

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Carboximaltose férrica para deficiência de ferro, com ou sem anemia, em pacientes com insuficiência cardíaca (NHYA Classe II e III) (UAT 60)

No dia 16 de novembro de 2022, na 11ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a proposta de atualização do Rol para a Carboximaltose férrica para deficiência de ferro, com ou sem anemia, em pacientes com insuficiência cardíaca (NHYA Classe II e III).

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 14.307/2022 e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente VIFOR PHARMA BRASIL LTDA seguida da apresentação do Relatório de Análise Crítica pela ANS e de contrapontos por representantes da FENASAÚDE.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- FenaSaúde, UNIDAS, Unimed do Brasil, CMB, ABRAMGE não recomendam a incorporação da tecnologia na saúde suplementar pois consideram que os estudos incluídos no dossiê bem como o modelo econômico e de análise de impacto orçamentário apresentam inúmeras inconsistências metodológicas. Essas inconsistências não permitem afirmar que existe evidência científica de benefício clínico da tecnologia proposta Além da incerteza quanto ao modelo econômico e de impacto orçamentário;
- Diante da praticabilidade clínica, as nuances do dia a dia do médico para o tratamento médico desses pacientes, o CFM é favorável à incorporação;
- A AMB é favorável à incorporação da tecnologia para tratamento da deficiência de ferro quando as demais alternativas não são indicadas ou possíveis;
- NUDECON, CNS, CFO, Federação Brasileira de Hospitais, Ministério da Justiça, CNC, manifestaram posicionamento favorável à incorporação;

- A Fundação Procon-SP é favorável à incorporação na medida em que amplia as opções terapêuticas a serem definidas pelo médico assistente;
- A Federação Brasileira de Hemofilia manifestou posicionamento favorável à incorporação, tendo em vista a ampliação de possibilidades terapêuticas para estes pacientes, bem como o ganho de qualidade de vida associado.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

Ferinject® (carboximaltose férica) para tratamento de deficiência de ferro, com ou sem anemia, na Insuficiência Cardíaca



Deficiência de ferro na insuficiência cardíaca

- ✓ A deficiência de ferro é uma comorbidade muito comum em pacientes com IC.
- ✓ A anemia está associada ao aumento da mortalidade e hospitalizações em pacientes com ICFeR e também com preservada.
- ✓ Menor risco de mortalidade com hemoglobina de 13 a 16 g/dL, e o risco aumentado abaixo ou acima dessa faixa.
- ✓ Meta-análise de 33 estudos com >150 000 pacientes com IC, a anemia dobrou o risco de morte (OR 1,96; IC95%: 1,74 –2,21, $p < 0,001$).
- ✓ Aumento da hemoglobina e resolução da anemia foram associados a um melhor prognóstico.

Deficiência de ferro na insuficiência cardíaca

- ✓ Diretrizes Sociedade Europeia de Cardiologia (2021) - recomendação IIa apoiando o papel da CMF em pacientes com DF para aliviar os sintomas de IC, melhorar a capacidade de exercício e a qualidade de vida em pacientes com FEVE <45%.
- ✓ Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda o uso CMF em pacientes com ICFEr e DF (nível ferritina sérica menor que 100 ng/mL ou entre 100-299 ng/mL com saturação de transferrina menor que 20%), para aumentar capacidade de exercício, qualidade de vida e reduzir a hospitalização.

Deficiência de ferro na insuficiência cardíaca

P	Pacientes adultos (≥18 anos) com DF e ICFEr NYHA III e IV.
I	carboximaltose férrica venosa
C	Não tratar [placebo]
O	Desfecho primário: <u>Eficácia</u> - Número e/ou proporção de hospitalizações - Proporção de mortes Desfecho secundário: - Qualidade de vida - Proporção de pacientes que melhoraram atividade física (volume e pico de O2) - Segurança: proporção de EAs
S	Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo Revisão Sistemática com metanálise

Bases utilizados:

MEDLINE: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos e Banco de Dados Médico dos Institutos Nacionais de Saúde, utilizando a interface PubMed;

LILACS: Banco de Dados de Ciências da Saúde da América Latina e Caribe;

CENTRAL: Registro Central Cochrane de Ensaio Controlado;

EMBASE.

Critérios de seleção

Critérios de inclusão:

- Adultos (idade ≥ 18 anos) com DF e ICFEr NYHA II e III;
- RS com ou sem meta-análises e ECR que demonstrem os desfechos de interesse relacionados aos pacientes em uso CMF em comparação aos pacientes que não são tratados [placebo];
- Publicações completas em inglês, português e espanhol;
- Todos os estudos referentes ao assunto desde a primeira publicação até o dia 21 de março de 2022.

Critérios de exclusão:

- Indivíduos com idade inferior a 18 anos.
- Estudos com outros tipos de ferro injetável ou oral;
- Estudos observacionais, de caso ou série de casos, em animais, artigos de opinião e/ou comentários, pesquisa e/ou piloto com ausência de resultados, resumos de congressos e/ou conferências;
- Estudos com indisponibilidade de leitura do artigo completo.

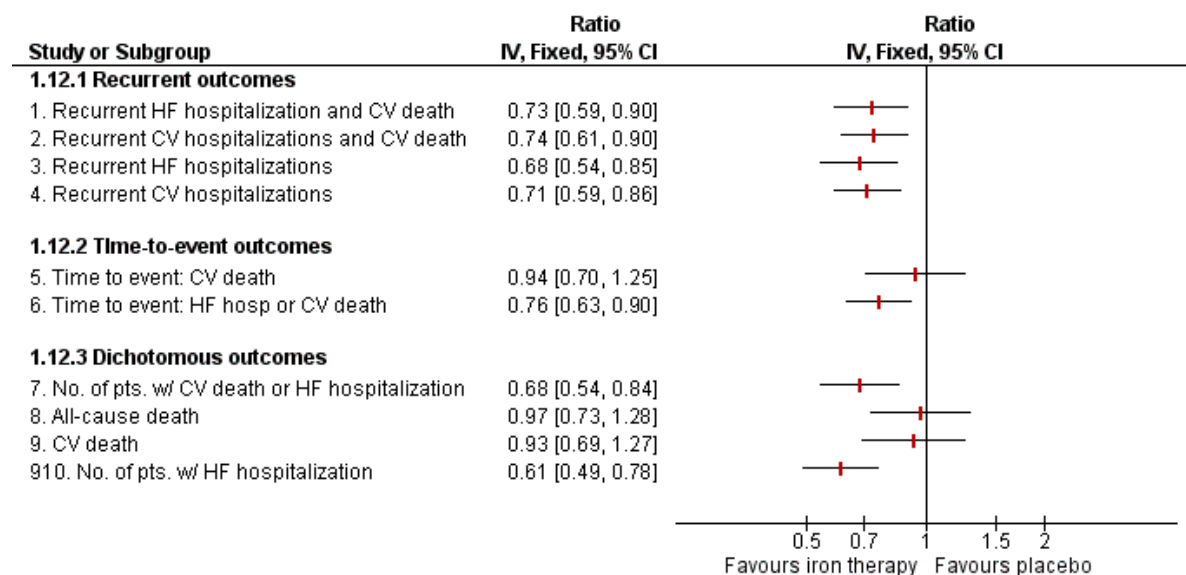
Resultados

Estudos incluídos

Autor, ano	População	Tecnologia vs comparador	Desfechos de interesse	Resultados
Khan, 2020	1.947 pacientes com ICFEr e DF	CMF vs Placebo	Hospitalizações por IC e morte CV; QV e capacidade funcional	<p>CMF vs. Placebo:</p> <p>↓ risco tempo 1ª hospitalização por IC ou morte CV (RR= 0,76; IC95%: 0,63-0,90)</p> <p>↓ risco hospitalizações IC (RR = 0,68; IC95%= 0,54-0,85) e hospitalizações CV (RR = 0,71; IC95%: 0,59-0,86)</p> <p>Sem efeito no risco todas as causas (OR = 0,97; IC95%: 0,73-1,28) ou</p> <p>Mortalidade CV (OR = 0,93; IC95%: 0,69-1,27)</p>
Yamani, 2019	2.187 pacientes com ICFEr e DF	Ferro vs Placebo	Mortalidade por todas as causas e hospitalização	<p>Fe IV (OR: 0,97; IC95%: 0,73–1,29; p = 0,840) não reduziu a mortalidade</p> <p>taxas de internações gerais (OR= 0,52; IC95%: 0,33–0,81; p= 0,004) e IC (OR= 0,42; IC95%: 0,22–0,80; p= 0,009)</p> <p>Tempo até a 1ª hospitalização por IC ou mortalidade CV (RR = 0,70; IC95%: 0,50-1,00; p = 0,048).</p>

Resultados

Khan et al., - 5 estudos -desfechos compostos de morte cardiovascular, internações por insuficiência cardíaca recorrente e por insuficiência cardíaca recorrente.



Desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização

OR= 0,68; IC95% = 0,54-0,84; I2 = 69%

Número de internações

OR = 0,61; IC95% = 0,47-0,79; I2 = 72%

Risco de todas as causas

OR = 0,97; IC 95% = 0,73-1,28; I2 = 0%

Mortalidade cardiovascular

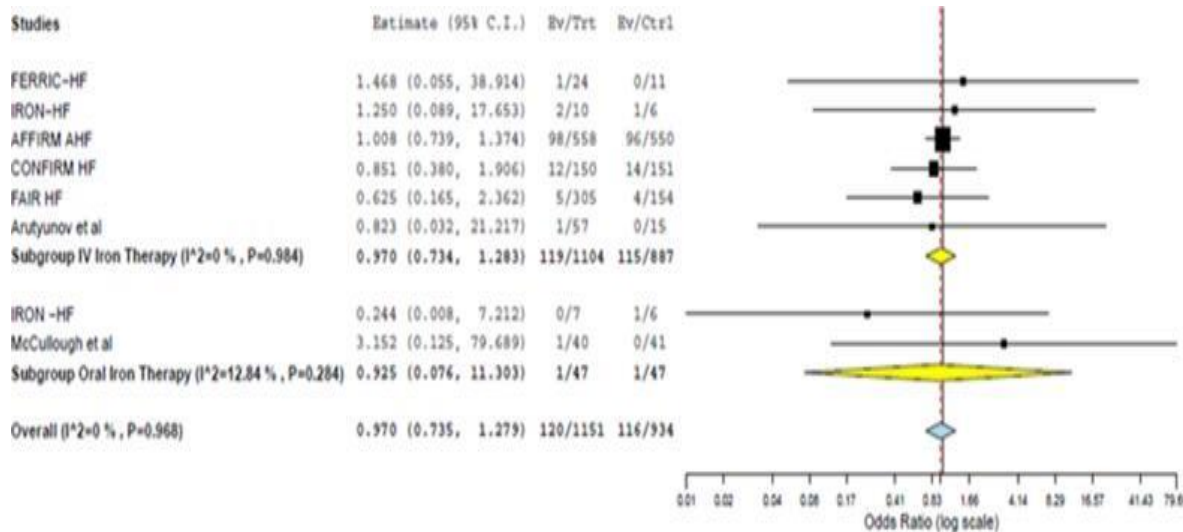
OR = 0,93; IC95% = 0,69-1,27; I2 = 0%

Resultados

Yamani et al., 2021 - 5 estudos -desfechos compostos de morte cardiovascular, internações por insuficiência cardíaca recorrente e por insuficiência cardíaca recorrente.

Tempo até a primeira hospitalização por IC ou mortalidade cardiovascular

RR = 0,70; IC95% = 0,50-1,00; p = 0,048



Taxa de internações por IC

OR: 0,42; IC95%: 0,22-0,80; p = 0,009

Mortalidade por todas as causas

OR: 0,97; IC 95%: 0,73-1,29; p = 0,840; p = 0,840

Taxas de internações gerais

OR: 0,52; IC 95%: 0,33-0,81; p = 0,004

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com carboximaltose férrica		Risco com controle	Diferença de risco com carboximaltose férrica

número de pacientes com desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (seguimento: média 24 semanas)

1868 (3 ECRs)	não grave	Grave ^a	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	264/855 (30.9%)	211/1013 (20.8%)	OR 0.68 (0.54 para 0.84)	309 por 1.000	76 menos por 1.000 (de 114 menos para 36 menos)
------------------	-----------	--------------------	-----------	-----------	--------	------------------	--------------------	------------------	------------------------------------	---------------	---

número de pacientes que sofreram internações por insuficiência cardíaca durante o seguimento (seguimento: média 24 semanas)

1868 (3 ECRs)	não grave	Grave ^b	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	172/855 (20.1%)	121/1013 (11.9%)	OR 0.61 (0.47 para 0.79)	201 por 1.000	68 menos por 1.000 (de 95 menos para 35 menos)
------------------	-----------	--------------------	-----------	-----------	--------	------------------	--------------------	------------------	------------------------------------	---------------	--

morte por todas as causas

1868 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	Grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	114/855 (13.3%)	115/1013 (11.4%)	OR 0.97 (0.73 para 1.28)	133 por 1.000	3 menos por 1.000 (de 32 menos para 31 mais)
------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	--------------------	------------------	------------------------------------	---------------	--

morte cardiovascular (seguimento: média 52 semanas)

1868 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	Grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	94/855 (11.0%)	92/1013 (9.1%)	OR 0.93 (0.69 para 1.27)	110 por 1.000	7 menos por 1.000 (de 31 menos para 26 mais)
------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	-------------------	----------------	------------------------------------	---------------	--

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

a. I²: 69%

b. I²: 72%

c. Intervalo de confiança amplo

Avaliação de custo - efetividade

Pergunta de pesquisa e características do estudo

A pergunta que precisa ser respondida nesta análise é: **Qual a razão de custo-efetividade da implementação da carboximaltose férrica para tratamento de anemia por deficiência de ferro em paciente adulto com deficiência de ferro e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) NYHA II e III quando comparado ao placebo?**

População-alvo	Pacientes adultos ambulatoriais com IC NYHA II ou III, fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 40% ou menos (NYHA II) ou 45% ou menos (NYHA classe III), nível de Hb entre 95 e 135 g por litro e DF.
Perspectiva de análise	Saúde Suplementar
Intervenção	Ferinject® (carboximaltose férrica)
Comparadores	Placebo
Horizonte temporal	52 semanas
Taxa de desconto	Não aplicada (horizonte de um ano)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade – AVAQ (do inglês - Quality-adjusted life year- QALY)
Estimativa de custos	Os custos diretos relacionadas as tecnologias: tratamento medicamentoso, consultas e procedimentos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	<ul style="list-style-type: none">– Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado– Análise Probabilística -Simulações de Monte Carlo

Dados clínicos e pressupostos do modelo

Pacientes iniciam nas classes NYHA II (33%) e III (67%) e transitam entre as ≠ classes NYHA ao longo do tempo. O modelo concentra-se em internações, exames e consultas relacionados a doença.

Tabela de utilidades

Parâmetro	Média	Intervalo de confiança 95%	Distribuição
Utilidade classe NYHA I	0,89	(0,82; 0,97)	Beta
Utilidade classe NYHA II	0,77	(0,76; 0,78)	Beta
Utilidade classe NYHA III	0,62	(0,50; 0,74)	Beta
Utilidade classe NYHA IV	0,46	(0,30; 0,61)	Beta

Tabela de distribuição dos pacientes ao longo de 1 ano

	NYHA II (baseline)									
	Sem Fe*					CMF				
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Morte	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Morte
Baseline	0 %	33 %	67 %	0 %	0 %	0 %	33 %	67 %	0 %	0 %
Semana 52	0 %	80 %	11 %	1 %	8 %	10 %	79 %	3 %	2 %	6 %

	NYHA III (baseline)									
	Sem Fe*					CMF				
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Morte	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Morte
Baseline	0 %	0 %	100 %	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %	0 %
Semana 52	0 %	11 %	72 %	0 %	17 %	0 %	32 %	55 %	0 %	13 %

CONFIRM-HF

Custos

Terapia	Número médio de injeções	Preço CMED 18%	Taxa de infusão	Custo total
Ferinject ®	2	R\$ 496,68	R\$ 795,71	R\$ 2.584,78
Placebo	0	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Terapia	Frequência de internação	Duração da internação	Custo internação	Fonte
Ferinject ®	0,08	1,07	R\$ 450,88	Calculado
Placebo	0,17	2,95	R\$ 2.641,53	Calculado

