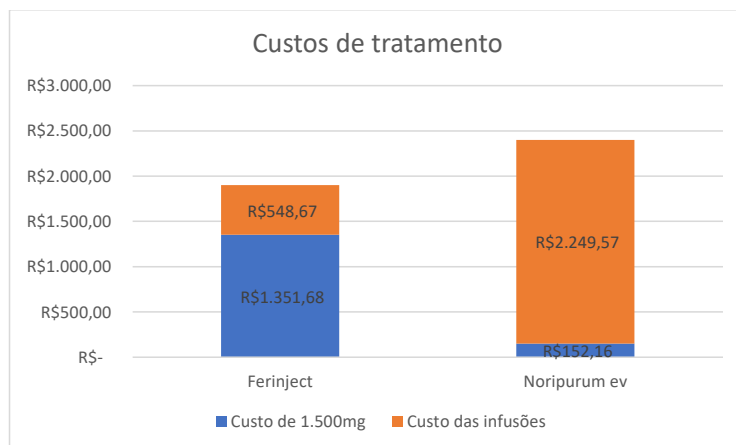


Figura 16 - Custo de tratamento com Carboximaltose férrica e Noripurum por paciente

Um outro fator a ser analisado é que, utilizando Carboximaltose férrica e, assim, diminuindo o número de infusões (1.000mg de ferro em 1 dia de infusão de

Carboximaltose férrica , 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.

## 5. Conclusão

Apresentadas as características clínicas e os estudos econômicos desenvolvidos, fica evidente que a Carboximaltose férrica , quando comparada 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 aos 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.

## Referências

1. ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2008;112(1):201-7.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual dos comitês de mortalidade materna / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 3. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2009.
3. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. British Journal of Haematology. 2012;156(5):588-600.
4. Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. Annals of hematology. 2011;90(11):1247-53.
5. Khalafallah AA, Dennis AE. Iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum: pathophysiology and effect of oral versus intravenous iron therapy. Journal of pregnancy. 2012;2012:630519.
6. Milman N. Postpartum anemia II: prevention and treatment. Annals of hematology. 2012;91(2):143-54.
7. Karla Albuquerque Silva de Paula W, Aparecida da Silva Gomes E, Carla da Silva I. PREVALÊNCIA DE ANEMIA EM GESTANTES ACOMPANHADAS NAS UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE CARUARU-PE2016.
8. Rubio-Alvarez A, Molina-Alarcon M, Hernandez-Martinez A. Incidence of postpartum anaemia and risk factors associated with vaginal birth. Women and birth : journal of the Australian College of Midwives. 2018;31(3):158-65.
9. Ferraz L, Bordignon M. Mortalidade materna no Brasil: uma realidade que precisa melhorar. Rev. baiana saúde pública; 36(2), 2012.
10. Martins ACS, Silva LS. Epidemiological profile of maternal mortality. Revista Brasileira de Enfermagem. 2018;71:677-83.
11. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2008;115(10):1265-72.
12. Prata N, Hamza S, Bell S, Karasek D, Vahidnia F, Holston M. Inability to predict postpartum hemorrhage: insights from Egyptian intervention data. BMC pregnancy and childbirth. 2011;11:97.
13. Martins HEL, Souza MdLd, Arzuaga-Salazar MA. Maternal mortality from hemorrhage in the State of Santa Catarina, Brazil. Revista da Escola de Enfermagem da USP. 2013;47:1025-30.
14. Souza MdLd, Laurenti R, Knobel R, Monticelli M, Brüggemann OM, Drake E. Maternal mortality due to hemorrhage in Brazil. Revista Latino-Americana de Enfermagem. 2013;21:711-8.
15. Sharma N, Thiek JL, Natung T, Ahanthem SS. Comparative Study of Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose Versus Iron Sucrose in Post-partum Anaemia. Journal of obstetrics and gynaecology of India. 2017;67(4):253-7.
16. Ferreira HdS, Moura FA, Cabral Júnior CR. Prevalência e fatores associados à anemia em gestantes da região semi-árida do Estado de Alagoas. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2008;30:445-51.