Recurso	Quantidade				Custo unitário	Custo total				Fonte CBHPM
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV		NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	
Consulta Médica	1,1	1,9	3,0	4,7	R\$ 224,00	R\$ 246,40	R\$ 425,60	R\$ 663,04	R\$ 1.052,80	(8) Rognoni, 2019 –
Ecocardiograma	1,0	1,9	2,8	3,9	R\$ 1.425,25	R\$ 1.425,25	R\$ 2.679,47	R\$ 3.919,44	R\$ 5.529,97	40901777
Eletrocardiograma	1,0	2,0	3,6	4,8	R\$ 96,43	R\$ 96,43	R\$ 192,86	R\$ 347,15	R\$ 462,86	20103590
RM - Coração	1,3	1,5	1,8	1,7	R\$ 2.039,81	R\$ 2.549,77	R\$ 3.059,72	R\$ 3.569,67	R\$ 3.406,49	41101146
Holter de 24 horas	1,4	1,6	1,7	1,7	R\$ 320,21	R\$ 448,29	R\$ 512,33	R\$ 544,36	R\$ 544,36	20102011
Dosagem de Peptídeos Natriuréticos Tipo B	1,0	1,6	3,1	4,3	R\$ 179,55	R\$ 179,55	R\$ 287,28	R\$ 556,60	R\$ 772,06	40302776
Hemograma Completo	1,0	2,0	3,2	4,6	R\$ 19,29	R\$ 19,29	R\$ 38,58	R\$ 61,72	R\$ 88,72	40304361
Dosagem de magnésio	1,0	2,0	4,0	5,0	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 17,43	R\$ 34,86	R\$ 43,58	40302237
Perfil Lipídico	1,0	1,0	1,0	2,0	R\$ 73,95	R\$ 73,95	R\$ 73,95	R\$ 73,95	R\$ 147,90	40302750
Dosagem de TSH	1,0	1,5	2,5	3,0	R\$ 44,92	R\$ 44,92	R\$ 67,38	R\$ 112,30	R\$ 134,76	40316521
Provas de função hepática	1,0	1,8	3,1	4,7	R\$ 112,57	R\$ 112,57	R\$ 202,62	R\$ 348,95	R\$ 529,06	40312151
Creatinina Sérica	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 18,30	R\$ 29,63	R\$ 42,70	40301630
Dosagem de Ureia	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 18,30	R\$ 29,63	R\$ 42,70	40302580
Dosagem de Cálcio	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 18,30	R\$ 29,63	R\$ 42,70	40301400
Hematócrito	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 14,03	R\$ 14,03	R\$ 29,47	R\$ 47,72	R\$ 68,77	40304337
Hemoglobina Glicosada	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 41,05	R\$ 41,05	R\$ 86,21	R\$ 139,57	R\$ 201,15	40302075
Dosagem de Potássio	1,0	2,0	3,0	5,0	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 17,43	R\$ 26,15	R\$ 43,58	40302318
Dosagem de Proteínas	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 12,06	R\$ 12,06	R\$ 25,34	R\$ 41,02	R\$ 59,12	40302385
Dosagem de Ferritina	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 46,15	R\$ 46,15	R\$ 96,91	R\$ 156,90	R\$ 226,12	40316270
Dosagem de Transferrina	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 31,17	R\$ 31,17	R\$ 65,47	R\$ 105,99	R\$ 152,75	40302520
Fosfatase Alcalina	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 16,00	R\$ 16,00	R\$ 33,61	R\$ 54,42	R\$ 78,42	40301885
Ácido úrico	1,0	1,5	2,0	3,0	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 13,07	R\$ 17,43	R\$ 26,15	40301150
Dosagem de Paratormônio	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 151,88	R\$ 151,88	R\$ 318,95	R\$ 516,39	R\$ 744,21	40305465
Teste de exercício em ergômetro com realização de gasometria arterial	1,0	1,0	1,5	1,3	R\$ 306,61	R\$ 306,61	R\$ 306,61	R\$ 459,92	R\$ 383,26	41401166
Total						R\$ 5.867,67	R\$ 8.605,19	R\$ 11.886,44	R\$ 14.824,21	

Custos de internação

Recurso	Quantidade Enfermaria	Quantidade UTI	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total	Quantidade/Custo Internação - Enfermaria	Quantidade/Custo Internação - UTI
Aferição de Pressão Arterial	19,30	3,90	23,20	R\$ 0,00	R\$ 0,00	3,50	3,46
Atendimento a Paciente sob Cuidados Prolongados por Enfermidades Cardiovasculares	19,30	3,90	23,20	R\$ 160,00	R\$ 3.712,00	3,50	3,46
Atendimento de Urgência com Observação até 24 horas em Atenção Especializada	19,30		19,30	R\$ 295,50	R\$ 5.703,15	3,50	0,00
Atendimento Fisioterapêutico em Paciente com Transtorno Clínico Cardiovascular	19,30	3,90	23,20	R\$ 14,00	R\$ 324,80	3,50	3,46
Atendimento Médico em Unidade de Pronto Atendimento	19,30		19,30	R\$ 306,61	R\$ 5.917,57	3,50	0,00
Obstetrícia - Visita Hospitalar	65,00	4,10	69,10	R\$ 224,00	R\$ 15.478,40	3,50	3,46
Diária de Unidade de Terapia Intensiva Adulto		3,90	3,90	R\$ 540,00	R\$ 2.106,00	0,00	3,46
Dosagem de Peptídeos Natriuréticos Tipo B	5,51	1,13	6,64	R\$ 179,55	R\$ 1.192,72	1,00	1,00
Ecocardiograma	5,51	1,13	6,64	R\$ 1.425,25	R\$ 9.467,74	1,00	1,00
Eletrocardiograma	5,51	1,13	6,64	R\$ 96,43	R\$ 640,57	1,00	1,00
Hemograma Completo	5,51	1,13	6,64	R\$ 19,29	R\$ 128,13	1,00	1,00
Radiografia de Tórax	5,51	1,13	6,64	R\$ 90,35	R\$ 600,21	1,00	1,00
Tratamento de Insuficiência Cardíaca	5,51	1,13	6,64	R\$ 0,00	R\$ 0,00	1,00	1,00
Total						R\$ 45.271,29	
Custo Ponderado por Internação						R\$ 5.267,26	

Resultados

	Custos	QALYs	Custo incremental	Efetividade incremental	ICER
Placebo	R\$ 169.819,37	0,58			
Ferinject®	R\$ 168.799,67	0,63	-R\$ 1.019,70	0,05	-R\$ 20.517,07

Impacto orçamentário

Estimativa da população

Parâmetros	Valor	Fonte
Prevalência da IC	1,10%	Nogueira 2019 (7)
Incidência	0,20%	Savarese 2017 (8)
Probabilidade - IC - Fração de Ejeção Reduzida	59,00%	Maggioni, 2013 (9)
NYHA II	29,80%	Duarte, 2020
NYHA III	25,00%	Duarte, 2020
Percentual de pacientes com anemia por DF	50%	(11–13)

	2023	2024	2025	2026	2027
Crescimento população brasileira	0,68%	0,65%	0,62%	0,59%	0,56%
População ANS	49.406.895	49.392.056	49.377.487	49.362.811	49.348.107
Incidência	98.814	98.784	98.755	98.726	98.696
Probabilidade - IC - Fração de Ejeção Reduzida	58.300	58.283	58.265	58.248	58.231
NYHA II	17.373	17.368	17.363	17.358	17.353
NYHA III	14.575	14.571	14.566	14.562	14.558
População de IC com DF	15.974	15.970	15.965	15.960	15.956

Resultados da análise de impacto orçamentário

Market share

Terapia	2022	2023	2024	2025	2026
Ferinject	10,0%	40,0%	60,0%	80,0%	80,0%
Sem intervenção	90,0%	60,0%	40,0%	20,0%	20,0%
Soma	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Impacto orçamentário

	Cenário Referência	Cenário Proposto	Impacto Orçamentário
2023	R\$ 2.712.694.570,80	R\$ 2.711.065.704,69	-R\$ 1.628.866,11
2024	R\$ 2.711.930.383,64	R\$ 2.705.416.754,66	-R\$ 6.513.628,98
2025	R\$ 2.711.081.286,81	R\$ 2.701.313.902,43	-R\$ 9.767.384,38
2026	R\$ 2.710.317.099,66	R\$ 2.697.297.591,40	-R\$ 13.019.508,25
2027	R\$ 2.709.552.912,50	R\$ 2.696.537.075,16	-R\$ 13.015.837,34
TOTAL	R\$ 13.555.576.253,41	R\$ 13.511.631.028,34	-R\$ 43.945.225,06

Conclusão

A IC é uma das causas mais comuns de hospitalizações em todo o mundo e representa crescente desafio de saúde pública, mesmo com o número crescente de medicamentos, que têm demonstrado melhorar o risco de hospitalização.

A DF pode predispor ao agravamento da IC devido à disfunção mitocondrial e ao metabolismo energético celular anormal.

Atualmente, a CMF é o único produto de ferro IV, que foi extensivamente estudado na população de pacientes com IC com DF em 3 principais ECR e que resultou em melhora sustentável da capacidade funcional, sintomas e QV, bem como redução significativa das hospitalizações por piora da IC.

O CMF também é o único produto de ferro IV recomendado pelas diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento de pacientes com IC com DF.

UAT 60 – CARBOXIMALTOSE FÉRRICA

TRATAMENTO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (NYHA II OU III) E DEFICIÊNCIA DE FERRO

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

11ª REUNIÃO TÉCNICA DA COMISSÃO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

- **Protocolo:** 2022.2.000086
- **Nº UAT:** 60
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Carboximaltose férrica
- **Indicação de uso:** Tratamento de deficiência de ferro, com ou sem anemia, em pacientes com insuficiência cardíaca (NYHA II e III)

PERGUNTA DE PESQUISA

A carboximaltose é eficaz e segura no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca NYHA II ou III e deficiência de ferro?

P (População)	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com insuficiência cardíaca (NYHA II ou III) e deficiência de ferro
I (Intervenção)	Carboximaltose férrica associada à terapia de suporte
C (Comparador)	Placebo associado à terapia de suporte ou terapia de suporte isolada
O (Desfechos)	Primários: mortalidade por todas as causas e proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso grave Secundários: proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso, proporção de pacientes com pelo menos uma hospitalização por causa cardiovascular ou por descompensação do quadro de insuficiência cardíaca e qualidade de vida
T (Tipos de estudo)	Ensaio clínico randomizado (ECR)

- ❑ Foram identificados pelos pareceristas, três ensaios clínicos randomizados (relatados em cinco publicações) que contribuíram com a análise dos desfechos:

FAIR-HF [Anker 2009], CONFIRM-HF [Ponikowski 2015] e AFFIRM-AHF [Ponikowski 2020]

- ❑ Outros dois ensaios clínicos incluídos foram interrompidos precocemente e não tiveram dados publicados na íntegra:

FER-CARS-01 e EFFICACY-HF

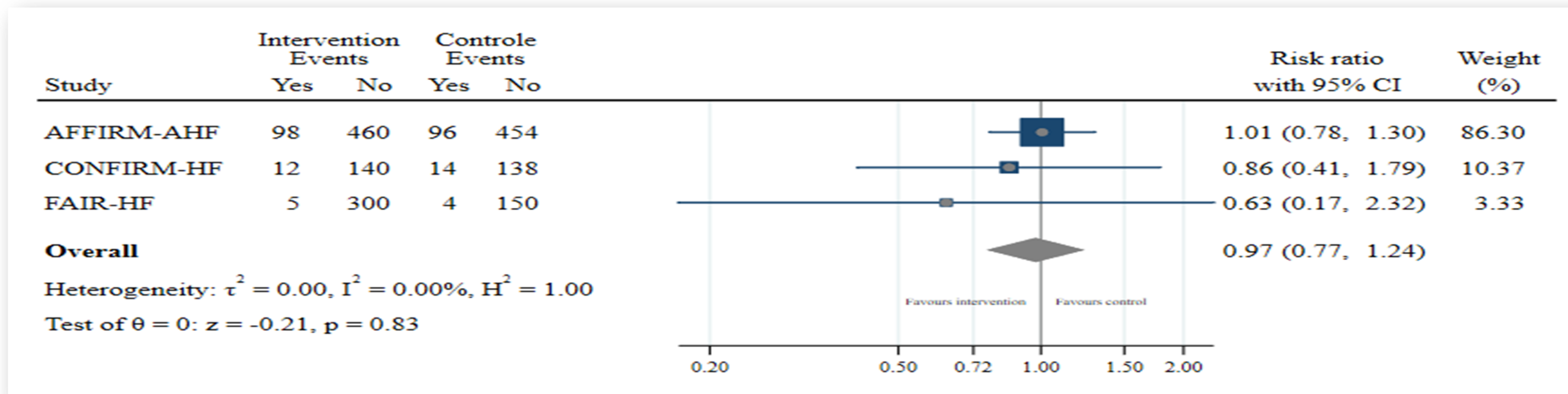
Assim, não foi possível avaliar o risco de viés e extrair dados de desfechos para esses estudos, e eles não contribuíram com a análise dos desfechos.

Estudo	FAIR-HF	CONFIRM-HF	AFFIRM-AHF
População de interesse (n)	Adultos com insuficiência cardíaca NYHA II ou III e fração de ejeção de ventrículo esquerdo $\leq 40\%$ (NYHA II) ou $\leq 45\%$ (NYHA III) e deficiência de ferro (n=459)	Adultos com insuficiência cardíaca NYHA II ou III e fração de ejeção de ventrículo esquerdo $\leq 45\%$ e deficiência de ferro (n=304)	Adultos com insuficiência cardíaca aguda (após alta) e fração de ejeção de ventrículo esquerdo $< 50\%$ (n=1108)
Intervenção (n)	Carboximaltose férrica (n=304)	Carboximaltose férrica (n=152)	Carboximaltose férrica (n=558)
Comparadores (n)	Placebo (n = 155)	Placebo (n = 152)	Placebo (n = 550)

Estudo	FAIR-HF	CONFIRM-HF	AFFIRM-AHF
<p>Desfechos e <i>time point</i> de avaliação</p> <p>(conforme relatado pelo estudo)</p>	<p>Primários</p> <ul style="list-style-type: none"> Avaliação global auto-relatada em 24 semanas Classificação funcional da IC (NYHA) em 24 semanas 	<p>Primários</p> <ul style="list-style-type: none"> Distância de caminhada em 6 minutos em 24 semanas 	<p>Primários</p> <ul style="list-style-type: none"> Desfecho combinado: Mortalidade cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em 52 semanas
	<p>Secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> Avaliação global auto-relatada em 4 e 12 semanas. Classificação funcional da IC (NYHA) em 4 e 12 semanas. Distância de caminhada em 6 minutos em 4 e 12 semanas. Qualidade de vida (Questionário de miocardiopatia Kansas City, 0-100) em 4, 12 e 24 semanas. Qualidade de vida (EQ-5D, 0-100) em 4, 12 e 24 semanas. Proporção de pacientes com pelo menos uma hospitalização em 26 semanas. Proporção de pacientes eventos adversos graves e número de eventos não graves em 26 semanas Mortalidade cardiovascular e por todas as causas em 26 semanas. 	<p>Secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> Avaliação global auto-relatada em 6, 12, 24, 36 e 52 semanas. Classificação funcional da IC (NYHA) em 6, 12, 24, 36 e 52 semanas. Qualidade de vida (Questionário de miocardiopatia Kansas City, 0-100) em 6, 12, 24, 36 e 52 semanas. Qualidade de vida (EQ-5Ds, 0-100) em 6, 12, 24, 36 e 52 semanas. Desfechos laboratoriais em 6, 12, 24, 36 e 52 semanas. Proporção de pacientes com pelo menos uma hospitalização em 6, 12, 24, 36 e 52 semanas. Eventos graves e não graves em 52 semanas. Mortalidade cardiovascular e por todas as causas em 52 semanas. 	<p>Secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> Dias perdidos por insuficiência cardiovascular em até 52 semanas. Classificação funcional da IC (NYHA) em até 52 semanas. Qualidade de vida (Questionário de miocardiopatia Kansas City, 0-100) em até 52 semanas. Qualidade de vida (EQ-5D, 0-100) em até 52 semanas. Proporção de pacientes com pelo menos uma hospitalização por causa cardiovascular em até 52 semanas. Proporção de pacientes com eventos adversos graves e número de eventos não graves em 52 semanas Mortalidade cardiovascular em até 52 semanas.