17. Api O, Breyman C, Cetiner M, Demir C, Ecder T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia working group consensus report. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*. 2015;12(3):173-81.
18. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology & hepatology*. 2015;11(4):241-50.
19. Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood*. 2017;129(8):940-9.
20. Christoph P, Schuller C, Studer H, Irion O, De Tejada BM, Surbek D. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *Journal of perinatal medicine*. 2012;40(5):469-74.
21. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10100):1211-59.
22. Daru J, Zamora J, Fernández-Félix BM, Vogel J, Oladapo OT, Morisaki N, et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *The Lancet Global Health*. 2018;6(5):e548-e54.
23. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The Lancet*. 2013;382(9890):427-51.
24. Zhou YB, Li HT, Zhu LP, Liu JM. Impact of cesarean section on placental transfusion and iron-related hematological indices in term neonates: a systematic review and meta-analysis. *Placenta*. 2014;35(1):1-8.
25. Gama SGND, Viellas EF, Schilithz AOC, Filha MMT, Carvalho MLd, Gomes KRO, et al. Fatores associados à cesariana entre primíparas adolescentes no Brasil, 2011-2012. *Cadernos de Saúde Pública*. 2014;30:S117-S27.
26. Breymann C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R, Dudenhausen J. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *Journal of perinatal medicine*. 2017;45(4):443-53.
27. FERINJECT:carboximaltose férrica. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 2015. Bula de remédio.
28. Friedrichs JR, Cançado RD. Intravenous ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2015;37(6):400-5.
29. Funk F, Ryle P, Canclini C, Neiser S, Geisser P. The new generation of intravenous iron: chemistry, pharmacology, and toxicology of ferric carboxymaltose. *Arzneimittel-Forschung*. 2010;60(6a):345-53.
30. Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs*. 2015;75(1):101-27.
31. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: A review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs*. 2009;69:739-56.
32. Noripurum EV: sacarato de hidróxido férrico. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 2016. Bula de remédio.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p. .
34. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1-118 p.

35. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014. .
36. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
37. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0: Cochrane 2011.
38. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013.
39. Moore RA, Gaskell H, Rose P, Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. BMC blood disorders. 2011;11:4.
40. Breyman C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2008;101(1):67-73.
41. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;199(4):435.e1-7.
42. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. Obstetrics and gynecology. 2007;110(2 Pt 1):267-78.
43. Qassim A, Mol BW, Grivell RM, Grzeskowiak LE. Safety and efficacy of intravenous iron polymaltose, iron sucrose and ferric carboxymaltose in pregnancy: A systematic review. 2018;58(1):22-39.
44. Myers B, Myers O, Moore J. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) and iron(III) hydroxide dextran (Cosmofer) in pregnancy. Obstetric medicine. 2012;5(3):105-7.
45. Froessler B, Collingwood J, Hodyl NA, Dekker G. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. BMC pregnancy and childbirth. 2014;14:115.
46. Pels A, Ganzevoort W. Safety and Efficacy of Ferric Carboxymaltose in Anemic Pregnant Women: A Retrospective Case Control Study. Obstetrics and gynecology international. 2015;2015:728952.
47. Barish CF, Koch T, Butcher A, Morris D, Bregman DB. Safety and Efficacy of Intravenous Ferric Carboxymaltose (750 mg) in the Treatment of Iron Deficiency Anemia: Two Randomized, Controlled Trials. Anemia. 2012;2012:172104.
48. Damineni SC, Thunga S. IV Ferric Carboxymaltose Vs Oral Iron in the Treatment of Postpartum Iron Deficiency Anaemia. Journal of clinical and diagnostic research : JCDR. 2016;10(11):Qc08-qc10.
49. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Acs P, Akright B, et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. Transfusion. 2014;54(2):306-15.
50. Rathod S, Samal SK, Mahapatra PC, Samal S. Ferric carboxymaltose: A revolution in the treatment of postpartum anemia in Indian women. International journal of applied & basic medical research. 2015;5(1):25-30.
51. Seid MH, Butcher AD, Chatwani A. Ferric Carboxymaltose as Treatment in Women with Iron-Deficiency Anemia. Anemia. 2017;2017:9642027.