❑ Resultados, por desfecho, das metanálises da revisão sistemática realizada pelos pareceristas:

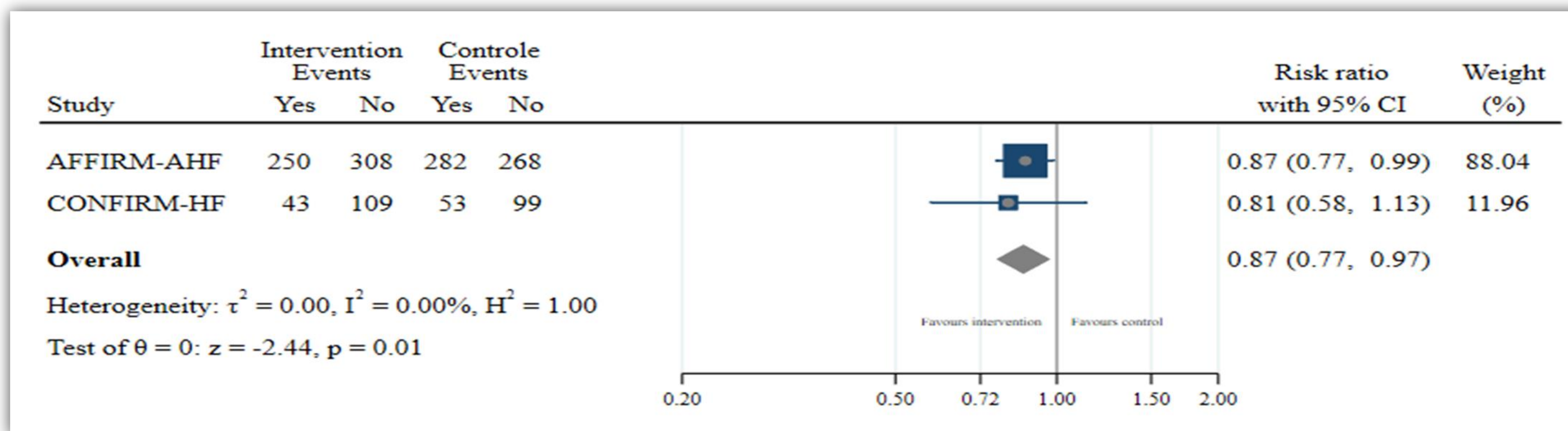
- Mortalidade por todas as causas (26 a 52 semanas): RR 0,97; IC 95% 0,77 a 1,24; 3ECR; 1.871 participantes. IC 95% amplo, compatível com redução de 23% e aumento de 24% na mortalidade com o uso da carboximaltose férrica.



- Na publicação principal, o estudo AFFIRM-AHF relatou apenas mortalidade por causa cardiovascular e não por todas as causas. O resultado para este desfecho foi extraído de uma metanálise de dados individuais financiada pelo fabricante. Os pareceristas realizaram uma análise de sensibilidade considerando mortalidade por causa cardiovascular do estudo AFFIRM-AHF, e os resultados encontrados foram similares (RR 0,94; IC 95% 0,72 a 1,23; 3 ECR; 1.871 participantes). Deste modo, não houve impacto na conclusão.

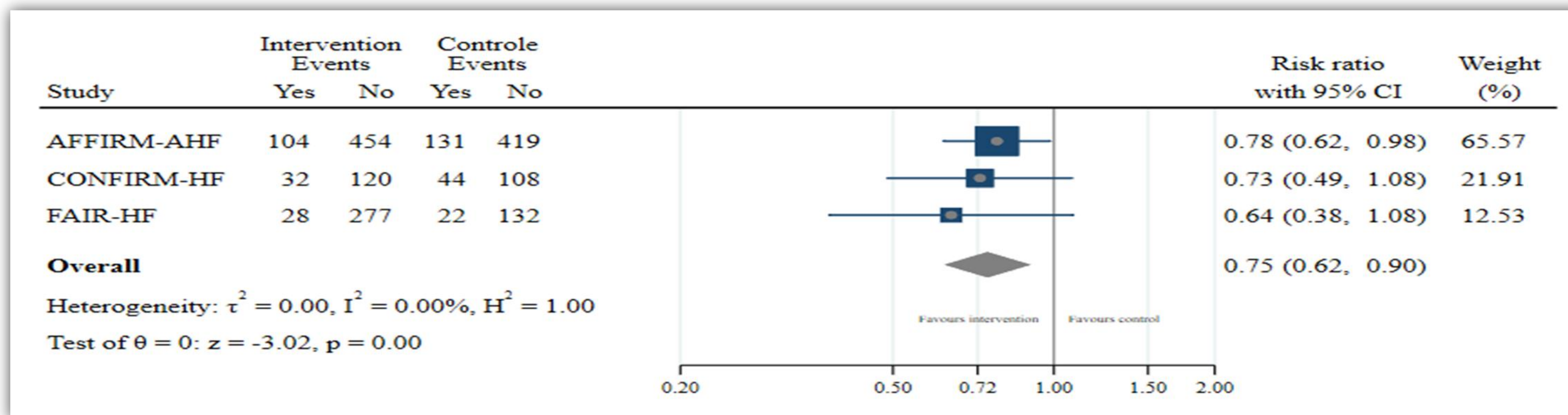
- Proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso grave (26 a 52 semanas): RR 0,87; IC 95% 0,77 a 0,97; 2 ECR; 1422 participantes.

IC 95% compatível com redução de 3% a 23% na proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso grave com o uso da carboximaltose férrica.



- Proporção de pacientes com pelo menos uma hospitalização por causa cardiovascular ou descompensação do quadro de insuficiência cardíaca (26 a 52 semanas): RR 0,75; IC 95% 0,62 a 0,90; 3 ECR; 1.871 participantes.

IC 95% compatível com redução de 10% a 38% na taxa de hospitalização com o uso da carboximaltose férrica.



- Não foram encontrados dados referentes à hospitalização por qualquer causa.

- Proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso:

Nenhum estudo incluído avaliou e/ou relatou resultados para esse desfecho. Os estudos relataram a quantidade total de eventos e não a proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso.

- Qualidade de vida:

Os três ECR planejaram avaliar esse desfecho como a mudança da qualidade de vida dos participantes a partir do *baseline* (início do estudo). Dois ECR (FAIR-HF e CONFIRM-HF) não relataram a média e desvio-padrão para a medida de qualidade de vida no final do seguimento.




Os estudos relataram resultados estatísticos referentes à mudança da linha de base intragrupo, que não é considerada a abordagem mais adequada para a análise desse desfecho, pois não considera a randomização.

Portanto, apesar das conclusões referirem um benefício da intervenção na qualidade de vida, esses resultados devem ser interpretados com cautela.

O estudo AFFIRM-AHF ainda não publicou os resultados para o desfecho qualidade de vida.

☐ Risco de viés dos estudos incluídos:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Mortality	Blinding of participants and personnel (performance bias): Serious adverse events	Blinding of participants and personnel (performance bias): Any adverse events	Blinding of participants and personnel (performance bias): Hospitalizations	Blinding of participants and personnel (performance bias): Quality of life	Blinding of outcome assessment (detection bias): Mortality	Blinding of outcome assessment (detection bias): Serious adverse events	Blinding of outcome assessment (detection bias): Any adverse events	Blinding of outcome assessment (detection bias): Hospitalization	Blinding of outcome assessment (detection bias): Quality of life	Incomplete outcome data (attrition bias): Mortality	Incomplete outcome data (attrition bias): Serious adverse events	Incomplete outcome data (attrition bias): Any adverse events	Incomplete outcome data (attrition bias): Hospitalizations	Incomplete outcome data (attrition bias): Quality of life	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
AFFIRM AHF	+	+	+	+		+	+	+	+		+	+	+	+		+	+	+	+
CONFIRM HF	+	+	+	+		+	+	+	+		+	+	+	-		-	-	+	+
FAIR HF	+	+	+	+		+	+	+	+		+	+	+	+		+	+	+	+

 alto risco de viés
  baixo risco de viés
  o estudo não avaliou o desfecho

- ❑ FAIR-HF: **baixo risco de viés** para todos os domínios com desfechos relatados (nenhum estudo incluído avaliou e/ou relatou resultados para o desfecho proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso).

- ❑ CONFIRM-HF: **alto risco de viés** para o domínio *dados incompletos dos desfechos* na:
 - proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso grave,
 - proporção de pacientes com pelo menos uma hospitalização por causa cardiovascular ou descompensação do quadro de insuficiência cardíaca, e
 - qualidade de vida

Esses desfechos podem ter sido muito impactados pela perda de 19,3% no grupo intervenção e 15,9% no grupo placebo.

baixo risco de viés para os demais domínios com desfechos relatados

- ❑ AFFIRM-AHF: **baixo risco de viés** para todos os domínios com desfechos relatados.

Carboximaltose férrica em pacientes com insuficiência cardíaca (NYHA II ou III)

População: Adultos com insuficiência cardíaca (NYHA II ou III) e deficiência de ferro.

Contexto: ambulatorial

Intervenção: carboximaltose férrica

Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com placebo	Risco com carboximaltose férrica				
Mortalidade por todas as causas <i>26 a 52 semanas</i>	133 em 1000	129 (103 a 165) em 1000	RR 0,97 (0,77 a 1,24)	1.871 (3 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^a	Carboximaltose férrica pode reduzir (em 3%) a mortalidade.
Proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso grave. <i>26 a 52 semanas</i>	477 em 1000	415 (367 a 463) em 1000	RR 0,87 (0,77 a 0,97)	1.412 (2 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Carboximaltose férrica provavelmente reduz (em 13%) a proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso grave.
Proporção de pacientes com pelo menos uma hospitalização por causa cardiovascular ou descompensação da insuficiência cardíaca <i>26 a 52 semanas</i>	230 em 1000	173 (143 a 207) em 1000	RR 0,75 (0,62 a 0,90)	1.871 (3 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Carboximaltose férrica provavelmente reduz (em 25%) a proporção de pacientes com pelo menos uma hospitalização por causa cardiovascular ou descompensação da insuficiência cardíaca.

Proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso

- - - - -

Nenhum estudo relatou a proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso qualquer. Os estudos relataram apenas o número total de eventos adversos.

26 a 52 semanas

Qualidade de vida

- - - - -

Não relatado de maneira suficiente para a análise. Não houve relato das médias e desvios-padrão finais. Os estudos relataram a análise planejada prospectivamente de mudança da linha de base, que não é a mais adequada para a análise e interpretação desse desfecho.

*O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; HR: Hazard ratio; RR: Risco relativo.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muito pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicações

a. Amplo IC 95%, compatível tanto com aumento quanto com redução significativa do risco (redução de dois níveis).

b. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito (redução de um nível).

Tipo de Estudo: Custo-utilidade - **Comparadores:** placebo

Razão de Custo-Utilidade Incremental: - R\$ 20.517,07 por AVAQ

Elementos para cautela na interpretação dos resultados: o modelo adotado foi considerado inadequado, pois:

- (i) não leva em consideração a possibilidade de recorrência da deficiência de ferro
- (ii) o horizonte temporal adotado de um ano é insuficiente para a avaliação de medidas de utilidade em doenças crônicas como a insuficiência cardíaca
- (iii) parte importante do modelo considera uma redução do número de internações no grupo Carboximaltose férrica, o que contribui para que a RCEI seja negativa
- (iv) não há referência para o consumo de recursos apresentados
- (v) a planilha auxiliar não referencia o consumo de recursos
- (vi) pela análise da aba “Custos_Recursos” apresentados na planilha do proponente, parece haver a inclusão inadequada de consumo de recursos como “Visita Hospitalar – Obstetrícia”

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS:

População-alvo calculada pelo método epidemiológico: 589.981 pacientes em 5 anos, média anual de 117.996

Comparador: placebo


Difusão: Evolução de 5% a 25% em 5 anos

Impacto Orçamentário Incremental:

- R\$ 98,1 milhões, com média anual de R\$ 19,6 milhões






Obrigado!

 DISQUE ANS
0800 701 9656

 Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

 Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS

 Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105

 [ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)  [@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)  [company/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)  [@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)  [ansreguladoraofic](https://www.youtube.com/ansreguladoraofic)

Carboximaltose férrica intravenosa para tratamento de deficiência de ferro, com ou sem anemia, na insuficiência cardíaca

Declaração de conflito de interesse

Bruno Rodrigues Rosa

Analista de avaliação de tecnologias em saúde da FenaSaúde

Declaro que meu vínculo empregatício pode ser considerado um potencial conflito de interesses na discussão da incorporação da tecnologia em saúde.

INDICAÇÃO PROPOSTA

Proposta de DUT – Tratamento de pacientes com deficiência de ferro, com ou sem anemia, em pacientes com insuficiência cardíaca (NYHA Classe II e III) para correção rápida de deficiência de ferro por via endovenosa.

ESTRUTURA PICO

Tabela 1. Estratégia PICO para RSL sobre carboximaltose férrica venosa para o tratamento de DF em pacientes com ICFeR NYHA II e III.

P	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com DF e ICFeR NYHA II e III.
I	carboximaltose férrica venosa
C	Não tratar [placebo]
O	Desfecho primário: <u>Eficácia</u> - Número e/ou proporção de hospitalizações - Proporção de mortes Desfecho secundário: - Qualidade de vida - Proporção de pacientes que melhoraram atividade física (volume e pico de O ₂) - Segurança: proporção de EAs
S	Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo Revisão Sistemática com metanálise

INFORMAÇÕES DE BULA

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de pacientes com deficiência de ferro quando as apresentações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas. O diagnóstico deve basear-se em exames laboratoriais apropriados.

PROPOSTA DE INCORPORAÇÃO AO ROL – CICLO 2019/2020

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	217	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Carboximaltose Férrica	
Indicação de uso	Terapia de ferro endovenoso de alta dose para tratamento de anemia por deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Medicamento	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
43637.112opR/BurOL2	9734042	Takeda Pharma Ltda.

*PAR – Proposta de Atualização do Rol

A análise dos documentos do proponente foi elaborada pela equipe da ANS com base nos *checklists* padronizados. De modo geral, conclui-se que não é indicado que a avaliação econômica seja utilizada para tomada de decisão, uma vez que foi realizada uma comparação simples de custos entre estratégias com efetividades presumivelmente distintas e, também, porque o comparador adotado não está incorporado ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS. Quanto à estimativa de economia prevista no impacto orçamentário, também deve ser considerada com cautela, dado que o comparador não se encontra no Rol e, principalmente, que as evidências para a tecnologia são escassas e de baixa qualidade, conforme Revisão Rápida elaborada pelo Ministério da Saúde.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

- PTC - Incluídas duas revisões sistemáticas com metanálise, comparando carboximaltose férrica intravenosa versus placebo;
- A evidência incluída considerou apenas pacientes com ICFEr;
- Tempo máximo de acompanhamento – 52 semanas (CONFIRM-HF);
- Fluxograma da linha de cuidado
Recorrência da deficiência de ferro?
Desfechos após 52 semanas?

Pacientes com insuficiência cardíaca crônica de classe II ou III da NYHA, uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 40% ou menos (para pacientes em NYHA classe II) ou 45% ou menos (para pacientes em NYHA classe III)



Avaliação de ferro



Diagnóstico de deficiência de ferro com ou sem anemia

SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Evidência 1 - Yamani 2021

10 estudos incluídos - 6 avaliaram carboximaltose férrica **intravenosa**

Desfechos primários

Internação por insuficiência cardíaca –
OR: 0.42; 95% CI: 0.22-0.80; p - 0.009/ I² – 55%

Mortalidade por todas as causas –
OR: 0.97; 95% CI: 0.73-1.29; p - 0.840/ I²-0%

Tempo até a 1a internação por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular –
(RR = 0.70; 95% CI = 0.50–**1.00**; p - 0.048/ I² =55%

Tempo até o óbito cardiovascular –
RR: 0.94; 95% CI: 0.70–1.25; p = 0.655/ I² – 0%

Internação por todas as causas –
OR: 0.52; 95% CI: 0.33-0.81; p = 0.004/ I² – 0%

Inconsistências nas análises

- Desfechos combinados
- Comparador inadequado
- Mesmos dados - resultados divergentes

SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Evidência 2 – Khan, 2020

5 estudos incluídos, 3 considerados em metanálise

Óbito cardiovascular ou internação por insuficiência cardíaca –
OR: 0.68 IC 95% 0.54 – 0.84), p – 0.0004. I2 – 69%

Internação por insuficiência cardíaca –
OR: 0.61 IC 95% 0.47 – 0.79), p – 0.0002. I2 – 72%

Óbito por todas as causas –
OR: 0.97 IC 95% 0.73 – 1.28), p – 0.81. I2 – 0%

Óbito cardiovascular - OR: 0.93 IC 95% 0.69 – 1.27), p – 0.66. I2 – 0%

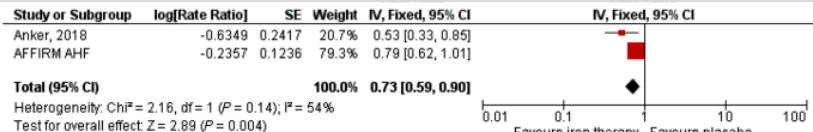
Inconsistências nas análises

- Desfechos combinados
- Comparador inadequado
- Heterogeneidade

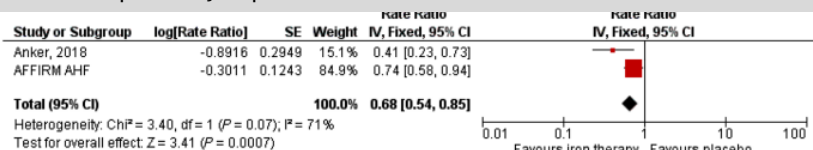
SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Evidência 2 – Desfechos recorrentes