52. Khalafallah AA, Hyppa A, Chuang A, Hanna F, Wilson E, Kwok C, et al. A Prospective Randomised Controlled Trial of a Single Intravenous Infusion of Ferric Carboxymaltose vs Single Intravenous Iron Polymaltose or Daily Oral Ferrous Sulphate in the Treatment of Iron Deficiency Anaemia in Pregnancy. *Seminars in hematology*. 2018;55(4):223-34.
53. Aporta Rodriguez R, Garcia Montero M, Lorente Aporta JP, Gallego Luque C, Chacon Mayor A, Aragon Ruiz J, et al. Retrospective Case Reports of Anemic Pregnant Women Receiving Intravenous Ferric Carboxymaltose: Experience from a Tertiary Hospital in Spain. *Obstetrics and gynecology international*. 2016;2016:5060252.
54. Froessler B, Gajic T, Dekker G, Hodyl NA. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(1):75-82.
55. Gilmartin CE, Hoang T, Cutts BA, Leung L. Retrospective cohort study comparing the adverse reactions and efficacy of intravenous iron polymaltose with ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2018;141(3):315-20.
56. Mishra V, Gandhi K, Roy P, Hokabaj S, Shah KN. Role of Intravenous Ferric Carboxymaltose in Pregnant Women with Iron Deficiency Anaemia. *Journal of Nepal Health Research Council*. 2017;15(2):96-9.
57. Becuzzi N, Zimmermann R, Krafft A. Long-term efficacy of postpartum intravenous iron therapy. 2014;2014:815437.
58. Mishra V, Roy P, Gandhi K, Choudhary S, Aggarwal R, Sokabaj S. Safety and Efficacy of Intravenous Ferric Carboxy Maltose in Iron Deficiency Anaemia During Post-partum Period. *Journal of Nepal Health Research Council*. 2018;15(3):208-11.
59. Pfenniger A, Schuller C, Christoph P, Surbek D. Safety and efficacy of high-dose intravenous iron carboxymaltose vs. iron sucrose for treatment of postpartum anemia. *Journal of perinatal medicine*. 2012;40(4):397-402.
60. (ANS) ANdSS. Procedimentos hospitalares por UF. Available from: <http://dados.gov.br/dataset/procedimentos-hospitalares-por-uf>.
61. Batista Filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cadernos de Saúde Pública*. 2003;19:S181-S91.
62. Fujimori E, Sato APS, Araújo CRMA, Uchimura TT, Porto EdS, Brunken GS, et al. Anemia em gestantes de municípios das regiões Sul e Centro-Oeste do Brasil. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2009;43:1204-9.
63. Guerra EM, Barretto OCdO, Vaz AJ, Silveira MB. Prevalência de anemia em gestantes de primeira consulta em centros de saúde de área metropolitana, Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 1990;24:380-6.
64. Barros SMOd, Costa CAR. Consulta de enfermagem a gestantes com anemia ferropriva. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 1999;7:105-11.
65. (WHO) WHO. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. 2001.
66. De Benoist B, Cogswell M, Egli I, McLean E. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005; WHO Global Database of anaemia. 2008.
67. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013;1(1):e16-25.
68. Antonio B. Montenegro C, C. Dos Santos F, Rezende-Filho J. Anemia e gravidez 2015.
69. Bodnar LM, Cogswell ME, Scanlon KS. Low income postpartum women are at risk of iron deficiency. *J Nutr*. 2002;132(8):2298-302.

Código de campo alterado



70. Bergmann RL, Richter R, Bergmann KE, Dudenhausen JW. Prevalence and risk factors for early postpartum anemia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;150(2):126-31.
71. Bodnar LM, Scanlon KS, Freedman DS, Siega-Riz AM, Cogswell ME. High prevalence of postpartum anemia among low-income women in the United States. American journal of obstetrics and gynecology. 2001;185(2):438-43.
72. Saúde Md. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos 2019. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>.
73. Vicente ABD, Tassia; Quero, Adriana Alvares. 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 / Cost-minimization analysis of the ferric carboxymaltose (i.v. ) compared with iron sucrose (i.v. ) in the treatment of anemia under supplementary health care perspective. Braz j health econ. 2015;7(1).
74. (IBGE) IBdGeE. Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo - IPCA. 2019.
75. Jose A, Mahey R, Sharma JB, Bhatla N, Saxena R, Kalaivani M, et al. Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy- randomised controlled trial. BMC pregnancy and childbirth. 2019;19(1):54.

Código de campo alterado

## Apêndices

### Apêndice I: Estratégias de buscas utilizadas para busca de revisões sistemáticas (overview) e atualização.

#### a) Pubmed

#1 ferric carboxymaltose [Supplementary Concept] OR "ferric carboxymaltose" [TIAB] OR "iron carboxymaltose" [TIAB] OR "Carboximaltose férrica " [TIAB]

#2 anaemia [TIAB] OR anemia [MeSH] OR anemia [TIAB]

#1 AND #2 (314 registros)

#### b) Scopus

#1 TITLE-ABS("ferric carboxymaltose" OR "iron carboxymaltose" OR "Carboximaltose férrica ")

#2 TITLE-ABS("anaemia" OR "anemia")

#1 AND #2 (167 registros)

#### c) Cochrane library

#1 "ferric carboxymaltose":ti,ab,kw OR "iron carboxymaltose":ti,ab,kw OR "Carboximaltose férrica ":ti,ab,kw

#2 "anaemia":ti,ab,kw OR "anemia":ti,ab,kw

#1 AND #2 (254 registros)

#### d) Lilacs

(tw:(carboximaltose férrica )) OR (tw:(carboximaltose férrica )) OR (tw:(ferric carboxymaltose )) OR (tw:( iron carboxymaltose)) AND (instance:"regional") AND ( db:("IBECS" OR "LILACS"))

(14 registros)



## Apêndice II – Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

Autores	Ano	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo de estudo	Tema/população	Medicamentos	Desfechos	Outros
<b>Adkinson, N. F., Strauss, W. E et al.</b>	2017	Comparative safety of intravenous Ferumoxytol versus Ferric Carboxymaltose for the Treatment of Iron Deficiency Anemia: rationale and study design of a randomized double-blind study with a focus on acute hypersensitivity reactions	J Blood Med	8		155-163	X			X	
<b>Adkinson, N. F., Strauss, W. E., et al.</b>	2018	Comparative safety of intravenous ferumoxytol versus ferric carboxymaltose in iron deficiency anemia: A randomized trial	American Journal of Hematology	93	5	683-690		X			
<b>Auerbach, M. and Ballard, H.</b>	2010	Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety	Hematology Am Soc Hematol Educ Program	20		338-4710	X				
<b>Auerbach, M. and Macdougall, I.</b>	2017	The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology	Hemodial Int	21	Suppl 1	S83-S92	X				
<b>Auerbach, M., Strauss, W. E., et al.</b>	2017	Randomized, double-blind trial of ferumoxytol compared to ferric carboxymaltose for treatment of iron deficiency anemia: safety and efficacy	Blood. Conference: 59th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2017. United states	13	Supplement 1)	0 (no pagination)		X			
<b>Bager, P., Hvas, C. L. and Dahlerup, J. F.</b>	2017	Drug-specific hypophosphatemia and hypersensitivity reactions following different intravenous iron infusions	Br J Clin Pharmacol	83	5	1118-1125		X			
<b>Bailie, G. R.</b>	2010	Efficacy and safety of ferric carboxymaltose in correcting iron-deficiency anemia: a review of randomized controlled trials across different indications	Arzneimittelforschung	60	6a	386-98	X				
<b>Bailie, G. R.,</b>	2010	Safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron	Hemodial Int	14	1	47-54				X	

<b>Mason, N. A. and Valaoras, T. G.</b>		deficiency anemia						
<b>Barish, C., Bregman, D., et al.</b>	2011	Safety and efficacy of high dose intravenous ferric carboxymaltose vs. standard medical care in the treatment of iron deficiency anemia	American journal of gastroenterology.	10 6	S406- S407			X
<b>Beguín, Y., De Francisco, et al.</b>	2016	Clinical safety and efficacy of ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency: meta-analysis evaluating individual patient data of 18 randomized trials	Haematologica. Conference: 21st congress of the european hematology association. Denmark	10 1	610- 611			X
<b>Bernard, K. E., Auerbach, M., et al.</b>	2018	Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose: a dose-escalation study in Japanese volunteers with iron-deficiency anemia	Am J Hematol	10 7	5 519- 527			X
<b>Bregman, D. B., Morris, D., et al.</b>	2013	Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia	Am J Hematol	88	2	97-101		X
<b>Breymann, C., Honegger, et al.</b>	2010	Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum	Arch Gynecol Obstet	28 2	5 577-80		X	
<b>Breymann, C., Honegger et al.</b>	2017	Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum	Arch Gynecol Obstet	29 6	6 1229- 1234		X	
<b>Breymann, C., Milman et al.</b>	2015	The efficacy and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in pregnant women with iron deficiency anemia-the FER-ASAP study	International journal of gynecology and obstetrics.	13 1	E243- E244			X
<b>Chaudhry, G.</b>	2017	Ferric carboxymaltose versus iron sucrose complex in women with iron deficiency anemia-a randomised controlled trial	Haematologica. Conference: 22th congress of the european hematology association. Spain	10 2	90-91			X

<b>Chaudhry, G., Biswas, R. and Sharma, S.</b>	2018	Ferric Carboxymaltose versus Iron Sucrose complex in Iron deficiency anemia in women with benign gynaecological disorders. - A randomised controlled trial	BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. Conference: 2018 world congress of the royal college of obstretricians and gynaecologists, RCOG 2018. Singapore	12 5 ent 1	Su ppl em ent	52	X
<b>Daniilidis, A., Panteleris, N et al.</b>	2018	Safety and efficacy of intravenous iron administration for uterine bleeding or postpartum anaemia: a narrative review	J Obstet Gynaecol	38	4	443-447	X
<b>Delpeuch, A., Ruivard, et al.</b>	2018	Financial impact of intravenous iron treatments on the management of anaemia inpatients: a 1 year observational study	Int J Clin Pharm	40	3	686-692	X
<b>Dillon, R., Momoh, I., et al.</b>	2012	Comparative efficacy of three forms of parenteral iron	J Blood Transfus	20 12		473514	X
<b>Froessler, B.</b>	2018	Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy	Support Care Cancer				X
<b>Froessler, B., Gajic, T. and Dekker, G.</b>	2018	Response to letter to the Editor: Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy		29 8	6	1233-1234	X
<b>Geisser, P. and Banke- Bochita, J.</b>	2010	Pharmacokinetics, safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose: a dose-escalation study in volunteers with mild iron-deficiency anaemia	Arzneimittelforschung	60	6a	362-72	X
<b>Goodnough, L., Morris, D. et al.</b>	2013	Hepcidin assay and IV iron therapy are superior to ferritin and oral iron therapy in identifying patients with iron deficiency anemia (IDA)	American journal of hematology.	88	5	E11	X
<b>Goodnough, L. T., Morris, D. et al.</b>	2012	Hepcidin levels predict non-responsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia	Blood	12 0	21		X

<b>Hardy, S. and Vandemergel, X.</b>	2015	Intravenous iron administration and hypophosphatemia in clinical practice	Int J Rheumatol	20 15		468675		X	
<b>Herfs, R., Fleitmann, L. and Kocsis, I.</b>	2014	Treatment of Iron Deficiency with or without Anaemia with Intravenous Ferric Carboxymaltose in Gynaecological Practices - A Non-Interventional Study	Geburtshilfe Frauenheilkd	74	1	81-88		X	X
<b>Hussain, I., Bhoyroo, J., et al.</b>	2013	Direct Comparison of the Safety and Efficacy of Ferric Carboxymaltose versus Iron Dextran in Patients with Iron Deficiency Anemia	Anemia	20 13		169107		X	
<b>Kekli, M., Kalan, U., et al.</b>	2017	Evaluation of iron sucrose and ferric carboxymaltose therapies in patients with iron deficiency anemia	Erciyes Tip Dergisi	39	2	59-62		X	
<b>Khalafallah, A., Chuang, A., et al.</b>	2014	Treatment of iron deficiency anaemia of late pregnancy with a single intravenous iron polymaltose or ferric carboxymaltose versus oral iron sulphate: a prospective randomized controlled study (tidal)	Haematologica.	99		793		X	
<b>Khalafallah, A., Chuang, A. et al.</b>	2015	Treatment of iron deficiency anaemia of late pregnancy with a single intravenous iron polymaltose or ferric carboxymaltose versus oral iron sulphate: a prospective randomized controlled study (tidal)	Haematologica.	10 0		131		X	
<b>Kreutzkamp, B.</b>	2009	Postpartum iron deficiency anemia: Intravenous ferric carboxymaltose is superior to oral iron substitution	Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten	32	7	273- 274		X	
<b>Kriplani, A., Mahey, R., et al.</b>	2015	Ferric carboxymaltose versus iron sucrose in the treatment of iron deficiency anemia due to abnormal uterine bleeding-a randomized trial	International journal of gynecology and obstetrics.	13 1		E132		X	
<b>Mahey, R., Kriplani, A., et al.</b>	2016	Randomized controlled trial comparing ferric carboxymaltose and iron sucrose for treatment of iron deficiency anemia due to abnormal uterine bleeding	Int J Gynaecol Obstet	13 3	1	43-8		X	
<b>Mulder, M. B., van den Hoek, et al.</b>	2018	Comparison of hypersensitivity reactions of intravenous iron: iron isomaltoside-1000 (Monofer((R)) ) versus ferric carboxy-maltose (Carboximaltose férrica ((R)) ). A single center, cohort study	Br J Clin Pharmacol					X	
<b>Naqash, A., Ara, R. and Bader, G. N.</b>	2018	Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials	BMC Womens Health	18	1	6		X	
<b>Okam, M. M.,</b>	2016	Iron deficiency anemia treatment response to oral iron therapy: a pooled	Haematologica	10	1	e6-7		X	

Koch, T. A. and Tran, M. H.		analysis of five randomized controlled trials				1			
Palricas Costa, A., Rocha, S. L., et al.	2017	Comparative Study of Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose Versus Iron Sucrose in Post-partum Anaemia	Anemia	67	4	253-257		X	
Quintana- Diaz, M., Fabra- Cadenas, S., et al.	2016	A fast-track anaemia clinic in the Emergency Department: feasibility and efficacy of intravenous iron administration for treating sub-acute iron deficiency anaemia	Blood Transfus	14	2	126-33		X	
Sanchez Gonzalez, et al.	2015	[Intravenous ferric carboxymaltose-associated hypophosphatemia in patients with iron deficiency anemia. A common side effect]	Med Clin (Barc)	14	3	108-115		X	
Schaefer, B., Wurtinger, P., et al.	2016	Choice of High-Dose Intravenous Iron Preparation Determines Hypophosphatemia Risk	PLoS One	11	12	e0167146		X	
Schatz, U., Arneth, B., et al.	2013	Iron deficiency and its management in patients undergoing lipoprotein apheresis. Comparison of two parenteral iron formulations	Atheroscler Suppl	14	1	115-22		X	
Schatz, U., Illigens, B. M., et al.	2015	TIDILAP: Treatment of iron deficiency in lipoprotein apheresis patients --A prospective observational multi-center cohort study comparing efficacy, safety and tolerability of ferric gluconate with ferric carboxymaltose	Atheroscler Suppl	18		199-208		X	
Schneider, J., Krafft, A. et al.	2015	Open-label study of the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in pregnant women with restless legs syndrome	Sleep Med	16	11	1342-1347	X		X
Seid, M. H., Mangione, A., et al.	2006	Safety profile of iron carboxymaltose, a new high dose intravenous iron in patients with iron deficiency anemia	Blood	10	11	8		X	
Seid, M. H., Rogers, R. and Dinh, Q.	2007	Treating postpartum anemia with intravenous ferric carboxymaltose in a randomized controlled study	American journal of obstetrics and gynecology	19	6	S26, Abstract no: 55			X



<b>Shim, J. Y., Kim, M. Y., et al.</b>	2018	Efficacy and safety of ferric carboxymaltose versus ferrous sulfate for iron deficiency anemia during pregnancy: subgroup analysis of Korean women		18	1	349	X		X
<b>Thompson, C. A.</b>	2013	Ferric carboxymaltose approved for iron deficiency anemia	Am J Health Syst Pharm	70	17	1458	X		
<b>Urato, A. C.</b>	2008	Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial	Obstet Gynecol	11	3	703	X		
<b>Vallejo-Tarrat, A., Calo, N. et al.</b>	2018	Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia	Trials	3	23			X	
<b>Van Wyck, D. B., et al.</b>	2009	Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial	Transfusion	49	12	2719- 28		X	
<b>Volpe, M., Di Pietro, M. L., et al.</b>	2017	Efficacy and Tolerability of Intravenous Ferric Carboxymaltose in Patients with Iron Deficiency at a Hospital Outpatient Clinic: A Retrospective Cohort Study of Real-World Clinical Practice	Biomed Res Int	20		310689		X	
				17		0			