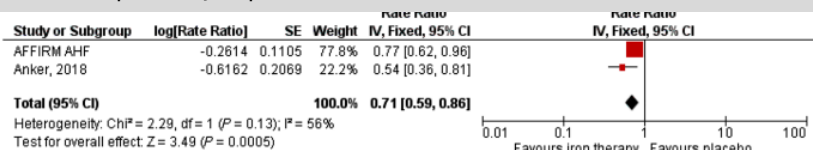
Recorrência de hospitalização por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular



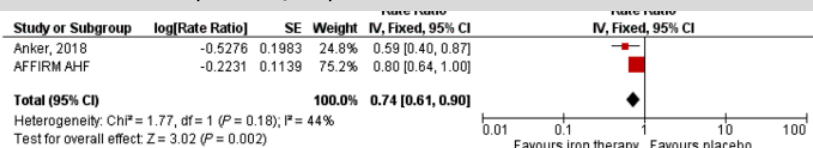
Total de hospitalização por insuficiência cardíaca



Total de hospitalização por eventos cardiovasculares



Recorrência de hospitalização por eventos cardiovasculares e óbito cardiovascular



Anker 2018 - FER-CARS-01 e EFFICACY-HF
Interrupção precoce
Sem publicação de dados na íntegra
Impossibilidade de análise de risco de viés
Heterogeneidade

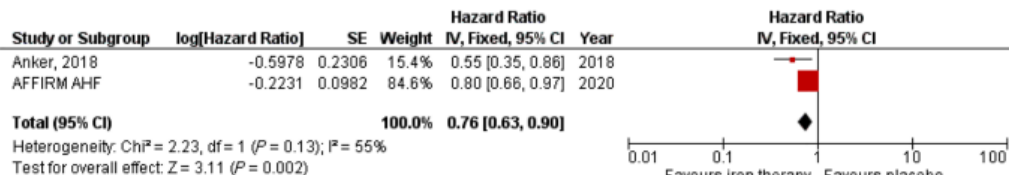
SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Evidência 2 – Desfechos recorrentes

Anker 2018 - FER-CARS-01 e EFFICACY-HF
Interrupção precoce
Sem publicação de dados na íntegra
Impossibilidade de análise de risco de viés

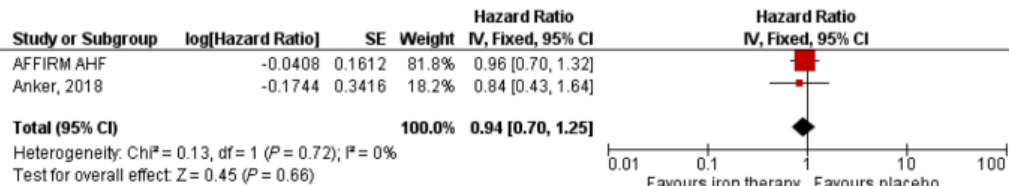
Tempo até a 1ª internação por insuficiência cardíaca ou óbito cardiovascular – HR: 0.76; 95% CI: 0.63–0.90;

A



Tempo até o óbito cardiovascular – HR: 0.94; 95% CI: 0.70–1.25; p = 0.66)

B



SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

QUALIDADE METODOLÓGICA – AMSTAR – 2

Khan, 2020 (39)– criticamente baixa: dois pontos críticos - Justificativa para exclusão de estudos individuais (item 7 do AMSTAR 2); Avaliação da presença e provável impacto do viés de publicação (item 15); Potencial conflito de interesse; Consideração do risco de viés ao interpretar os resultados da revisão (item 13)

Metodologia de revisão sistemática registrada prospectivamente (PROSPERO) (ID: 220248)
Pergunta de pesquisa formulada pelo PICO.
Pesquisa sistemática abrangente da literatura.
Fornecido fluxograma PRISMA de seleção de literatura.
Metodologia de extração de dados fornecida.
Seleção de literatura e extração de dados realizados em duplicata usando critérios de inclusão e exclusão definidos.
Uma tabela de características limitadas do estudo fornecida.
Os autores descreveram metodologia estatística e testaram a heterogeneidade antes da inclusão de estudos na meta-análise.
Discussão das limitações fornecidas

Tabela de estudos excluídos não fornecida.
Nenhuma avaliação de viés de publicação.
Declaração de conflito de interesse potencial.

Yamani, 2019 (40) - criticamente baixa: dois pontos críticos - Justificativa para exclusão de estudos individuais (item 7 do AMSTAR 2); Consideração do risco de viés ao interpretar os resultados da revisão (item 13); Protocolo registrado antes do início da revisão (item 2)

Pergunta de pesquisa formulada pelo PICO.
Pesquisa sistemática abrangente da literatura.
Fornecido fluxograma PRISMA de seleção de literatura.
Metodologia de extração de dados fornecida.
Seleção de literatura e extração de dados realizados em duplicata usando critérios de inclusão e exclusão definidos.
Uma tabela de características limitadas do estudo fornecida.
Os autores descreveram metodologia estatística e testaram a heterogeneidade antes da inclusão de estudos na meta-análise.
Discussão das limitações fornecidas

Sem protocolo da revisão sistemática registrado
Tabela de estudos excluídos não fornecida.

**TODAS AS META-ANÁLISES
OBTIVERAM CONFIANÇA
CRITICAMENTE BAIXA**

EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Características do modelo

Tipo de modelo - Custo-efetividade

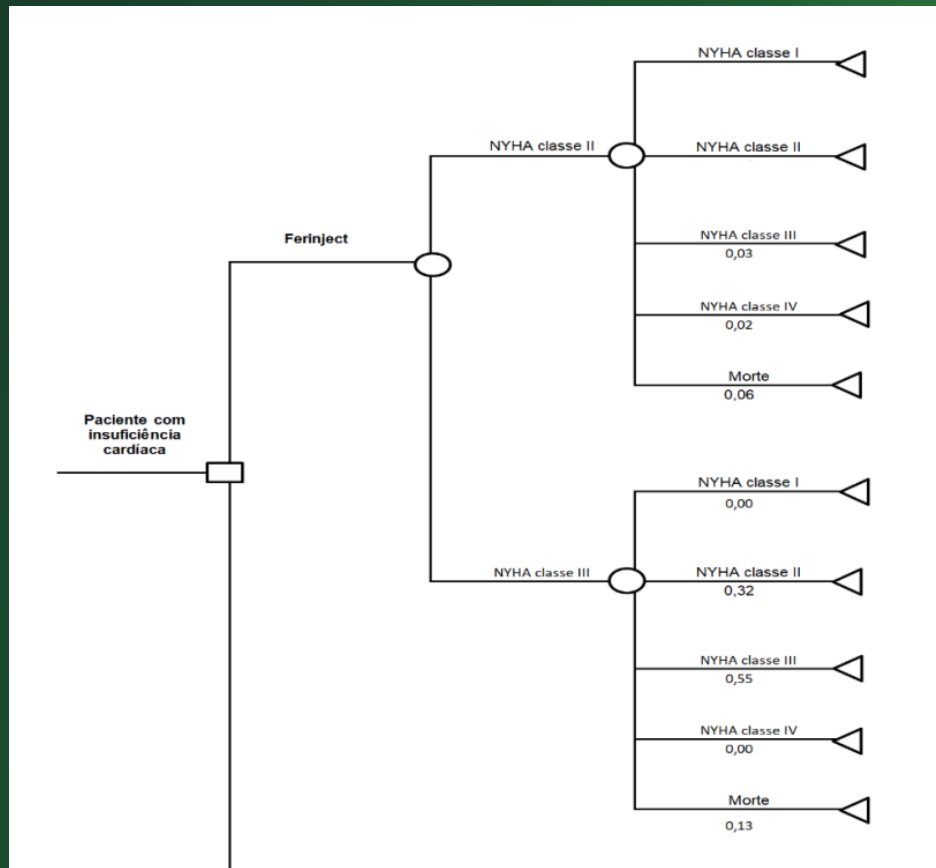
Horizonte temporal – 52 semanas

Considerados apenas os custos diretos

Preço CMED ICMS 18% – R\$ 496,68

Preço CMED (setembro/2022) R\$
570,77

Qual é o prognóstico do doente após
as 52 semanas?



EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Dados de eficácia – Estudo CONFIRM-HF

CONFIRM-HF

304 PACIENTES NYHA II e III FE reduzida e deficiência de ferro – semana 52

Média de idade – ± 69 anos

Pacientes elegíveis – P ambulatorial, estável, d de ejeção do ventrículo limite inferior para o excluídos os indivíduos transfusão. Todos os completar o teste de ca

	Semanas			
	12	24	36	52
Desfecho primário	p-valor			
TC6	0,002	X	0,001	0,001
Desfechos secundários	p-valor			
	0,004	0,001	0,001	
	0,047	0,001	0,001	
		0,001	0,001	
	0,002	0,001	0,002	
		0,05	0,05	
	0,39 IC 95% 0.19 - 0.82), p - 0.009			

End-point or event	FCM (n = 150)		Placebo (n = 151)		Time to first event hazard ratio 95% CI	P-value
	Total number of events	Incidence/100 patient-years at risk	Total number of events	Incidence/100 patient-years at risk		
Death	12	12 (8.9)	14	14 (9.9)	0.89 (0.41– 1.93)	0.77
Death for any cardiovascular reason	11	11 (8.1)	12	12 (8.5)	0.96 (0.42– 2.16)	0.91
Death due to worsening HF	4	4 (3.0)	3	3 (2.1)	1.39 (0.31–6.21)	0.67
Death due to other cardiovascular reason	7	7 (5.2)	9	9 (6.4)	0.81 (0.30–2.17)	0.68
Hospitalizations	46	32 (26.3)	69	44 (37.0)	0.71 (0.45–1.12)	0.14
Hospitalizations for any cardiovascular reason	26	21 (16.6)	51	33 (26.3)	0.63 (0.37–1.09)	0.097
Hospitalizations due to worsening HF	10	10 (7.6)	32	25 (19.4)	0.39 (0.19–0.82)	0.009
Hospitalizations due to other cardiovascular reason	16	13 (10.0)	19	15 (11.0)	0.91 (0.43–1.92)	0.81

3.5.1 Resultado do caso base

O uso do Ferinject® no tratamento de DF em pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica de classe II ou III NYHA, gerou um incremento de 0,05 QALY por paciente a mais, uma economia de - R\$ 1.019,70 por paciente. A RCEI foi de R\$ - R\$ 20.517,07 /QALY (Tabela 7).

Tabela 7. Análise de custo-efetividade de Ferinject® em paciente com IC com deficiência de ferro com ou sem anemia

	Custos	QALYs	Custo incremental	Efetividade incremental	ICER
Placebo	R\$ 169.819,37	0,58			
Ferinject®	R\$ 168.799,67	0,63	-R\$ 1.019,70	0,05	-R\$ 20.517,07

- O modelo econômico não considera a possibilidade de recorrência da deficiência de ferro;
- O horizonte temporal máximo de 52 semanas não é adequado para mensurar desfechos de utilidade em doenças crônicas.

Principais informações

Média de idade dos pacientes – 68 anos e distribuição equilibrada entre os gêneros (49% mulheres).

Estimativa da população elegível – parâmetro epidemiológico

Tabela 1. Parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário

Parâmetros	Valor	Fonte
Prevalência da IC	1,10%	Nogueira 2019 (7)
Incidência	0,20%	Savarese 2017 (8)
Probabilidade - IC - Fração de Ejeção Reduzida	59,00%	Maggioni, 2013 (9)
NYHA II	29,80%	Duarte, 2020
NYHA III	25,00%	Duarte, 2020
Percentual de pacientes com DF	50%	(11–13)

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- A probabilidade de recorrência dos casos prevalentes de IC parece não ter sido considerada no cálculo anual da população elegível;
- O *market share* deve ser capaz de estimar uma difusão, com base na probabilidade de recorrência, mas também com base na estimativa anual de casos incidentes.

+ Impacto Orçamentário - Resultados

Dados epidemiológicos

Ano de início 2023

Parâmetros	Valor	Fonte						
Prevalência da IC	1,10%	Nogueira 2019						
Incidência	0,20%	Savarese 2017						
Probabilidade - IC - Fração de Ejeção Reduzida	59,00%	etizes Brasileiras de Insuficiência Crônica e Aguda						
NYHA II	29,80%	Duarte, 2020						
NYHA III	25,00%	Duarte, 2020						
			2022	2023	2024	2025	2026	2027
População Brasileira - Projeção IBGE - Números Absolutos	214.828.540		216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.642.096	
Crescimento Populacional Estimado	-		0,68%	0,65%	0,62%	0,59%	0,56%	
População ANS	49.074.356							
DF	0,5							
População			49.406.895	49.392.056	49.377.487	49.362.811	49.348.107	
Prevalência da IC								
Incidência			98.814	98.784	98.755	98.726	98.696	
Probabilidade - IC - Fração de Ejeção Reduzida			58.300	58.283	58.265	58.248	58.231	
NYHA II			17.373	17.368	17.363	17.358	17.353	
NYHA III			14.575	14.571	14.566	14.562	14.558	
DF			15.974	15.970	15.965	15.960	15.956	

• Impacto orçamentário provavelmente subestimado.

• - R\$ 43.945.225,43

SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA EM OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

NICE (Reino Unido) - Sem submissão;

CADTH (Canadá) - Sem submissão;

PBAC (Austrália) - Sem submissão;

SMC (Escócia) - Sem submissão.

Considerando que:

- As análises das evidências identificaram vieses metodológicos que comprometem as estimativas de efeito;
- A qualidade metodológica das evidências científicas é considerada criticamente baixa;
- O modelo econômico é inadequado, pois não considera a probabilidade de recorrência da deficiência de ferro e usa um horizonte temporal incapaz de analisar a história natural da doença;
- A análise de impacto orçamentário provavelmente é subestimada, tendo em vista que também desconsidera a probabilidade de recorrência da doença e não inclui no cálculo da população anual elegível as estimativas de prevalência para uso da carboximaltose férrica.

Recomendamos a não incorporação da tecnologia na Saúde Suplementar.

Obrigado!



[/fenasaude](https://www.linkedin.com/company/fenasaude)



[@maissaudefenasaude](https://www.facebook.com/maissaudefenasaude)



[@fenasaude](https://www.instagram.com/fenasaude)

11ª Reunião da COSAÚDE - Discussão de tecnologias

16/11/2022

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
3	AVILA TEIXEIRA VIDAL	MINISTÉRIO DA SAÚDE
4	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
5	CAMILA PEPE	ORIGIN HEALTH
6	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
7	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
8	CASSIO IDE ALVES	CASSIO IDE ALVES
9	CECILIA PESSANHA LIMA	ANS
10	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
11	CLÁUDIA PIRES AMARAL MAIA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA
12	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
13	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
14	CRISTINA NOBUKO ONO	ANS - AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
15	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
16	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
17	DANIELE PINTO DA SILVEIRA	ANS
18	DAVY DOURADO SOUZA SILVA	SECRETARIA NACIONAL DO CONSUMIDOR - MJSP
19	DEISE ARAUJO SOUZA	CNC
20	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E PREVIDÊNCIA
21	FELIPE UMEDA VALLE	ANS (CAECS)
22	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
23	FLAVIA CRISTINA CORDEIRO BIESBROECK	ANS

24	GUILHERME BENEDINI DAMIAN	UCB BIOPHARMA
25	GUILHERME FLEURY PERINI	HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN
26	HALINE BIANCA SQUIASSI FUJITA	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS
27	HAROLDO ZILLIG PORTO	FUNDAÇÃO PROCON-SP
28	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
29	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
30	JORGE VAZ PINTO NETO	ABHH - AMB
31	LORENZO MERLO BANDONI	ASSOCIAÇÃO NACIONAL DAS ADMINISTRADORAS DE BENEFÍCIOS - ANAB
32	LUIS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM
33	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
34	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS
35	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMEDBH
36	MARTA SUNDFELD	ANS
37	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
38	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
39	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
40	PATRICIA GÓES	ANS
41	PAULO ANTONIO OLDANI FELIX	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA
42	PRISCILA TORRES	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
43	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS
44	RENATA DE CAMPOS LOPES DA SILVA	ANS
45	ROGERIO MEDEIROS	CMB CONFEDERAÇÃO SANTAS CASAS E HOSPITAIS FILANTRÓPICOS
46	SILVANA M B KELLES	UNIMED BRASIL - UNIMEDB BH
47	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
48	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
49	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE