

DOCUMENTO PRINCIPAL

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E ECONÔMICAS NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Derisomaltose férrica (Monofer®) no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação do medicamento derisomaltose férrica (Monofer®) para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, intolerantes ou contraindicadas ao ferro oral, submetido pela Pfizer Brasil Ltda, ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias para apreciação do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no Sistema Único de Saúde.

São Paulo
Setembro de 2023

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	8
LISTA DE QUADROS	10
LISTA DE FIGURAS.....	14
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	17
1.1 Introdução	17
1.2 Epidemiologia.....	18
1.3 Diagnóstico.....	19
1.4 Tratamento atual da doença.....	20
1.5 Necessidades médicas não atendidas.....	21
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	24
2.1 Proposta de incorporação	24
2.2 Identificação do medicamento	24
2.3 Indicação terapêutica.....	24
2.4 Posologia	25
2.5 Características farmacológicas	25
3 MÉTODO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	27
3.1 Diretrizes e <i>checklist</i>	27
3.2 Objetivo	27
3.3 Pergunta de pesquisa	27
3.4 Critérios de elegibilidade.....	28
3.5 Buscas por evidência	31
3.6 Avaliação do risco de viés.....	32
3.7 Análise da qualidade da evidência	33
3.8 Análise de dados	33
4 RESULTADOS DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	38
4.1 Estudos selecionados	38
4.2 Características dos estudos e dos participantes	38
4.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	47
4.4 Síntese quantitativa dos resultados por desfecho.....	49
4.5 Análise de sensibilidade da <i>Network meta-analysis</i>	60
4.6 Avaliação da qualidade da evidência	67
4.7 Síntese dos resultados.....	68
4.8 Considerações e limitações sobre as evidências.....	72
5 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE.....	76
6 MÉTODOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	77

6.1	Apresentação e objetivo	77
6.2	Método.....	79
6.3	Estimativa recursos e custos	83
6.4	Análise de sensibilidade	89
7	RESULTADOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	92
7.1	Caso-base	92
7.2	DSA	93
7.3	PSA.....	96
7.4	Considerações sobre a avaliação de custo-efetividade	98
8	MÉTODO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	101
8.1	Apresentação e objetivos.....	101
8.2	Métodos	102
8.3	Participação de mercado.....	106
8.4	População em uso de cada tecnologia.....	107
8.5	Tempo em tratamento	107
8.6	Custos de tratamento.....	108
8.7	Análises de sensibilidade.....	108
9	RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	111
9.1	Caso-base	111
9.2	DSA	111
9.3	PSA.....	112
9.4	Considerações sobre a análise de impacto orçamentário	112
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	115
11	REFERÊNCIAS.....	116
	ANEXO 1. Estratégias de busca realizada nas bases de dados.....	127
	ANEXO 2. Estudos excluídos.....	129
	ANEXO 3. Distribuições empregadas nos modelos de efeitos aleatórios	137
	ANEXO 4. Distribuições de referência usadas na <i>network meta-analysis</i>	138
	ANEXO 5. Fluxograma de seleção dos estudos	139
	ANEXO 6. Estudos incluídos na análise de sensibilidade da <i>network meta-analysis</i>	140
	ANEXO 7. Avaliação de qualidade da evidência pela ferramenta GRADE	142
	ANEXO 8. Obtenção das probabilidades de resposta terapêutica.....	145
	ANEXO 9. Macrocusteio	146
	ANEXO 10. Revisão rápida dos dados epidemiológicos para a análise de impacto orçamentário.....	147

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: A anemia é uma condição na qual o número e tamanho dos glóbulos vermelhos, ou a concentração de hemoglobina (Hb), reduz de forma significativa, causando impacto na capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue. Dentre os diferentes tipos de anemia, a forma mais frequente é a anemia por deficiência de ferro (ADF), caracterizada por hemácias hipocrômicas e microcíticas. O ferro possui um importante papel em diferentes processos fisiológicos e celulares, sendo necessário para a formação de Hb, mioglobina e, portanto, essencial para a produção de glóbulos vermelhos e processos celulares. No Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) demonstram que a prevalência de anemia em indivíduos adultos e idosos foi de 9,9%, de 2013 a 2014, sendo que a prevalência de anemia foi maior em mulheres (12,3%) do que em homens (7,2%). Atualmente, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), o ferro por via oral (sal ferroso e sal férrico) é a terapia preferencial de primeira linha, em especial para gestantes, adolescentes e crianças no Sistema Único de Saúde (SUS). Contudo, em diversos casos, essa administração não é viável, seja pela ocorrência de eventos adversos (EAs), pela presença de condições que contraindicam seu uso, por falta de resposta ao tratamento (normalização da Hb e da ferritina) ou por falta de adesão do paciente. Nesses casos, a segunda linha de tratamento do PCDT recomenda o tratamento com ferro via intravenosa, sendo usado o sacarato de hidróxido de ferro e a carboximaltose férrica – um ferro de alta dosagem. Entretanto, há casos como na doença inflamatória intestinal, tratamento quimioterápico, pacientes em diálise, dentre outras condições de saúde que o ferro endovenoso pode ser usado como primeira linha de tratamento no PCDT. O sacarato de hidróxido de ferro, apesar de eficaz e seguro, demanda múltiplas infusões para reestabelecer as reservas de ferro, uma vez que cada infusão não pode ultrapassar a 200mg. Já a carboximaltose férrica, apesar do seu uso não demandar a inconveniência de administrações múltiplas de doses pequenas e longos períodos de infusão, tem sido associada a casos de hipofosfatemia. Assim, uma grande proporção de pacientes tratados com carboximaltose férrica vão apresentar hipofosfatemia, ou seja, atualmente, no SUS, não há alternativas de ferros de alto dosagem, para tratar ADF, que não causem EAs relacionados ao metabolismo do fosfato. Dito isso, há uma clara necessidade de ampliação do arsenal terapêutico para tratamento da ADF no SUS. Nesse sentido, este documento tem o objetivo de apresentar e discutir as evidências sobre a eficácia, a segurança e as consequências econômicas da incorporação da derisomaltose férrica no tratamento da ADF, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, na segunda linha do atual PDCT, em comparação ao sacarato hidróxido férrico e carboximaltose férrica.

Intervenção: Derisomaltose férrica (Monofer®), frasco de 500mg (frasco-ampola com 100mg/ml em 5 ml), para administração por via intravenosa por injeção ou perfusão.

Indicação proposta para incorporação: Tratamento em segunda linha de pacientes adultos com ADF, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro, ou seja, na mesma posição algorítmica dos ferros intravenosos disponíveis no PCDT do SUS, sendo o sacarato de hidróxido de ferro e a carboximaltose férrica.

Preço para incorporação: O preço unitário proposto para a incorporação da derisomaltose férrica por frasco de 500mg (frasco ampola com 100mg/ml em 5 ml) é de R\$ 456,39, que corresponde ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMGV) na alíquota de ICMS 18% (PMVG18%); portanto, esse preço proposto contém todos os impostos. O preço proposto pela empresa é menor do que todos os preços registrados no Banco de Preços em Saúde, via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais no período de 28 de fevereiro de 2022 a 31 de agosto de 2023, considerando-se busca realizada no dia 31 de agosto de 2023.

Comparadores: Sacarato hidróxido férrico e carboximaltose férrica em qualquer posologia prevista em bula.

Pergunta de pesquisa (PICOS): A derisomaltose férrica é mais eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com ADF, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, em segunda linha de tratamento, quando comparada a carboximaltose férrica ou sacarato hidróxido férrico IV?

Evidências clínicas: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para buscar ensaios clínicos randomizados (ECR) com o intuito de desenvolver uma meta-análise por comparação indireta (*network meta-analysis* [NMA]), já que não há na literatura estudos que compararam simultaneamente derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico vs. carboximaltose férrica. Foram priorizados como desfechos primários: correção da anemia pela Hb, aumento da ferritina sérica e risco de hipofosfatemia. Já para os desfechos secundários, foram elegíveis: EAs emergentes do tratamento (EAET), EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões e EAs graves. O risco de viés dos ECRs foi avaliado pela ferramenta *Risk of Bias* da Cochrane, versão 2.0 (RoB 2). A qualidade da evidência foi analisada por meio do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Ao final, foram selecionados nove estudos para compor a evidência principal da NMA. Além disso, conforme previsto no método, foram incluídos 13 estudos com 14 relatos, oriundos do relatório de recomendação final de incorporação do Comitê de Medicamentos da Conitec nº 812/2023 para compor uma análise de sensibilidade, pois eram estudos que não deixavam claro em qual linha terapêutica os pacientes estavam, ou seja, se falharam ou não aos sais de ferro. Finalmente, foram incluídos 23 relatos de 22 estudos, sendo nove relatos da evidência principal e 14 relatos da análise de sensibilidade. Em termos de eficácia (Hb e ferritina), as três intervenções examinadas na NMA (sacarato de hidróxido de ferro, carboximaltose férrica e derisomaltose férrica) apresentaram resultados semelhantes para esses desfechos

primários. Ou seja, as diferenças clínicas entre as três tecnologias não são significativas, sugerindo resultados terapêuticos similares na prática clínica. Ao analisar EAET, EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões e EAs graves na NMA, também não foram encontradas evidências de associações relevantes, indicando riscos semelhantes entre as três intervenções para todos esses desfechos. Contudo, as tecnologias analisadas foram associadas a um perfil de segurança distinto em relação à hipofosfatemia, sendo também um desfecho primário importante para o tratamento de ADF. O sacarato de hidróxido de ferro demonstrou ser a intervenção mais segura em relação à hipofosfatemia (1,2%; IC95%: 0,6 até 2%), seguido da derisomaltose férrica (2,1%; IC95%: 0,7 até 6,1%) e da carboximaltose férrica (23,7%; IC95%: 5,2 até 62%). Considerando os nove estudos incluídos na evidência principal e os critérios rigorosos da Colaboração Cochrane, cinco estudos (56%) podem ser considerados como tendo um risco geral de viés baixo. Outros três estudos (33%) foram considerados como tendo "algumas preocupações" com o risco de viés geral. Apenas um estudo foi classificado como tendo alto risco de viés geral. De forma geral, levando em consideração todos os desfechos e comparações, a qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi classificada como moderada na maioria das comparações por desfecho.

Avaliação econômica: Foi realizada uma avaliação econômica do tipo análise de custo-efetividade (ACE), na perspectiva do SUS, empregando-se uma modelagem do tipo árvore de decisão, com 12 semanas de horizonte temporal, sem taxa de desconto, em um único ciclo de tratamento, para acompanhar os pacientes adultos com ADF, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral. Os pacientes com ADF iniciam a coorte hipotética do modelo sendo tratados com derisomaltose férrica ou carboximaltose férrica ou sacarato hidróxido de ferro, sendo aplicadas as probabilidades de normalização da Hb, normalização da ferritina sérica e de eventos de hipofosfatemia evitados, assim como os custos médicos diretos por macrocusteio (*top-down*) de tratamento, custos de procedimentos de infusão para cada tecnologia e custo do manejo da hipofosfatemia. Não foi considerado o retratamento após falha terapêutica; portanto, o modelo considera apenas a resposta ou não resposta (normaliza ou não normaliza a Hb e ferritina; e provoca ou não provoca hipofosfatemia) de um único ciclo de tratamento. Foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da ACE. Para o tratamento, em segunda linha, dos pacientes com ADF, a derisomaltose férrica mostrou mesma efetividade em relação à carboximaltose férrica e ao sacarato de hidróxido de ferro para os desfechos de normalização da Hb e da ferritina. Para o desfecho redução de hipofosfatemia, derisomaltose férrica se mais efetiva em relação à carboximaltose férrica e ligeiramente menos efetiva em relação ao sacarato de hidróxido de ferro (0,96 vs. 0,976, respectivamente), sendo que essa diferença não tem significância clínica. Esses resultados de efetividade foram acompanhados de redução do custo total no valor de R\$ 295,64 na

comparação com a carboximaltose férrica e um incremento de R\$ 157,56 em relação ao sacarato de hidróxido de ferro. Nas análises de sensibilidade (DSA e PSA), o preço da carboximaltose férrica foi a variável que influenciou os resultados do cenário-base.

Impacto orçamentário: Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação da derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica e sacarato de hidróxido de ferro para o tratamento, em segunda linha, dos pacientes com ADF com falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, na perspectiva do SUS, em horizonte temporal de 5 anos e modelo estático. A população elegível foi estimada pelo método epidemiológico, empregando-se: 1) dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística para as estimativas da população de pessoas adultas com ADF no país; 2) revisão rápida da literatura para estimar a prevalência de ADF em adultos no país; 3) revisão rápida da literatura para estimar a incidência de intolerância ao ferro oral em adultos com ADF. Todos os custos médicos diretos foram oriundos da ACE, via macrocusteio (*top-down*). Para o *market share*, estimada entre 2024 e 2028, a derisomaltose férrica e a carboximaltose férrica terão uma participação de 20% no ano 1 cada atingindo 40% cada no ano 5 após a sua difusão no SUS. Por sua vez, o sacarato de hidróxido de ferro começa com 60% de *market share* no primeiro ano e termina o quinto ano com 20% de *market share*. Foram realizadas DSA e PSA para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da AIO. O resultado do caso-base demonstrou que a incorporação da derisomaltose férrica no SUS proporcionará uma economia de, aproximadamente, R\$ 116,6 milhões, em cinco anos. A DSA mostrou que a variável que mais influenciou no resultado principal é o custo de aquisição da carboximaltose. A PSA confirmou o caso-base e o impacto orçamentário médio estimado foi de -R\$ 110.917.726,41, em cinco anos.

Considerações finais: A empresa entende que, diante dos resultados apresentados no presente documento, a incorporação da derisomaltose férrica poderá resolver uma necessidade médica não atendida no SUS, visto que, atualmente, os pacientes com ADF tratados com carboximaltose férrica têm maior probabilidade de desenvolverem hipofosfatemia do que os tratados com sacarato de hidróxido de ferro ou derisomaltose férrica. Como demonstrado, a incorporação da derisomaltose férrica vai manter o padrão de eficácia para normalização da Hb e ferritina, permitindo a administração de alta dosagem de ferro, sem provocar hipofosfatemia nos pacientes. Esses benefícios são acompanhados de menor frequência de infusões em relação ao sacarato de hidróxido de ferro para atingir a quantidade necessária de ferro para o controle da anemia. Por fim, a incorporação da derisomaltose férrica mostrou-se economicamente vantajosa para o SUS, sendo umas das premissas do processo de incorporação de novas tecnologias adotadas pelo Comitê de Medicamento da Conitec.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ACE	Avaliação de custo-efetividade
ADF	Anemia por deficiência de ferro
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BPS	Banco de Preços em Saúde
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
DIC	<i>Deviance information criterion</i>
DII	Doença inflamatória intestinal
DM	Diferença entre médias
DP	Desvios-padrão
DRC	Doença renal crônica
DSA	Análises de sensibilidade determinística
EAET	Eventos adversos emergentes do tratamento
EAs	Eventos adversos
ECR	Ensaio clínico randomizado
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
Hb	Hemoglobina
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	Intervalo de confiança
ICr95%	Intervalo de credibilidade
IIQ	Intervalos interquartis
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
ITT	Intenção de tratar
MMC	Método Monte de Carlo
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NMA	<i>Network meta-analysis</i>
NNT	Número necessário para tratar
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Scheme</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	População, intervenção, comparadores, desfechos [outcomes] e desenho de estudo [study]],
PMGV	Preço Máximo de Venda ao Governo
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PRISMA	<i>Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses</i>
PSA	Análises de sensibilidade probabilística
PTC	Parecer Técnico-Científico
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RoB 2	<i>Risk of Bias 2</i>

RR	Risco relativo
SIASG	Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais
SIGTAP	Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do Sistema Único de Saúde
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Diagnóstico diferencial entre deficiência de ferro e ADF, segundo o PCDT de ADF elaborado pela Conitec em 2023 (21).	20
Quadro 2.	Informações técnicas do Derisomaltose férrica de acordo com a bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (13).	24
Quadro 3.	Posologia simplificada para determinação da necessidade de ferro por paciente.	25
Quadro 4.	Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfechos] e <i>study</i> [desenho de estudo]).	27
Quadro 5.	Características gerais dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura sobre a eficácia e segurança da derisomaltose férrica no tratamento de pacientes adultos com ADF.	41
Quadro 6.	Resumo dos resultados de eficácia e segurança dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura sobre a derisomaltose férrica no tratamento de pacientes adultos com ADF.	43
Quadro 7.	Valor do <i>deviance information criterion</i> (DIC) para os modelos de <i>network meta-analysis</i> assumindo coerência e incoerência.	51
Quadro 8.	Probabilidades e ranqueamento de cada tratamento em relação ao aumento nos níveis de hemoglobina para populações mistas.	53
Quadro 9.	Probabilidades e ranqueamento de cada tratamento em relação ao aumento nos níveis de ferritina para populações mistas.	54
Quadro 10.	Probabilidades e ranqueamento de cada tratamento em relação ao risco de hipofosfatemia – populações mistas.	56
Quadro 11.	Probabilidades e ranqueamento de cada tratamento em relação ao risco de quaisquer eventos adversos emergentes do tratamento – populações mistas.	58
Quadro 12.	Probabilidades e ranqueamento de cada tratamento em relação ao risco de perdas de seguimento, descontinuação e exclusões – populações mistas.	59
Quadro 13.	Probabilidades e ranqueamento de cada tratamento em relação ao risco de eventos adversos graves – populações mistas.	60
Quadro 14.	Probabilidade de resposta por limiares da hemoglobina (populações mistas + específicas).	65
Quadro 15.	Resumo da qualidade da evidência pela ferramenta GRADE.	68
Quadro 16.	Síntese dos resultados de eficácia e segurança da carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro em pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro.	69
Quadro 17.	Síntese dos resultados de eficácia e segurança da derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro em pacientes com anemia por deficiência de ferro.	70

Quadro 18. Síntese dos resultados de eficácia e segurança da derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica em pacientes com anemia por deficiência de ferro.	71
Quadro 19. Avaliações da derisomaltose férrica por agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde.	76
Quadro 20. Características da avaliação de custo-efetividade da derisomaltose férrica em pacientes com anemia por deficiência de ferro.	78
Quadro 21. Probabilidades de ocorrência dos eventos de interesse (normalização da hemoglobina e ferritina e casos de hipofosfatemia utilizada no modelo de custo-efetividade para a intervenção (derisomaltose férrica) e comparadores (carboximaltose férrica e sacarato de hidróxido férrico).	82
Quadro 22. Proposta de preço para incorporação da derisomaltose férrica no SUS.....	84
Quadro 23. Preços unitários e custos diretos de tratamento da anemia por deficiência de ferro considerados na análise, para os medicamentos comparadores.....	84
Quadro 24. Preços da derisomaltose férrica registrados no BPS	85
Quadro 25. Preços da carboximaltose registrados no BPS.....	85
Quadro 26. Preços do sacarato de hidróxido de ferro registrados no BPS.	86
Quadro 27. Resumo dos custos de acompanhamento dos pacientes com anemia por deficiência de ferro, definido por meio de macrocusteio.	87
Quadro 28. Custo total do manejo da hipofosfatemia, definido por meio de macrocusteio. ...	87
Quadro 29. Custos do manejo da hipofosfatemia, por tecnologia, definido por meio de macrocusteio.	88
Quadro 30. Custo da infusão dos medicamentos para tratamento da anemia por deficiência de ferro.	89
Quadro 31. Resumo dos custos tratamento da anemia por deficiência de ferro com derisomaltose férrica, carboximaltose férrica e sacarato de hidróxido de ferro...	89
Quadro 32. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de custo-efetividade.....	91
Quadro 33. Resultados da análise de custo-efetividade no caso base da comparação da derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica no tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro.	92
Quadro 34. Resultados da análise de custo-efetividade no caso base da comparação da derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido férrico no tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro.....	93
Quadro 35. Características do modelo de impacto orçamentário da derisomaltose férrica para tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro intolerantes ou contraindicados ao ferro oral.	102

Quadro 36. Projeção da população de homens e mulheres adultas no país, no período de 2024 a 2028.	103
Quadro 37. Prevalência da anemia por deficiência ferro no país, estratificada por gênero e gravidade.	104
Quadro 38. Estimativa da população elegível e considerada na análise de impacto orçamentário, no período de 2024 a 2028.....	105
Quadro 39. Participação do mercado dos medicamentos usados no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro intolerantes ou contraindicados ao ferro oral, no cenário sem derisomaltose férrica.....	106
Quadro 40. Participação do mercado dos medicamentos usados no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro intolerantes ou contraindicados ao ferro oral, no cenário com derisomaltose férrica.....	106
Quadro 41. Número de pacientes a ser tratado com os medicamentos usados no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro intolerantes ou contraindicados ao ferro oral, no cenário sem derisomaltose férrica.	107
Quadro 42. Número de pacientes a ser tratado com os medicamentos usados no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro intolerantes ou contraindicados ao ferro oral, no cenário com derisomaltose férrica.....	107
Quadro 43. Parâmetros variados em relação ao cenário base nas análises de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de impacto orçamentário.....	109
Quadro 44. Impacto orçamentário da incorporação da derisomaltose férrica no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro intolerantes ou contraindicados ao ferro oral, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte de tempo de cinco anos (em R\$).	111
Quadro 45. Estratégias de busca para atender à PICOS.	127
Quadro 46. Estudos excluídos e motivos da exclusão.....	129
Quadro 47. Distribuições a priori para heterogeneidade empregadas nos modelos de efeitos aleatórios.	137
Quadro 48. Distribuições de referência empregadas para o sacarato de hidróxido de ferro em populações intolerantes ou com resposta inadequada aos sais de ferro (desfechos contínuos).	138
Quadro 49. Distribuições de referência empregadas para o sacarato de hidróxido de ferro em populações intolerantes ou com resposta inadequada aos sais de ferro(desfechos binários).	138
Quadro 50. Características dos estudos incluídos na análise de sensibilidade na <i>network meta-analysis</i>	140

Quadro 51. Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE para a comparação carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro, derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro e derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica.....	142
Quadro 52. Recursos e custos relacionados ao acompanhamento dos pacientes com anemia por deficiência de ferro.	146
Quadro 53. Recursos e custos relacionados à correção do fósforo devido à hipofosfatemia (aplicado a 90% dos casos de hipofosfatemia).....	146
Quadro 54. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a epidemiologia da anemia por deficiência de ferro.....	147
Quadro 55. Estratégia de busca na base de dados consultada para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da anemia por deficiência de ferro.....	148
Quadro 56. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a prevalência da anemia por deficiência de ferro em pessoas adultas.	149
Quadro 57. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a anemia por deficiência de ferro.	150
Quadro 58. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a prevalência da anemia por deficiência de ferro em pessoas adultas.	152

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Risco de viés por domínio e por ensaios clínicos randomizados incluídos. D1-D5 representam os domínios da ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 2.0)...	48
Figura 2.	Risco de viés por domínio (versão sumarizada). Os resultados são baseados em nove estudos.....	48
Figura 3.	Geometria da <i>network meta-analysis</i> para população mista.....	50
Figura 4.	Resultados da <i>network meta-analysis</i> (modelo de efeitos aleatórios) para hemoglobina (g/dL) para populações mistas.....	52
Figura 5.	Resultados da <i>network meta-analysis</i> (modelo de efeitos aleatórios) para ferritina (ng/dL) para populações mistas.....	54
Figura 6.	Resultados da <i>network meta-analysis</i> (modelo de efeitos aleatórios) para risco de hipofosfatemia para populações mistas.....	56
Figura 7.	Resultados da <i>network meta-analysis</i> (modelo de efeitos aleatórios) para eventos adversos emergentes do tratamento para populações mistas.....	57
Figura 8.	Resultados da <i>network meta-analysis</i> (modelo de efeitos aleatórios) para eventos adversos que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões para populações mistas.....	58
Figura 9.	Resultados da <i>network meta-analysis</i> (modelo de efeitos aleatórios) para eventos adversos graves para populações mistas.....	60
Figura 10.	Hemoglobina (g/dL) para todas as populações (mistas e específicas). Resultados da meta-análise em pares (modelo de efeitos aleatórios).....	62
Figura 11.	Hemoglobina (g/dL) para todas as populações (mistas e específicas). Resultados da meta-análise em pares (modelo de efeitos aleatórios).....	63
Figura 12.	Hemoglobina (g/dL) para todas as populações (mistas e específicas). Resultados da meta-análise em pares (modelo de efeitos aleatórios).....	64
Figura 13.	Risco de hipofosfatemia para todas as populações mistas (mistas e específicas). Resultados da meta-análise em pares (modelo de efeitos aleatórios).....	66
Figura 14.	Risco de hipofosfatemia para todas as populações (mistas e específicas). Resultados da meta-análise em pares (modelo de efeitos aleatórios).....	67
Figura 15.	Árvore de decisão utilizada no modelo de custo-efetividade para comparar a derisomaltose férrica com carboximaltose férrica e sacarato hidróxido férrico no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro intolerantes ou contraindicados ao ferro oral.....	82
Figura 16.	Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica para o desfecho normalização de hemoglobina.....	93

Figura 17. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica para o desfecho normalização de ferritina.....	94
Figura 18. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica para o desfecho de redução da hipofosfatemia.	94
Figura 19. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro para o desfecho normalização de hemoglobina.	95
Figura 20. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro para o desfecho normalização de ferritina.	95
Figura 21. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro para o desfecho de redução da hipofosfatemia.	96
Figura 22. Análise de sensibilidade probabilística avaliando das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro e derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica para o desfecho de normalização de hemoglobina.	97
Figura 23. Análise de sensibilidade probabilística avaliando das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro e derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica para o desfecho de normalização da ferritina.	97
Figura 24. Análise de sensibilidade probabilística avaliando das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro e derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica para o desfecho de redução da hipofosfatemia.	98
Figura 25. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística do modelo de impacto orçamentário.....	111
Figura 26. Gráfico de dispersão pelo Método de Monte Carlo das estimativas novo impacto orçamentário de acordo com as simulações (N = 1.000).....	112
Figura 27. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos no Parecer Técnico Científico.	139

Figura 28. Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos da prevalência e incidência da ADF usada na elaboração da análise de impacto orçamentário.....	149
Figura 29. Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos da prevalência e incidência da intolerância ao ferro de uso oral em pacientes com ADF para a elaboração da análise de impacto orçamentário.....	151

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Introdução

A anemia é uma condição na qual o número e/ou tamanho dos glóbulos vermelhos, ou a concentração de hemoglobina (Hb), reduz de forma significativa, causando impacto na capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue. Essa condição é considerada um problema de saúde pública, sendo utilizada, inclusive, como indicador de problemas nutricionais e de saúde geral da população. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), para ser considerada anemia, a concentração pré-estabelecida de Hb deve ser <13 g/dL em homens com idade ≥15 anos, <12 g/dL em mulheres não grávidas com idade ≥15 anos e <11 g/dL em mulheres grávidas (1–4).

Dentre os diferentes tipos de anemia, a forma mais frequente é a anemia por deficiência de ferro (ADF), caracterizada por hemácias hipocrômicas e microcíticas (5,6). O ferro possui um importante papel em diferentes processos fisiológicos e celulares, sendo necessário para a formação de Hb, mioglobina e, portanto, essencial para a produção de glóbulos vermelhos e processos celulares, como o metabolismo celular, replicação/reparo do DNA e regulação do ciclo celular (7).

A deficiência de ferro que provoca a anemia possui causas com etiologias múltiplas – fisiológicas, patológicas, ambientais e genéticas (8). Uma redução das reservas de ferro no organismo pode ser resultado de um processo de perda de sangue (doenças gastrointestinais, tumores, alguns medicamentos, e menstruação em mulheres, por exemplo), de aumento da demanda férrica, de má absorção, infecções ou infestações, ou de redução da ingestão por dieta inadequada (3,5,6,9,10). Por esse motivo, as populações de maior risco para ADF são de pacientes com doença renal crônica (DRC), doença inflamatória intestinal (DII), mulheres no pós-parto e pacientes com tumores gastrointestinais (11). Além dessas condições específicas, de forma geral, observa-se maior prevalência de ADF em crianças e mulheres, apesar de também ser observada em homens de acordo com *status* socioeconômico e condição de saúde (5,6).

Em 2016, a ADF foi uma das cinco maiores causas de anos de vida perdidos com incapacidade, com cerca de 35 milhões de anos de vida perdidos por incapacidade para esse mesmo ano. As principais complicações dessa condição incluem aumento do risco de infecções, atraso do desenvolvimento em crianças, complicações na gravidez (DRC, hemorragia durante o parto, coagulação intravascular disseminada e óbito), depressão, doenças cardíacas (6,12).

Diante desse contexto, derisomaltose férrica (Monofer®) é um medicamento para administração por via intravenosa e indicado para o tratamento da ADF em pacientes que necessitam de reposição rápida de ferro, são intolerantes ou contraindicadas ao ferro por via oral (13). Dada a sua formulação, diferentemente do sacarato de hidróxido de ferro incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS), permite a administração de alta concentração de ferro para atendimento da necessidade clínica do paciente, a partir da definição do tratamento pelo médico assistente.

Sendo assim, o objetivo deste documento é apresentar e discutir as evidências científicas sobre a eficácia, a segurança e as consequências econômicas da derisomaltose férrica no tratamento da ADF, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, na perspectiva do SUS. Espera-se que o conjunto das informações aqui apresentadas possa contribuir para a recomendação apropriada do Comitê de Medicamentos da Conitec, consequentemente, para a melhor tomada de decisão do Ministério da Saúde sobre este tema.

1.2 Epidemiologia

Globalmente, estima-se que a prevalência da anemia em 2019 foi de 22,8% (IC95%: 22,6-23,1) (14). Especificamente para mulheres em idade reprodutiva, a OMS estima que em 2019 a prevalência global da anemia foi de 29,9%, sendo de 29,6% em mulheres não grávidas e de 36,5% em gestantes (15). Dentre todos os casos de anemia, estima-se que 50% sejam consequência da deficiência de ferro, sendo essa, portanto, a causa mais comum de anemia no mundo (6,14).

Ao analisar, especificamente, a prevalência de ADF dentre as populações de maior risco, estima-se que cerca de 50% dos pacientes com DRC graus 3 e 4, apresentem anemia (16). Já em pacientes com DII, a prevalência de anemia é de 24%, sendo 27% em indivíduos com doença de Crohn e 21% naqueles com colite ulcerativa (17). Em pacientes com diagnóstico de câncer, a estimativa de ocorrência de anemia pode variar de 27% a 63%, dependendo das características da população (18).

No Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) demonstram que a prevalência de anemia em indivíduos adultos e idosos foi de 9,9%, de 2013 a 2014. Em concordância com a literatura, nesse estudo, a prevalência de anemia foi maior em mulheres (12,3%) do que em homens (7,2%) (19). Em um outro estudo nacional realizado em 2015, o

Inquérito de Saúde de São Paulo, com foco em Nutrição, que incluiu adultos residentes da cidade de São Paulo, as prevalências observadas de anemia, depleção da reserva de ferro e ADF foram de 6,7%, 5,1% e 1,1%, respectivamente (20).

1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da ADF pode ser realizado por meio de avaliação clínica e laboratorial, de acordo com as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado em 2023 pelo Ministério da Saúde (2).

Para o diagnóstico clínico, devem ser avaliados aspectos como perda de sangue, principalmente pelo trato gastrointestinal, duração da anemia, rapidez da instalação dos sintomas, história familiar, febre, sudorese, perda de peso, uso de medicamentos e história ocupacional, além da idade, sexo, etnia e presença de comorbidades. Orienta-se que no exame físico sejam observados aspectos como presença de palidez cutânea, icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalia, equimoses ou petéquias, úlceras cutâneas, dentre outros (2). Especialmente no caso de lactentes e crianças, investiga-se qualidade da alimentação, o tempo de aleitamento materno, o uso de fórmulas lácteas ou leite integral, a profilaxia com ferro e antecedentes perinatais (2).

Apesar da anemia leve ser assintomática, alguns sinais usuais podem ser observados para o diagnóstico clínico, uma vez que se intensificam com o agravamento do quadro. Dessa forma, para o diagnóstico clínico deve ser observada a presença de dispneia, palpitação e sudorese aos esforços (2).

Para o diagnóstico laboratorial, é importante considerar que a deficiência de ferro se desenvolve de maneira lenta e progressiva, sendo dividida em três estágios: depleção dos estoques de ferro, eritropoiese por deficiência de ferro e ADF (2). A partir disso, recomenda-se a realização os seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, contagem de reticulócitos, análise da morfologia do sangue periférico, dosagem de ferritina e do índice de saturação da transferrina (2). No Quadro 1 estão estabelecidos os parâmetros utilizados para o diagnóstico diferencial, a partir desses exames laboratoriais.

Quadro 1. Diagnóstico diferencial entre deficiência de ferro e ADF, segundo o PCDT de ADF elaborado pela Conitec em 2023 (2).

Parâmetro	Deficiência de Ferro	Anemia* por Deficiência de Ferro
Hemoglobina (g/dL)	Normal	< 13 - em homens; < 12 - em mulheres; < 11 - gestantes e crianças
Índice de saturação da transferrina (%)	Normal	< 20
Ferritina (ng/mL)	< 30	< 30

*anemia: hipocrômica e microcítica.

Fonte: PCDT para ADF, (2023) (2), Camaschella *et al.*, (2019) (21); Cançado *et al.*, (2010) (22); Cook *et al.*, (2005) (23); Grotto *et al.*, (2010) (24).

1.4 Tratamento atual da doença

O Programa Nacional de Suplementação de Ferro da OMS, além de diversas diretrizes internacionais, indica que a abordagem terapêutica da ADF deve envolver, além de uma orientação nutricional, o tratamento medicamentoso por formulações de ferro via oral ou parenteral (2,25). Isso porque, dependendo da causa da ADF, apenas a alimentação é insuficiente de corrigir a anemia, uma vez que o aporte alimentar pode não ser suficiente para compensar as perdas (2).

Segundo o PCDT para a ADF do Ministério da Saúde publicado em 2023 (2), o ferro para administração por via oral (sal ferroso e sal férrico) é a terapia preferencial de primeira linha, em especial para gestantes, adolescentes e crianças. Contudo, há casos em que a ferroterapia oral pode não ser capaz de normalizar os níveis de Hb e depósitos de ferros ou, até mesmo, situações clínicas sem que a terapia oral à base de ser ferro provoca intolerância ao paciente, com possibilidade de agravamento do quadro, como em determinadas DIIs. Nesses casos, o PCDT recomenda o tratamento com ferro parenteral, sendo considerada uma alternativa eficaz e segura (2).

Atualmente, as opções de ferro parenteral no SUS são o sacarato de hidróxido férrico IV e a carboximaltose férrica (2), essa última, recentemente incorporada pelo Ministério da saúde por meio da Portaria SECTICS/MS nº 20, de 10 de maio de 2023 (26), após recomendação positiva na 117ª Reunião Ordinária do Comitê de Medicamentos da Conitec. Para pacientes que apresentam intolerância aos sais orais de ferro, recomenda-se o uso de sacarato de hidróxido férrico IV (crianças e adultos) ou carboximaltose férrica (adultos) como segunda linha de tratamento (2). Em alguns casos específicos, essas opções são consideradas como primeira linha terapêutica, conforme indicado no PCDT de ADF: DIIs, tratamento

quimioterápico, pacientes em diálise, realização de *by-pass* gástrico ou casos especiais de gestantes, além de casos em que o paciente necessite de dose de ferro acima de 40 mg/dia (2).

Alinhadas ao PCDT de ADF do Ministério da Saúde (2), as principais diretrizes internacionais recomendam para o tratamento de ADF o uso de terapia oral com sais de ferro, como primeira linha, e o ferro parenteral, como uma segunda linha de tratamento, em casos de intolerância ou contraindicação aos sais de ferro (27–29). Contudo, as diretrizes internacionais consideram a derisomaltose férrica na segunda linha de tratamento como uma opção de ferro parenteral de alta dosagem, p.e.: a *American Society of Hematology* (2021) (28) e a *British Society of Gastroenterology* (2021) (27). Ou seja, há uma assincronicidade de opções terapêuticas entre o PCDT do Ministério da Saúde (2) e as principais diretrizes internacionais (27–29). Além das diretrizes internacionais para ADF, independentemente da causa, há diretrizes específicas, como p.e.: a diretriz da *British Society for Haematology* (2019) (29), que recomenda o uso de ferro parenteral (incluindo a derisomaltose férrica) a partir do segundo trimestre de gestação para mulheres gestantes com ADF intolerantes ou não responsivas à terapia oral e para mulheres que apresentam Hb < 100 g/L, com gestação a partir de 34 semanas.

1.5 Necessidades médicas não atendidas

Conforme demonstrado anteriormente, a ADF é um importante problema de saúde pública, além de ser o distúrbio de micronutrientes mais comum no mundo (1,4,30). Essa condição gera um significativo impacto social e econômico, uma vez que contribui para perda de produtividade, aumento dos anos de vida vividos com incapacidade e custos associados à hospitalização, inclusive em pacientes com doenças concomitantes (31–33).

O uso da suplementação de ferro por via oral é recomendado como primeira linha de tratamento para ADF para uma grande quantidade de casos, inclusive pelo recém atualizado PCDT de ADF do Ministério da Saúde (2). Entretanto, em diversos casos, essa administração não é viável, seja pela ocorrência de eventos adversos (EAs), pela presença de condições que contraindicam seu uso, por falta de resposta ao tratamento ou por falta de adesão do paciente (34,35). A fim de suprir essa necessidade médica, nos últimos anos, foram desenvolvidos medicamentos administrados por via intravenosa (isto é, os ferros de alta dosagem), que fossem capazes de reestabelecer o estoque de ferro no organismo de forma mais rápida do que o tratamento oral. Os ferros de alta dosagem demonstraram benefícios superiores ao ferro oral, como aumento dos níveis de Hb e ferro de forma mais acelerada e em maior quantidade (34).

No SUS, compondo a segunda linha de tratamento, atualmente, apenas a carboximaltose férrica está incorporada como terapia à base de ferro de alta dosagem para reposição dos estoques de ferro por via intravenosa para o tratamento de pacientes adultos com ADF e que apresentam falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro. Além disso, também compondo a segunda linha de tratamento no SUS, há a opção de tratamento com o sacarato hidróxido férrico IV; porém, tal formulação não possibilita a administração de alta concentração de ferro em administração única, demandando a utilização dos serviços de saúde para a administração intravenosa seriada do medicamento até atingir a quantidade adequada de ferro prescrito pelo médico assistente ou normalização da Hb (26,35). De acordo com a literatura, a dose semanal máxima do medicamento é de 200mg, o que demandaria cinco administrações intravenosas até atingir a necessidade de 1.000mg de ferro, por exemplo. Tais necessidades de administração consomem tempo e recursos tanto do SUS, quanto dos próprios pacientes, afastando-os das suas atividades diárias com frequência, inclusive com maiores filas de espera para administração do medicamento (34,36). Vale salientar que, segundo o PCDT do Ministério da Saúde (2), há casos como na DII, tratamento quimioterápico, DRC, dentre outras condições de saúde que o ferro endovenoso pode ser usado como primeira linha de tratamento

De fato, os medicamentos de reposição de ferro de nova geração (ou seja, os ferros de alta dosagem) são formulados para permitir a administração de doses maiores de forma segura quando comparados aos tratamentos da geração anterior, como o sacarato hidróxido férrico IV, permitindo redução dos custos com administração (37). A carboximaltose férrica não demanda a inconveniência de administrações múltiplas de doses pequenas e longos períodos de infusão quando a dose indicada para reposição de ferro é no máximo de 1.000mg. O tratamento da ADF com carboximaltose férrica tem sido associada à presença de hipofosfatemia. A hipofosfatemia ou níveis baixos de fosfato no sangue caracteriza-se por uma concentração plasmática de fosfato < 2,5 mg/dL (0,81 mmol/L). Sabe-se que pacientes com hipofosfatemia aguda desenvolvem, em um primeiro momento, fadiga grave, e depois em casos mais graves, a hipofosfatemia crônica está associada à osteomalácia e deformidade óssea (38,39).

Neste cenário, a derisomaltose férrica (Monofer®) apresenta-se como uma alternativa para o tratamento de pacientes adultos com ADF com falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral disponível no SUS. Conforme será mostrado no Parecer Técnico Científico (PTC), por meio de *network meta-analysis* (NMAs), demonstrou-se que a derisomaltose férrica é tão eficaz quanto a carboximaltose férrica e ao sacarato de hidróxido de

ferro em termos de normalização de Hb e ferritina, com a vantagem de reduzir a taxa de hipofosfatemia em relação à carboximaltose férrica. Nesse sentido, a sua incorporação no SUS contribuirá para o aperfeiçoamento do arsenal terapêutico para o manejo da ADF no SUS, com potencial economia para o sistema público de saúde, conforme demonstrado no impacto orçamentário.

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Proposta de incorporação

Tratamento em segunda linha de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro, ou seja, na mesma posição algorítmica dos ferros intravenosos disponíveis no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Sistema Único de Saúde, sendo o sacarato de hidróxido de ferro e a carboximaltose férrica.

2.2 Identificação do medicamento

As principais informações da derisomaltose férrica (Monofer®) estão apresentadas no Quadro 2, sendo sistematizadas a partir da bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (13).

Quadro 2. Informações técnicas do Derisomaltose férrica de acordo com a bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (13).

Nome comercial	Monofer®
Nome genérico	Derisomaltose férrica
Apresentação	Solução para infusão de 100 mg/mL em embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 mL ou 10 mL.
Via de administração	Via intravenosa.
Uso	Adulto.
Composição	Cada mL da solução contém 100 mg de ferro na forma de derisomaltose férrica.
Excipientes	Água para injeção, hidróxido de sódio (para ajuste de pH) e ácido clorídrico (para ajuste de pH).

2.3 Indicação terapêutica

A derisomaltose férrica está indicada para o tratamento da deficiência de ferro nas seguintes condições (13):

- a) quando as preparações de ferro orais são ineficazes ou não podem ser usadas;
- b) quando há uma necessidade clínica de administrar ferro rapidamente.

2.4 Posologia

A derisomaltose férrica deve ser administrada por via intravenosa por injeção ou perfusão. A posologia determinada por uma abordagem sequencial que envolve três etapas. Na Etapa 1, há a determinação da necessidade de ferro individual, que pode ser determinada de acordo com o Quadro 3 ou pela fórmula de Ganzoni¹. Ainda, pode ser administrada uma dose fixa de 1000 mg, com reavaliação do paciente quanto à necessidade de ferro adicional na etapa 3 (13).

Quadro 3. Posologia simplificada para determinação da necessidade de ferro por paciente.

Hemoglobina (g/dL)	Pacientes com peso corporal <50 kg	Pacientes com peso corporal de 50 kg a <70 kg	Pacientes com peso corporal ≥70 kg
≥10	500 mg	1000 mg	1500 mg
<10	500 mg	1500 mg	2000 mg

A etapa 2 é a de cálculo e administração da dose ou doses individuais máximas de ferro e é baseada na necessidade de ferro determinada na etapa anterior. Dessa forma, deve-se realizar uma única administração da derisomaltose férrica, que não deve ultrapassar 20 mg de ferro /kg corporal (13).

Por fim, a etapa 3 é a de avaliações pós-reposição de ferro e deve ser realizada pelo médico com base na condição de cada paciente. O nível de Hb não deve ser reavaliado antes de quatro semanas após a administração final da derisomaltose férrica para que o tempo de eritropoiese e utilização do ferro seja adequado. Nos casos em que o paciente necessite de maior reposição de ferro, deve-se realizar novo cálculo (13).

2.5 Características farmacológicas

2.5.1 Propriedades farmacocinéticas

A derisomaltose férrica contém ferro em um complexo fortemente ligado que permite uma liberação controlada e lenta de ferro biodisponível para proteínas que se ligam ao ferro, com pouco risco de toxicidade por ferro livre. Após a administração de uma dose

¹Necessidade de ferro = Peso corporal(A) x (Hb pretendida[D] – Hb real) (B) x 2,4 + Ferro para reservas de ferro(C)
[kg] [g/dL] [mg de ferro]

única de 100 a 1.000 mg de ferro em estudos farmacocinéticos, o ferro injetado ou infundido foi eliminado do plasma com uma meia vida que variou de um a quatro dias. A eliminação renal do ferro foi insignificante (13).

2.5.2 Propriedades farmacodinâmicas

A derisomaltose férrica é um coloide com ferro fortemente ligado em partículas de ferro-carboidratos esferoidais. A estrutura da partícula foi cuidadosamente caracterizada por análise espectroscópica de ressonância magnética nuclear de carbono-13 que revela que o complexo forma uma estrutura do tipo matriz estável com cerca de 10 átomos de ferro (III) para uma molécula de pentâmero de derisomaltose férrica ligada em cavidades da estrutura tridimensional dos pentâmeros de derisomaltose férrica. Como consequência da forte ligação do ferro na matriz, o conteúdo de ferro livre na solução da derisomaltose férrica é muito baixo. O ferro está disponível na forma não iônica solúvel em água em uma solução aquosa com pH entre 5,0 e 7,0 (13).

A evidência de uma resposta terapêutica pode ser observada dentro de alguns dias após a administração da derisomaltose férrica, por um aumento na contagem de reticulócitos. Devido à lenta liberação do ferro biodisponível, a ferritina sérica atinge o pico em alguns dias após uma dose intravenosa e lentamente retorna ao valor basal após algumas semanas (13).

3 MÉTODO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

3.1 Diretrizes e *checklist*

O presente PTC seguiu as recomendações das “Diretrizes metodológicas: elaboração de Pareceres Técnico-Científicos”, das “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados”, do Ministério da Saúde (40,41) e as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e foi relatado de acordo com o PRISMA (*Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*) e com *checklist* de relato para o PTC presente na diretriz metodológica do Ministério da Saúde (42,43).

3.2 Objetivo

Dado o contexto clínico apresentando na seção 1.5 o objetivo do presente PTC foi avaliar a eficácia e a segurança da derisomaltose férrica para o tratamento da ADF, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral disponíveis no SUS.

3.3 Pergunta de pesquisa

Foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa, estruturada no formato PICOS (população, intervenção, comparadores, desfechos [*outcomes*] e desenho de estudo [*study*]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 4: A derisomaltose férrica é mais eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com ADF, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, segunda linha, quando comparada a carboximaltose férrica ou sacarato hidróxido férrico IV?

Quadro 4. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]).

P – População	Pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, ou seja, na segunda linha de tratamento
I – Intervenção	Derisomaltose férrica
C – Comparação	Carboximaltose férrica ou sacarato hidróxido férrico IV
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Primários</u> • Correção da anemia pela hemoglobina

	• Risco de hipofosfatemia • Aumento da ferritina sérica <u>Secundários</u> • Eventos adversos emergentes do tratamento • Eventos adversos que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões • Eventos adversos graves
Desenho de Estudo (Study)	Ensaio clínico randomizado

3.4 Critérios de elegibilidade

3.4.1 População

Para considerar que um estudo seria elegível, foram aceitos os critérios de diagnóstico e inclusão estabelecidos pelos próprios estudos que descreviam que os pacientes tinham ADF, sendo admitido pacientes adultos com ADF independentemente da causa (população mista) ou ADF por causas específicas (isto é, DII, DRC, insuficiência cardíaca congestiva, mulheres com qualquer tipo sangramento, câncer do intestino, mulher gestantes ou no pós-parto, dentre outras). Além disso, foram permitidos os critérios estabelecidos pelos estudos para a descrição da linha terapêutica que o paciente com ADF estava, ou seja, pacientes com falha terapêutica (isto é, tiveram uma resposta terapêutica subótima aos sais de ferro), intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral disponíveis no atual PCDT de ADF no SUS de 2023 (2). Não foram aplicadas restrições adicionais quanto a idade, sexo ou demais características dos participantes.

No intuito de fazer uma análise de sensibilidade e comparar os achados do presente do PTC com os resultados do relatório de recomendação final de incorporação nº 812 do Comitê de Medicamentos da Conitec (44), também foram incluídos, de forma adicional, estudos que não especificavam a linha terapêutica do paciente (isto é, não estava claro se estavam em segunda linha de tratamento após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro por via oral), tendo em vista que o Comitê de Medicamentos da Conitec, em seu relatório final de recomendação nº 812, utilizou os mesmos critérios de inclusão (44).

3.4.2 Intervenção

Foram aceitos estudos que avaliaram a derisomaltose férrica em qualquer posologia prevista em bula (13).

3.4.3 Comparadores

Para a seleção dos comparadores, foram considerados os medicamentos disponíveis no SUS, ou seja, o PCDT de ADF de 2023 (2) em qualquer apresentação prevista em bula. O sacarato hidróxido férrico é indicado para pacientes com intolerância absoluta a sulfato ferroso oral ou pacientes refratários a essa terapia oral após oito semanas de tratamento. Além disso, a Portaria SECTICS/MS nº 20, de 10 de maio de 2023, incorporou a carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com ADF de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro (26). Ainda, para a elegibilidade dos comparadores, também não foram utilizadas restrições adicionais quanto ao tempo de tratamento e a comparação com derisomaltose férrica, ou seja, qualquer estudo que avaliasse os comparadores vs. derisomaltose férrica ou apenas os comparadores em si seriam elegíveis.

3.4.4 Desfechos

Para ser elegível, os estudos deveriam ter avaliado pelo menos um dos seguintes desfechos primários: correção da anemia pela Hb, aumento da ferritina e risco de hipofosfatemia. Já para os desfechos secundários foram elegíveis: EAs emergentes do tratamento (EAET), EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões e EAs graves. Foram incluídos estudos que avaliassem qualquer tempo de seguimento do uso dos medicamentos. Foram excluídos estudos que não tinham avaliado nenhum dos desfechos de interesse. Os desfechos, primários e secundários, foram validados por um médico com experiência hospitalar e foram eleitos pela importância clínica e por serem desfechos frequentemente avaliados em estudos de ADF. Além disso, segundo o PCDT de ADF, a normalização dos níveis da Hb, desfecho primário do presente PTC, é o benefício clínico esperado com o tratamento medicamentoso (2). Considerou-se a definição dos desfechos da seguinte maneira:

- Hb e ferritina sérica: A resposta terapêutica em relação aos níveis de Hb é tipicamente observada entre 4 e 8 semanas de tratamento com reposição de

ferro, com um pico nos níveis de Hb, que ocorre geralmente após a quarta semana (45–47). Assim, o período de acompanhamento de 6 semanas foi pré-especificado como o tempo de interesse para a avaliação na mudança dos níveis de Hb e da ferritina. Nesse sentido, o período escolhido é factível para a identificação de possível sucesso terapêutico ao tratamento, pois a Hb deve apresentar melhora em 3 a 4 semanas com aumento 2 g/dL, normalização da Hb após 3 a 5 meses ou a obtenção de uma ferritina sérica ≥ 30 ng/mL (2,36,45–47).

- Quando os estudos incluídos relataram resultados de eficácia para múltiplos tempos de seguimento, foram priorizados os estudos com tempos mais próximos de 6 semanas de seguimento. Em caso de tempos de seguimento equidistantes ao pré-especificado de 6 semanas (p.e., 4 e 8 semanas), foram selecionados estudos com o tempo de seguimento mais longo disponível.
- Hipofosfatemia, EAET, EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões e EAs graves: foram selecionados, sempre que possível, os dados com período mais longo de seguimento.

3.4.5 Desenhos de estudos

Foram elegíveis ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliassem qualquer um dos três medicamentos entre si. O delineamento selecionado foi escolhido por se tratar de um tipo de estudos mais indicado para avaliar a eficácia e a segurança de novas tecnologias. Não houve restrição com relação ao idioma ou ano de publicação do estudo, tamanho amostral, risco de viés ou qualquer outra característica relacionada ao delineamento do estudo (aspectos metodológicos). Foram excluídos estudos reportados apenas como resumo de congresso; porém, se recuperados na busca, os resumos de congresso foram usados para localização dos estudos completos. Além disso, se possível, poderiam ser utilizados nas análises de sensibilidades. De forma adicional, também foram excluídos estudos do tipo: análise de impacto orçamentário e modelos econômicos, revisões sistemáticas de modelos econômicos ou de análise de impacto orçamentário, revisões narrativas e integrativas, artigos de opinião, protocolos de pesquisa, *guidelines* clínicos, estudos incompletos ou parciais - *brief report*, análise *post-hoc* ou secundárias de ECR, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica. Por fim, foram priorizados

ECRs que poderiam compor uma síntese quantitativa, ou seja, meta-análise em rede por comparação indireta (NMA).

3.5 Buscas por evidência

3.5.1 Fontes de informações e estratégia de busca

Com base na pergunta PICOS descrita no Quadro 4, foram realizadas buscas em 28 de junho de 2023 nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), Embase (via Elsevier) e Cochrane Library. Vale salientar que os resumos de congresso incluídos na fase 2 da busca foram usados para recuperar os estudos na íntegra. As estratégias de busca detalhadas nas três bases de dados com a data das buscas estão mostradas no Anexo 1.

3.5.2 Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 20, para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas no EndNote Desktop®, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por dois revisores independentes sendo que as discordâncias foram avaliadas em consenso ou se necessário um terceiro revisor foi consultado. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (48), cujos detalhes estão mostrados no Anexo 2. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (49).

3.5.3 Extração dos dados

O processo de extração de dados foi realizado por meio de um formulário padronizado elaborado para este PTC no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Dois revisores realizaram a extração de dados de forma independente, sendo que as discordâncias foram resolvidas por consenso ou, se necessário, um terceiro revisor foi consultado para resolver inconsistências.

Foram extraídas as seguintes informações dos estudos incluídos: dados bibliográficos (autor e ano); características do estudo (local, número de centros, tamanho da amostra, número de indivíduos em cada braço de tratamento, critérios de inclusão e exclusão do estudo, delineamento do estudo, tempo de seguimento); características do baseline do estudo (isto é, idade, gênero, etnia, método do diagnóstico, tempo de diagnóstico, nível de gravidade da doença, qualidade de vida, níveis de Hb, ferritina, outras doenças de base, uso prévio de outros medicamentos, dentro outros), características da intervenção (método de administração, posologia, frequência de administração e duração do tratamento, uso de outras terapias adjuvantes), métricas, método de mensuração dos desfechos primários e secundário (isto é, Hb, ferritina, hiperfosfatemia, EAs totais ou não graves e EAs graves), dados dos desfechos em todos os tempos de seguimento avaliados (número de indivíduos avaliados e número de eventos). Foram coletados preferencialmente os dados relacionados ao número de indivíduos avaliados por intenção de tratar (ITT), ou intenção de tratar modificada (ITT modificado), quando julgada apropriada. Foram extraídos os dados de todos os tempos de seguimento avaliados nos estudos incluídos. Os estudos que tinham mais de uma publicação foram identificados na tabela de resultados dos estudos incluídos apenas como o estudo principal (pivotal), porém as demais publicações foram utilizadas como fonte de informação para extração de dados dos desfechos e tempos de seguimento de interesse. Caso houvesse dados que não tinham sido relatados pelos autores nos estudos incluídos, estes foram identificados como NR (não relatado) nas tabelas do presente PTC.

3.6 Avaliação do risco de viés

O risco de viés de ECR foi avaliado por meio da ferramenta *Risk of Bias* da Cochrane, versão 2.0 (RoB 2) (50), a qual possui cinco domínios de avaliação: ‘viés do processo de randomização’, ‘viés devido a desvios das intervenções pretendidas’, ‘viés devido a dados faltantes dos desfechos’, ‘viés na mensuração dos desfechos’ e ‘viés na seleção dos resultados relatados’. Ao final da análise, foi realizado um julgamento geral do risco de viés em nível do desfecho para os estudos incluídos, os quais podem ser julgados como risco de viés ‘baixo’, com ‘algumas preocupações’ ou risco de viés ‘alto’ (50). A avaliação do risco de viés, pelo RoB 2, foi realizada por um único pesquisador e posteriormente submetida a um processo de verificação por um investigador independente, sendo que as inconsistências foram resolvidas por consenso.

3.7 Análise da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi analisada por meio do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) permitindo-se a graduação em alta, moderada, baixa ou muito baixa. Foram avaliados os cinco critérios de rebaixamento da certeza no conjunto final da evidência (risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação). Também foram avaliados os critérios para elevação da qualidade da evidência (grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores residuais de confusão). O resultado da qualidade da evidência foi apresentado por meio da tabela sumária da evidência elaborada no software GRADEpro. A condução e relato da avaliação da qualidade da evidência seguiu o *handbook* do GRADE (51,52). A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por um único pesquisador e posteriormente submetida a um processo de verificação por um investigador independente, sendo que as inconsistências foram resolvidas por consenso.

3.8 Análise de dados

A NMA é uma das técnicas estatísticas existentes para comparação indireta de tratamentos de duas ou mais tecnologias, podendo ser realizada por meio de abordagem estatística bayesiana ou frequentista, sendo usada, principalmente, em revisões sistemáticas da literatura. Termos sinônimos, menos frequentes, são meta-análises por comparação indireta, comparações de tratamentos mistos e meta-análises de tratamentos múltiplos (53). Uma das vantagens deste tipo de análise está na exploração de todas as evidências diretas e indiretas disponíveis. Com este método, é possível comparar dois ou mais tratamentos em que a comparação indireta pode ser obtida por meio de um comparador em comum. Por exemplo, podemos considerar um cenário em que seja necessário realizar uma comparação indireta entre os tratamentos A e B, mas existem apenas estudos disponíveis que comparam separadamente A, B e C vs. X (53). Sendo esta situação semelhante com as evidências disponíveis para o presente PTC, no qual tem-se derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV, derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica e carboximaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV. Nesse sentido, como não há um estudo comparando as três tecnologias simultaneamente, a revisão sistemática com NMA é o método quantitativo adequado. Portanto, conforme salientado nos critérios de inclusão, não foi realizada uma síntese narrativa ou descritiva dos estudos, sendo uma síntese estritamente quantitativa por NMA.

Do ponto de vista de aproximações, para os desfechos contínuos, foi extraída a mudança média (*mean change*) em relação à linha de base. Para os desfechos binários, foram extraídos os dados das tabelas 2x2 dos estudos. Quando necessário, médias e desvios-padrão (DP) foram aproximados a partir de medianas e intervalos interquartis (IIQ) (54,55). Diferenças entre médias (DM) com IC95% também foram utilizadas assumindo homocedasticidade de variâncias. Similarmente, os IC95% foram empregados para a reconstrução do DP amostral por meio da distribuição *t* para estimativas oriundas de modelos lineares de efeitos mistos. Na ausência de qualquer informação sobre a dispersão ou precisão das estimativas, imputação determinística foi utilizada para preencher os DPs faltantes. Especificamente, os DPs ausentes foram imputados utilizando a mediana ponderada pelo tamanho amostral dos grupos, levando em consideração todos os DPs disponíveis.

Para esse PTC, foi empregada uma modelagem totalmente bayesiana. A abordagem estatística bayesiana foi escolhida devido as suas vantagens em incluir informações externas na análise, considerar as incertezas nas estimativas de modo mais apropriado e fornecer declarações probabilísticas mais simples para a interpretação clínica (56). Especificamente, utilizou-se adaptações dos modelos lineares generalizados de meta-análise bayesiana recomendados pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). Esses modelos preservam a randomização dentro de cada estudo (57).

Para os desfechos contínuos, foi um modelo "*arm-based*" que utiliza a distribuição Normal e a função de ligação identidade. Para desfechos binários, cujos dados estavam disponíveis na forma de tabelas 2x2 (por intervenção; *arm-based model*), foi utilizado um modelo com distribuição binomial e função de ligação logito (que modela os dados na métrica razão de chances) (57). Todas as análises foram conduzidas assumindo um modelo de efeitos aleatórios. Esse modelo incorpora explicitamente a heterogeneidade entre estudos nas estimativas e assume que uma mesma intervenção pode ter efeitos de tratamento diferentes dependendo da população analisada (57). Uma variância interestudos comum, τ^2 , foi assumida em todos os modelos (57). Além disso, é importante ressaltar que, em meta-análises com poucos estudos, a estimação dos componentes de variância pode ser subótima (58). Nesse sentido, modelos Bayesianos com efeitos aleatórios podem ser aplicados por meio da utilização de evidência externa sobre a heterogeneidade estatística (59,60). Como recomendado por Higgins & Whitehead (1996), é importante que as meta-análises bayesianas sejam informadas por uma distribuição *a priori* realista da variância interestudos – preferencialmente com base em evidências externas confiáveis (60). Todos os demais parâmetros (básicos) dos modelos

foram estimados com distribuições *a priori* Gaussianas e não-informativas. O Quadro 47 apresenta as fontes e as características de cada distribuição de referência – por desfecho (Anexo 3). As estimativas foram baseadas no estudo empírico de Turner *et al.*, (2012) (61).

Os resultados sumários dos desfechos contínuos foram apresentados como DM na escala original (p.e., g/dL) e intervalo de credibilidade de 95% (ICr95%) ou como risco relativo (RR) com ICr95%. Essas estimativas foram calculadas com base na mediana e nos percentis 2,5 e 97,5 das distribuições posteriores. Valores de DM >0 indicam um aumento dos níveis do biomarcador superior no grupo de intervenção em comparação ao grupo de controle. Valores de RR<1 indicam um risco menor do evento no grupo de intervenção em relação com o grupo comparador. As variáveis descritivas foram sumarizadas como média (DP) - quando a distribuição foi aproximadamente normal. Além disso, foi empregada a mediana (IIQ) para variáveis com distribuições assimétricas. Variáveis categóricas foram apresentadas como frequência relativa e absoluta.

Para o presente PTC, a incoerência foi definida como a discrepância estatística entre a evidência direta e a evidência indireta. Essa definição tem sido preconizada pelo sistema GRADE. No entanto, a definição é diferente do termo empregado por metodologistas trabalhando no âmbito estatístico, onde a discrepância entre a evidência direta e a indireta é denominada de inconsistência (62). Nesse sentido, a presença de incoerência na NMA foi averiguada com base no *deviance information criterion* (DIC). Para isso, foram considerados dois modelos diferentes: um que assume coerência e outro que assume incoerência. Para cada modelo, o cálculo do DIC foi realizado. Conforme descrito por Spiegelhalter *et al.*, (2004) (63), um valor de DIC mais baixo indica um melhor ajuste do modelo. Diferenças absolutas superiores a 3-5 unidades são consideradas indicativas de incoerência. Em caso de evidência robusta de incoerência, foi utilizada a técnica de *node-splitting* (64) para identificar quais comparações foram responsáveis pela inconsistência, fornecendo detalhes adicionais.

Do ponto de vista das estimativas de referência e conversão dos resultados, as métricas razões de chance (*odds ratio* [OR]) foram convertidas em RR por meio de um risco basal de referência, o qual foi estimado em populações que apresentaram intolerância ou falta de resposta ao ferro oral quando tratadas com sacarato de hidróxido de ferro por um período de 5-6 semanas. As declarações probabilísticas em relação à resposta dos níveis de Hb e ferritina foram realizadas pela utilização de estimativas do DP populacional a partir de pacientes que possuíam características semelhantes àqueles atendidos pelo SUS (65,66).

Na ausência de dados brasileiros, foram empregados os melhores dados

disponíveis da literatura internacional. Isto é, em modelos Bayesianos de NMA, a conversão dos efeitos de tratamento em outras métricas (p.e., OR para RR) ou em probabilidades depende de uma distribuição de referência (57). Essa distribuição também é utilizada para ranquear a eficácia e a segurança das intervenções de interesse – comparadas a uma intervenção de referência. Neste PTC, a intervenção de referência foi o sacarato de hidróxido de ferro. Foram utilizadas evidências externas para obtenção dos parâmetros de interesse (65,66). Quando necessário, os estudos incluídos na revisão sistemática com pacientes tratados com sacarato de hidróxido de ferro poderiam ser utilizados para os parâmetros de interesse. Todas as informações das características de cada distribuição de referência estão disponíveis no Anexo 4.

Para expressar o impacto das intervenções nos desfechos de segurança da população de interesse, foi relatado o número necessário para tratar (NNT). Nesse PTC, considerou-se os termos NNT e número necessário para prejudicar (*number needed to harm*, NNH) como intercambiáveis, e definimos todas as diferenças entre os riscos como um valor positivo - para manter a consistência. Dessa maneira, o NNT representa a quantidade de pacientes que precisam ser tratados com a intervenção para que um paciente adicional não tenha EA de interesse em relação ao grupo de comparador.

As intervenções foram ranqueadas diretamente pelo efeito de tratamento absoluto (mudança média em relação à linha de base ou risco do evento). Essa abordagem incorpora de maneira apropriada, tanto a magnitude do efeito de tratamento quanto as incertezas e a heterogeneidade das estimativas. Os *ranks* medianos (com IC95%) foram calculados como um suporte adicional para determinar a ordem das intervenções mais efetivas (ou seguras) para cada desfecho avaliado.

Sempre que possível, conforme explicado nos critérios de inclusão e exclusão do presente PTC, os estudos que não especificavam a linha terapêutica do paciente (isto é, se estavam em uma segunda linha de tratamento após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral) foram objetos de análise de sensibilidade, sendo preferencialmente a síntese por NMA (44). Além disso, independentemente da linha terapêutica ou da possibilidade de uma NMA, as meta-análises em pares (*pair-wise*) foram exploradas na análise de sensibilidade entre as três tecnologias, isto é, derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro, derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica e carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro.

Todos os modelos foram implementados no programa OpenBUGS 2.0 (MRC Biostatistics, Crambridge, Reino Unido), e as estimativas foram obtidas por meio de métodos de Monte Carlo via Cadeias de Markov (amostrador de Gibbs). Os modelos foram construídos com três cadeias (166.667 simulações cada), totalizando 500.000 iterações. O período de *burn-in* foi de 50.000 simulações. A convergência foi verificada graficamente executando três cadeias e utilizando a estatística Gelman-Rubin. Os valores iniciais foram selecionados manualmente para garantir seleções aleatórias muito diferentes para as três cadeias. Os resultados foram resumidos utilizando as medianas posteriores com IC95%, via os percentis 2,5 e 97,5 da distribuição posterior). Foi utilizado o software Stata 16 (StataCorp, Texas, Estados Unidos) para a manipulação dos dados e para a criação dos gráficos. Os códigos foram adaptados dos modelos recomendados pelo NICE (57).

4 RESULTADOS DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

4.1 Estudos selecionados

A busca nas três bases de dados identificou um total de 2.869 referências. Após remoção das duplicatas, 2.217 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1), das quais 58 foram selecionadas para leitura completa dos textos (fase 2). Assim, foram incluídos nove relatos de nove ECRs da busca via base de dados (67–75). Adicionalmente, conforme previsto no método, foram incluídos 13 estudos com 14 relatos (76–89), oriundos do relatório de recomendação final de incorporação do Comitê de Medicamentos da Conitec nº 812 (44) para compor a análise de sensibilidade. Vale salientar que o único estudo do relatório de recomendação final de incorporação do Comitê de Medicamentos da Conitec nº 812 (44), que deixava explícito que se tratava de uma segunda linha de tratamento, foi o Rajwani *et al.*, (2020) (74), sendo que os outros estudos não deixavam explícito em qual linha de tratamento os pacientes estavam. Finalmente, foram incluídos 23 relatos de 22 estudos, sendo nove relatos da evidência principal (67–75) e 14 relatos da análise de sensibilidade (76–82,84–86,88–90). O fluxograma, PRISMA, do processo de seleção destes estudos está apresentado no Anexo 5. Os estudos excluídos na fase 2 (leitura do texto completo), com suas respectivas razões para exclusão estão disponíveis no Anexo 2. As características dos estudos incluídos na análise de sensibilidade da NMA estão apresentadas no Anexo 6.

4.2 Características dos estudos e dos participantes

O Quadro 5 sumariza as principais características dos nove estudos (67–75) incluídos na revisão sistemática, bem como dos participantes. Em conjunto, essas investigações randomizaram 3.612 participantes, com predominância de participantes do sexo feminino (n = 3.128, 87%). A mediana do tamanho amostral foi de 245 participantes (IIQ: 160 até 504). Dos nove estudos, 7 (78%) foram abertos (*open-label*), enquanto dois estudos (12%) tiveram cegamento do tipo duplo-cego. Cinco estudos, totalizando 2.972 participantes (82% do total da evidência), randomizaram populações mistas, compostas por ADF de diversas etiologias (principalmente deficiências nutricionais/dietéticas gerais, DII e mulheres em período pós-parto). Três estudos, que totalizaram 543 participantes (15% do total da evidência), randomizaram populações específicas, sendo que dois estudos recrutaram populações ginecológicas e obstétricas (n = 446), enquanto um estudo investigou 97 participantes com DII. A mediana (IIQ) do tempo de seguimento nos nove estudos foi de 5 semanas (intervalo de 5 a 8 semanas). Essa mediana foi semelhante entre os estudos com populações mistas (5 semanas,

IIQ: 5 a 8 semanas) e entre os estudos com populações ginecológicas/obstétricas (5 semanas, IIQ: 5 a 8 semanas). O estudo que incluiu uma população com DII teve um acompanhamento de 4 semanas (Quadro 5).

Em relação aos dados dos indivíduos randomizados, a idade média geral dos 3.612 participantes foi de 42,8 anos de idade, com as populações ginecológicas e obstétricas mais jovens (idade média: 35,8 anos) do que as populações mistas (idade média: 44,1 anos) ou a população com DII (idade média: 42,1 anos) (Quadro 5).

Em relação aos tratamentos, três estudos compararam derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV (67–69), três compararam derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica (70–72) e outros três estudos compararam carboximaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV (73–75), sendo que todos os estudos incluídos eram ECRs. No grupo de estudos com populações mistas e específicas, a geometria da rede permitiu a realização de comparações diretas entre todas as intervenções e a aplicação de NMA. Não foi possível realizar uma NMA para populações específicas (p.e., populações ginecológicas e obstétricas) devido à escassez de informações disponíveis (Quadro 5).

Para uma melhor compreensão dos dados de que deram origem a NMA, os resultados de eficácia e segurança, dos estudos primários incluídos na revisão sistemática, foram sumarizados no Quadro 6. Além disso, os resultados foram descritos brevemente abaixo, e, na sequência, os resultados em si da NMA realizada.

Derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV

No ECR publicado por Derman *et al.*, (2017) (67), o uso de derisomaltose férrica levou a uma proporção significativamente maior de pacientes respondedores ao tratamento, ou seja, com aumento no nível de Hb ≥ 2 g/dL frente ao sacarato hidróxido férrico IV. Apresentando resultados similares para a variação do nível de Hb a partir do *baseline* até a semana cinco e uma maior proporção de pacientes com hipofosfatemia no grupo intervenção que no grupo comparador, apesar de frequências estatisticamente similares de EAs não graves. Nos demais ECRs que compararam derisomaltose férrica ao sacarato hidróxido férrico IV, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para os desfechos de nível de Hb e proporção de pacientes respondedores (68). Em um desses estudos, a proporção de pacientes com hipofosfatemia foi numericamente maior no grupo derisomaltose férrica, porém no outro, foi observada uma frequência numericamente menor em pacientes em uso de derisomaltose

férrica (68,69). Em relação à ferritina, uma proporção estatisticamente maior de pacientes no grupo da derisomaltose apresentou níveis séricos acima de 100 ng/mL, favorecendo a intervenção nesse desfecho (68).

Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica

Quatro ECRs compararam derisomaltose férrica e carboximaltose férrica. Em todos, a incidência de hipofosfatemia foi significativamente menor no grupo derisomaltose férrica que no grupo comparador (70–72). Três estudos apresentaram resultados de níveis de Hb, sugerindo um resultado numericamente similar entre os grupos. (71,72) Os níveis de ferritina sérica, reportados pelo *pool* de dois estudos (71), demonstraram uma diferença estatisticamente significativa que favoreceu a carboximaltose nesse desfecho. Em termos de segurança, as frequências de EAs e EAs graves foram similares (70,72), exceto nos resultados reportados por Wolf *et al.*, (2020) (71) que indicaram uma incidência de EAs não graves numericamente menor no grupo derisomaltose férrica (16,8%) que no grupo carboximaltose férrica (47,0%) nos dados agrupados dos dois ECRs descritos.

Carboximaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV

Nos estudos que compararam carboximaltose férrica ao sacarato hidróxido férrico IV, apenas um deles reportou a incidência de hipofosfatemia, demonstrando uma proporção numericamente maior para o grupo da carboximaltose férrica. (73) Para o desfecho de níveis de Hb sérica, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, ou quando foi reportado de forma descritiva, os valores foram numericamente similares entre as intervenções (74,75,91–95). Em relação à ferritina sérica, o estudo de Kanwar *et al.*, (2022) (75) demonstrou uma superioridade estatisticamente significativa nesse desfecho para o grupo de carboximaltose férrica. Apenas um estudo reportou os EAs não graves, indicando uma similaridade estatística na incidência desse tipo de EA entre os grupos (94). O Quadro 6 detalha os resultados por desfecho e por estudo.

Quadro 5. Características gerais dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura sobre a eficácia e segurança da derisomaltose férrica no tratamento de pacientes adultos com ADF.

Autor e ano	Desenho de estudo e registro	Local	População	Características dos participantes	Participantes randomizados	Definição de hipofosfatemia	Seguimento (semanas)
Derman <i>et al.</i>, (2016) (67)	ECR aberto (NCT02130063)	Estados Unidos	População mista	Derisomaltose férrica	Sacarato hidróxido férrico IV	NR	5
				N	330		
				Idade – média (DP)	49 (16)		
				Sexo – N (%) mulheres	297 (90,0)		
				Ferritina (ng/mL) – média (DP)	14,3 (32,8)		
				Hb (g/dL) – média (DP)	9,4 (1,2)		
Auerbach <i>et al.</i>, (2016) (68)	ECR aberto (NCT02940886)	Estados Unidos	População mista	Derisomaltose férrica	Sacarato hidróxido férrico IV	Fosfato sérico <2.0 mg/dL	8
				N	1.009		
				Idade – média (DP)	44,1 (14,8)		
				Sexo – N (%) mulheres	892 (88,4)		
				Ferritina (ng/mL) – média (DP)	14,4 (42,6)		
				Hb (g/dL) – média (DP)	9,25 (1,28)		
Kawabata <i>et al.</i>, (2022) (69)	ECR aberto (Japi-cCTI-194573)	Japão	Mulheres com sangramento uterino anormal	Derisomaltose férrica	Sacarato hidróxido férrico IV	Fosfato sérico <2.0 mg/dL	12
				N	237		
				Idade – média (DP)	41,5 (6,3)		
				Sexo – N (%) mulheres	237 (100)		
				Ferritina (ng/mL) – média (DP)	NR		
				Hb (g/dL) – média (DP)	9,12 (1,15)		
Emrich <i>et al.</i>, (2020) (70)	ECR duplo-cego (NCT02905539)	Alemanha	Mulheres com sangramento uterino anormal	Derisomaltose férrica	Carboximaltose férrica	Fosfato sérico <2.0 mg/dL	5
				N	13		
				Idade – média (DP)	40 (10)		
				Sexo – N (%) mulheres	13 (100)		
				Ferritina (ng/mL) – mediana (IIQ)	8 (6; 12)		
				Hb (g/dL) – média (DP)	10,7 (1,2)		
Wolf <i>et al.</i>, (2020) (71)	*Dois ECRs abertos (NCT03238911/NCT03237065)	Estados Unidos	População mista	Derisomaltose férrica	Carboximaltose férrica	Fosfato sérico <2.0 mg/dL	5
				N**	125		
				Idade – média (DP) ¹	43 (11,7)		
				Sexo – N (%) mulheres ¹	119 (95,2)		
				Ferritina (ng/mL) – mediana (IIQ)	5,2 (2,8-11,2)		
				Hb (g/dL) – média (DP)	9,7 (1,3)		
Zoller <i>et al.</i>, (2023) (72)	ECR duplo-cego (EudraCT: 2017-002452-87)	Áustria, Alemanha, Dinamarca, Suécia e Reino Unido	Doença inflamatória intestinal	Derisomaltose férrica	Carboximaltose férrica	Fosfato sérico <2.0 mg/dL	10
				N	48		
				Idade – média (DP)	42,3 (14,1)		
				Sexo – N (%) mulheres	26 (54,2)		
				Ferritina (ng/mL) – média (DP)	9,5 (9,6)		
				Hb (g/L) – média (DP)	105 (15)		
Onken <i>et al.</i>, (2014) (73)	ECR aberto (NCT00982007)	Estados Unidos	População mista	Carboximaltose férrica	Sacarato hidróxido férrico IV	NR	8
				N	1276		
				Idade – média (DP)	67,5 (13)		

Autor e ano	Desenho de estudo e registro	Local	População	Características dos participantes	Participantes randomizados		Definição de hipofosfatemia	Seguimento (semanas)
Rajwani <i>et al.</i> , (2020) (74)	ECR aberto	NR	Gestantes	Sexo – N (%) mulheres	810 (63,5)	818 (63,7)	NR	4
				Ferritina (ng/mL) – média (DP)	73,01 (64,624)	75,05 (64,116)		
				Hb (g/dL) – média (DP)	10,31 (0,833)	10,32 (0,826)		
				Carboximaltose férrica		Sacarato hidróxido férrico IV		
				N	80	80		
				Idade – média (DP)	23,85 (9,35)	24,75 (8,97)		
Kanwar <i>et al.</i> , (2022) (75)	ECR aberto	Índia	População mista	Sexo – N (%) mulheres	80 (100)	80 (100)	NR	8
				Ferritina (ng/mL) – média (DP)	NR	NR		
				Hb (g/dL) – média (DP)	7,80 (0,58)	7,89 (0,55)		
				Carboximaltose férrica		Sacarato hidróxido férrico IV		
				N	100	100		
				Idade – média (DP)	31,48 (7,45)	29,51 (9,45)		
				Sexo – N (%) mulheres	85 (85)	90 (90)		
				Ferritina (ng/mL) – média (DP)	8,60 (5,17)	9,75 (4,10)		
				Hb (g/dL) – média (DP)	8,47 (0,36)	8,60 (0,56)		

Legenda: DP significa desvio padrão; ECR significa ensaio clínico randomizado; IIQ significa intervalo interquartil; Hb significa hemoglobina; g/dL significa grama por decilitro; N significa o número de pacientes no estudo; ng/mL significa nanograma por mililitro; NR significa não reportado.

*Dois estudos idênticos, sendo combinados

**Dados do *pool* dos dois estudos

Quadro 6. Resumo dos resultados de eficácia e segurança dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura sobre a derisomaltose férrica no tratamento de pacientes adultos com ADF.

Estudo	Desenho	Desfechos	Intervenção vs. Controle	Resultados por braço	Tamanho do efeito (IC95%)	Direção do efeito
Derman <i>et al.</i> , (2016) (67)	ECR aberto	Hb (g/dL) ¹	Sacarato hidróxido férrico IV	1,98	DE: 0,46 (0,30 a 0,62)	Favorece a derisomaltose férrica
			Derisomaltose férrica	2,44		
		Proporção de respondedores com Hb >2g/dL	Sacarato hidróxido férrico IV	83 (51,6%)	RD: 16,7 (7,5 a 25,7)	Favorece a derisomaltose férrica
			Derisomaltose férrica	226 (68,5%)		
		Ferritina sérica (ng/mL) ¹	Sacarato hidróxido férrico IV	234	DE: 59 (22 a 96)	Favorece a derisomaltose férrica
			Derisomaltose férrica	292		
		Incidência de hipofosfatemia	Sacarato hidróxido férrico IV	0,0%	NR	NR
			Derisomaltose férrica	1,5%		
		EAs não graves ou totais	Sacarato hidróxido férrico IV	29 (17,3%)	NR	NR
			Derisomaltose férrica	75 (22,5%)		
Auerbach <i>et al.</i> , (2016) (68)	ECR aberto	EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões	Sacarato hidróxido férrico IV	NR	NR	NR
			Derisomaltose férrica	NR		
		EAET	Sacarato hidróxido férrico IV	NR	NR	NR
			Derisomaltose férrica	NR		
		EAs graves	Sacarato hidróxido férrico IV	0,6%	NR	NR
			Derisomaltose férrica	0,6%		
		Hb (g/dL) ²	Sacarato hidróxido férrico IV	2,49 (IC95%: 2,38-2,59)	DE: 0,00 (-0,13 a 0,13)	NS
			Derisomaltose férrica	2,49 (IC95%: 2,41-2,56)		
		Respondedores com Hb >2g/dL ²	Sacarato hidróxido férrico IV	309 (68,1%)	OR: 1,05 (0,80 a 1,38)	NS
			Derisomaltose férrica	606 (67,1%)		
		Ferritina sérica ≥100 ng/mL	Sacarato hidróxido férrico IV	34%	NR	Favorece a derisomaltose férrica
			Derisomaltose férrica	70%		
		Incidência de hipofosfatemia	Sacarato hidróxido férrico IV	2,3%	NR	NR
			Derisomaltose férrica	3,9%		
Kawabata <i>et al.</i> , (2022) (69)	ECR aberto de fase III	EAs não graves ou totais	Sacarato hidróxido férrico IV	63 (12,8%)	NR	NR
			Derisomaltose férrica	124 (12,5%)		
		EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões	Sacarato hidróxido férrico IV	NR	NR	NR
			Derisomaltose férrica	NR		
		EAET	Sacarato hidróxido férrico IV	NR	NR	NR
			Derisomaltose férrica	NR		
		EAs graves	Sacarato hidróxido férrico IV	0,4% (IC95%: 0,05-1,45)	RD: -0,10% (-0,91 a 0,71)	NS
			Derisomaltose férrica	0,3% (IC95%: 0,06-0,88)		
		Hb (g/dL) ⁴	Sacarato hidróxido férrico IV	4,27 (IC95%: 4,12-4,42)	DE: 0,06 (-0,13 a 0,24)	NS
			Derisomaltose férrica	4,33 (IC95%: 4,22-4,44)		
		Proporção de respondedores com Hb (>2g/dL)	Sacarato hidróxido férrico IV	NR	NR	NR
			Derisomaltose férrica	NR		
		Pacientes com aumento na ferritina sérica	Sacarato hidróxido férrico IV	1 (0,8 %)	NR	NR
			Derisomaltose férrica	13 (5,5%)		
		Incidência de hipofosfatemia	Sacarato hidróxido férrico IV	66 (55,5%)	NR	NR

Estudo	Desenho	Desfechos	Intervenção vs. Controle	Resultados por braço	Tamanho do efeito (IC95%)	Direção do efeito
		EAs não graves ou totais	Derisomaltose férrica	14 (5,9%)	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	108 (90,8%)		
		EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões	Derisomaltose férrica	157 (66,2%)	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	NR		
		EAET	Derisomaltose férrica	NR	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	46,8%		
		EAs graves	Derisomaltose férrica	87,4%	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	0,6%		
			Derisomaltose férrica	0,6%	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	NR		
Emrich <i>et al.</i> , (2020) (70)	ECR duplo-cego	Hb (g/dL) ¹	Derisomaltose férrica	NR	NR	NR
			Carboximaltose férrica	NR		
		Proporção de respondedores com Hb (>2g/dL)	Derisomaltose férrica	NR	NR	NR
			Carboximaltose férrica	NR		
		Ferritina sérica	Derisomaltose férrica	NR	NR	NR
			Carboximaltose férrica	NR		
		Incidência de hipofosfatemia	Derisomaltose férrica	1 (8%)	NR	Favorece a derisomaltose férrica
			Carboximaltose férrica	9 (75%)		
		EAs não graves ou totais	Derisomaltose férrica	NR	NR	NR
			Carboximaltose férrica	NR		
		EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões	Derisomaltose férrica	NR	NR	NR
			Carboximaltose férrica	NR		
		EAET	Derisomaltose férrica	NR	NR	NR
			Carboximaltose férrica	NR		
		EAs graves	Derisomaltose férrica	NR	NR	NR
			Carboximaltose férrica	NR		
Wolf <i>et al.</i> , (2020) (71)	Dois ECRs abertos*	Hb (g/dL) ¹ (pool de dados)	Derisomaltose férrica	11,9 (DP: 1,2)	NR	NS
			Carboximaltose férrica	12,4 (DP: 1,1)		
		Proporção de respondedores com Hb (>2g/dL)	Derisomaltose férrica	NR	NR	NR
			Carboximaltose férrica	NR		
		Ferritina sérica (ng/mL) (pool de dados)	Derisomaltose férrica	65,0 (DP: 64,5)	NR	Favorece a carboximaltose férrica
			Carboximaltose férrica	132,6 (DP: 136,5)		
		Prevalência de hipofosfatemia (semana 5)	Derisomaltose férrica	1 (0,9%)	RtD: -41,7 (-50,9 a -31,1)	Favorece a derisomaltose férrica
			Carboximaltose férrica	49 (43,0%)		
		EAs não graves ou totais (pool de dados)	Derisomaltose férrica	21 (16,8%)	NR	NR
			Carboximaltose férrica	55 (47%)		
		EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões	Derisomaltose férrica	NR	NR	NR
			Carboximaltose férrica	NR		
		EAET	Derisomaltose férrica	NR	NR	NR
			Carboximaltose férrica	NR		
		EAs graves	Derisomaltose férrica	1 (0,8%)	NR	NR
			Carboximaltose férrica	2 (1,7%)		
Zoller <i>et al.</i> , (2023) (72)	ECR duplo-cego	Hb (g/dL) ⁵	Derisomaltose férrica	24,9 (IC95%: 21,1 a 28,8)	NR	NR
			Carboximaltose férrica	25,2 (IC95%: 21,3 a 29,1)		

Estudo	Desenho	Desfechos	Intervenção vs. Controle	Resultados por braço	Tamanho do efeito (IC95%)	Direção do efeito
		Proporção de respondedores com Hb (>2g/dL)	Derisomaltose férrica	NR	NR	NR
			Carboximaltose férrica	NR		
		Ferritina sérica	Derisomaltose férrica	NR	NR	NR
			Carboximaltose férrica	NR		
		Incidência de hipofosfatemia	Derisomaltose férrica	4 (8,3%)	ARD: -42,8% (-57,1% a -24,6%)	Favorece a derisomaltose férrica
			Carboximaltose férrica	25 (51%)		
		EAs não graves ou totais	Derisomaltose férrica	44 (91,7%)	NR	NR
			Carboximaltose férrica	44 (89,8%)		
		EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões	Derisomaltose férrica	3 (6,3%)	NR	NR
			Carboximaltose férrica	1 (2,0%)		
		EAET	Derisomaltose férrica	NR	NR	NR
			Carboximaltose férrica	NR		
		EAs graves	Derisomaltose férrica	5 (10,4%)	NR	NR
			Carboximaltose férrica	6 (12,2%)		
Onken <i>et al.</i> , (2014) (73)	ECR aberto	Hb (g/dL) ⁷	Carboximaltose férrica	1,13 (DP: 1,04)	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	0,92 (DP: 0,91)		
		Proporção de respondedores com Hb (>2g/dL)	Carboximaltose férrica	NR	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	NR		
		Ferritina sérica	Carboximaltose férrica	NR	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	NR		
		Incidência de hipofosfatemia	Carboximaltose férrica	213 (18,5%)	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	9 (0,8%)		
		EAs não graves ou totais	Carboximaltose férrica	NR	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	NR		
		EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões	Carboximaltose férrica	2	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	1		
		EAET	Carboximaltose férrica	298 (23,4%)	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	1285 (15,7%)		
		EAs graves	Carboximaltose férrica	202 (15,8%)	NR	NS
			Sacarato hidróxido férrico IV	197 (15,3%)		
Rajwani <i>et al.</i> , (2020) (74)	ECR aberto	Hb (g/dL) ³	Carboximaltose férrica	2,35 ± 0,35	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	1,99 ± 0,32		
		Proporção de respondedores com Hb (>2g/dL)	Carboximaltose férrica	NR	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	NR		
		Ferritina sérica	Carboximaltose férrica	NR	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	NR		
		Incidência de hipofosfatemia	Carboximaltose férrica	NR	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	NR		
		EAs não graves ou totais	Carboximaltose férrica	NR	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	NR		
		EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões	Carboximaltose férrica	NR	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	NR		
		EAET	Carboximaltose férrica	NR	NR	NR

Estudo	Desenho	Desfechos	Intervenção vs. Controle	Resultados por braço	Tamanho do efeito (IC95%)	Direção do efeito
Kanwar <i>et al.</i> , (2022) (75)	ECR aberto	EAs graves	Sacarato hidróxido férrico IV	NR	NR	NR
			Carboximaltose férrica	NR		
			Sacarato hidróxido férrico IV	NR		
		Hb (g/dL) ⁶	Carboximaltose férrica	12,03 (DP: 0,64)	NR	NS
			Sacarato hidróxido férrico IV	11,17 (DP: 0,71)		
		Proporção de respondedores com Hb (>2g/dL)	Carboximaltose férrica	NR	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	NR		
		Ferritina sérica ⁶	Carboximaltose férrica	180,7 (DP: 48,05)	NR	Favorece a carboximaltose férrica
			Sacarato hidróxido férrico IV	108,4 (DP: 34,25)		
		Incidência de hipofosfatemia	Carboximaltose férrica	NR	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	NR		
		EAs não graves ou totais	Carboximaltose férrica	5 (5%)	NR	NS
			Sacarato hidróxido férrico IV	8 (8%)		
		EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões	Carboximaltose férrica	NR	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	NR		
		EAET	Carboximaltose férrica	NR	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	NR		
		EAs graves	Carboximaltose férrica	0 (0%)	NR	NR
			Sacarato hidróxido férrico IV	0 (0%)		

Legenda: ARD significa *adjusted risk difference*; DE significa *difference estimates*; DP significa desvio padrão; EA significa eventos adversos; EAET significa eventos adversos emergentes do tratamento; ECR significa ensaio clínico randomizado; Hb significa hemoglobina; IC95% significa intervalo de confiança de 95%; NR significa não reportado; NS significa não significante; OR significa *odds ratio*; RD significa *risk difference*; RtD significa *rate difference*.

*Dados combinados dos estudos.

¹Variação a partir da *baseline* até a semana cinco.

²Variação a partir da *baseline* até a semana oito.

³Variação a partir da *baseline* até a semana quatro.

⁴Variação máxima observada a partir da *baseline*, definida como valor máximo da diferença do *baseline* observadas entre dia 2 do estudo até o dia 91.

⁵Variação a partir da *baseline* até o dia 70.

⁶Resposta observada após 56 dias.

⁷Variação máxima observada a partir da *baseline*, definida como valor máximo da diferença do *baseline* até o dia 56.

4.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A Figura 1 apresenta a avaliação do risco de viés por estudo, enquanto a Figura 2 apresenta uma versão sumarizada por domínio. A seguir serão apresentadas as justificativas do julgamento do RoB 2.

No geral, dos nove estudos analisados na evidência principal (67–75), sete (78%) apresentaram baixo risco de viés de seleção (D1) (67–72,75), seis (67%) apresentaram baixo risco de viés de performance (D2) (68–72,75) e oito (89%) apresentaram baixo risco de viés de atrito (D3)(67–72,74,75).

Apesar de sete estudos terem sido abertos (*open-label*) (67–75), o risco de viés de mensuração (D4) foi considerado baixo em todos os nove estudos (100%). O julgamento partiu do princípio de que os desfechos Hb, ferritina e de fosfato sérico foram mensurados por laboratórios centrais sem o conhecimento da alocação dos pacientes. Ademais, foi considerado que os desfechos de segurança, como perda de seguimento, descontinuação e exclusões e EAs graves, são geralmente monitorados de forma mais abrangente e relatados de maneira minuciosa em estudos randomizados contemporâneos. Nesse sentido, a falta de cegamento não é um problema para desfechos laboratoriais ou de segurança.

Quanto ao viés de relato seletivo dos desfechos (D5), sete estudos (78%) foram classificados como tendo baixo risco (67–73), indicando que os desfechos primários e secundários relevantes foram, em geral, relatados de forma completa e transparente.

Considerando os critérios rigorosos da Colaboração Cochrane, cinco estudos (56%) podem ser considerados como tendo um risco geral de viés baixo (68–72). Outros três estudos (33%) (67,73,75) foram considerados como tendo "algumas preocupações" com o risco de viés geral, o que sugere que alguns aspectos metodológicos podem requerer maior atenção. Apenas um estudo (74) foi classificado como tendo alto risco de viés geral.



Figura 1. Risco de viés por domínio e por ensaios clínicos randomizados incluídos. D1-D5 representam os domínios da ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 2.0).

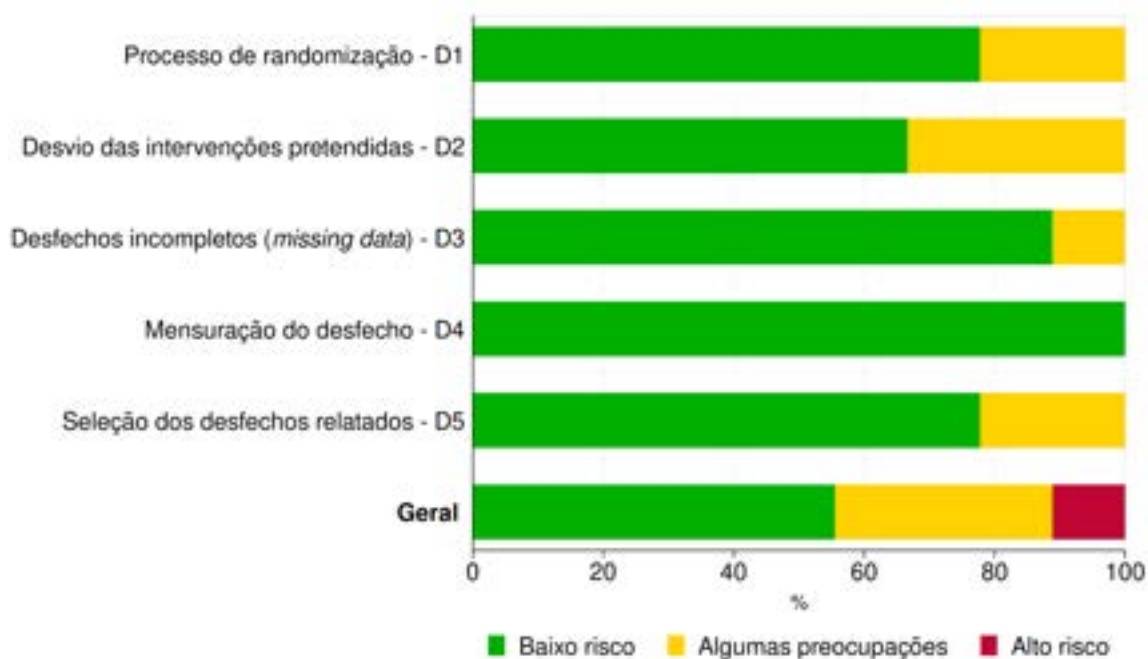


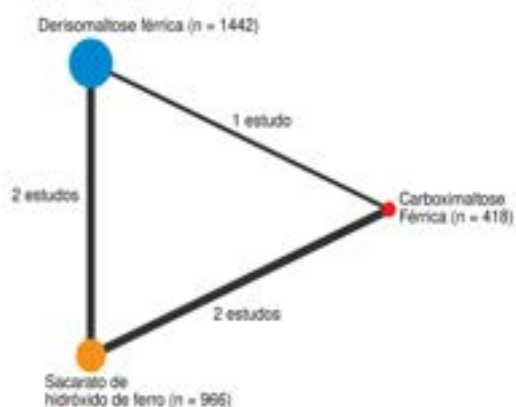
Figura 2. Risco de viés por domínio (versão sumarizada). Os resultados são baseados em nove estudos.

4.4 Síntese quantitativa dos resultados por desfecho

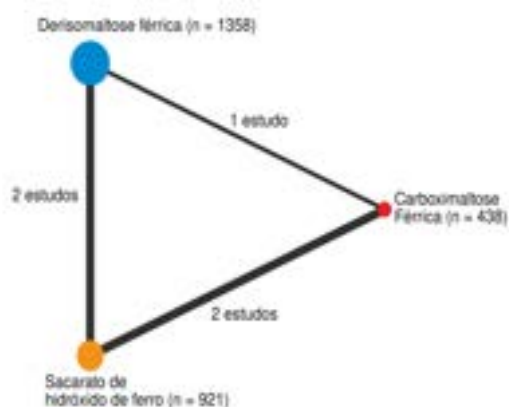
A seguir, são apresentados os resultados da revisão sistemática com NMA para os desfechos primários e secundários, com as DMs (para Hb e ferritina) e RRs (para hipofosfatemia, EAET, EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões e EAs graves) comparando-se carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro, derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro e derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica, assim como os resultados do ranqueamento das tecnologias com ICr95% e a probabilidade de ser melhor entre si. Sempre que houver um resultado no qual o ICr95% não cruza a linha de não efeito, este é destacado em negrito.

No grupo de estudos com populações mistas, a geometria de rede permitiu a realização de comparações diretas entre todas as intervenções e a aplicação da NMA. A geometria da evidência gerada por esses estudos está ilustrada na Figura 3. Vale salientar que não foi possível realizar uma NMA para populações específicas devido à escassez de informações disponíveis (p.e., mulheres com sangramento uterino anormal). Então, os resultados foram reportados em conjunto para populações mistas e específicas.

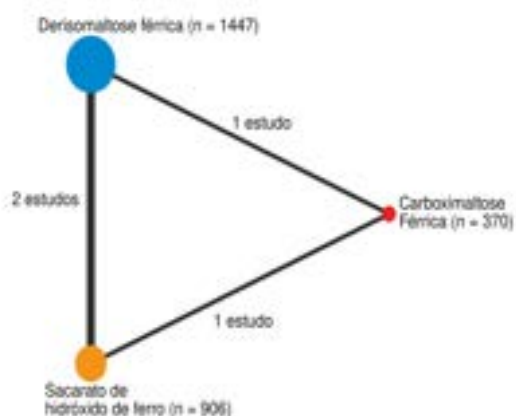
A) Hemoglobina



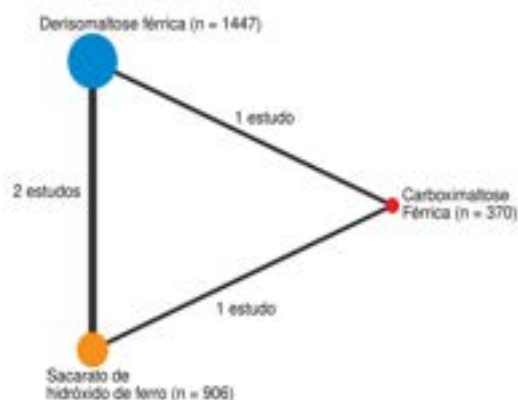
B) Ferritina



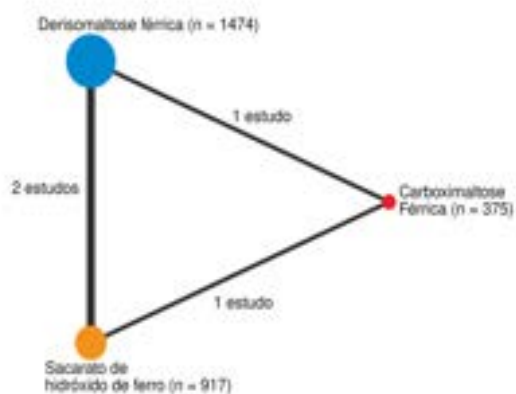
C) Hipofosfatemia



D) Eventos adversos emergentes do tratamento



D) Eventos adversos que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões



E) Eventos adversos graves

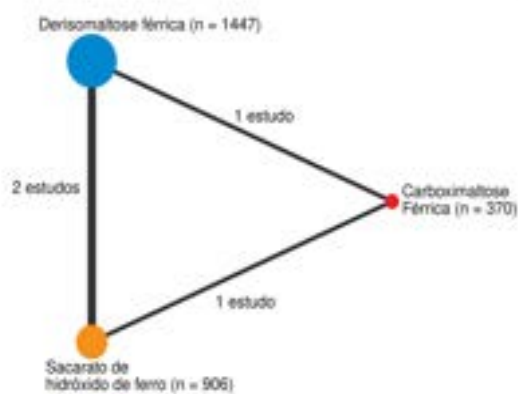


Figura 3. Geometria da *network meta-analysis* (*network plots*) para população mista.

Legenda: As espessuras das linhas são proporcionais ao número de estudos em cada comparação. Os tamanhos dos discos são proporcionais ao número de participantes analisados em cada intervenção. As linhas representam as comparações direta.

4.4.1 Incoerência da evidência

O Quadro 7 apresenta as estimativas do DIC. Os modelos que assumem coerência forneceram um ajuste igual ou superior aos modelos que assumem incoerência. Portanto, todas as inferências e a graduação da certeza da evidência foram realizadas com base em NAM que combinam a evidência direta e a indireta (Figura 3). Ao comparar DICs de modelos diferentes, uma diferença de 3-5 ou mais unidades é geralmente considerada uma evidência substancial a favor do modelo com o valor mais baixo de DIC. Com base nos dados analisados, há pouca evidência de incoerência nas redes avaliadas para todos os desfechos analisados.

Quadro 7. Valor do *deviance information criterion* (DIC) para os modelos de *network meta-analysis* assumindo coerência e incoerência.

Desfechos primários e secundários	Modelo - DIC	
	Coerência	Incoerência
Hemoglobina	-14,59	-14,46
Ferritina	76,82	88,31
Hipofosfatemia	40	39,35
Eventos adversos emergentes do tratamento	61,33	60,31
Eventos adversos que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões	54,19	55,67
Eventos adversos graves	35,83	37,74

4.4.2 Resultados principais

4.4.2.1 Hb

Para a análise dos níveis de Hb (g/dL), foram empregados os dados de cinco estudos (67,68,71,73,74) com 2.826 participantes analisados (Figura 3, painel A). A Figura 4 apresenta o gráfico de floresta que resume as estimativas da NMA, assumindo um modelo de efeitos aleatórios.

A derisomaltose férrica foi associada a um aumento nos níveis de Hb semelhante ao observado com o sacarato de hidróxido de ferro (DM: 0,42 g/dL; IC95%: -0,83 até 1,67). Resultados similares foram observados na comparação derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica (DM: -0,24 g/dL, IC95%: -1,69 até 1,21). Os achados da NMA podem ser considerados clinicamente e estatisticamente não relevantes.

Tendo como referência uma população semelhante àquela encontrada no SUS (65,66), a evidência disponível indica que o aumento médio nos níveis de Hb após 5-6 semanas de tratamento com sacarato de hidróxido de ferro seria de aproximadamente 3,7 g/dL (ICr95%: 3,4 até 3,9). Considerando esse referencial, a resposta terapêutica correspondente com derisomaltose férrica seria um aumento da Hb de 4,1 g/dL (ICr95%: 3,4 até 4,7). A resposta terapêutica correspondente com carboximaltose férrica seria um aumento da Hb de 4,3 g/dL (ICr95%: 3,7 até 5,0).

Em nível do paciente, após 5-6 semanas de tratamento e assumindo uma distribuição normal com DP conhecido de 1,4, a probabilidade de um aumento nos níveis de Hb > 2 g/dL será de 88% com sacarato de hidróxido de ferro (65,66). As probabilidades correspondentes para pacientes que recebem derisomaltose férrica e carboximaltose férrica serão de 93% e 95%, respectivamente. As probabilidades para outros limiares são apresentadas na Figura 4.

Conforme ilustrado na Figura 4, observou-se evidência de heterogeneidade estatística moderada ($\tau^2 = 0,33$; ICr95%: 0,051 até 8,49). Os intervalos preditivos de 95% indicam que essa heterogeneidade pode ser clinicamente relevante. Contudo, é importante destacar que a amplitude dos efeitos de tratamento abrange, principalmente, regiões de não-inferioridade e superioridade da derisomaltose férrica e carboximaltose férrica em comparação com o sacarato de hidróxido de ferro.

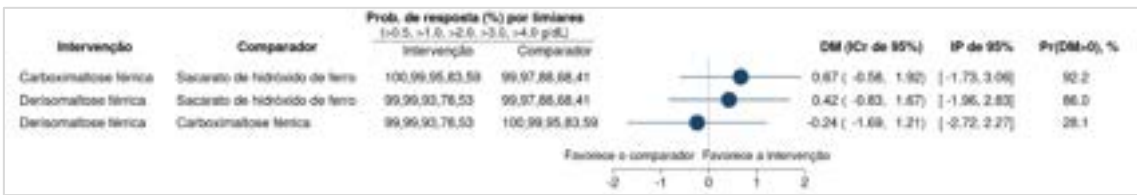


Figura 4. Resultados da *network meta-analysis* (modelo de efeitos aleatórios) para hemoglobina (g/dL) para populações mistas. Os resultados são baseados em 5 estudos randomizados com 2.826 participantes analisados (418 no grupo da carboximaltose férrica, 1.442 no grupo da derisomaltose férrica, e 966 no grupo do sacarato de hidróxido de ferro).

Legenda: O intervalo preditivo de 95% (IP de 95%) representa a faixa esperada de efeitos de tratamento verdadeiros em 95% das populações. A variância interestudos estimada foi de 0,33 (ICr95%: 0,051 até 8,49) – sugerindo heterogeneidade estatística moderada; DM significa diferença média. ICr de 95% significa intervalo de credibilidade de 95%; A expressão "Pr(DM>0)" indica a probabilidade de superioridade (%) da intervenção em relação ao comparador.

O Quadro 8 apresenta o ranqueamento das três intervenções em relação ao aumento nos níveis de Hb. A carboximaltose férrica apresentou a maior probabilidade (70%) de ser a intervenção mais eficaz entre as três examinadas, com um *rank* mediano de 1.0. A derisomaltose férrica ocupou o *rank* 2, com uma probabilidade de 26,5% de ser a melhor intervenção.

Quadro 8. Probabilidades e ranqueamento de cada tratamento em relação ao aumento nos níveis de hemoglobina para populações mistas.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a			Rank mediano (ICr95%)
	Melhor	2ª melhor	3ª melhor	
Derisomaltose férrica	26,5	61	12,5	2 (1 até 3)
Carboximaltose férrica	70	24,2	5,8	1 (1 até 3)
Sacarato de hidróxido de ferro	3,5	14,8	81,7	3 (1 até 3)

Legenda: ICr95% significa intervalo de credibilidade de 95%.

4.4.2.2 Ferritina

Para a análise dos níveis de ferritina (ng/mL), foram empregados os dados de cinco estudos com 2.717 participantes (67,68,71,73,75). A Figura 5 apresenta o gráfico de floresta que resume as estimativas da NMA, assumindo um modelo de efeitos aleatórios.

A derisomaltose férrica foi associada a um aumento nos níveis de ferritina semelhante ao observado com o sacarato de hidróxido de ferro (DM: 45,9 ng/mL, ICr95%: -58 até 149,7). Resultados similares foram observados na comparação derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica (DM: -5,4 g/dL; ICr95%: -132,9 até 122,2). Os achados da NMA podem ser considerados clinicamente e estatisticamente não relevantes.

Tendo como referência uma população semelhante àquela encontrada no SUS, a evidência disponível indica que o aumento médio nos níveis de ferritina após 5-6 semanas de tratamento com sacarato de hidróxido de ferro seria de aproximadamente 91,4 ng/dL (ICr95%: 78,4 até 104,4) (65,66). Considerando esse referencial, a resposta terapêutica correspondente com derisomaltose férrica seria um aumento de 137,3 ng/mL (ICr95%: 23,8 até 233,1). A resposta terapêutica correspondente com carboximaltose férrica seria um aumento de 142,6 ng/dL (ICr95%: 28,1 até 237,5).

Em nível do paciente, após 5-6 semanas de tratamento e assumindo uma distribuição aproximadamente normal com DP conhecido de 77,5, a probabilidade de um aumento nos níveis de ferritina superior a 30 ng/dL será de 79% com sacarato de hidróxido de ferro (65,66). As probabilidades correspondentes para pacientes que recebem derisomaltose férrica e carboximaltose férrica serão de 92% e 93%, respectivamente. As probabilidades para outros limiares são apresentadas na Figura 5.

Conforme ilustrado na Figura 5, observou-se evidência de heterogeneidade estatística moderada ($\tau^2 = 0,33$, ICr95%: 0,051 até 8,49). Os intervalos preditivos de 95% indicam que essa heterogeneidade pode ser clinicamente relevante. Contudo, é importante destacar que a amplitude dos efeitos de tratamento abrange principalmente regiões de não-inferioridade e superioridade da derisomaltose férrica e carboximaltose férrica em comparação com o sacarato de hidróxido de ferro.

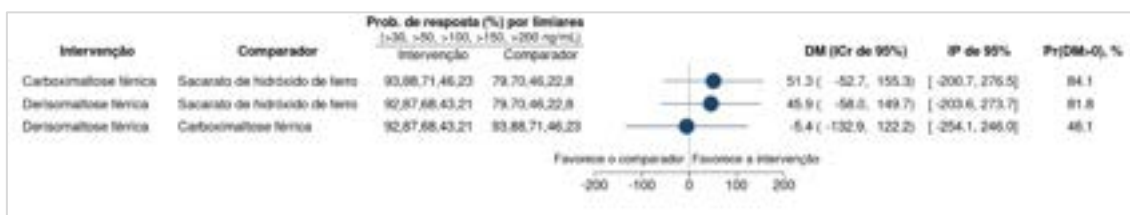


Figura 5. Resultados da *network meta-analysis* (modelo de efeitos aleatórios) para ferritina (ng/dL) para populações mistas. Os resultados são baseados em 5 estudos randomizados com 2.717 participantes analisados (438 no grupo da carboximaltose férrica, 1.358 no grupo da derisomaltose férrica, e 921 no grupo do sacarato de hidróxido de ferro).

Legenda: O intervalo preditivo de 95% (IP de 95%) representa a faixa esperada de efeitos de tratamento verdadeiros em 95% das populações. A variância interestudos estimada foi de 8019 (ICr95%: 1870 até 34000) – sugerindo heterogeneidade estatística elevada; DM significa diferença média. ICr de 95% significa intervalo de credibilidade de 95%; A expressão "Pr(DM>0)" indica a probabilidade de superioridade (%) da intervenção em relação ao comparador.

O quadro 9 apresenta o ranqueamento das três intervenções em relação ao aumento nos níveis de ferritina. A carboximaltose férrica apresentou a maior probabilidade (51%) de ser a intervenção mais eficaz entre as três examinadas, com um rank mediano de 1.0. A derisomaltose férrica ocupou o *rank* 2, com uma probabilidade de 43,4% de ser a melhor intervenção.

Quadro 9. Probabilidades e ranqueamento de cada tratamento em relação ao aumento nos níveis de ferritina para populações mistas.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a			Rank mediano (ICr95%)
	Melhor	2ª melhor	3ª melhor	
Carboximaltose férrica	51%	43,4%	5,6%	1,0
Derisomaltose férrica	43,4%	51%	5,6%	2,0
Sacarato de hidróxido de ferro	5,6%	5,6%	51%	3,0

Derisomaltose férrica	43,4	41,1	15,5	2 (1 até 3)
Carboximaltose férrica	51	35,9	13,1	1 (1 até 3)
Sacarato de hidróxido de ferro	5,6	23	71,5	3 (1 até 3)

Legenda: ICr95% significa intervalo de credibilidade de 95%.

4.4.2.3 Hipofosfatemia

Para a análise do risco de hipofosfatemia, foram empregados os dados de quatro estudos com 2.723 participantes (97 eventos) (67–69,72). A Figura 6 apresenta o gráfico de floresta que resume as estimativas da NMA, assumindo um modelo de efeitos aleatórios.

A derisomaltose férrica foi associada a um risco de hipofosfatemia 93% menor comparada à carboximaltose férrica (RR: 0,07; ICr95%: 0,02 até 0,30) – com uma probabilidade de superioridade de 99,9%. Devido às incertezas, foi observado também que a derisomaltose férrica está associada com um perfil de segurança estatisticamente similar ao sacarato de hidróxido de ferro, com um RR de 1,84 (ICr95%: 0,72 até 4,76). Nessa comparação, o sacarato de hidróxido férrico foi associado com uma probabilidade de superioridade de 91,6% frente à derisomaltose férrica (Figura 6).

Em relação aos riscos absolutos de hipofosfatemia em populações mistas, a evidência disponível indica que o risco desse evento em pacientes tratados com sacarato de hidróxido de ferro por 5-8 semanas é aproximadamente de 1,2% (ICr95%: 0,6 até 2%). Ao considerar esses valores como referência, o risco de hipofosfatemia estimado nos pacientes tratados com derisomaltose férrica foi de 2,1% (ICr95%: 0,7 até 6,1%), e de 23,7% (ICr95%: 5,2 até 62%) entre os pacientes tratados com carboximaltose férrica. A título de projeção, esses resultados representam um NNT de 4,5 (ICr95%: 1,6 até 23,2) para a comparação derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica. Em outras palavras, para cada 1.000 pacientes tratados com derisomaltose férrica, podemos esperar 224 (ICr95%: 43 até 606) pacientes a menos com hipofosfatemia em comparação ao tratamento utilizando carboximaltose férrica (Figura 6).

Conforme ilustrado na Figura 6, observou-se evidência de heterogeneidade estatística moderada ($\tau^2 = 0,075$; ICr95%: 0,004 até 1,2, na escala log-razão de chances). É possível perceber que os intervalos preditivos abrangem, principalmente, efeitos de tratamento que favorecem a derisomaltose férrica. Devido ao baixo número de eventos no grupo de sacarato de hidróxido de ferro, não foi possível estimar, de forma adequada, o intervalo preditivo de 95% para a comparação entre carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de

ferro. No entanto, dada a alta magnitude do RR, é improvável que a heterogeneidade estatística observada seja clinicamente relevante para essa comparação.

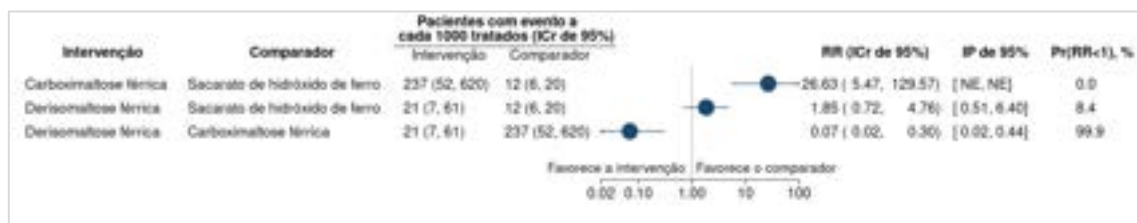


Figura 6. Resultados da *network meta-analysis* (modelo de efeitos aleatórios) para risco de hipofosfatemia para populações mistas. Os resultados são baseados em 4 estudos randomizados com 2.723 participantes analisados (370 no grupo da carboximaltose férrica [40 eventos], 1.447 no grupo da derisomaltose férrica [46 eventos], e 906 no grupo do sacarato de hidróxido de ferro [11 eventos]).

Legenda: O intervalo preditivo de 95% (IP de 95%) representa a faixa esperada de efeitos de tratamento verdadeiros em 95% das populações. Este intervalo não pode ser estimado com precisão adequada para a comparação carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro. A variância interestudos estimada foi de 0,075 (ICr de 95%: 0,004 até 1,2) – sugerindo heterogeneidade estatística baixa; RR significa risco relativo; ICr de 95% significa intervalo de credibilidade de 95%; A expressão "Pr(RR<1)" indica a probabilidade de superioridade (%) da intervenção em relação ao comparador.

O Quadro 10 apresenta o ranqueamento das três intervenções em relação ao risco de hipofosfatemia. O sacarato de hidróxido de ferro apresentou a maior probabilidade (91,6%) de ser a intervenção mais segura para o desfecho hipofosfatemia entre as três examinadas, com um *rank* mediano de 1,0. A derisomaltose férrica ocupou o *rank* 2, com uma probabilidade de 8,4% de ser a intervenção mais segura para hipofosfatemia.

Quadro 10. Probabilidades e ranqueamento de cada tratamento em relação ao risco de hipofosfatemia – populações mistas.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a			Rank mediano (ICr95%)
	Melhor	2ª melhor	3ª melhor	
Derisomaltose férrica	8,4	91,5	0,1	2 (1 até 2)
Carboximaltose férrica	0	0,1	99,9	3 (3 até 3)
Sacarato de hidróxido de ferro	91,6	8,3	0	1 (1 até 2)

Legenda: ICr95% significa intervalo de credibilidade de 95%.

4.4.2.4 EAET

Para a análise de quaisquer EAET, foram empregados os dados de quatro estudos com 2.723 participantes (67,68,71,73). A Figura 7 apresenta o gráfico de floresta que resume as estimativas da meta-análise em rede, assumindo um modelo de efeitos aleatórios.

A derisomaltose férrica foi associada a um risco de EAET 45% menor em comparação com a carboximaltose férrica (RR: 0,55, ICr95%: 0,21 até 1,43). No entanto, os ICr abrangem tanto regiões de superioridade quanto de inferioridade. De modo geral, em relação aos EAET, as estimativas indicam que as três intervenções possuem perfis de segurança estatisticamente similares, embora exista incerteza substancial na magnitude dos efeitos de tratamento devido ao número limitado de estudos disponíveis (n=4).

A variância estimada (na escala log-razão de chances) foi de 0,34 (ICr95%: 0,06 até 2,29) indicando heterogeneidade moderada, como demonstrado pelos intervalos preditivos de 95% (Figura 7).

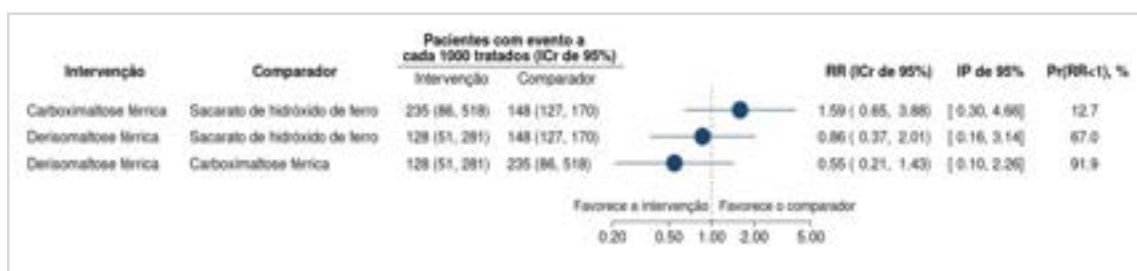


Figura 7. Resultados da *network meta-analysis* (modelo de efeitos aleatórios) para eventos adversos emergentes do tratamento para populações mistas. Os resultados são baseados em 4 estudos randomizados com 2.723 participantes analisados: 370 no grupo da carboximaltose férrica [119 eventos], 1.447 no grupo da derisomaltose férrica [220 eventos], e 906 no grupo do sacarato de hidróxido de ferro [157 eventos].

Legenda: O intervalo preditivo de 95% (IP de 95%) representa a faixa esperada de efeitos de tratamento verdadeiros em 95% das populações; RR significa risco relativo; ICr de 95% significa intervalo de credibilidade de 95%; A expressão "Pr(RR<1)" indica a probabilidade de superioridade (%) da intervenção em relação ao comparador.

O Quadro 11 apresenta o ranqueamento das três intervenções em relação ao risco de EAET. A derisomaltose férrica ocupou o *rank* 1, com uma probabilidade de 64,2% de ser a intervenção mais segura em relação aos EAET.

Quadro 11. Probabilidades e ranqueamento de cada tratamento em relação ao risco de quaisquer eventos adversos emergentes do tratamento – populações mistas.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a			Rank mediano (ICr95%)
	Melhor	2ª melhor	3ª melhor	
Derisomaltose férrica	64,2	30,5	5,3	1 (1 até 3)
Carboximaltose férrica	4,9	11,1	84	3 (1 até 3)
Sacarato de hidróxido de ferro	30,9	58,4	10,7	2 (1 até 3)

Legenda: ICr95% significa intervalo de credibilidade de 95%.

4.4.2.5 EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões

Para a análise do risco de perdas de seguimento, descontinuação e exclusões, foram empregados os dados de quatro estudos com 2.766 participantes (67,71,73,96). A Figura 8 apresenta o gráfico de floresta que resume as estimativas da meta-análise em rede, assumindo um modelo de efeitos aleatórios.

No geral, em relação às perdas de seguimento, descontinuação e exclusões, estimativas indicam que as três intervenções possuem perfis de segurança similares, embora exista ainda incerteza substancial na magnitude dos efeitos de tratamento devido ao número limitado de estudos disponíveis.

A variância estimada (na escala log-razão de chances) foi de 0,05 (ICr95%: 0,003 até 0,59) indicando heterogeneidade baixa, como demonstrado pelos intervalos preditivos de 95% (Figura 8).

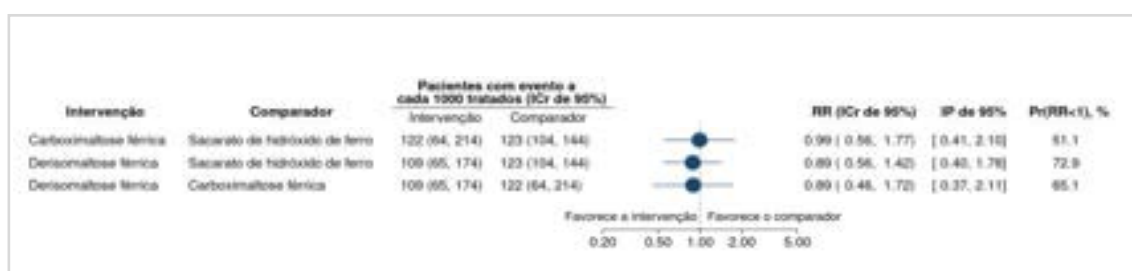


Figura 8. Resultados da *network meta-analysis* (modelo de efeitos aleatórios) para eventos adversos que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões para populações mistas. Os resultados são baseados em 4 estudos randomizados com 2.766 participantes analisados: 375 no grupo da carboximaltose férrica [68 eventos], 14.74 no grupo da derisomaltose férrica [134 eventos], e 917 no grupo do sacarato de hidróxido de ferro [129 eventos].

Legenda: O intervalo preditivo de 95% (IP de 95%) representa a faixa esperada de efeitos de tratamento verdadeiros em 95% das populações; RR significa risco relativo; ICr de 95% significa intervalo de credibilidade de 95%; A expressão "Pr(RR<1)" indica a probabilidade de superioridade (%) da intervenção em relação ao comparador.

O Quadro 12 apresenta o ranqueamento das três intervenções em relação ao risco de perdas de seguimento, descontinuação e exclusões. A derisomaltose férrica ocupou o *rank* 1, com uma probabilidade de 54,7% de ser a intervenção mais segura em relação às perdas de seguimento/exclusões.

Quadro 12. Probabilidades e ranqueamento de cada tratamento em relação ao risco de perdas de seguimento, descontinuação e exclusões – populações mistas.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a			Rank mediano (ICr95%)
	Melhor	2ª melhor	3ª melhor	
Derisomaltose férrica	54,7	28,7	16,6	1 (1 até 3)
Carboximaltose férrica	29,7	26,6	43,7	2 (1 até 3)
Sacarato de hidróxido de ferro	15,6	44,8	39,6	2 (1 até 3)

Legenda: ICr95% significa intervalo de credibilidade de 95%.

4.4.2.6 EAs graves

Para a análise do risco de EAs graves, foram empregados os dados de quatro estudos com 2.723 participantes (67,71,73,75,96). A Figura 9 apresenta o gráfico de floresta que resume as estimativas da meta-análise em rede, assumindo um modelo de efeitos aleatórios.

No geral, em relação aos eventos adversos graves, estimativas indicam que as três intervenções possuem perfis de segurança muito similares, embora exista ainda incerteza substancial na magnitude dos efeitos de tratamento devido ao número limitado de eventos e estudos disponíveis.

A variância estimada (na escala log-razão de chances) foi de 0,075 (ICr95%: 0,004 até 1,19) indicando heterogeneidade baixa, como demonstrado pelos intervalos preditivos de 95% (Figura 9).

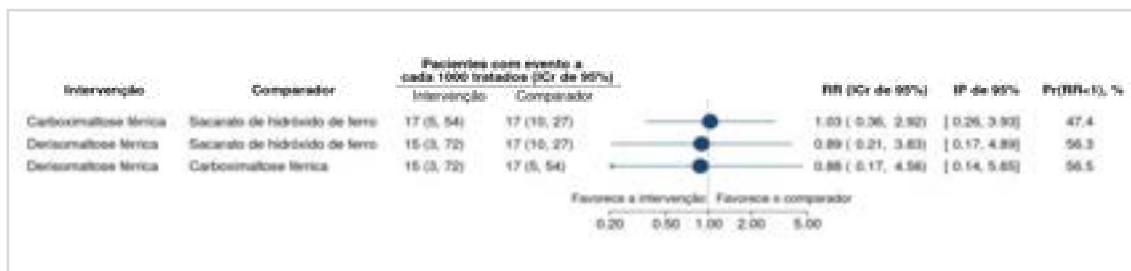


Figura 9. Resultados da *network meta-analysis* (modelo de efeitos aleatórios) para eventos adversos graves para populações mistas. Os resultados são baseados em 4 estudos randomizados com 2.723 participantes analisados: 370 no grupo da carboximaltose férrica [18 eventos], 1.447 no grupo da derisomaltose férrica [6 eventos], e 906 no grupo do sacarato de hidróxido de ferro [19 eventos].

Legenda: O intervalo preditivo de 95% (IP de 95%) representa a faixa esperada de efeitos de tratamento verdadeiros em 95% das populações; RR significa risco relativo; ICr de 95% significa intervalo de credibilidade de 95%; A expressão "Pr(RR<1)" indica a probabilidade de superioridade (%) da intervenção em relação ao comparador.

O Quadro 13 apresenta o ranqueamento das três intervenções em relação ao risco de EAs graves. A derisomaltose férrica foi associada com uma probabilidade de 46,5% de ser a intervenção mais segura em relação aos EAs graves. Porém, o *rank* mediano indica empate entre as três intervenções avaliadas.

Quadro 13. Probabilidades e ranqueamento de cada tratamento em relação ao risco de eventos adversos graves – populações mistas.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a			Rank mediano (ICr95%)
	Melhor	2ª melhor	3ª melhor	
Derisomaltose férrica	46,5	19,7	33,8	2 (1 até 3)
Carboximaltose férrica	28,2	34,5	37,3	2 (1 até 3)
Sacarato de hidróxido de ferro	25,2	45,8	28,9	2 (1 até 3)

Legenda: ICr95% significa intervalo de credibilidade de 95%.

4.5 Análise de sensibilidade da *Network meta-analysis*

Como mencionado e previsto no método do presente PTC, os resultados da evidência principal foram demonstrados também por meta-análises em pares (*pair-wise*) na análise de sensibilidade, sendo os resultados reportados abaixo entre os pares de comparação (isto é, derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro; derisomaltose férrica vs.

carboximaltose férrica; carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro). Adicionalmente, foram realizadas análises de sensibilidades com 13 estudos com 14 relatos (76–89) que não especificavam a linha terapêutica (isto é, se os pacientes estavam em uma segunda linha de tratamento após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral), sendo utilizado os mesmos critérios do relatório de recomendação nº 812 do Comitê de Medicamentos da Conitec (44). Vale salientar que não foram localizados estudos que não especificavam a linha terapêutica com a derisomaltose férrica para compor uma síntese quantitativa (NMA). Como resultado, as análises para estudos que não especificavam a linha terapêutica foram reportadas por meta-análises em pares (*pair-wise*) apenas entre carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro para o desfecho de Hb, pois não foi possível confeccionar uma NMA sem os dados da derisomaltose férrica e nem avaliar outros desfechos por meta-análises em pares (*pair-wise*). Sempre que houver um resultado no qual o IC95% não cruza a linha de não efeito, este é destacado em negrito.

4.5.1 Hb

4.5.1.1 Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro

Para a análise da mudança nos níveis de Hb (g/dL) considerando apenas as comparações diretas entre derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro (todas as populações: mistas + específicas), foram utilizados dados de três estudos com 2.358 participantes analisados (67,69,96). A Figura 10 apresenta o gráfico de floresta que resume as estimativas da meta-análise em pares, assumindo um modelo de efeitos aleatórios.

A derisomaltose férrica foi associada a um aumento nos níveis de Hb semelhante ao observado com o sacarato de hidróxido de ferro (DM: 0,18 g/dL; IC95%: -1,54 até 1,88). Os achados da meta-análise em pares podem ser considerados clinicamente e estatisticamente não relevantes.

Devido ao grande tamanho amostral dos estudos, a heterogeneidade estatística pode ser considerada baixa ($\tau^2 = 0,24$; IC95%: 0,02 até 27,3). O intervalo preditivo de 95% para a verdadeira DM ao longo das populações foi de -3,2 até 3,60 g/dL.

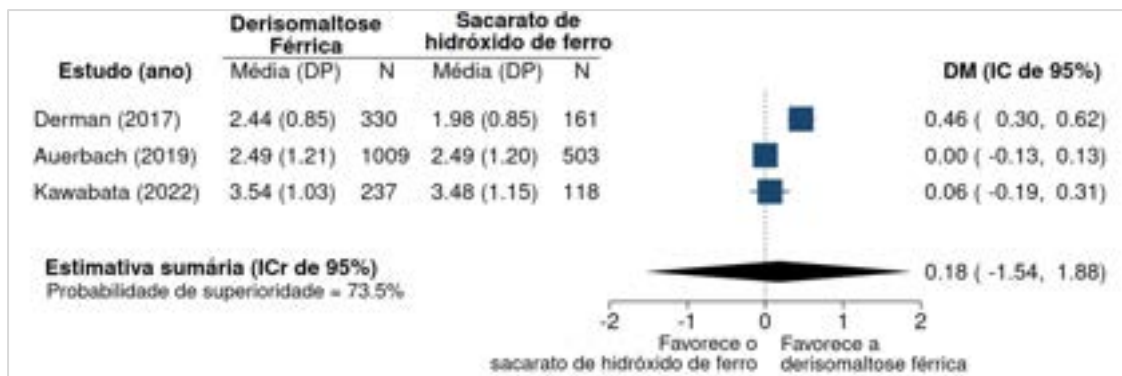


Figura 10. Hemoglobina (g/dL) para todas as populações (mistas e específicas). Resultados da meta-análise em pares (modelo de efeitos aleatórios).

Legenda: DM significa diferença média; IC de 95% significa intervalo de confiança de 95%; ICr de 95% significa intervalo de credibilidade de 95%; DP representa desvio-padrão.

4.5.1.2 Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica

Para a análise da mudança nos níveis de Hb (g/dL) considerando apenas as comparações diretas entre derisomaltose férrica e carboximaltose férrica (todas as populações: mistas + específicas), foram utilizados dados de dois estudos com 298 participantes analisados (71,72). A Figura 11 apresenta o gráfico de floresta que resume as estimativas da meta-análise em pares, assumindo um modelo de efeitos aleatórios.

A derisomaltose férrica foi associada a um aumento nos níveis de Hb semelhante ao observado com o carboximaltose férrica (DM: 0,09 g/dL; IC95%: -7,17 até 6,89). Em outras palavras, os achados da meta-análise em pares podem ser considerados clinicamente e estatisticamente não relevantes.

A heterogeneidade estatística pode ser considerada incerta ($\tau^2 = 6,4$; IC95%: 0,009 até 87,5). Em outras palavras, os dados são muito escassos, e não alteraram muito a percepção *a priori* sobre a variância inter-estudos. Dessa maneira, o intervalo preditivo de 95% para as verdadeiras diferenças médias não pode ser estimado de maneira satisfatória.

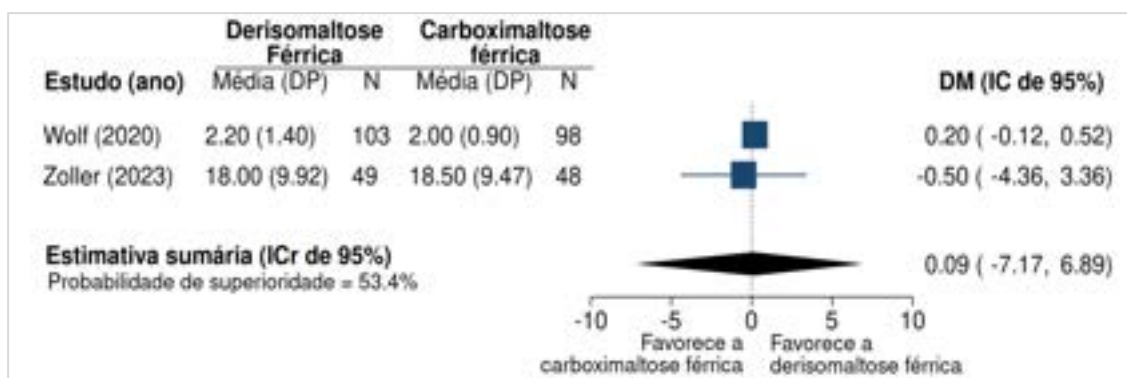


Figura 11. Hemoglobina (g/dL) para todas as populações (**mistas e específicas**). Resultados da meta-análise em pares (modelo de efeitos aleatórios).

Legenda: DM significa diferença média; IC de 95% significa intervalo de confiança de 95%; ICr de 95% significa intervalo de credibilidade de 95%; DP representa desvio-padrão.

4.5.1.3 Carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro

Para a análise da mudança nos níveis de Hb (g/dL) considerando apenas as comparações diretas entre carboximaltose férrica e sacarato de hidróxido de ferro (todas as populações: mistas + específicas), foram utilizados dados de 16 estudos com 2.873 participantes (73–82,84–87). A Figura 12 apresenta o gráfico de floresta que resume as estimativas da meta-análise em pares, assumindo um modelo de efeitos aleatórios. Vale salientar que 14 relatos (76–82,84–86,88–90) são oriundos do relatório de recomendação final de incorporação do Comitê de Medicamentos da Conitec nº 812 (44) que não deixavam claro em qual linha terapêutica os pacientes estavam, ou seja, se falharam ou não aos sais de ferro.

A carboximaltose férrica foi associada a um efeito superior nos níveis de Hb em comparação com o sacarato de hidróxido de ferro, com uma diferença média de **0,61 g/dL (ICr95%: 0,35 a 0,86)**. A probabilidade de superioridade foi de 100%. A relevância clínica dessa diferença depende das margens de não-inferioridade adotadas.

Devido a presença de estudos grandes (89) , um DP relativamente pequeno ao longo dos estudos e consistência na direção dos efeitos de tratamentos observados, a heterogeneidade estatística pode ser considerada baixa e clinicamente não relevante ($\tau^2 = 0,22$; ICr95%: 0,10 até 0,52). O intervalo preditivo de 95% para as verdadeiras diferenças médias ao longo das populações foi de -0,40 até 1,61 g/dL. Esse intervalo abrange especialmente efeitos de tratamento não-inferiores e superiores da carboximaltose férrica em comparação ao sacarato de hidróxido de ferro.

Tendo como referência uma população brasileira (34,65), a evidência disponível indica que o aumento médio nos níveis de Hb após 6 semanas de tratamento com sacarato de hidróxido de ferro seria de aproximadamente 3,7 g/dL (ICr95%: 3,4 até 3,9). Considerando esse referencial, a resposta terapêutica correspondente com carboximaltose férrica seria um aumento de 4,3 g/dL (ICr95%: 3,9 até 4,6).

Em nível do paciente, após 5-6 semanas de tratamento e assumindo uma distribuição normal com DP conhecido de 1,4, a probabilidade de um aumento nos níveis de Hb superior a 2 g/dL será de 88,4% com sacarato de hidróxido de ferro (34,65). A probabilidade correspondente para pacientes que recebem carboximaltose férrica será 94,8%. O Quadro 14 ilustra as probabilidades para outros limiares.

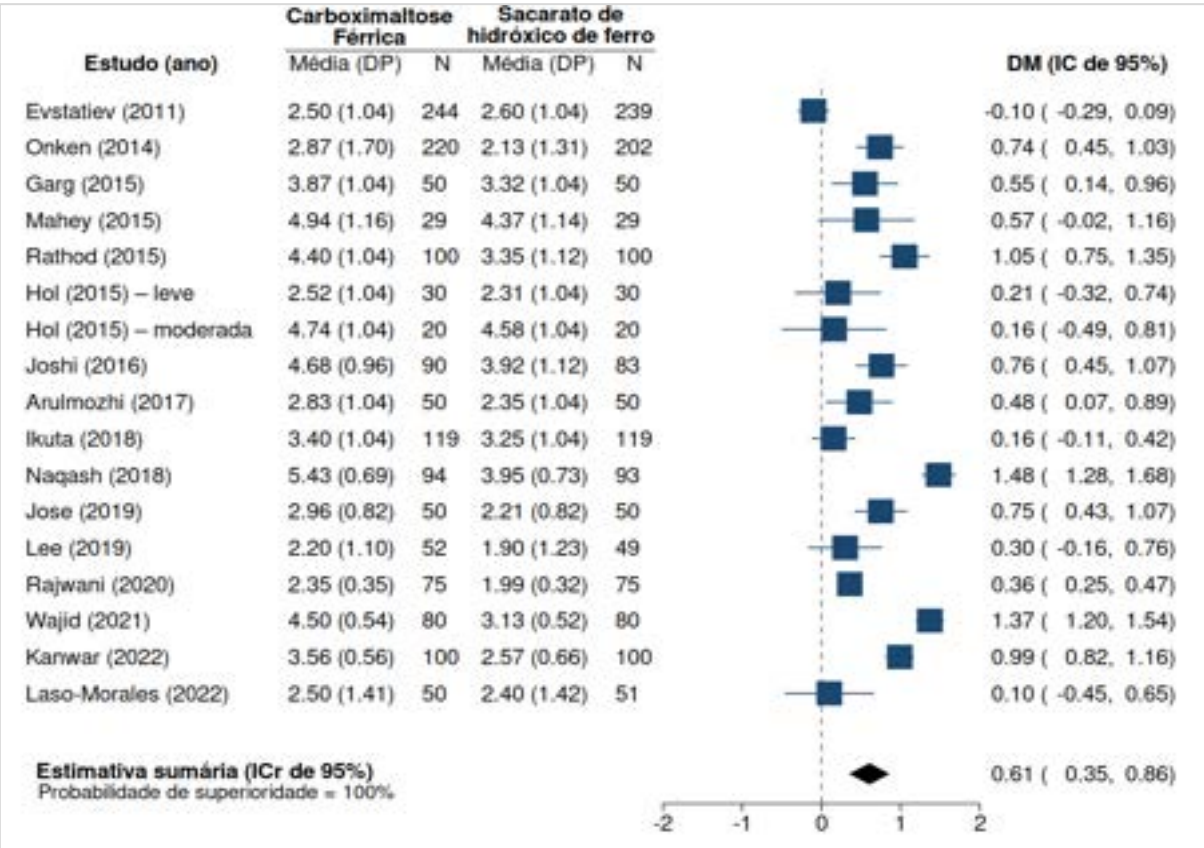


Figura 12. Hemoglobina (g/dL) para todas as populações (mistas e específicas). Resultados da meta-análise em pares (modelo de efeitos aleatórios).

Legenda: DM significa diferença média; IC de 95% significa intervalo de confiança de 95%; ICr de 95% significa intervalo de credibilidade de 95%; DP representa desvio-padrão.

Quadro 14. Probabilidade de resposta por limiares da hemoglobina (populações mistas + específicas).

Tratamento	Probabilidade de resposta (%) por limiares				
	> 0,5 g/dL	>1 g/dL	>2 g/dL	>3 g/dL	>4 g/dL
Sacarato de hidróxido de ferro	98,8	97,2	88,4	68,4	40,7
Carboximaltose férrica	99,7	99	94,8	81,9	57,8

4.5.2 Hipofosfatemia

4.5.2.1 Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro

Para a análise do risco de hipofosfatemia considerando apenas as comparações diretas entre derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro (todas as populações: mistas + específicas), foram utilizados dados de três estudos com 2.340 participantes (67,69,96). A Figura 13 apresenta o gráfico de floresta que resume as estimativas da meta-análise em pares, assumindo um modelo de efeitos aleatórios.

A derisomaltose férrica foi associada a um risco de hipofosfatemia 22% menor em comparação com ao sacarato de hidróxido de ferro (RR: 0,78; IC95%: 0,08 a 14,73). Nesse sentido, os achados da meta-análise em pares podem ser considerados clinicamente e estatisticamente não relevantes. Vale salientar que esses resultados foram principalmente influenciados pelo estudo de Kawabata *et al.*, (2022)(69), que se concentrou em mulheres com sangramento uterino anormal. Há evidências de alta heterogeneidade estatística ($\tau^2 = 2,94$, IC95%: 0,74 até 16,9). Devido ao pequeno número de estudos disponíveis, não é possível estimar o intervalo preditivo de 95% de forma satisfatória.

A exclusão do estudo de Kawabata *et al.*, (2022) (69) resultou em uma modificação da estimativa resumida para um RR de 2,3 (IC95%: 0,87 até 11,7), com uma heterogeneidade estatística moderada ($\tau^2 = 0,11$; IC95%: 0,004 até 2,96).

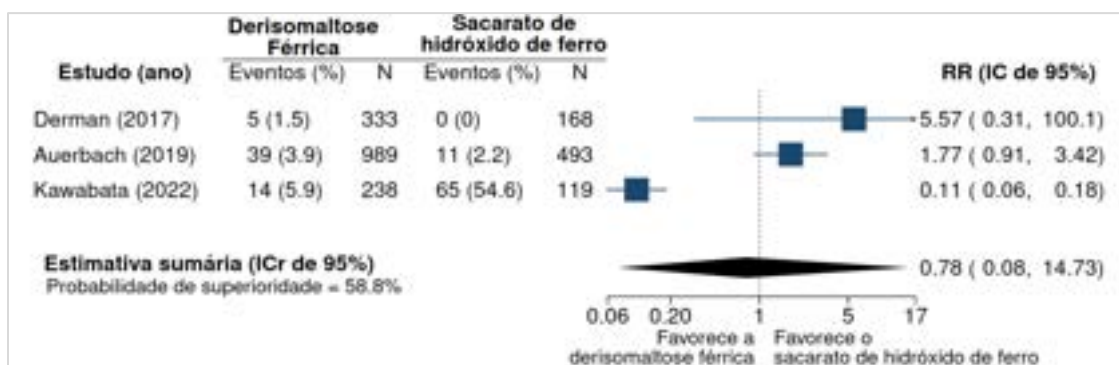


Figura 13. Risco de hipofosfatemia para todas as populações mistas (mistas e específicas). Resultados da meta-análise em pares (modelo de efeitos aleatórios).

Legenda: RR significa risco relativo; IC de 95% significa intervalo de confiança de 95%; ICr de 95% significa intervalo de credibilidade de 95%. Os números dos eventos correspondem aos números de participantes que desenvolveram hipofosfatemia durante o período de acompanhamento.

4.5.2.2 Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica

Para a análise do risco de hipofosfatemia considerando apenas as comparações diretas entre derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica (todas as populações: mistas + específicas), foram utilizados dados de três estudos com 364 participantes (70–72).

A Figura 14 apresenta o gráfico de floresta que resume as estimativas da meta-análise em pares, assumindo um modelo de efeitos aleatórios. A derisomaltose férrica foi associada a um risco de hipofosfatemia 93% menor em comparação com a carboximaltose férrica (**RR: 0,78; ICr95%: 0,02 a 0,19**). O NNT foi de 4,1 (ICr95%: 3,3 até 5,3). Em outras palavras, para cada 1.000 pacientes tratados com derisomaltose férrica, podemos esperar 242 (ICr95%: 188 até 300) pacientes a menos com hipofosfatemia em comparação com o tratamento utilizando carboximaltose férrica.

A variância inter-estudos indicou heterogeneidade baixa ($\tau^2 = 0,076$, ICr: 0,004 até 1,18). Devido ao pequeno número de estudos, não foi possível calcular de forma satisfatória o intervalo preditivo de 95%.

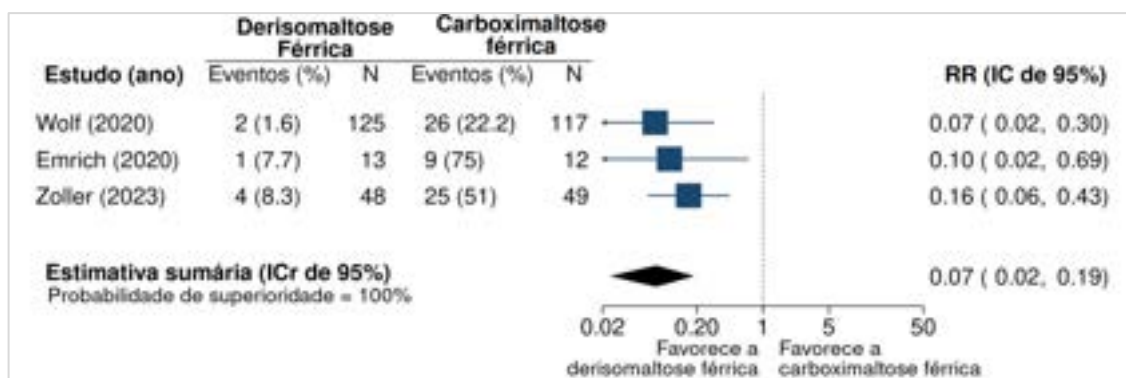


Figura 14. Risco de hipofosfatemia para todas as populações (mistas e específicas). Resultados da meta-análise em pares (modelo de efeitos aleatórios).

Legenda: RR significa risco relativo; IC de 95% significa intervalo de confiança de 95%; ICr de 95% significa intervalo de credibilidade de 95%. Os números dos eventos correspondem aos números de participantes que desenvolveram hipofosfatemia durante o período de acompanhamento.

4.6 Avaliação da qualidade da evidência

Conforme previsto no método, a avaliação da qualidade da evidência foi realizada utilizando a ferramenta GRADE (51,52). A avaliação foi realizada de forma individualizada considerando os desfechos primários e secundários priorizados na pergunta de pesquisa (PICOS) do presente PTC e as comparações de carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro, derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro e derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica (Quadro 15). De forma geral, levando-se em consideração todos os desfechos e comparações, a qualidade da evidência foi classificada como moderada na maioria das comparações por desfecho. Os detalhes sobre a graduação da qualidade da evidência podem ser encontrados no Anexo 7.

Quadro 15. Resumo da qualidade da evidência realizada com a ferramenta GRADE.

Desfechos (Importância)	Carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro	Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro	Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica
Hemoglobina (crítico)	⊕⊕○○ Baixa	⊕⊕⊕○ Moderada	⊕⊕⊕○ Moderada
Ferritina (importante)	⊕○○○ Muito baixa	⊕⊕○○ Baixa	⊕⊕○○ Baixa
Hipofosfatemia (importante)	⊕⊕⊕⊕ Alta	⊕⊕⊕○ Moderada	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos emergentes do tratamento (importante)	⊕⊕○○ Baixa	⊕⊕⊕○ Moderada	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões (importante)	⊕⊕○○ Baixa	⊕⊕⊕○ Moderada	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos graves (crítico)	⊕⊕○○ Baixa	⊕⊕⊕○ Moderada	⊕⊕⊕○ Moderada

4.7 Síntese dos resultados

O Quadro 16 mostra, resumidamente, a síntese dos resultados de eficácia e segurança da carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro. Já o Quadro 17 demonstra a síntese dos resultados da derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro. Finalmente, o Quadro 18 sinteriza os resultados comparativos da derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica. Todos os estudos foram avaliados no contexto da população-alvo do presente PTC, ou seja, pacientes adultos com ADF independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, a partir dos resultados apresentados anteriormente na síntese quantitativa (NMA).

Quadro 16. Síntese dos resultados de eficácia e segurança da carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro em pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro.

Tecnologia avaliada vs. comparador	Desfechos (Importância)	Tamanho do efeito (ICr95%)	Qualidade da evidência	Direção do efeito
Carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro	Hemoglobina (crítico)	DM: +0,67 g/dL (-0,58 até 1,91)	Baixa	NS
	Ferritina (importante)	DM: +51,3 ng/mL (-52,7 até 155,3)	Muito baixa	NS
	Hipofosfatemia (importante)	RR: 26,6 (5,47 até 129,6)	Alta	Favorece sacarato de hidróxido de ferro
	EAET (importante)	RR: 1,59 (0,65 até 3,88)	Baixa	NS
	EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões (importante)	RR: 0,99 (0,56 até 1,77)	Baixa	NS
	EAs graves (crítico)	RR:1,03 (0,36 até 2,92)	Baixa	NS

Legenda: EAs significa eventos adversos; EAET significa eventos adversos emergentes do tratamento; DM significa diferença média; NS significa que os resultados não foram significantes; RR significa risco relativo.

Quadro 17. Síntese dos resultados de eficácia e segurança da derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro em pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro.

Tecnologias avaliadas vs. comparador	Desfechos (Importância)	Tamanho do efeito (ICr95%)	Qualidade da evidência	Direção do efeito
Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro	Hemoglobina (crítico)	DM: +0,42 g/dL (-0,83 até 1,67)	Moderada	NS
	Ferritina (importante)	DM: +45,9 ng/mL (-58 até 149,7)	Baixa	NS
	Hipofosfatemia (importante)	RR: 1,85 (0,72 até 4,76)	Moderada	NS
	EAET (importante)	RR: 0,86 (0,37 até 2,01)	Moderada	NS
	EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões (importante)	RR: 0,89 (0,56 até 1,42)	Moderada	NS
	EA graves (crítico)	RR: 0,89 (0,21 até 3,83)	Moderada	NS

Legenda: EAs significa eventos adversos; EAET significa eventos adversos emergentes do tratamento; DM significa diferença média; NS significa que os resultados não foram significantes; RR significa risco relativo.

Quadro 18. Síntese dos resultados de eficácia e segurança da derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica em pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro.

Tecnologias avaliadas vs. comparadores	Desfechos (Importância)	Tamanho do efeito (ICr95%)	Qualidade da evidência	Direção do efeito
Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica	Hemoglobina (crítico)	DM: -0,24 g/dL (-1,69 até 1,21)	Moderada	NS
	Ferritina (importante)	DM: -5,4 ng/mL (-132,9 até 122,2)	Baixa	NS
	Hipofosfatemia (importante)	RR: 0,07 (0,02 até 0,30)	Moderada	Favorece derisomaltose férrica
	EAET (importante)	RR: 0,55 (0,21 até 1,43)	Moderada	NS
	EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões (importante)	RR: 0,89 (0,46 até 1,72)	Moderada	NS
	EAs graves (crítico)	RR: 0,88 (0,17 até 4,56)	Baixa	NS

Legenda: EAs significa eventos adversos; EAET significa eventos adversos emergentes do tratamento; DM significa diferença média; NS significa que os resultados não foram significantes; RR significa risco relativo.

4.8 Considerações e limitações sobre as evidências

Considerando-se que não foram localizados ECRs com comparações diretas (*head-to-head*) entre derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica e sacarato de hidróxido de ferro, em segunda linha de tratamento, para pacientes com ADF independentemente da causa (população mista) ou ADF por causas específicas (isto é, DII, DRC, insuficiência cardíaca congestiva, mulheres com qualquer tipo sangramento, câncer do intestino, mulher gestantes ou no pós-parto, dentre outras), se fez necessária a condução, do zero, de uma revisão sistemática com NMA. Nesse sentido, o presente PTC realizou uma síntese quantitativa abrangente dos benefícios (eficácia) e dos riscos (segurança) de três agentes antianêmicos intravenosos (ou seja, derisomaltose férrica, carboximaltose férrica e sacarato de hidróxido de ferro) para pacientes com ADF com falha terapêutica (isto é, tiveram uma resposta terapêutica subótima aos sais de ferro), intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral disponíveis no atual PCDT de ADF no SUS publicado em 2023 (2).

Em termos de eficácia, as três intervenções examinadas (sacarato de hidróxido de ferro, carboximaltose férrica e derisomaltose férrica) apresentaram resultados semelhantes para os desfechos primários de eficácia (Hb e ferritina). Ou seja, as diferenças clínicas entre as três tecnologias não são significativas, sugerindo resultados terapêuticos similares na prática clínica. Vale salientar que os três medicamentos conseguiram atingir o *cutoff* clínico, predeterminado nos desfechos, de um aumento de pelo menos 2 g/dL da Hb ou um aumento de pelo menos ≥ 30 ng/mL nos níveis de ferritina sérica após 5-6 semanas. Os achados do presente PTC são corroborados por outra revisão sistemática com meta-análise em pares, ou seja, as terapias possuem uma equivalência clínica semelhante (97). Os resultados da análise de sensibilidade, com meta-análise em pares, foram semelhantes aos da NMA para as comparações entre derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica e derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro; porém, a carboximaltose férrica foi associada a um efeito superior nos níveis de Hb em comparação com o sacarato de hidróxido de ferro, sendo semelhante aos resultados reportados no relatório final de recomendação nº 812 (44). Os achados, que suportam a equivalência clínica para a Hb e a ferritina para populações mistas na NMA, foram de qualidade moderada a baixa.

Contudo, as tecnologias analisadas no presente PTC foram associadas a um perfil de segurança distinto em relação à hipofosfatemia, sendo também um desfecho primário importante para o tratamento de ADF. Conforme esperado, devido ao mecanismo de ação desses agentes (98), o sacarato de hidróxido de ferro demonstrou ser a intervenção mais segura

em relação à hipofosfatemia (1,2%; IC95%: 0,6 até 2%). A segunda intervenção com melhor perfil de segurança em relação a este desfecho foi a derisomaltose férrica (2,1%; IC95%: 0,7 até 6,1%), seguida da carboximaltose férrica (23,7%; IC95%: 5,2 até 62%). Tais resultados são corroborados por outras revisões sistemáticas (38,98,99), pois foi verificado que, mesmo possibilitando a administração única de alta concentração, como a derisomaltose, a carboximaltose férrica está associada a um alto risco de hipofosfatemia, que não se resolve por pelo menos 3 meses em uma grande proporção de pacientes afetados. De forma complementar, a bula, publicada pela ANVISA, da carboximaltose férrica relata que, no período pós-comercialização, houve episódios de hipofosfatemia que levaram a osteomalácia hipofosfatêmica e fraturas que exigiram intervenção clínica, incluindo cirurgia. Ainda no âmbito da bula do produto, pacientes que recebem várias doses elevadas da carboximaltose férrica para um tratamento de longo prazo e com fatores de risco subjacentes (p.e., deficiência de vitamina D, má absorção de cálcio e fosfato, hiperparatireoidismo secundário, telangiectasia hemorrágica hereditária, DII e osteoporose) foram monitorados para osteomalácia hipofosfatêmica. Em outras palavras, a bula da carboximaltose férrica deixa claro que, em caso de hipofosfatemia persistente, o tratamento com carboximaltose férrica deve ser reavaliado (100). Ademais, a hipofosfatemia persistiu no final dos períodos de estudo incluídos nas revisões sistemáticas em até 45% dos pacientes tratados com carboximaltose férrica (38,98,99). Além disso, as complicações da hipofosfatemia induzida por carboximaltose férrica, que muitas vezes são identificadas com considerável atraso, foram documentadas em uma revisão de relatos de casos e séries de casos de Schaefer *et al.*, (2022)(98). O estudo identificou 55 estudos que avaliaram 77 pacientes, que desenvolveram hipofosfatemia após o tratamento com carboximaltose férrica. A média de idade dos 77 pacientes (46 mulheres; 60%) foi de 48,9 anos. Antes do tratamento com carboximaltose férrica, a média da Hb era de 9,6 g/dL (DP: 2,3) e uma ferritina sérica de 11,8 ng/mL (DP: 9,5), sendo um indicativo de deficiência grave de ferro. Cerca de 58% dos pacientes receberam mais de uma infusão de carboximaltose férrica, com dose cumulativa média de ferro de 7 g por paciente. Após o tratamento, a média do fosfato foi de 0,36 (DP: 0,14 mmol/L) e a hipofosfatemia persistiu por uma média de 31,2 semanas. Vale salientar que a hipofosfatemia persistente pode causar doenças debilitantes, incluindo miopatia, osteomalácia e fraturas nos pacientes (98), sendo documentado na bula da carboximaltose férrica (100). Os resultados da análise de sensibilidade, com meta-análise em pares, não divergiram dos achados principais da NMA. A qualidade da evidência, que suporta a superioridade da derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica em relação ao risco de hipofosfatemia em populações mistas, foi considerada moderada.

Os resultados dos EAET, EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões e EAs graves demonstraram que não foram encontradas evidências de associações relevantes, indicando riscos semelhantes entre as três intervenções para todos esses desfechos secundários de segurança. No entanto, é importante ressaltar que há uma grande incerteza nas estimativas. De todo modo, outras revisões sistemáticas encontraram resultados semelhantes aos do presente PTC (101,102). A qualidade da evidência, que suporta os achados de segurança no PTC, é moderada.

As evidências que compõem o presente PTC possuem algumas limitações. Conforme destacado na avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE (103), a principal limitação da evidência disponível é a imprecisão. Isso se deve à escassez de ECRs disponíveis e ao baixo número de eventos (isto é, eventos relativamente raros nos nove estudos encontrados na revisão sistemática). No geral, os IC95% e os intervalos preditivos de 95% são substancialmente incertos em relação aos níveis de Hb, ferritina e EAs não relacionados ao metabolismo do fosfato. É importante mencionar que a interpretação da imprecisão em relação à eficácia dos três agentes antianêmicos estudados foi dificultada pela ausência de margens bem estabelecidas para equivalência ou não-inferioridade clínica. Por exemplo, para os níveis de Hb, foi calculado o impacto absoluto das intervenções utilizando um critério de mudança em relação à linha de base $>2\text{g/dL}$. Esse *cutoff* clínico tem sido amplamente utilizado em estudos de superioridade para caracterizar a eficácia de suplementos de ferro. Ao considerar esse critério como uma margem de não-inferioridade para a Hb, as estimativas disponíveis sugerem que, tanto a derisomaltose férrica quanto a carboximaltose férrica têm um potencial de serem não-inferiores e/ou equivalentes ao sacarato de hidróxido de ferro para as populações mistas investigadas no presente PTC. No entanto, estudos mais recentes indicam que o estabelecimento de não-inferioridade pode demandar margens mais conservadoras para a Hb, como 1g/dL (104) ou até mesmo $0,5\text{g/dL}$ (105), dependendo da população analisada. Assim, a qualidade da evidência foi rebaixada pelo sistema GRADE para os desfechos de eficácia.

Uma limitação adicional significativa nesse PTC é a incapacidade de avaliar o viés de estudos pequenos e o viés de publicação. Ou seja, devido ao número de estudos incluídos ser inferior a 10 por desfecho, foram seguidas as recomendações de guias internacionais e não realizar testes estatísticos nem a análise gráfica da assimetria do funil (106). Consequentemente, a qualidade da evidência não foi reduzida para nenhum desfecho ou comparação com base nesse aspecto no GRADE. Nesse âmbito, é válido mencionar que foi

realizada uma busca abrangente e foram empreendidos esforços para encontrar estudos publicados ou em processo de publicação. De forma adicional, não foi encontrada nenhuma evidência de viés de publicação de estudos registrados.

Quanto à superioridade da derisomaltose férrica em relação à carboximaltose férrica, é importante destacar que o efeito de tratamento da NMA foi dominado pela evidência direta oriunda do estudo de Wolf *et al.*, (2020) (71). Isso se deve à ausência de eventos de hipofosfatemia nos grupos do sacarato de hidróxido de ferro dos estudos que contribuíram com evidência indireta. A presença de "zero eventos" resultou em grandes incertezas, reduzindo drasticamente o papel da evidência indireta na estimativa da NMA. O estudo de Wolf *et al.*, (2020) (71) consistiu na combinação de dois ensaios conduzidos para respaldar o pacote de submissão do registro da derisomaltose férrica ao *Food and Drug Administration*. Ambos os estudos empregaram, como desfecho primário, o risco de hipofosfatemia e apresentaram baixo risco de viés. A análise de sensibilidade, que considerou todas as populações (mistas + específicas), reforçou a superioridade da derisomaltose em relação à carboximaltose férrica. No entanto, essa análise de sensibilidade sugeriu efeitos de tratamento ligeiramente mais modestos nos outros estudos. Dessa maneira, optou-se por rebaixar a qualidade da evidência para moderada.

5 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

Foram realizadas buscas utilizando-se o termo (“ferric derisomaltose” OR “iron isomaltoside” OR “monoferric” OR “monofer”) no dia 24 de agosto de 2023 por avaliações da derisomaltose férrica no tratamento da anemia por deficiência de ferro nas seguintes Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): NICE, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Pharmaceutical Benefits Advisory Scheme* (PBS), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC).

O *status* das avaliações e decisões sobre o uso da derisomaltose no tratamento da ADF está mostrado no Quadro 19. Não foram identificadas quaisquer avaliações e/ou recomendações pelas agências de ATS da Nova Zelândia (PHARMAC) e do Reino Unido (NICE) sobre o uso da tecnologia em questão.

Quadro 19. Avaliações da derisomaltose férrica por agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde.

País	Ano	Status de incorporação	Indicação
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Scheme</i> (Austrália)	2018	Incorporação para tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, quando o tratamento com ferro oral é ineficaz ou contraindicado	(107,108)
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (Canadá)	2020	Incorporação para tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, quando o tratamento com ferro oral é ineficaz ou contraindicado	(109)
<i>Scottish Medicines Consortium</i> (Escócia)	2011	Incorporação para tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro quando o ferro oral for ineficaz ou não puder ser utilizado ou quando houver necessidade de administração rápida de ferro. Essa incorporação exclui pacientes em hemodiálise	(110)

6 MÉTODOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1 Apresentação e objetivo

Conforme explicado no PTC, como não há ECRs que compararam simultaneamente (*head-to-head*) derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica e sacarato hidróxido férrico IV para tratamento da ADF em pacientes refratários ao tratamento prévio com sais de ferro oral, foi necessário o desenvolvimento de uma síntese quantitativa das evidências por meio de uma revisão sistemática com NMA para os desfechos de interesse (primários: correção da anemia pela Hb, aumento da ferritina sérica e risco de hipofosfatemia e; secundários: EAET, EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões e EAs graves).

Em resumo, os achados da NMA mostraram que a derisomaltose férrica aumentou os níveis de Hb de forma semelhante ao sacarato de hidróxido de ferro (DM: 0,42 g/dL; IC95%: -0,83 até 1,67) e à carboximaltose férrica (DM: -0,24 g/dL, IC95%: -1,69 até 1,21). Esses achados são semelhantes para o desfecho normalização da ferritina, sendo que os aumentos nos seus níveis séricos foram semelhantes na comparação com o sacarato de hidróxido de ferro (DM: 45,9 ng/mL, IC95%: -58 até 149,7) e carboximaltose férrica (DM: -5,4 g/dL; IC95%: -132,9 até 122,2). Por outro lado, para o desfecho de hipofosfatemia, há diferença estatisticamente significativa na NMA, com vantagem da derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica (RR: 0,07; IC95%: 0,02 até 0,30) e do sacarato hidróxido férrico IV vs. derisomaltose férrica (RR: 1,84; IC95%: 0,72 até 4,76). Do ponto de vista da segurança (EAET, EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões e EA graves), as três intervenções possuem perfis muito similares, embora exista ainda incerteza na magnitude dos efeitos de tratamento.

A qualidade da evidência foi considerada moderada em todos os desfechos nas comparações indiretas entre derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica e derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV para todos os desfechos avaliados, exceto para aumento da ferritina sérica (qualidade baixa). Já nas comparações indiretas entre carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro IV, a qualidade da evidência variou de muito baixa a alta para os desfechos avaliados.

Considerando-se que, para os desfechos mais relevantes do ponto de vista clínico (normalização da Hb, concentração sérica de ferritina e EAs) não houve diferença estatisticamente significativa entre as três tecnologias, e que a diferença entre as tecnologias avaliadas foi, notadamente, para o desfecho hipofosfatemia, de forma conservadora, desenvolveu-se uma avaliação de custo-efetividade (ACE) para avaliar os custos e as

consequências do uso dos três agentes antianêmicos intravenosos para pacientes com ADF com falha terapêutica (isto é, tiveram uma resposta terapêutica subótima aos sais de ferro, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral), sendo avaliado os desfechos de Hb, ferritina sérica e risco de hipofosfatemia. Digno de nota, a ACE poderia ser desenvolvida apenas com o desfecho hipofosfatemia, dada a equivalência clínica e estatística para os demais desfechos de Hb e ferritina (isto é, tomando como base o *cutoff* clínico de pelo menos 2 g/dL da Hb ou um aumento de pelo menos ≥ 30 ng/mL nos níveis de ferritina sérica após 5-6 semanas, respectivamente).

Assim, com base nos resultados clínicos informados anteriormente, foi elaborada uma ACE, utilizando modelagem do tipo árvore de decisão, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem *Visual Basic for Applications* (macro), com uma planilha padronizada, com o objetivo de estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica e derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido férrico IV, para o tratamento, em segunda linha, de pacientes adultos com ADF, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral disponível no SUS. Essa avaliação foi conduzida seguindo-se as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde de 2014 (111) e da checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) *Task Force Report da International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) (112). O Quadro 20 apresenta os aspectos gerais considerados na elaboração do respectivo modelo econômico, que serão abordados e discutidos de forma detalhada ao longo deste documento.

Quadro 20. Características da avaliação de custo-efetividade da derisomaltose férrica em pacientes com anemia por deficiência de ferro.

População-alvo	Pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, ou seja, na segunda linha de tratamento
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Derisomaltose férrica
Comparadores	Carboximaltose férrica e sacarato de hidróxido de ferro
Horizonte temporal	12 semanas
Medidas de efetividade	Correção da anemia pela hemoglobina Aumento da ferritina sérica Risco de hipofosfatemia
Taxa de desconto	Não se aplicada devido ao curto horizonte temporal
Estimativa dos custos	Macrocusteio (<i>top-down</i>)

	Custos médicos diretos relacionados à tecnologia (aquisição dos medicamentos, acompanhamento, manejo da hipofosfatemia e administração por infusão endovenosa dos medicamentos)
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Análise de custo-efetividade
Tipo de modelagem	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Determinística univariada – Diagrama de Tornado Probabilística – Método de Monte Carlo
Premissas do modelo	• Os pacientes não são submetidos a demais tratamentos adjuvantes • Não foi considerado o retratamento nos casos de falha terapêutica (ciclo único de tratamento) • As probabilidades de escolha de tratamento são idênticas • Não foram consideradas as probabilidades de eventos adversos • Tomando como base um <i>cutoff</i> clínico de um aumento de pelo menos 2 g/dL da Hb e um aumento de pelo menos ≥ 30 ng/mL nos níveis de ferritina sérica após 5-6 semanas, os achados da NMA mostraram que a derisomaltose férrica, e sacarato de hidróxido e a carboximaltose são semelhantes • O modelo foi construído para uma população mista. Nesse sentido, não foi priorizada nenhuma população específica.

6.2 Método

6.2.1 População-alvo

A coorte hipotética de pacientes foi composta por pessoas adultas com ADF, independente da causa da doença (isto é, não foi enfatizada nenhuma doença específica e o paciente poderia ter qualquer doença causadora de ADF), após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, conforme descrito na seção 3.4.1. Além disso, a coorte hipotética era composta por uma maioria de mulheres com uma idade média de 42,8 anos.

6.2.2 Perspectiva da análise

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde, visto que, caso seja incorporado, o medicamento deverá ser ofertado por meio da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, sob coordenação nacional do Ministério da Saúde (111).

6.2.3 Intervenção

A intervenção considerada na análise é a derisomaltose férrica administrada por via intravenosa por injeção ou perfusão na dose fixa de 1.000mg por paciente.

6.2.4 Comparadores

Os comparadores utilizados foram os medicamentos incorporados no SUS para o tratamento da ADF, como abaixo descrito:

- a) Carboximaltose férrica IV, administrada em infusão única de 1.000mg de ferro, por paciente.
- b) Sacarato de hidróxido de ferro IV, administrada em cinco infusões de 200mg, totalizando 1.000mg de ferro, por paciente.

6.2.5 Horizonte temporal

De acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde, o horizonte temporal deve refletir a história natural da doença (111). Nesse sentido, o horizonte temporal utilizado no modelo foi de 12 semanas. Esse horizonte pode ser considerado conservador, porque a maioria dos estudos incluídos na evidência principal da revisão sistemática com NMA, descritas nos capítulos 3 e 4, acompanhou os pacientes pelo período entre 4 e 8 semanas.

6.2.6 Taxa de desconto

Não foi aplicada taxa de desconto para custos e desfechos devido ao horizonte temporal ser inferior a um ano, seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde (111).

6.2.7 Desfechos considerados – medidas de custo e efetividade

Os resultados para os custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$). A efetividade foi expressa em normalização da anemia (nível de 2 g/dL após 3 a 5 semanas), normalização da concentração sérica de ferritina (≥ 30 ng/mL após 3 a 5 semanas) e redução dos casos de hipofosfatemia. As probabilidades para cada desfecho foram extraídas da revisão sistemática com NMA descritas no capítulo 4. Os detalhes da obtenção das probabilidades, ou seja, da conversão das variáveis contínuas (Hb e ferritina) para variáveis dicotômicas (probabilidade de normalizar ou não normalizar a Hb e a ferritina) podem ser consultadas no Anexo 9. Com esses dados, foram estimadas RCEI para cada desfecho e para cada comparador

incluído no modelo. Vale salientar que, sempre que necessário, as probabilidades foram ajustadas pela equação de Briggs, Claxton e Sculpher (2006) (113) para o horizonte temporal do modelo.

6.2.8 Estrutura do modelo econômico

Foi construído um modelo de árvore de decisão para comparar os custos, efetividade dos três agentes antianêmicos (isto é, derisomaltose férrica, carboximaltose férrica e sacarato hidróxido férrico) no tratamento da ADF, independentemente da causa da doença, em pacientes adultos com falha terapêutica, intolerantes ou que apresentam contraindicação ao tratamento da anemia com ferro oral.

Os pacientes com ADF iniciam o modelo sendo tratados com derisomaltose férrica ou carboximaltose férrica ou sacarato hidróxido de ferro, sendo aplicadas as probabilidades de normalização da Hb, normalização da ferritina sérica e de eventos de hipofosfatemia evitados, assim como os custos de tratamento, custos de procedimentos de infusão para cada tecnologia e custo do manejo da hipofosfatemia. Ao final, foram estimadas as RCEI pelos eventos, para cada par de comparação (ou seja, derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica e derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro).

Importante ressaltar que não foi considerado o retratamento após falha terapêutica. Dessa forma, o modelo considera apenas a resposta ou não resposta (normaliza ou não normaliza a Hb e ferritina; e provoca ou não provoca hipofosfatemia) de um único ciclo de tratamento. Vale salientar que o modelo considerou pacientes com ADF, independentemente das causas de base para a doença, em linha com as evidências descritas revisão sistemática com NMA e discutidas no capítulo 4. A Figura 15 mostra a estrutura do modelo de árvore de decisão desenvolvida.

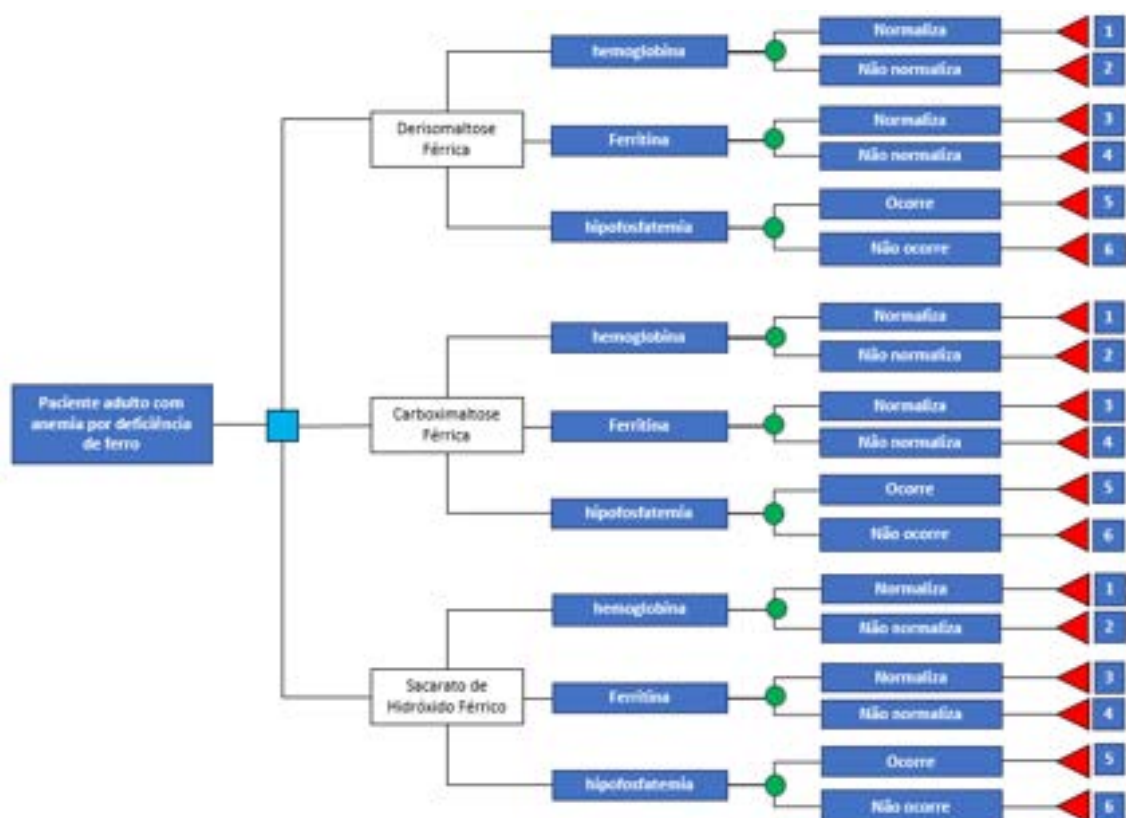


Figura 15. Árvore de decisão utilizada no modelo de custo-efetividade para comparar a derisomaltose férrica com carboximaltose férrica e sacarato hidróxido férrico no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro intolerantes ou contraindicados ao ferro oral.

6.2.9 Fonte de dados e parâmetros de efetividade

Os dados de efetividade utilizados no modelo foram extraídos da revisão sistemática com NMA previamente descrita nos capítulos 3 e 4. Foram calculadas as probabilidades de ocorrência de normalização da Hb e da ferritina e casos de hipofosfatemia, para cada um dos comparadores avaliados. As probabilidades calculadas (Anexo 8) de cada desfecho para a intervenção e comparadores são apresentadas no Quadro 21.

Quadro 21. Probabilidades de ocorrência dos eventos de interesse (normalização da hemoglobina e ferritina e casos de hipofosfatemia) utilizada no modelo de custo-efetividade para a intervenção (derisomaltose férrica) e comparadores (carboximaltose férrica e sacarato de hidróxido férrico).

Parâmetro	Derisomaltose férrica	Carboximaltose férrica	Sacarato de hidróxido férrico	Fonte
Normalização da hemoglobina	0,995	0,998	0,986	NMA (capítulos 3 e 4) e Anexo 8
Não normaliza hemoglobina	0,005	0,002	0,014	
Normalização da ferritina	0,993	0,995	0,954	
Não normaliza ferritina	0,007	0,005	0,046	
Hipofosfatemia	0,042	0,418	0,024	
Sem Hipofosfatemia	0,958	0,582	0,976	

6.3 Estimativa recursos e custos

6.3.1 Custo de tratamento da anemia por deficiência de ferro

Para a presente avaliação econômica, foram considerados os custos diretos do tratamento de um paciente com ADF com as tecnologias em avaliação (isto é, derisomaltose férrica, sacarato hidróxido férrico e carboximaltose férrica) por meio de macrocusteio (*top-down*). Assim, foram contabilizados os recursos de saúde associados à aquisição direta da derisomaltose férrica e dos dois comparadores, além dos custos de acompanhamento do paciente, custo do manejo da hipofosfatemia e os custos de infusão. Esses custos foram sistematizados da seguinte maneira, cujos detalhes estão mostrados na sequência.

- a) *Custo de aquisição dos medicamentos*: Considerou-se o preço proposto para a incorporação da derisomaltose férrica e os custos de aquisição praticados na base do Banco de Preços em Saúde (BPS) para os comparadores.
- b) *Custo do acompanhamento do paciente*: Calculado por meio de macrocusteio a partir da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS (SIGTAP) (114).
- c) *Custo do manejo da hipofosfatemia*: Calculado por meio de macrocusteio a partir dos valores do SIGTAP (114).
- d) *Custo de infusão*: Considerou-se o valor apresentado no estudo publicado por Lopes *et al.*, (2022) (115), conforme explicado na sequência.

6.3.1.1 Custo dos medicamentos

O custo médico direto de tratamento da ADF foi calculado com base na posologia disponível em bula de cada um dos medicamentos (13,100,116), considerando-se uma dose fixa por paciente (1.000mg) e o preço de cada uma das tecnologias, conforme explicado abaixo.

6.3.1.1.1 Preço para incorporação da derisomaltose férrica

O preço proposto para a incorporação da derisomaltose férrica por frasco de 500mg (frasco ampola com 100mg/ml em 5 ml) está apresentado no

Quadro 22 e corresponde ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) na alíquota de 18% (PMVG18%). É importante salientar que o preço proposto contém todos os impostos (ou seja, ICMS e Pis/Cofins).

Quadro 22. Proposta de preço para incorporação da derisomaltose férrica no SUS.

Medicamento	Apresentação	Posologia	Preços unitários			Custo de tratamento direto por paciente usado no modelo
			Frascos para 1.000mg	PMVG18%	Preço para incorporação*	
Derisomaltose férrica	500 mg (frasco ampola com 100mg/ml em 5 ml)	1.000mg	2	R\$ 456,39	R\$ 456,39	R\$ 912,78

Legenda: PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo na alíquota de ICMS 18%. *Preço contém os todos os impostos (ICMS e Pis/Cofins)

O preço proposto pela empresa é menor do que todos os preços registrados no BPS, via SIASG no período de 28 de fevereiro de 2022 a 31 de agosto de 2023, considerando-se busca realizada no dia 31 de agosto de 2023, conforme mostrado no Quadro 24.

6.3.1.1.2 Custos dos comparadores

Sobre o preço dos comparadores (carboximaltose férrica e sacarato de hidróxido de ferro), utilizou-se como critério, o último preço de compra pública praticado, via pregão, e registrado no BPS entre 28 de fevereiro de 2022 a 31 de agosto de 2023 (últimos 18 meses), com busca realizada no dia 31 de agosto de 2023. Os preços praticados e usados no modelo para cada uma das tecnologias estão mostrados no Quadro 23. Todos os preços praticados no BPS estão mostrados no Quadro 25 (carboximaltose férrica) e Quadro 26 (sacarato de hidróxido de ferro).

Quadro 23. Preços unitários e custos diretos de tratamento da anemia por deficiência de ferro considerados na análise, para os medicamentos comparadores.

Medicamento	Apresentação	Posologia	Preços unitários			Custo de tratamento direto por paciente usado no modelo	Fonte*
			Frascos para 1.000mg	PMVG18% unitário#	Preço usado no modelo		
Carboximaltose férrica	500 mg (frasco ampola com 100mg/ml em 5 ml)	1.000mg	2	R\$ 456,39	R\$ 598,45	R\$ 1.196,90	BPS ¹
Sacarato de hidróxido de ferro	100mg (frasco ampola com 20mg/ml em 5 ml)	1.000mg	10	R\$ 10,27	R\$ 7,97	R\$ 79,70	BPS ²

Legenda: *Os custos de aquisição foram consultados no Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>). Considerou-se o último preço de compra pública praticado, via pregão, e registrado no BPS entre 28 de fevereiro de 2022 a 31 de agosto de 2023, com busca realizada no dia 31 de agosto de 2023. # Preço Máximo de Venda ao Governo na alíquota de ICMS 18%, por meio da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) de 21,53% sobre o Preço Fábrica da lista de preços da CMED de agosto de 2023.

¹Carboximaltose férrica: Preço praticado pelo estado do Rio de Janeiro (180 frascos) em 14 de junho de 2023²Sacarato de hidróxido de ferro: Preço praticado pelo hospital Naval Marcílio Dias do Rio de Janeiro (195 frascos) em 07 de outubro de 2022

Quadro 24. Preços da derisomaltose férrica registrados no Banco de Preços em Saúde.

Medicamento	Apresentação	Data da aquisição	Instituição	Modalidade de aquisição	Quantidade adquirida	Preço unitário	Fonte*
Derisomaltose férrica	500 mg (frasco ampola com 100mg/ml em 5 ml)	28/04/2022	Hospital Federal dos servidores do estado RJ	Dispensa de licitação	29	R\$ 485,51	BPS
		14/06/2023	Centro de aquisições específicas	Dispensa de licitação	180	R\$ 598,45	
		07/06/2023	Hospital Federal dos servidores do estado RJ	Pregão	29	R\$ 500,00	

Legenda: *Os custos de aquisição foram consultados no Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>). Preços registrados no período de 28 de fevereiro de 2022 a 31 de agosto de 2023, com busca realizada no dia 31 de agosto de 2023.

Quadro 25. Preços da carboximaltose registrados no Banco de Preços em Saúde.

Medicamento	Apresentação	Data da aquisição	Instituição	Modalidade de aquisição	Quantidade adquirida	Preço unitário	Fonte*
Carboximaltose férrica	500 mg (frasco ampola com 100mg/ml em 5 ml)	22/03/2022	Hospital Militar de Área de Brasília	Pregão	950	R\$ 489,79	BPS
		06/04/2022	Governo do Estado do Ceará	Pregão	1050	R\$ 496,68	
		25/04/2022	Hospital Militar de Área de Recife	Pregão	100	R\$ 496,68	
		17/05/2022	Hospital Naval Marcílio Dias	Pregão	250	R\$ 526,38	
		09/03/2023	Centro de Obtenção da Marinha/RJ	Pregão	450	R\$ 529,92	
		13/06/2023	Hospital Geral de Curitiba	Pregão	350	R\$ 535,21	
		25/07/2022	Centro de Aquisições Específicas	Pregão	300	R\$ 536,12	
		18/07/2023	Hospital Univ. M ^a Aparecida Pedrossian	Pregão	450	R\$ 543,00	
		16/01/2023	Complexo Hospitalar e de Saúde da UFB	Pregão	400	R\$ 543,13	
		10/04/2023	Hospital Militar de Área de Porto Alegre	Pregão	100	R\$ 543,13	
		25/01/2023	Hospital Militar de Área de Brasília	Pregão	931	R\$ 543,13	
		13/12/2022	Hospital das Forças Armadas	Pregão	225	R\$ 543,13	
		18/07/2022	Hospital das Forças Armadas	Pregão	60	R\$ 543,13	
		17/04/2023	Governo do Estado do Ceará	Pregão	3440	R\$ 548,65	
		13/12/2022	Instituto Nacional de Traumatismo-Ortopedia	Pregão	900	R\$ 560,00	
		16/05/2022	Instituto Nacional de Traumatismo-Ortopedia	Pregão	500	R\$ 566,71	
		25/10/2022	Instituto Nacional de Traumatismo-Ortopedia	Pregão	960	R\$ 566,71	
		14/06/2023	Centro de Aquisições Específicas	Pregão	300	R\$ 598,45	

Legenda: *Os custos de aquisição foram consultados no Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>). Preços registrados no período de 28 de fevereiro de 2022 a 31 de agosto de 2023, com busca realizada no dia 31 de agosto de 2023.

Quadro 26. Preços do sacarato de hidróxido de ferro registrados no Banco de Preços em Saúde.

Medicamento	Apresentação	Data da aquisição	Instituição	Modalidade de aquisição	Quantidade adquirida	Preço unitário	Fonte*
Sacarato de hidróxido de ferro	100mg (frasco ampola com 20mg/ml em 5 ml)	02/06/2023	Centro de Aquisições Específicas	Pregão	2.400	R\$ 7,97	BPS
		20/03/2023	Fundação Estatal de Atenção à Saúde - PR	Pregão	4.000	R\$ 7,98	
		23/08/2022	Pref. Mun. de Santo Antônio do Descoberto/GO	Pregão	5.000	R\$ 8,60	
		20/12/2022	Fundo Municipal de Saúde de Nova Iguaçu / RJ	Pregão	6.600	R\$ 8,99	
		07/12/2022	Pref. Mun. de Marmeleiro - PR	Pregão	500	R\$ 9,00	
		18/11/2022	Pref. Mun. de Vera Cruz do Oeste/PR	Pregão	800	R\$ 9,50	
		15/12/2022	Hospital Geral de Fortaleza/mex - CE	Pregão	500	R\$ 9,99	
		18/03/2022	Fundo Municipal de Saúde de Nova Iguaçu/RJ	Pregão	9.200	R\$ 11,48	
		16/05/2022	Pref.mun.de Indiará	Pregão	2.500	R\$ 12,27	
		07/07/2023	Hospital de Guarnição de Santiago/RS	Pregão	200	R\$ 13,00	
		30/05/2023	Pref. Mun. de bezerros	Pregão	200	R\$ 13,95	
		25/10/2022	Pref. Mun. de Capanema - PR	Pregão	1.200	R\$ 13,99	
		29/06/2023	Hospital Geral de Belém	Pregão	1.500	R\$ 14,39	
		20/05/2022	Hospital de Guarnição de Santiago/RS	Pregão	300	R\$ 14,57	
		02/06/2022	Mex-Comando 4. Brigada Cavalaria Mecanizada/MS	Pregão	100	R\$ 21,26	
		04/11/2022	Hospital Geral de Juiz de Fora	Pregão	1.100	R\$ 21,90	
		26/09/2022	Pref. Mun. de Codajás/AM	Pregão	500	R\$ 169,99	

Legenda: *Os custos de aquisição foram consultados no Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>). Preços registrados no período de 28 de fevereiro de 2022 a 31 de agosto de 2023, com busca realizada no dia 31 de agosto de 2023.

6.3.1.2 Custo de acompanhamento do paciente

Os custos de acompanhamento do paciente foram definidos com base em um macrocusteio, levando-se em consideração as recomendações do PCDT para a ADF publicado em 2023 (2), e os valores unitários definidos na SIGTAP (114), conforme mostrado no Quadro 27. Os detalhes do macrocusteio estão mostrados no Anexo 9.

Quadro 27. Resumo dos custos de acompanhamento dos pacientes com anemia por deficiência de ferro, definido por meio de macrocusteio.

Parâmetro	Valor	Fonte
Consulta médica	R\$ 20,00	Macrocusteio (Anexo 9)
Hemograma completo	R\$ 8,22	
Dosagem de ferritina	R\$ 31,18	
Custo total	R\$ 59,40	

6.3.1.3 Custo do manejo da hipofosfatemia

O modelo também considerou os custos do monitoramento da hipofosfatemia. Para isso, foram incluídos os custos de cinco dosagens de ferro (uma inicial e quatro de acompanhamento) e cinco consultas à especialista nefrologista (uma inicial e quatro de acompanhamento), considerando-se que a literatura mostra que os pacientes com esse evento são monitorados por um tempo que varia de 3 meses (117) a 8 meses (118). Esses custos foram definidos com base em um macrocusteio, levando em consideração os valores definidos na SIGTAP (114), conforme mostrado no Quadro 28. Os detalhes do macrocusteio estão mostrados no Anexo 9.

Quadro 28. Custo total do manejo da hipofosfatemia, definido por meio de macrocusteio.

Parâmetro	Valor	Fonte
Dosagem de fósforo	R\$ 9,25	Macrocusteio (Anexo9)
Consulta especialista	R\$ 50,00	
Custo total	R\$ 59,25	

Considerou-se que, dos pacientes com contagem elevada de fósforo, 90% farão acompanhamento durante quatro meses; portanto, usarão os custos de quatro dosagens de fósforo e quatro consultas ao nefrologista, como acima explicado. Para o cálculo do custo do

manejo da hipofosfatemia, considerou-se a frequência do evento, a partir dos resultados da NMA para este desfecho: sacarato de hidróxido de ferro (1,2%), derisomaltose férrica (2,1%) e carboximaltose férrica (23,7%). Com base nesses dados, os custos totais de manejo da hipofosfatemia considerados no modelo estão mostrados no Quadro 29.

Quadro 29. Custos do manejo da hipofosfatemia, por tecnologia, definido por meio de macrocusteio.

Tecnologia	Frequência e custo da hipofosfatemia		Fonte
	Frequência	Custo total	
Derisomaltose férrica	2,1%	R\$ 1,12	NMA (capítulos 3 e 4) e macrocusteio (Anexo 9)
Carboximaltose férrica	23,7%	R\$ 12,64	
Sacarato de hidróxido férrico	1,2%	R\$ 0,64	

6.3.1.4 Custo da infusão

Como o procedimento 03.01.10.001-2 (administração de medicamentos na atenção especializada) tem valor de R\$ 0,63 e que não representa os custos da infusão no SUS, conforme concluído pelo próprio relatório de recomendação da Comissão de Medicamentos da Conitec nº 812/2023 (44) e como o procedimento 03.01.10.019-5 (administração de medicamentos por via endovenosa) tem valor zero na SIGATAP (114), por meio de revisão rápida da literatura (ANEXO 10), buscou-se estudos que estimaram os custos da administração endovenosa de medicamentos, incluindo os quelantes de ferro, na perspectiva do SUS. O único estudo encontrado foi aquele desenvolvido por Lopes *et al.*, (2022) (115) que estimou o custo da administração endovenosa de medicamentos modificadores do custo da doença biológicos para o tratamento da artrite reumatoide, na perspectiva do SUS. O estudo utilizou a metodologia de Custeio Baseado em Atividade e Tempo para calcular os custos dos procedimentos referentes à administração endovenosa desses medicamentos nos serviços habilitados no SUS. Assim, para compor tais estimativas de custos, os tempos de atividades, capacidades máximas de atendimento e fluxos dos processos internos foram obtidas em entrevistas e validados por meio de acompanhamento de pacientes. Os procedimentos foram categorizados em três tipos: a) aplicação subcutânea, b) infusão endovenosa rápida e c) infusão endovenosa longa. Como os medicamentos para o tratamento da anemia possuem administração endovenosa, considerou-se no modelo, o valor de R\$ 169,00 referente à estimativa do custo da infusão rápida do estudo de Lopes *et al.*, (2022) (115), conforme mostrado no Quadro 30.

Quadro 30. Custo da infusão dos medicamentos para tratamento da anemia por deficiência de ferro.

Parâmetro	Valor	Referência
Custo por infusão	R\$ 169,00	Lopes <i>et al.</i> , (2022) (115)

É importante ressaltar que foi decidido não empregar o valor de R\$ 158,24 para a infusão conforme o relatório de recomendação final de incorporação nº 812/2023 do Comitê de Medicamentos da Conitec (44), porque, apesar de se tratar de estimativa de custo da infusão de medicamentos para tratamento da anemia, o estudo que estimou tais custos adotou o sistema de saúde suplementar como perspectiva (119), cujos custos que compõem o macrocusteio realizado pelos autores, são muito diferentes da perspectiva do SUS. Além disso, o estudo foi publicado em 2015, ou seja, o custo por infusão possui 8 anos de inflação e, consequentemente, de desvalorização. Todavia, esse valor foi utilizado no limite inferior das análises de sensibilidade do modelo.

6.3.1.5 Resumo dos custos de tratamento da anemia

Considerando-se todos os custos descritos acima, o Quadro 31 resume os custos totais para cada tecnologia empregados no modelo de custo-efetividade.

Quadro 31. Resumo dos custos tratamento da anemia por deficiência de ferro com derisomaltose férrica, carboximaltose férrica e sacarato de hidróxido de ferro.

Medicamento	Preço do medicamento	Custo da infusão	Custo de acompanhamento	Custo da hipofosfatemia	Custo Total
Derisomaltose férrica	R\$ 456,39	R\$ 169,00	R\$ 59,40	R\$ 1,12	R\$ 1.142,30
Carboximaltose férrica	R\$ 1.196,90	R\$ 169,00	R\$ 59,40	R\$ 12,64	R\$ 1.437,94
Sacarato de hidróxido de ferro	R\$ 79,70	R\$ 845,00	R\$ 59,40	R\$ 0,64	R\$ 984,74

6.4 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da ACE.

6.4.1 DSA

A DSA foi realizada para análises de pares, variando-se cada parâmetro incerto entre seus valores de limite superior e inferior, cujos parâmetros e justificativas estão mostrados no Quadro 32.

6.4.2 PSA

A PSA foi realizada para avaliar o impacto da variação simultânea de cada parâmetro incerto entre seus valores de limite superior e inferior, cujos parâmetros e justificativas estão mostrados no Quadro 32. Para isso foi atribuída a distribuição de probabilidade gama para custos, log normal para as probabilidades de ocorrência dos desfechos e normal para o tempo (em meses) de monitoramento da hipofosfatemia, calculada com 1.000 iterações de Método Monte de Carlo (MMC).

Quadro 32. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de custo-efetividade.

Parâmetros	Base	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte/Justificativa
Custo da carboximaltose férrica	R\$ 598,45	R\$ 489,79	R\$ 718,14	Gama	<u>Mínimo:</u> Menor preço do BPS* <u>Máximo:</u> +20% porque já se usou o último e maior preço do BPS*
Custo do sacarato de hidróxido de ferro	R\$ 7,97	R\$ 6,38	R\$ 9,56	Gama	<u>Mínimo:</u> -20% (premissa) porque já se usou o menor preço do BPS* <u>Máximo:</u> Média ponderada do BPS*
Custo de acompanhamento do paciente	R\$ 59,40	R\$ 53,46	R\$ 65,34	Gama	<u>Mínimo:</u> -20% (premissa) <u>Máximo:</u> + 20% (premissa)
Custo do manejo da hipofosfatemia	R\$ 59,25	R\$ 53,33	R\$ 65,18	Gama	<u>Mínimo:</u> -20% (premissa) <u>Máximo:</u> + 20% (premissa)
Custo da infusão	R\$ 169,00	R\$ 158,24	R\$ 276,55	Gama	<u>Mínimo:</u> Valor usado no Relatório de recomendação nº 182/2023 (44) <u>Máximo:</u> Valor usado no Relatório de recomendação nº 812/2023 (44) (R\$ 158,24), corrigido pelo IPCA entre 1º de janeiro de 2014 a 31 de julho de 2023 (74,76%)**
Probabilidade de normalização de hemoglobina - Derisomaltose férrica	0,995450	0,924655	0,999935	Log normal	<u>Mínimo e Máximo:</u> Variação do intervalo de credibilidade das NMAs descritas no capítulo 3 e 4
Probabilidade de normalização de hemoglobina - Carboximaltose férrica	0,997734	0,949415	0,999973	Log normal	
Probabilidade de normalização de hemoglobina - Sacarato de hidróxido de ferro	0,986436	0,977148	0,992307	Log normal	
Probabilidade de normalização de ferritina - Derisomaltose férrica	0,993094	0,717222	0,999981	Log normal	
Probabilidade de normalização de ferritina - Carboximaltose férrica	0,994653	0,740375	0,999987	Log normal	
Probabilidade de normalização de ferritina - Sacarato de hidróxido de ferro	0,954159	0,929331	0,971703	Log normal	
Probabilidade de hipofosfatemia - Derisomaltose férrica	0,041559	0,013951	0,118279	Log normal	
Probabilidade de hipofosfatemia - Carboximaltose férrica	0,417831	0,097500	0,855600	Log normal	
Probabilidade de hipofosfatemia - Sacarato de hidróxido de ferro	0,023856	0,021470	0,026242	Normal	
Tempo (em meses) de monitoramento da hipofosfatemia	5	3	8		<u>Mínimo:</u> Tempo obtido da literatura (98) <u>Máximo:</u> Tempo obtido da literatura (118)

Legenda: *Banco de Preços em Saúde (BPS)/ Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>). Ver explicações na seção 6.3.1.1. ** Correção do valor de R\$ 158,24 (valor usado pela Conitec no relatório de recomendação nº 182/2023) pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) acumulado de 1º de janeiro de 2014 a 31 de julho de 2023 (74,76%), calculado pela ferramenta Calculadora do Cidadão do Banco Central (disponível em: <https://www3.bcb.gov.br/CALCIDADAO/publico/corrigirPorIndice.do?method=corrigirPorIndice>).

7 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Caso-base

Os resultados da ACE produziram estimativas de custo e efetividade para as coortes hipotéticas de pessoas com ADF, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, sendo que os resultados principais para a análise do caso-base estão resumidos no Quadro 33 para derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica e no Quadro 34 para derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido férrico.

A derisomaltose férrica mostrou mesma efetividade em relação à carboximaltose férrica e ao sacarato de hidróxido de ferro para os desfechos de normalização da Hb e da ferritina. Os achados de efetividade são acompanhados de uma redução de custo no valor de R\$ 295,64 da derisomaltose férrica na comparação com a carboximaltose férrica e um incremento no custo total de R\$ 157,56 da derisomaltose férrica em relação ao sacarato de hidróxido de ferro.

A derisomaltose férrica se mostrou mais efetiva em relação à carboximaltose férrica (Quadro 33) e menos efetiva do que o sacarato de hidróxido de ferro para o desfecho hipofosfatemia (Quadro 34).

Quadro 33. Resultados da análise de custo-efetividade no caso base da comparação da derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica no tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro.

Parâmetros	Derisomaltose férrica	Carboximaltose férrica	Incremental
Custo total	R\$ 1.229,52	R\$ 1.437,94	- R\$ 295,64
Normalização da hemoglobina	0,995	0,998	- 0,0023
Normalização da ferritina	0,993	0,995	- 0,0016
Hipofosfatemia evitada	0,96	0,58	0,38
RCEI - Normalização da hemoglobina	-	-	Mais barato e menos efetivo
RCEI - Normalização da ferritina	-	-	Mais barato e menos efetivo
RCEI - Hipofosfatemia evitada	-	-	Cost-saving

RCEI significa Razão de custo-efetividade incremental; Mais barato e menos efetivo significa que a tecnologia tem uma menor efetividade para o desfecho avaliado, mas os custos diretos relacionados ao tratamento foram menores. *Cost-saving* significa que a tecnologia é mais efetiva e os custos diretos relacionados ao tratamento foram menores.

Quadro 34. Resultados da análise de custo-efetividade no caso base da comparação da derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido férrico no tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro.

Parâmetros	Derisomaltose férrica	Sacarato de hidróxido de ferro	Incremental
Custo total	R\$ 1.142,30	R\$ 984,74	157,56
Normalização da hemoglobina	0,995	0,986	0,01
Normalização da ferritina	0,993	0,954	0,04
Hipofosfatemia evitada	0,96	0,976	- 0,02
RCEI - Normalização da hemoglobina	-	-	R\$ 17.481,28
RCEI - Normalização da ferritina	-	-	R\$ 4.046,71
RCEI - Hipofosfatemia evitada	-	-	Dominado

RCEI significa razão de custo-efetividade incremental; Dominado significa dominância simples, ou seja, a tecnologia é mais cara e menos efetiva.

7.2 DSA

Os resultados da DSA para as duas comparações (derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica e derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro) para os três desfechos de efetividade avaliados (normalização da Hb, da ferritina e eventos evitados de hipofosfatemia) estão apresentados nos diagramas de tornado a seguir.

Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica

A Figura 16 mostra que o custo da carboximaltose férrica é a variável que mais influencia os resultados do modelo na comparação entre derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica para o desfecho normalização da Hb.

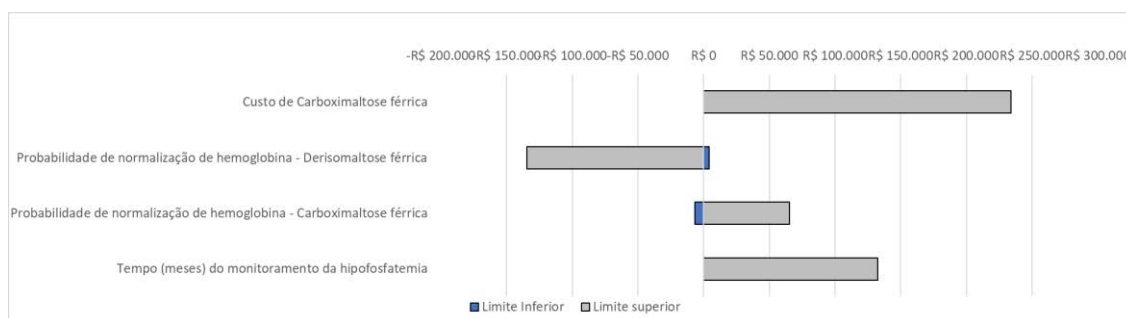


Figura 16. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica para o desfecho normalização de hemoglobina.

A Figura 17 mostra que o custo da carboximaltose férrica é a variável que mais influencia os resultados do modelo na comparação entre derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica para o desfecho normalização da ferritina.

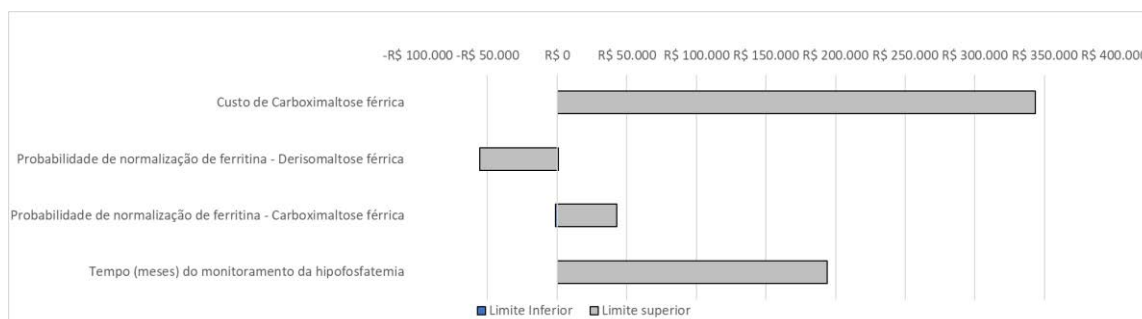


Figura 17. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica para o desfecho normalização de ferritina.

A Figura 18 mostra que a probabilidade de redução da hipofosfatemia da carboximaltose férrica é a variável que mais influencia os resultados do modelo, permitindo inclusive, cenário de *cost saving*, na comparação entre derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica para o desfecho hipofosfatemia.

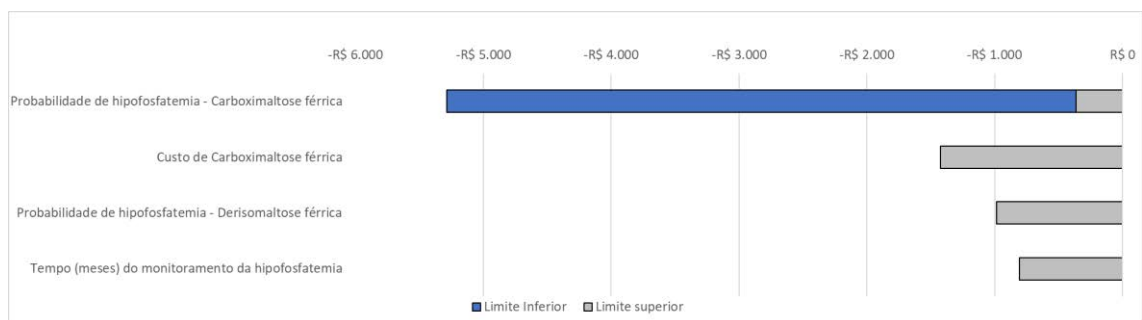


Figura 18. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica para o desfecho de redução da hipofosfatemia.

Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro

A Figura 19 mostra que o custo da infusão e a probabilidade de normalização da Hb do sacarato de hidróxido de ferro são as variáveis que mais influenciam os resultados do modelo, na comparação entre derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro para o desfecho normalização da hemoglobina.

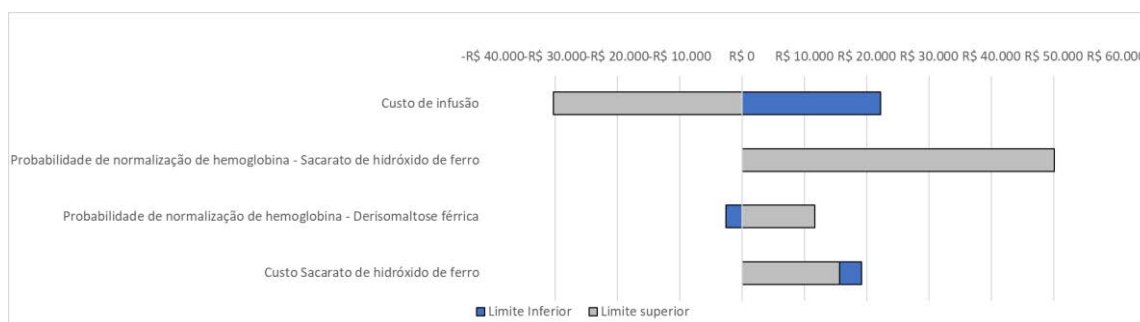


Figura 19. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro para o desfecho normalização de hemoglobina.

A Figura 20 mostra que o custo da infusão e a probabilidade de normalização da ferritina com o sacarato de hidróxido de ferro são as variáveis que mais influenciam os resultados do modelo, permitindo inclusive, cenário de *cost saving*, na comparação entre derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro para o desfecho normalização da ferritina.

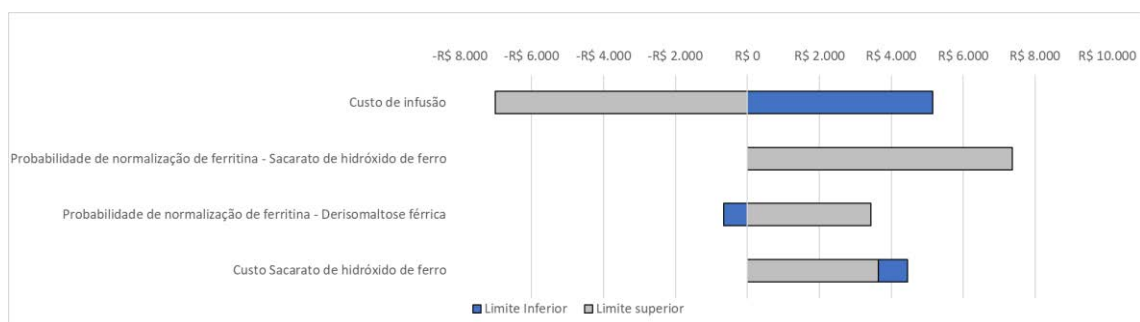


Figura 20. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro para o desfecho normalização de ferritina.

A Figura 21 mostra que o custo da infusão e a probabilidade de redução da hipofosfatemia da derisomaltose férrica são as variáveis que mais influenciam os resultados do modelo, na comparação entre derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro para o desfecho hipofosfatemia.

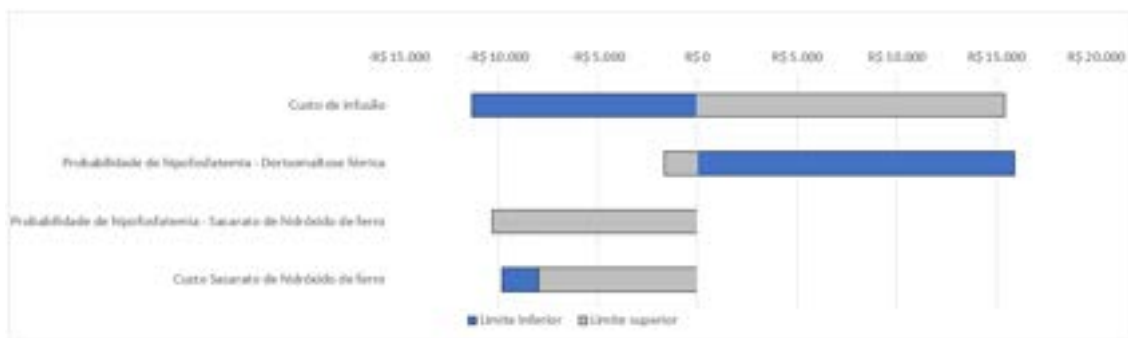


Figura 21. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro para o desfecho de redução da hipofosfatemia.

7.3 PSA

Os resultados da PSA (1.000 iterações pelo MMC) para as duas comparações (derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica e derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro) para os três desfechos avaliados (normalização da Hb, da ferritina e eventos evitados de hipofosfatemia) estão apresentados nas Figura 22, Figura 23 e Figura 24 que mostram os respectivos planos de custo-efetividade incremental.

De acordo com os resultados da PSA para o desfecho de normalização da Hb, apresentado na Figura 22, na comparação com carboximaltose férrica, 94,7% das iterações permaneceram nos quadrantes III e IV, sendo 52,3% no quadrante III (menor custo e menor efetividade) (média de RCEI de R\$ 126.085,05) e 42,4% no quadrante IV (dominante ou *cost-saving*) (média de RCEI de -R\$ 64.918,77). Também como mostrado na Figura 22, na comparação com o sacarato hidróxido férrico para o mesmo desfecho, 48,4% das iterações permaneceram no quadrante I (maior custo e maior efetividade) (média de RCEI de R\$ 50.446,49).

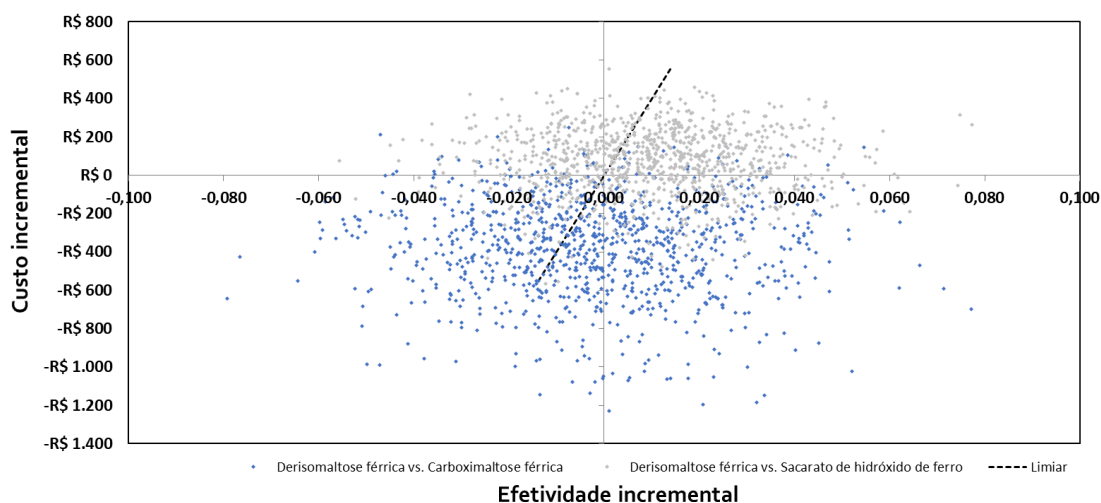


Figura 22. Análise de sensibilidade probabilística avaliando das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro e derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica para o desfecho de normalização de hemoglobina.

De acordo com os resultados da PSA para o desfecho de normalização da ferritina, apresentado na Figura 23, na comparação com carboximaltose férrica, 94,7% das iterações permaneceram nos quadrantes III e IV, sendo 48,9% no quadrante III (menor custo e menor efetividade) (média de RCEI de R\$ 20.484,63) e 45,8% no quadrante IV (dominante ou *cost-saving*) (média de RCEI de -R\$ 22.605,86). Também como mostrado na Figura 23, na comparação com o sacarato hidróxido férrico para o mesmo desfecho, 50,2% das iterações permaneceram no quadrante I (maior custo e maior efetividade) (média de RCEI de R\$ 7.252,08).

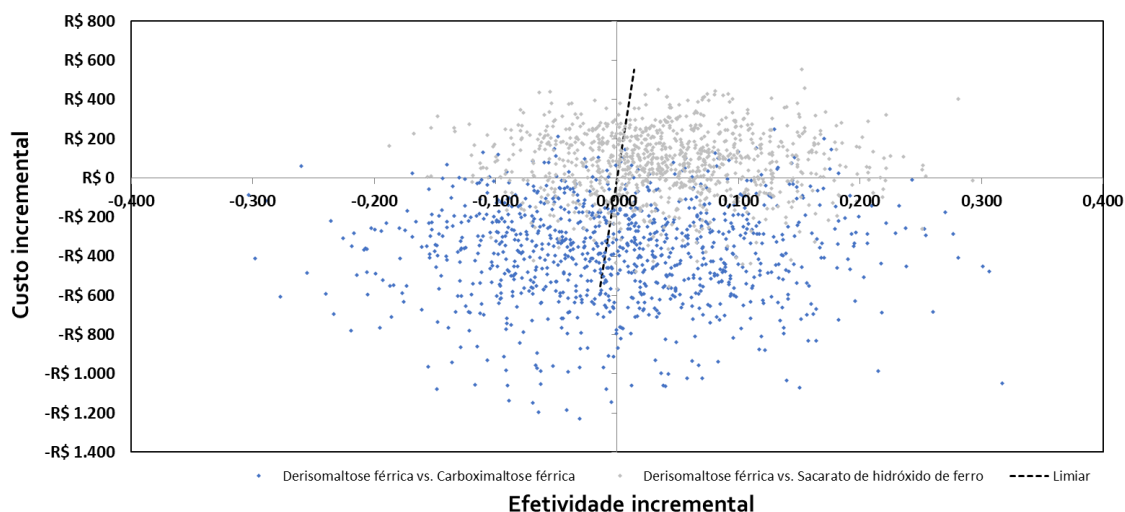


Figura 23. Análise de sensibilidade probabilística avaliando das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro e derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica para o desfecho de normalização da ferritina.

Por fim, para o desfecho de hipofosfatemia evitada, apresentado na Figura 24, na comparação com carboximaltose férrica 94,7% (média de RCEI de -R\$ 1.448,45) das iterações permaneceram nos quadrantes IV (maior efetividade e menor custo). Já na comparação com o sacarato hidróxido férrico, 53,4% (média de RCEI de -R\$ 28.747,90) das iterações permaneceram no quadrante II (menor efetividade e maior custo).

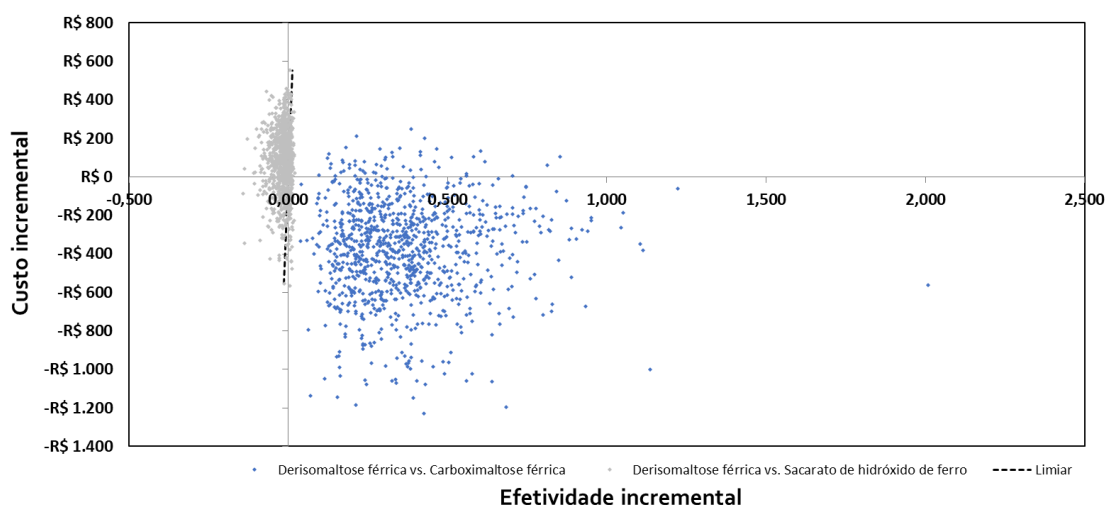


Figura 24. Análise de sensibilidade probabilística avaliando das variáveis de probabilidade e custo nos resultados de custo-efetividade. Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro e derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica para o desfecho de redução da hipofosfatemia.

7.4 Considerações sobre a avaliação de custo-efetividade

Os dados de efetividade inseridos no modelo foram obtidos a partir de uma síntese quantitativa das evidências por meio de NMA para os desfechos de normalização da Hb, aumento da ferritina sérica e risco de hipofosfatemia, EAET, EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões e EAs graves. Esta análise foi desenvolvida devido à ausência de ECRs que compararam, simultaneamente, a derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV para tratamento da ADF em pacientes refratários ao tratamento prévio.

Tomando como base um *cutoff* clínico de um aumento de pelo menos 2 g/dL da Hb e um aumento de pelo menos ≥ 30 ng/mL nos níveis de ferritina sérica após 5-6 semanas, os achados descritos no PTC mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa nas comparações entre derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica e derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido de ferro. Por outro lado, o desfecho de hipofosfatemia apresentou diferença estatisticamente e clinicamente significativa, o que justificou a realização de uma ACE na

perspectiva do SUS. Ao incluir os desfechos normalização de Hb e ferritina, o modelo se tornou conservador, visto que a principal diferença entre os medicamentos, especialmente, entre derisomaltose férrica e carboximaltose férrica (ambas as apresentações para uso de ferro em alta concentração), foi o desfecho hipofosfatemia.

Dito isso, os achados do caso-base da ACE são consistentes com os resultados da NMA, sendo que a derisomaltose férrica se apresentou como uma alternativa *cost-saving* em comparação ao tratamento com carboximaltose férrica para o desfecho de redução de casos de hipofosfatemia. Já para o desfecho de normalização de Hb e ferritina, os resultados demonstram que a derisomaltose férrica é mais barata, mas com um resultado ligeiramente inferior de efetividade de -0,002 para ambos os desfechos em comparação ao tratamento com carboximaltose férrica. Do ponto de vista clínico, para os desfechos de normalização de Hb e ferritina, os resultados da ACE são irrelevantes, sendo, mais uma vez, corroborados pelos achados da NMA. Ou seja, as estimativas disponíveis sugerem que, tanto a derisomaltose férrica quanto a carboximaltose férrica têm um potencial de serem não-inferiores e/ou equivalentes ao sacarato de hidróxido de ferro para as populações mistas investigadas no presente PTC. Logo, tais conclusões podem ser transportadas para a comparação da derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro. Isto é, há um ganho marginal de 0,009 para o desfecho de normalização de Hb (favorável ao sacarato de hidróxido de ferro) e um ganho também marginal de 0,039 para o desfecho de normalização da ferritina (favorável ao sacarato de hidróxido de ferro). Em relação ao desfecho de redução de casos hipofosfatemia, a carboximaltose férrica possui um resultado ligeiramente inferior de -0,018 vs. sacarato de hidróxido de ferro, sendo, do ponto de vista clínico, também irrelevante. Consequentemente, os resultados do caso-base são equivalentes aos achados da NMA. Do ponto de vista clínico, os três agentes antianêmicos (sacarato de hidróxido de ferro, carboximaltose férrica e derisomaltose férrica) apresentaram resultados semelhantes para os desfechos primários de eficácia (Hb e ferritina). No entanto, para o desfecho redução de casos hipofosfatemia, a carboximaltose férrica tem o pior resultado em comparação aos outros dois antianêmicos (sacarato de hidróxido de ferro e derisomaltose férrica). Os achados do caso-base foram confirmados pelas análises de sensibilidade.

Conforme mostrado na DSA, a variável que mais influenciou os resultados da ACE no cenário base é o custo de aquisição da carboximaltose férrica. Como se trata de um medicamento recentemente incorporado, com aquisições realizadas de forma não sistemática pelos entes subnacionais ou hospitais públicos (e sem procedimento na SIGTAP); portanto, com grande variabilidade nos custos de aquisição no BPS/SIASG, a empresa adotou, como critério, a utilização do preço mais recente registrado no BPS/SIASG, inclusive para o sacarato de hidróxido

de ferro, incorporado no SUS há mais tempo. A influência nos resultados do caso base do menor preço registrado no BPS/SIAG foi avaliado nas análises de sensibilidade.

Por outro lado, o modelo econômico desenvolvido mostrou resultados de efetividade coerentes com os achados da revisão sistemática com NMA desenvolvida e, também, daquelas publicadas na literatura (38,97–99). Ou seja, a derisomaltose mantém o padrão de normalização da Hb e ferritina esperada em relação aos comparadores, com a vantagem de reduzir os casos de hipofosfatemia em relação à carboximaltose férrica e mantê-la em relação ao sacarato de hidróxido de ferro (que pelo fato de não permitir aplicação em alta concentração, é esperado que não reduza a concentração sérica de fósforo) (98). Vale salientar que a redução dos casos de hipofosfatemia possui alta relevância clínica, visto que a hipofosfatemia persistente pode causar doenças debilitantes, incluindo miopatia, osteomalácia e fraturas nos pacientes (118).

É importante destacar que, sabidamente, os modelos econômicos apresentam limitações, sendo que as mesmas devem ser avaliadas criticamente no contexto das avaliações e na tomada de decisão. Neste caso específico, do ponto de vista das evidências de eficácia (Hb e ferritina) e da segurança (hipofosfatemia) dos medicamentos avaliados, a principal limitação diz respeito à imprecisão, pois existe um número escasso de ECRs disponíveis e um baixo número de eventos (isto é, eventos relativamente raros entre os nove estudos encontrados na revisão sistemática). Além disso, no geral, os IC_{95%} e os intervalos preditivos de 95% são substancialmente incertos em relação aos níveis de Hb, ferritina e hipofosfatemia.

Outro aspecto que merece menção foi a utilização de um horizonte temporal projetado para 12 semanas, visto que a maioria dos estudos incluídos na NMA acompanhou os pacientes pelo período entre 4 e 8 semanas. Vale salientar que as probabilidades foram ajustadas pela equação de Briggs, Claxton e Sculpher (2006) para o horizonte temporal do modelo (113). Outra limitação diz respeito ao custo da infusão endovenosa dos medicamentos, visto que o procedimento 03.01.10.001-2 (administração de medicamentos na atenção especializada) com o valor de R\$ 0,63 por infusão não representa os custos na perspectiva do SUS e o procedimento 03.01.10.019-5 (Administração de medicamentos por via endovenosa) tem valor zero na SIGTAP. O valor utilizado no presente modelo (R\$ 169,00) é ligeiramente maior do que aquele usado pelo Comitê de Medicamentos da Conitec em seu relatório nº 812/2023 (R\$ 158,24), porque a empresa entende que o estudo publicado por Vicente *et al.*, (2015) (119) utilizou metodologia que estima o custo da aplicação de medicamentos endovenosos para tratamento da ADF, na perspectiva do SUS, e não na perspectiva da ANS, como utilizado pela Conitec no citado relatório de recomendação.

8 MÉTODO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Apresentação e objetivos

Os achados da NMA, apresentados nos capítulos 3 e 4, mostraram que ao comparar indiretamente a derisomaltose férrica com carboximaltose férrica e sacarato hidróxido de ferro, apenas o desfecho de hipofosfatemia apresentou diferença estatisticamente significativa, com vantagem da derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica (RR: 0,07; IC95%: 0,02 até 0,30) e do sacarato hidróxido férrico IV vs. derisomaltose férrica (RR: 1,84; IC95%: 0,72 até 4,76). Em contrapartida, não houve diferenças estatisticamente significativas nas comparações entre derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica e derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV para os desfechos de normalização da Hb e da ferritina sérica. Portanto, para esses dois desfechos, não há diferenças clínicas entre as três tecnologias

Com base nessas evidências, foi desenvolvida uma ACE na perspectiva do SUS, descrito de forma detalhada nos capítulos 6 e 7. A avaliação econômica é uma ferramenta eficiente utilizada por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados. Todavia, como a ACE não se destina a responder às questões específicas de financiamento da tecnologia em avaliação (derisomaltose férrica), foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO), na perspectiva do SUS, para estimar as consequências orçamentárias da incorporação da derisomaltose férrica para o tratamento em segunda linha de pacientes adultos com ADF, independente da causa da doença, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral.

Assim, foi elaborado um modelo estático no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem *Visual Basic for Applications* (macro), com uma planilha padronizada. O desenho do modelo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (120). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e a transparência, os principais aspectos da AIO foram sumarizados de acordo com a *CHEERS Task Force Report* da ISPOR (112), conforme mostrado no Quadro 35.

Quadro 35. Características do modelo de impacto orçamentário da derisomaltose férrica para tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro intolerantes ou contraindicados ao ferro oral.

População-alvo	Pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, ou seja, na segunda linha de tratamento
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Derisomaltose férrica
Comparadores	Carboximaltose férrica Sacarato de hidróxido de ferro
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa dos custos	Custos médicos diretos oriundos da ACE: Custos médicos diretos relacionados à tecnologia (medicamentos, acompanhamento, manejo da hipofosfatemia e administração por infusão endovenosa)
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Modelo estático em Excel
Análise de sensibilidade	Determinística univariada – Diagrama de Tornado Probabilística – Método de Monte Carlo (MMC)
Premissas do modelo	• A população elegível foi definida por método epidemiológico • Para a difusão da derisomaltose ao longo do horizonte temporal foi utilizado uma premissa de <i>market share</i>, cujos percentuais mínimos e máximos foram avaliados nas análises de sensibilidade

8.2 Métodos

8.2.1 Premissas e estimativas dos parâmetros

Os valores dos parâmetros utilizados no modelo são baseados, predominantemente, em fontes brasileiras, tais como Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), SIGTAP e BPS. Além disso, como não há registros de procedimentos com os CID-10 da ADF, para a estimativa da população elegível, foi necessário a utilização de dados obtidos da literatura, sendo que, quando se fez necessário, foram conduzidas revisões rápidas, cujas metodologias e resultados estão apresentados no Anexo 10. Na sequência, a metodologia e resultados do modelo de impacto orçamentário, além das análises de sensibilidade, estão descritos e comentados.

8.2.2 População elegível

Em linha com a pergunta de pesquisa definida previamente pelo acrônimo PICOS (apresentada e discutida no PTC) e, consequentemente, com a avaliação econômica (ACE), este modelo considerou somente aqueles pacientes diagnosticados com ADF, independentemente

da causa da doença, e que apresentaram falha terapêutica, intolerância ou contraindicação ao tratamento com ferro oral já disponibilizado pelo SUS. Como os dados da anemia no país não estão facilmente disseminados, para a determinação da população elegível, utilizou-se a abordagem epidemiológica, ou seja, a partir da estimativa da população de homens e mulheres adultos no país do IBGE, foram aplicados dados da literatura (nacional e internacional, quando necessário), no sentido de estimar a população de interesse, conforme descrito na sequência.

É importante destacar que no relatório de recomendação do Comitê de Medicamentos da Conitec nº 812/2023 (44) definiu-se a população elegível a partir do consumo do sacarato hidróxido férrico no SUS no período de 2016 a 2019, sendo utilizada a projeção linear simples, para encontrar o número de pacientes elegíveis nos anos do horizonte temporal (2023 a 2027). A empresa não adotou esse modelo pelos seguintes motivos: a) são apenas quatro anos de registro do uso desse medicamento, o que compromete qualquer projeção; b) muitos pacientes com anemia podem utilizar o medicamento fora do contexto do SUS, já que se trata de medicamento com baixo valor unitário; c) os dados da literatura mostram uma prevalência e ou incidência da doença que indicam que a população estimada no citado relatório pode estar bastante subestimada.

8.2.2.1 Estimativa da população de pessoas adultas no país

A primeira etapa para o cálculo da população elegível ao tratamento com derisomaltose férrica foi a estimativa da população de pessoas adultas no país, utilizando-se a projeção populacional do IBGE (121), cujos dados estão mostrados no Quadro 36.

Quadro 36. Projeção da população de homens e mulheres adultas no país, no período de 2024 a 2028.

	População homens adultos (> 18 anos)	População mulheres adultas (> 18 anos)	Fonte
2024	76.334.450	82.632.958	IBGE
2025	77.114.591	83.485.932	
2026	77.861.969	84.304.392	
2027	78.555.971	85.068.485	
2028	79.223.101	85.803.760	

8.2.2.2 Estimativa da prevalência de ADF em adultos no país

A prevalência da ADF no Brasil foi avaliada por meio de uma revisão rápida da literatura, empregando-se o método apresentado no Anexo 10. Assim, foi selecionado um

estudo transversal publicado por Machado *et al.*, (2019) (19). A partir de amostras de sangue de 8.060 pessoas das 60.202 entrevistadas no âmbito da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, foi calculada a prevalência total da ADF em pessoas adultas e idosas de ambos os sexos no país, e dentre essas, o grau da ADF (leve, moderada e grave) segundo características demográficas, considerando os níveis de hemoglobina previamente definidos de acordo com a literatura. Essas prevalências foram aplicadas sobre a estimativa da população adulta no país, como acima descrito. Os dados usados no modelo estão mostrados no Quadro 37.

Quadro 37. Prevalência da anemia por deficiência ferro no país, estratificada por gênero e gravidade.

Variável	Percentual	Limite inferior (IC95%)	Limite superior (IC95%)	Fonte
Prevalência de ADF - homem	7,18%	6,13%	8,40%	Machado <i>et al.</i> , (2019) (19)
Prevalência de ADF - mulher	12,25%	11,11%	13,48%	
ADF leve - homem (Hb: 11 a 12,9 g/dL)	6,31%	5,34%	7,43%	
ADF leve - mulher (Hb: 11 a 11,9 g/dL)	9,38%	8,36%	10,52%	
ADF moderada a grave - homem (Hb: 8 a 10,9 g/dL e < 8 g/dL)	0,88%	0,52%	1,49%	
ADF modera a grave - mulher (Hb: 8 a 10,9 g/dL e < 8 g/dL)	2,76%	2,25%	3,38%	

ADF significa anemia por deficiência de ferro; Hb significa hemoglobina.

8.2.2.3 Estimativa de intolerância ao ferro oral em adultos com ADF

Dos pacientes adultos com ADF, foi necessário estimar o percentual de pacientes que são intolerantes ou apresenta contraindicação ao uso de ferro oral, população de interesse conforme explicado em todo o documento anteriormente. Assim, a partir de uma revisão rápida da literatura, cujos métodos e resultados estão mostrados no Anexo 10, foi selecionada uma revisão sistemática conduzida por Cancelo-Hidalgo *et al.*, (2013) (122) que avaliou a incidência de novos casos de intolerância às diferentes apresentações de ferro para uso oral no tratamento da ADF, a partir da estudos publicados até janeiro de 2009. A partir de 111 estudos incluídos envolvendo 10.695 participantes com ADF, os resultados apontaram que 32,3% (OR: 11,15; IC95%: 5,29–23,54) dos pacientes apresentaram intolerância aos sais de ferro, medicamento incorporado no SUS (2). Assim, o percentual de 32,3% foi usado nesta AIO.

8.2.2.4 Síntese da população elegível considerada no modelo

Com base nas informações acima, o Quadro 38 mostra a população elegível considerada nesta AIO.

Quadro 38. Estimativa da população elegível e considerada na análise de impacto orçamentário, no período de 2024 a 2028.

Ano	População elegível
2024	524.212
2025	529.610
2026	534.788
2027	539.615
2028	544.259

8.2.3 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde, visto que, caso seja incorporado, o medicamento deverá ser ofertado por meio da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, sob coordenação nacional do Ministério da Saúde (120).

8.2.4 Intervenção

A intervenção considerada na análise é a derisomaltose férrica administrada por via intravenosa por injeção ou perfusão na dose fixa de 1.000mg por paciente.

8.2.5 Comparadores

Os comparadores utilizados na AIO são os medicamentos incorporados no SUS para o tratamento da anemia por deficiência de ferro, como abaixo descrito:

- a) Carboximaltose férrica IV, administrada em infusão única de 1.000mg de ferro, por paciente.
- b) Sacarato de hidróxido de ferro IV, administrada em cinco infusões de 200mg, totalizando 1.000mg de ferro, por paciente.

8.2.6 Horizonte de tempo

Seguindo as recomendação das Diretrizes Metodológicas de AIO do Ministério da Saúde (120), o horizonte temporal da análise foi calculada no período de cinco anos.

8.3 Participação de mercado

As participações de mercado (*market share*) estimadas entre 2024 e 2028 estão apresentados no Quadro 39 para o cenário sem a derisomaltose férrica; portanto, o cenário atual. É importante salientar que, como a carboximaltose foi incorporada em maio de 2023 por meio da Portaria SECTICS nº 20, de 10 de maio de 2022 e que o novo texto do PCDT para manejo da ADF foi submetida em consulta pública em agosto de 2023 (2), ainda não há registro de seu uso no SUS. Nesse sentido, considerou-se que no cenário atual, a carboximaltose férrica terá uma participação de 30% no ano 1 atingindo 70% no ano 5 após a sua difusão no SUS. Esse padrão de difusão foi usado, porque, conforme concluído pelo relatório de recomendação nº 812 do Comitê de Medicamentos da Conitec (44) e pela NMA descrita no PTC (capítulos 3 e 4), a carboximaltose férrica permite a infusão do ferro total em aplicação única, demandando menos uso dos serviços públicos de saúde em relação ao sacarato de hidróxido de ferro, contribuindo para que tenha maior percentual de uso do que o sacarato de hidróxido de ferro.

Quadro 39. Participação do mercado dos medicamentos usados no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro intolerantes ou contraindicados ao ferro oral, no cenário sem derisomaltose férrica.

Medicamentos	2024	2025	2026	2027	2028
Derisomaltose férrica	0%	0%	0%	0%	0%
Carboximaltose férrica	30%	40%	50%	60%	70%
Sacarato de hidróxido de ferro	70%	60%	50%	40%	30%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

No Quadro 40 é mostrada a participação de mercado com a introdução da derisomaltose férrica no sistema público de saúde. Como a derisomaltose férrica também é uma apresentação para aplicação de altas doses de ferro, como a carboximaltose férrica, considerou-se que ela terá o mesmo percentual de uso no horizonte temporal, mesmo tendo melhor perfil em relação à hipofosfatemia.

Quadro 40. Participação do mercado dos medicamentos usados no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro intolerantes ou contraindicados ao ferro oral, no cenário com derisomaltose férrica.

Medicamentos	2024	2025	2026	2027	2028
Derisomaltose férrica	20%	25%	30%	35%	40%
Carboximaltose férrica	20%	25%	30%	35%	40%
Sacarato de hidróxido de ferro	60%	50%	40%	30%	20%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

8.4 População em uso de cada tecnologia

A partir das informações sobre a prevalência da ADF em adultos no país e o percentual de pessoas que não respondem ao tratamento com ferro para uso oral e da participação de mercado das tecnologias, estimou-se as populações que utilizarão cada uma das intervenções ao longo dos 5 anos da modelagem do impacto orçamentário. No Quadro 41 está apresentado o número de novos pacientes em cada tratamento no cenário sem derisomaltose férrica. Já no Quadro 42 são apresentados os números de novos pacientes em cada terapia, considerando-se a inclusão da derisomaltose férrica no SUS.

Quadro 41. Número de pacientes a ser tratado com os medicamentos usados no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro intolerantes ou contraindicados ao ferro oral, no cenário sem derisomaltose férrica.

Medicamentos	2024	2025	2026	2027	2028
Derisomaltose férrica	0	0	0	0	0
Carboximaltose férrica	157.264	211.844	267.394	323.769	380.982
Sacarato de hidróxido de ferro	366.948	317.766	267.394	215.846	163.278
Total	524.212	529.610	534.788	539.615	544.259

Quadro 42. Número de pacientes a ser tratado com os medicamentos usados no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro intolerantes ou contraindicados ao ferro oral, no cenário com derisomaltose férrica.

Medicamentos	2024	2025	2026	2027	2028
Derisomaltose férrica	104.842	132.402	160.436	188.865	217.704
Carboximaltose férrica	104.842	132.402	160.436	188.865	217.704
Sacarato de hidróxido de ferro	314.527	264.805	213.915	161.885	108.852
Total	524.212	529.610	534.788	539.615	544.259

8.5 Tempo em tratamento

Conforme explicado na avaliação econômica descrita nos capítulos 6 e 7, os pacientes receberão apenas um ciclo de tratamento, ou seja, o modelo não permite retratamento dos pacientes não responsivos, ou seja, uma terceira linha de tratamento. Significa dizer que o número de pacientes a ser tratado por ano (Quadro 41 e Quadro 42) representa exatamente o número de tratamentos no ano, considerando-se que cada paciente é tratado com uma dose fixa de 1.000mg de ferro.

8.6 Custos de tratamento

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram considerados exatamente os mesmos custos estimados na ACE, cujas explicações estão mostradas na seção 6.3 e resumidas no Quadro 31.

8.7 Análises de sensibilidade

Foram realizadas DSA e probabilística PSA para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da AIO.

8.7.1 DSA

A DSA foi realizada para análises de pares, variando-se cada parâmetro incerto entre seus valores de limite superior e inferior, cujos parâmetros e justificativas estão mostrados no Quadro 43.

8.7.2 PSA

A PSA foi realizada para avaliar o impacto da variação simultânea de cada parâmetro incerto entre seus valores de limite superior e inferior, cujos parâmetros e justificativas estão mostrados no Quadro 43. Para isso foi atribuída a distribuição de probabilidade gama para custos e tempo (em meses) de monitoramento da hipofosfatemia, beta para *market share* das tecnologias e log normal para prevalência da ADF e incidência de intolerância ao uso de ferro oral, calculada com 1.000 iterações de MMC.

Quadro 43. Parâmetros variados em relação ao cenário base nas análises de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de impacto orçamentário.

Parâmetros	Base	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte/Justificativa
Custo da carboximaltose férrica	R\$ 598,45	R\$ 489,79	R\$ 718,14	Gama	<u>Mínimo</u> : Menor preço do BPS* <u>Máximo</u> : +20% porque já se usou o último e maior preço do BPS*
Custo do sacarato de hidróxido de ferro	R\$ 7,97	R\$ 6,38	R\$ 9,56	Gama	<u>Mínimo</u> : -20% (premissa) porque já se usou o menor preço do BPS* <u>Máximo</u> : Média ponderada do BPS*
Custo do manejo da hipofosfatemia	R\$ 59,25	R\$ 53,33	R\$ 65,18	Gama	<u>Mínimo</u> : -20% do valor base (premissa) <u>Máximo</u> : + 20% do valor base (premissa)
Custo da infusão	R\$ 169,00	R\$ 158,24	R\$ 276,55	Gama	<u>Mínimo</u> : Valor usado no Relatório de recomendação nº 182/2023 (44) <u>Máximo</u> : Valor usado no Relatório de recomendação nº 812/2023 (44) (R\$ 158,24), corrigido pelo IPCA entre 1º de janeiro de 2014 a 31 de julho de 2023 (74,76%)**
Probabilidade de normalização de hemoglobina - Derisomaltose férrica	0,995450	0,924655	0,999935	Log normal	<u>Mínimo e Máximo</u> : Variação do intervalo de credibilidade das NMAs descritas nos capítulos 3 e 4
Probabilidade de normalização de hemoglobina - Carboximaltose férrica	0,997734	0,949415	0,999973	Log normal	
Probabilidade de normalização de hemoglobina - Sacarato de hidróxido de ferro	0,986436	0,977148	0,992307	Log normal	
Probabilidade de normalização de ferritina - Derisomaltose férrica	0,993094	0,717222	0,999981	Log normal	
Probabilidade de normalização de ferritina - Carboximaltose férrica	0,994653	0,740375	0,999987	Log normal	
Probabilidade de normalização de ferritina - Sacarato de hidróxido de ferro	0,954159	0,929331	0,971703	Log normal	
Probabilidade de hipofosfatemia - Derisomaltose férrica	0,041559	0,013951	0,118279	Log normal	
Probabilidade de hipofosfatemia - Carboximaltose férrica	0,417831	0,097500	0,855600	Log normal	
Probabilidade de hipofosfatemia - Sacarato de hidróxido de ferro	0,023856	0,021470	0,026242	Log Normal	
Tempo (em meses) de monitoramento da hipofosfatemia	5	3	8		<u>Mínimo</u> : Tempo obtido da literatura (98) <u>Máximo</u> : Tempo obtido da literatura (118)
Market-share cenário atual - Ano 5 (sem derisomaltose)	70,0%	56%	84%	Beta	<u>Mínimo</u> : - 20% do valor base (premissa) <u>Máximo</u> : + 20% do valor base (premissa)
Market-share cenário atual - Ano 4 (sem derisomaltose)	60,0%	48%	72%	Beta	
Market-share cenário atual - Ano 3 (sem derisomaltose)	50,0%	40%	60%	Beta	
Market-share cenário atual - Ano 2 (sem derisomaltose)	40,0%	32%	48%	Beta	
Market-share cenário atual - Ano 1 (sem derisomaltose)	30,0%	24%	36%	Beta	
Market-share cenário proposto - Ano 5 (com derisomaltose)	40,0%	32%	48%	Beta	
Market-share cenário proposto - Ano 4 (com derisomaltose)	35,0%	28%	42%	Beta	

Market-share cenário proposto - Ano 3 (com derisomaltose)	30,0%	24%	36%	Beta	
Market-share cenário proposto - Ano 2 (com derisomaltose)	25,0%	20%	30%	Beta	
Market-share cenário proposto - Ano 1 (com derisomaltose)	20,0%	16%	24%	Beta	
Percentual de não resposta ou intolerância ao ferro oral	32,30%	25,84%	38,76%	Beta	
Prevalência de ADF - mulher	12,25%	11,11%	13,48%	Log normal	Mínimo e máximo: variação do IC95% do estudo publicado por Machado <i>et al.</i> , (2019) (19)
Prevalência de ADF - homem	7,18%	6,13%	8,40%	Log normal	
ADF leve - mulher (Hb: 11 a 11,9 g/dL)	9,38%	8,36%	10,52%	Beta	
ADF leve - homem (Hb: 11 a 12,9 g/dL)	6,31%	5,34%	7,43%	Beta	
ADF modera a grave - mulher (Hb: 8 a 10,9 g/dL e < 8 g/dL)	2,76%	2,25%	3,38%	Beta	
ADF modera a grave - homem (Hb: 8 a 10,9 g/dL e < 8 g/dL)	0,88%	0,52%	1,49%	Beta	
Tempo (meses) do monitoramento da hipofosfatemia	5,00	3,00	8,00	Gama	Mínimo: - 20% do valor base (premissa) Máximo: + 20% do valor base (premissa)

9 RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

9.1 Caso-base

Adotando-se constantes os valores esperados para todas as variáveis inseridas no modelo, estima-se que a incorporação da derisomaltose férrica no SUS proporcionará uma economia de, aproximadamente, R\$ 116,6 milhões, em cinco anos, conforme mostrado no Quadro 44.

Quadro 44. Impacto orçamentário da incorporação da derisomaltose férrica no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro intolerantes ou contraindicados ao ferro oral, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte de tempo de cinco anos (em R\$).

Ano	Cenário sem derisomaltose férrica	Cenário com derisomaltose férrica	Incremental
2024	R\$ 587.483.736,26	R\$ 580.245.511,15	-R\$ 7.238.225,11
2025	R\$ 617.535.214,43	R\$ 602.393.808,15	-R\$ 15.141.406,28
2026	R\$ 647.808.973,42	R\$ 624.614.357,12	-R\$ 23.194.616,30
2027	R\$ 678.112.012,37	R\$ 646.731.476,39	-R\$ 31.380.535,98
2028	R\$ 708.614.049,36	R\$ 668.918.237,57	-R\$ 39.695.811,79
Total			-R\$ 116.650.595,46

9.2 DSA

O diagrama de tornado (DSA) mostrou que a variável que mais influenciou no resultado principal é o custo de aquisição da carboximaltose férrica, sendo que, considerando essa variável, o intervalo do impacto orçamentário total variou entre R\$ -250 milhões e R\$ 12 milhões, em cinco anos. Ademais, o custo da infusão também apresentou um intervalo do impacto orçamentário total variou entre R\$ -231 milhões e R\$ -105 milhões, em cinco anos. As demais variáveis não apresentaram diferença expressiva em relação ao caso-base.

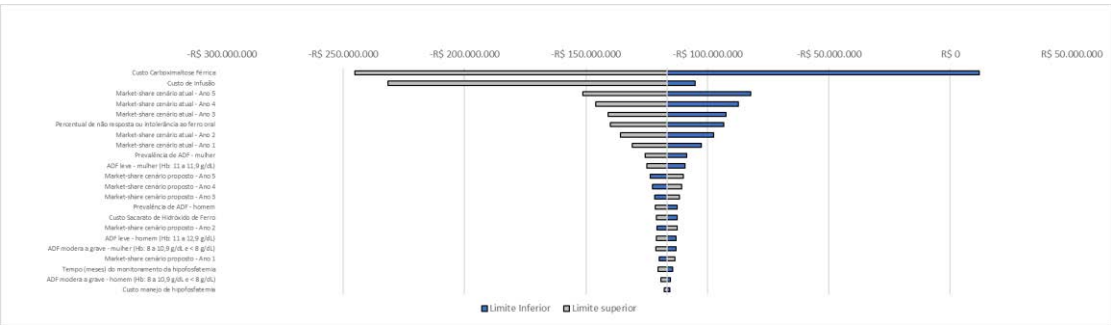


Figura 25. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística do modelo de impacto orçamentário.

9.3 PSA

A partir das 1.000 simulações pelo MMC, o impacto orçamentário médio estimado foi de -R\$ 121.084.051,59 (DP: R\$ 104.809.790,85; IC95%: -R\$ 121.084.686,13 a -R\$ 121.083.417,05), em cinco anos. Já a mediana foi de -R\$ 110.746.108,95 (Q1: - R\$ 182.429.133,27; Q3: - R\$ 47.291.546,37; IIQ: R\$ 135.137.586,90), em cinco anos. O perfil de distribuição das estimativas de impacto orçamentário total está mostrado na Figura 26.

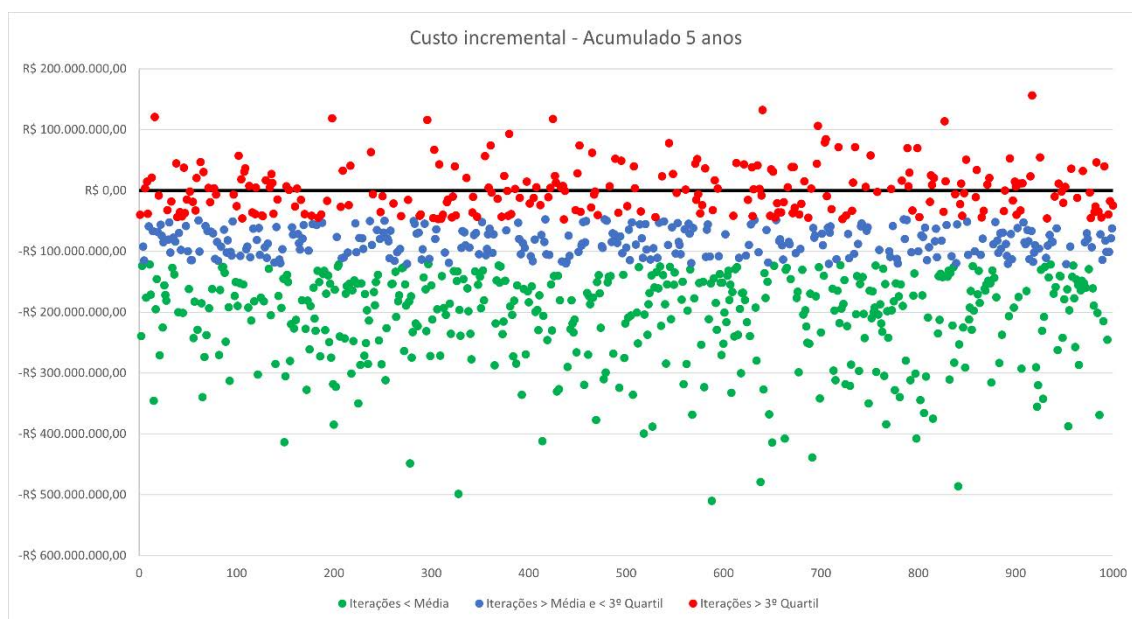


Figura 26. Gráfico de dispersão pelo Método de Monte Carlo das estimativas novo impacto orçamentário de acordo com as simulações (N = 1.000).

9.4 Considerações sobre a análise de impacto orçamentário

A AIO apresentada avaliou a incorporação da derisomaltose férrica em pacientes adultos com ADF, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, conforme as evidências clínicas apresentadas na revisão sistemática com NMA e discutidas no PTC. Foi utilizada uma abordagem epidemiológica para a estimativa da população, a partir de dados estimados pelo IBGE para estimar a população adulta no país, e dados da literatura para definição da população elegível ao tratamento. A escolha pelo método epidemiológico, diferente da estimativa por demanda aferida apresentada no relatório de recomendação do Comitê de Medicamentos da Conitec nº 812/2023 (44), se deve ao fato de que aos dados de prevalência apresentados na literatura indicam que a população estimada no citado relatório pode estar subestimada. Além disso, a população estimada de pacientes que

utilizam sacarato hidróxido férrico no SUS foi baseada em uma projeção que usou dados de apenas quatro anos (2016-2019), o que pode comprometer sua precisão. Assim, a empresa entendeu que seria uma grande limitação seguir com tais estimativas na AIO.

Considerando-se a população elegível calculada, o impacto orçamentário estimado é de uma economia de R\$ 7,2 milhões no ano 1 com acumulado de aproximadamente R\$ 116,6 milhões em cinco anos. Neste cenário, empregou-se uma taxa de acesso à tecnologia de 20% no primeiro ano, atingindo 40% no último ano da análise. Tais resultados de *cost-saving* na AIO estão em linha com os achados do PTC e da ACE, pois a redução dos casos de hipofosfatemia aliado ao custo mais baixo em relação ao tratamento com carboximaltose férrica (-R\$ 295,64) e um pequeno incremento de recursos em relação ao tratamento com sacarato de hidróxido de ferro (R\$ 157,56) fazem com que a derisomaltose férrica seja uma tecnologia economicamente atrativa para o SUS. Isto é, o antianêmico (derisomaltose férrica) consegue manter o padrão de normalização da Hb e ferritina esperada em relação aos outros dois antianêmicos incorporados no SUS, com a vantagem de reduzir os casos de hipofosfatemia em relação à carboximaltose férrica e mantê-la em relação ao sacarato de hidróxido de ferro (que pelo fato de não permitir aplicação em alta concentração, é esperado que não reduza a concentração sérica de fósforo) (98). Os resultados do caso-base foram confirmados pela PSA, ou seja, simulando mil cenários distintos, a derisomaltose férrica continua promovendo economia de recursos ao erário, sendo economicamente vantajosa a sua incorporação no SUS (2).

Como toda modelagem econômica, a presente AIO possui algumas limitações, incluindo a estimativa da população de pacientes adultos do país, que utiliza como base uma projeção do IBGE calculada em 2018. Adicionalmente, há uma ausência de dados nacionais para o percentual de pacientes que são intolerantes ou apresenta contraindicação ao uso de ferro oral, sendo necessário o uso de dados internacionais. Consequentemente, os dados epidemiológicos inseridos na AIO também carregam incertezas no modelo; porém a incidência de pacientes com intolerância ao tratamento com ferro oral e a prevalência de ADF foram, respectivamente, a sexta e a nova variável que mais impactaram o modelo na DSA. Ademais, com intuito de mitigar as limitações dos dados epidemiológicos imputados, foram feitas revisões rápidas na literatura, inclusive com método sistemático e reprodutível (Anexo 10). Ou seja, diferentemente da maioria dos métodos usados em modelos de impacto orçamentário no Brasil, a empresa não “escolheu” um artigo e imputou o dado, em outras palavras, seguiu-se estritamente as recomendações da ferramenta CHEERS da ISPOR (112). Adicionalmente, a carboximaltose férrica foi incorporada recentemente no SUS, ou seja, não foram realizadas aquisições de forma sistemática pelos entes subnacionais ou hospitais públicos; portanto, há

uma grande variabilidade nos seus preços de aquisição conforme os registros no BPS/SIASG. Assim, o custo de aquisição é uma variável que apresenta grandes incertezas no modelo, sendo verificado na DSA um intervalo do impacto orçamentário total variando entre R\$ -250 milhões e R\$ 12 milhões, em cinco anos, no custo de aquisição carboximaltose férrica. Por fim, o uso de *market shares* empíricos também é uma limitação da análise (ainda que esta seja uma limitação da grande maioria das AIO utilizadas no Brasil para a tomada de decisão em saúde).

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do PTC demonstraram que os três agentes antianêmicos intravenosos (derisomaltose férrica, carboximaltose férrica e sacarato de hidróxido de ferro), para pacientes com ADF em segunda linha de tratamento, apresentaram resultados semelhante para os desfechos primários de eficácia ($Hb > 2g/dL$ e ferritina ≥ 30 ng/mL) e secundários de segurança (EAET, EAs que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões e EAs graves). Todavia, os pacientes tratados com carboximaltose férrica apresentaram um alto risco de hipofosfatemia, sendo considerado o antianêmico intravenoso menos seguro do ponto de vista de hipofosfatemia. Consequentemente, uma grande proporção de pacientes tratados com carboximaltose férrica no SUS vão apresentar casos de hipofosfatemia, sendo que no atual cenário do PCDT para manejo da ADF, não há alternativas terapêuticas seguras para tratar tais pacientes.

Com relação aos resultados econômicos, ACE e AIO, a derisomaltose férrica mostrou-se *cost saving* em comparação ao tratamento com carboximaltose férrica. Estes resultados foram fortemente influenciados pela redução de casos de hipofosfatemia que a derisomaltose férrica consegue evitar vs. o maior número EAs relacionados ao metabolismo do fosfato provocados pela carboximaltose férrica.

Em conclusão, a empresa entende que a incorporação da derisomaltose férrica no SUS poderá resolver essa necessidade médica não atendida, em outras palavras, mantém-se o padrão de eficácia para normalização da Hb e ferritina e de segurança dos dois agentes antianêmicos, com redução dos casos de hipofosfatemia na comparação com a carboximaltose férrica e redução do número de infusões na comparação com o sacarato de hidróxido de ferro. Adicionalmente, a incorporação da derisomaltose férrica mostrou-se economicamente vantajosa para o SUS.

11 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Global nutrition targets 2025: anaemia policy brief (WHO/NMH/NHD/14.4). Geneva: WHO; 2014. p. 1–8.
2. Ministérios da Saúde (Brasil). SECTICS/MS Nº 33, DE 9 DE AGOSTO DE 2023 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia por Deficiência de Ferro.
3. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2015 May;372(19):1832–43.
4. Safiri S, Kolahi A-A, Noori M, Nejadghaderi SA, Karamzad N, Bragazzi NL, et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol*. 2021 Nov;14(1):185.
5. Bathla S, Arora S. Prevalence and approaches to manage iron deficiency anemia (IDA). *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022 Nov;62(32):8815–28.
6. Warner MJ, Kamran MT. Iron Deficiency Anemia. *StatPearls*. 2023.
7. Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? *Curr Med Res Opin*. 2018 Jan;34(1):81-93.
8. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020 Feb;287(2):153–70.
9. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019 Jan;133(1):30–9.
10. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022 Jan;9(1):e000759.
11. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood J*. 2015;123(5):615–25.
12. Khaskheli M, Baloch S, Baloch AS, Baloch S, Khaskheli FK. Iron deficiency anaemia is still a major killer of pregnant women. *Pakistan J Med Sci*. 2016 May;32(3).
13. Monofer® (derisomaltose férrica) [Bula]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Pfizer Brasil Ltda.; 2023. p. 16.
14. Gardner W, Kassebaum N. Global, Regional, and National Prevalence of Anemia and Its Causes in 204 Countries and Territories, 1990–2019. *Curr Dev Nutr*. 2020 Jun;4:nzaa053_035.
15. World Health Organization (WHO). WHO Global Anaemia estimates, 2021 Edition. 2022.
16. Hazin MAA. Anemia in chronic kidney disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(Suppl. 1):s55–8.
17. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G, et al. Prevalence

- of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(5):936–45.
18. Lebrun F, Klastersky J, Levacq D, Wissam Y, Paesmans M. Intravenous iron therapy for anemic cancer patients: a review of recently published clinical studies. *Support Care Cancer*. 2017;25(7):2313–9.
 19. Machado ÍE, Malta DC, Bacal NS, Rosenfeld LGM. Prevalência de anemia em adultos e idosos brasileiros. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;22(suppl 2).
 20. Sales CH, Rogero MM, Sarti FM, Fisberg RM. Prevalence and Factors Associated with Iron Deficiency and Anemia among Residents of Urban Areas of São Paulo, Brazil. *Nutrients*. 2021 May;13(6):1888.
 21. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019 Jan;133(1):30–9.
 22. Cançado RD, Chiatton C. Anemia ferropênica no adulto: causas, diagnóstico e tratamento. 2010;32:240–6.
 23. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005 Jun;18(2):319–32.
 24. Grotto HZW. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. 2010;32:22–8.
 25. World Health Organization (WHO). Weekly Iron-Folic Acid Supplementation in Women of Reproductive Age: Its Role in Promoting Optimal Maternal and Child Health. 2009.
 26. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) Tecnologias no SUS. Portaria SECTICS/MS nº 20, de 10 de maio de 2023. 2023.
 27. Snook J, Bhala N, Beales ILP, Cannings D, Kightley C, Logan RP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*. 2021;70(11):2030–51.
 28. Ning S, Zeller MP. Management of iron deficiency. *Am Soc Hematol*. 2019;315–22.
 29. Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stanworth S, Girling J. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2020;188(6):819–30.
 30. Charles C V. Iron Deficiency Anemia: A Public Health Problem of Global Proportions. In: *Public Health - Methodology, Environmental and Systems Issues*. InTech; 2012.
 31. Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F, et al. 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*. 2017;390(10100):1211–59.
 32. Abomhya A, Tai W, Saadedeen W, Ajala O, Abdulsada Z, Sadeghi A, et al. P1553: PREVALENCE AND IMPACT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN A COHORT OF PATIENTS

- WITH CROHN'S DISEASE. *HemaSphere*. 2022 Jun;6:1434–5.
33. Brookes MJ, Farr A, Phillips CJ, Trudgill NJ. Management of iron deficiency anaemia in secondary care across England between 2012 and 2018: a real-world analysis of Hospital Episode Statistics. *Frontline Gastroenterol*. 2021 Sep;12(5):363–9.
 34. Cançado RD, Muñoz M. Intravenous iron therapy. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(6):461–9.
 35. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.247, de 10 de novembro de 2014: aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia por Deficiência de Ferro. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
 36. Snook J, Bhala N, Beales ILP, Cannings D, Kightley C, Logan RP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*. 2021 Nov;70(11):2030–51.
 37. Polson MK, Bahrain H, Ogden JF, Utkina K, Bucco RA, Khan N. Financial burden associated with discordance to intravenous iron therapies in US patients with iron deficiency anemia. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023 May;1–7.
 38. Glaspy JA, Lim-Watson MZ, Libre MA, Karkare SS, Hadker N, Bajic-Lucas A, et al. Hypophosphatemia Associated with Intravenous Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Literature Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Apr;Volume 16:245–59.
 39. Kalra PA, Bock K, Meldal M. Iron isomaltoside 1000: a new high dose option for parenteral iron therapy. *Port J Nephrol Hypertens*. 2012;26:13–24.
 40. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Ministério da Saúde. 2021. p. 124.
 41. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Ministério da Saúde. 2021. p. 98.
 42. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Disponível em: www.cochrane-handbook.org. Acesso em: 14 de maio de 2020.
 43. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 18, *PLoS Medicine*. Public Library of Science; 2021.
 44. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Relatório de recomendação 812- Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindica.
 45. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-

- deficiency anaemia. *Drugs* [Internet]. 2009 [cited 2023 Aug 14];69(6):739–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19405553/>
46. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2023 Aug 14];11(4):241. Available from: [/pmc/articles/PMC4836595/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26518747/)
 47. Okam MM, Koch TA, Tran MH. Iron deficiency anemia treatment response to oral iron therapy: a pooled analysis of five randomized controlled trials. *Haematologica* [Internet]. 2016 [cited 2023 Aug 14];101(1):e6–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26518747/>
 48. Rethlefsen ML, Page MJ. PRISMA 2020 and PRISMA-S: common questions on tracking records and the flow diagram. *J Med Libr Assoc* [Internet]. 2022 Apr 2 [cited 2023 Aug 14];110(2):253–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35440907/>
 49. Ouzzani M, Hammady H FZE. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;51(1).
 50. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug;l4898.
 51. GRADE handbook [Internet]. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
 52. GRADEpro [Internet]. Disponível em: <https://www.gradepro.org/>.
 53. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane. 2022.
 54. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Aug 14];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524443/>
 55. Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Aug 14];27(6):1785–805. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27683581/>
 56. Sutton AJ, Abrams KR. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. *Stat Methods Med Res*. 2001 Aug;10(4):277–303.
 57. Dias S, Sutton AJ, Ades AE, Welton NJ. Evidence synthesis for decision making 2: A generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Decis Mak* [Internet]. 2013 Jul [cited 2023 Aug 14];33(5):607–17. Available from: <http://mdm.sagepub.com/supplemental>.

58. Ott M, Plummer M, Roos M. How vague is vague? How informative is informative? Reference analysis for Bayesian meta-analysis. *Stat Med* [Internet]. 2021 Sep 9 [cited 2023 Aug 14];40(20):4505. Available from: [/pmc/articles/PMC8453582/](#)
59. Langan D, Higgins JPT, Simmonds M. Comparative performance of heterogeneity variance estimators in meta-analysis: a review of simulation studies. *Res Synth Methods* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Aug 14];8(2):181–98. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jrsm.1198>
60. Higgins JP, Whitehead A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat Med*. 1996 Dec 30;15(24):2733-49. [Internet]. [cited 2023 Aug 14]. Available from: <https://proofpointisolation.com/browser?url=https%3A%2F%2Fwww.semanticscholar.org%2Fpaper%2FBorrowing-strength-from-external-trials-in-a-Higgins-Whitehead%2F01f7659457d4587b8edfc20a58de8616fc03022e>
61. Turner RM, Davey J, Clarke MJ, Thompson SG, Higgins JP. Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2023 Aug 14];41(3):818–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22461129/>
62. Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK, Lu G, Ades AE, White IR. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Methods* [Internet]. 2012 Jun [cited 2023 Aug 14];3(2):98–110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26062084/>
63. Spiegelhalter DJ, Abrams KR (Keith R., Myles JP. Bayesian approaches to clinical trials and health-care evaluation. 2004 [cited 2023 Aug 14];391. Available from: <https://www.wiley.com/en-ae/Bayesian+Approaches+to+Clinical+Trials+and+Health+Care+Evaluation-p-9780471499756>
64. van Valkenhoef G, Dias S, Ades AE, Welton NJ. Automated generation of node-splitting models for assessment of inconsistency in network meta-analysis. *Res Synth Methods* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Aug 14];7(1):80–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26461181/>
65. Cançado RD, de Figueiredo PON, Olivato MCA, Chiatton CS. Efficacy and safety of intravenous iron sucrose in treating adults with iron deficiency anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2011 Dec [cited 2023 Aug 14];33(6):439. Available from: [/pmc/articles/PMC3459362/](#)
66. Uso OO, Sacara S, Sacarat S, Ferro TTTTOOOODDDDDHHHHHDDDDDDFF, Delfini Cançado R, Augusto Buzian Brasil S, et al. O uso intravenoso de sacarato de hidróxido de ferro III

- em pacientes com anemia ferropriva. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2005 Nov [cited 2023 Aug 14];51(6):323–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/ZVxJTQppLGbmJCdqMq5hNVQ/abstract/?lang=pt>
67. Derman R, Roman E, MR M, MM A, LL T, Auerbach M. A randomized trial of iron isomaltoside versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia. Vol. 92, American journal of hematology. United States; 2017. p. 286–91.
 68. Auerbach M, Henry D, RJ D, MM A, LL T, Glaspy J. A prospective, multi-center, randomized comparison of iron isomaltoside 1000 versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia; the FERWON-IDA trial. Vol. 94, American journal of hematology. United States; 2019. p. 1007–14.
 69. Kawabata H, Tamura T, Tamai S, Fujibayashi A, Sugimura M. Intravenous ferric derisomaltose versus saccharated ferric oxide for iron deficiency anemia associated with menorrhagia: a randomized, open-label, active-controlled, noninferiority study. Vol. 116, International journal of hematology. Japan; 2022. p. 647–58.
 70. IE E, Lizzi F, JD S, Seiler-Mussler S, Ukena C, Kaddu-Mulindwa D, et al. Hypophosphatemia after high-dose iron repletion with ferric carboxymaltose and ferric derisomaltose-the randomized controlled HOME aFers study. BMC Med. 2020;18(1):178.
 71. Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, Imel EA, et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials. JAMA. 2020;323(5):432–43.
 72. Zoller H, Wolf M, Blumenstein I, Primas C, Lindgren S, LL T, et al. Hypophosphataemia following ferric derisomaltose and ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anaemia due to inflammatory bowel disease (PHOSPHARE-IBD): a randomised clinical trial. Gut. 2023;72(4):644–53.
 73. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Buerkert J, Hamerski D, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: The REPAIR-IDA trial. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(4):833–42.
 74. Rajwani S, Kshirsagar N, Patil SK. Randomized clinical trial of iv iron sucrose and iv ferric carboxymaltose in the treatment of moderate iron deficiency anaemia in pregnancy. Int J Res Pharm Sci. 2020;11(3):4937–43.
 75. Kanwar S, Vats S, Nawaz AS, Sinha BK, Nayyar PS. The Efficacy of Ferric Carboxymaltose in Comparison to Iron Sucrose Among Mild to Moderate Iron Deficiency Anemics: A Comparative Study from North India. J Cardiovasc Dis Res. 2022;13(1):431–8.
 76. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGICor, a Randomized Controlled Trial on Ferric Carboxymaltose for Iron Deficiency Anemia in

- Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2011 Sep;141(3):846-853.e2.
77. Garg R, Rajvanshi R. A Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Dose Intravenous Iron Carboxymaltose vs Multidose Iron Sucrose in Postpartum Cases of Severe Iron Deficiency Anemia. *J South Asian Fed Obstet Gynaecol*. 2015 Apr;7(1):18–21.
 78. Hol K, Damle H, Shekhawat G, Hol A. Comparative study of intravenous iron sucrose versus ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia in postpartum patients. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol*. 2015;669–73.
 79. Rathod S, Samal S, Mahapatra P, Samal S. Ferric carboxymaltose: A revolution in the treatment of postpartum anemia in Indian women. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015;5(1):25.
 80. Joshi S, Chikkagowdra S, CM V. Comparative study of efficacy and safety of intravenous ferric carboxy maltose versus iron sucrose in treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol*. 2016;2566–70.
 81. Mahey R, Kriplani A, Mogili KD, Bhatla N, Kachhawa G, Saxena R. Randomized controlled trial comparing ferric carboxymaltose and iron sucrose for treatment of iron deficiency anemia due to abnormal uterine bleeding. *Int J Gynecol Obstet*. 2016 Apr;133(1):43–8.
 82. Sumathy C, Arulmozhi V. Comparative study of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose in the management of postnatal iron deficiency anaemia. *Paripex - Indian J Res*. 2017;6(4):91–4.
 83. Arulmozhi V. Comparative study of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose in the management of postnatal iron deficiency anaemia [Doctoral dissertation]. Chennai: Stanley Medical College; 2017.
 84. Naqash A, Ara R, Bader GN. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials. *BMC Womens Health*. 2018 Dec;18(1):6.
 85. Ikuta K, Hanashi H, Hirai K, Ota Y, Matsuyama Y, Shimura A, et al. Comparison of efficacy and safety between intravenous ferric carboxymaltose and saccharated ferric oxide in Japanese patients with iron-deficiency anemia due to hypermenorrhea: a multi-center, randomized, open-label noninferiority study. *Int J Hematol*. 2019 Jan;109(1):41–9.
 86. 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 Childbirth*. 2019 Dec;19(1):54.
 87. Lee S, Ryu K, Lee ES, Lee KH, Lee JJ, Kim T. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for the treatment of preoperative anemia in patients with menorrhagia: An open-label, multicenter, randomized study. *J Obstet*

- Gynaecol Res. 2019 Apr;45(4):858–64.
88. Wajid R, Gondal M, Tahira T, Maqbool S, Kausar R, Khalil N. Comparison of Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose Injection with IV Iron Sucrose Complex for Correction of Postpartum Iron Deficiency Anemia. *P J M H S*. 2021;15(4):826–9.
 89. Laso-Morales MJ, Vives R, Bisbe E, Garcia-Erce JA, Munoz M, Martinez-Lopez F, et al. Single-dose intravenous ferric carboxymaltose infusion versus multiple fractionated doses of intravenous iron sucrose in the treatment of post-operative anaemia in colorectal cancer patients: a randomised controlled trial. *Blood Transfus*. 2022;20(4):310–8.
 90. Shin HW, Go DY, Lee SW, Choi YJ, Ko EJ, You HS, et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for iron deficiency anemia in obstetric and gynecologic patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May;100(20):e24571.
 91. 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. *J Perinat Med*. 2012;40(5):469–74.
 92. Keklik M, Kalan U, Korkmaz S, Akyol G, Aygün B, Keklik E. Evaluation of iron sucrose and ferric carboxymaltose therapies in patients with iron deficiency anemia. *Erciyes Med J*. 2017;39(2):59–62.
 93. Boughton S, Chen L, Kidson-Gerber G, Curtain C, Zaidi STR, Henry A. Intravenous iron sucrose and ferric carboxymaltose in pregnant patients: An observational study of maternal efficacy and tolerance. *J Pharm Pract Res*. 2017;47(6):419–25.
 94. 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. *J Perinat Med*. 2012;40(4):397–402.
 95. Dillon R, Momoh I, Francis Y, Cameron L, Harrison CN, Radia D. Comparative Efficacy of Three Forms of Parenteral Iron. *J Blood Transfus*. 2012;2012:1–3.
 96. Auerbach M, MM A, LL T, RJ D. Efficacy and safety of ferric derisomaltose (FDI) compared with iron sucrose (IS) in patients with iron deficiency anemia after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2022;32(3):810–8.
 97. Chen T, Deng Y, Gong R. Efficacy and safety of intravenous iron with different frequencies for renal anaemia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Aug 29];47(6):713–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpt.13611>
 98. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy NA, Wolf M, et al. Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric

- carboxymaltose or iron isomaltoside—a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Aug 25];87(5):2256–73. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.14643>
99. Bellos I, Fountzas M, Pergialiotis V. Comparative Risk of Hypophosphatemia Following the Administration of Intravenous Iron Formulations: A Network Meta-Analysis. *Transfus Med Rev*. 2020 Jul;34(3):188–94.
 100. Ferinject® (carboxymaltose férrica) [Bula]Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
 101. NA K, MM A, Biggar P, Pöhlmann J, RF P. A systematic literature review and meta-analysis of the incidence of serious or severe hypersensitivity reactions after administration of ferric derisomaltose or ferric carboxymaltose. *Int J Clin Pharm*. 2023;
 102. Biggar P, Kennedy N, Pöhlmann J, Pollock-Wilkins RF. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of the Incidence of Serious or Severe Hypersensitivity Reactions after Administration of Ferric Derisomaltose and Ferric Carboxymaltose. *Blood*. 2021 Nov 23;138(Supplement 1):4157.
 103. Izcovich A, Chu DK, Mustafa RA, Guyatt G, Brignardello-Petersen R. A guide and pragmatic considerations for applying GRADE to network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2023 Jun 27 [cited 2023 Aug 29];381:e074495. Available from: <https://www.bmj.com/content/381/bmj-2022-074495>
 104. Komatsu N, Arita K, Mitsui H, Nemoto T, Hanaki K. Efficacy and safety of ferric citrate hydrate compared with sodium ferrous citrate in Japanese patients with iron deficiency anemia: a randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Int J Hematol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Aug 29];114(1):8–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33719027/>
 105. Reinisch W, Staun M, Tandon RK, Altorjay I, Thillainayagam A V., Gratzer C, et al. A Randomized, Open-Label, Non-Inferiority Study of Intravenous Iron Isomaltoside 1,000 (Monofer) Compared With Oral Iron for Treatment of Anemia in IBD (PROCEED). *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Aug 29];108(12):1877. Available from: </pmc/articles/PMC3853365/>
 106. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* [Internet]. 2011 Jul 22 [cited 2023 Aug 29];343(7818). Available from: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d4002>
 107. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – July 2019 PBAC Meeting with August 2019 Meeting Addendum - FERRIC DERISOMALTOSE

- Injection 1000 mg (iron) in 10 mL, Injection 500 mg (iron) in 5 mL, Monofer®, Pfizer Australia Pty Ltd. 2019. p. 11.
108. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting: FERRIC DERISOMALTOSE, Injection 500 mg (iron) in 5 mL, Monofer®, Pfizer Australia Pty Ltd. 2018. p. 17.
 109. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. CADTH COMMON DRUG REVIEW - CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final): IRON ISOMALTOSIDE 1000 (MONOFERRIC — PHARMACOSMOS A/S). 2020. p. 8.
 110. The Scottish Medicines Consortium - SMC. iron isomaltoside 1000, 100mg/mL solution for injection/infusion (Monofer®) SMC No. (697/11). 2011. p. 8.
 111. Brasil. Ministério da Saúde. SCTIE. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica - 2a edição.
 112. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)-explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. *Value Heal*. 2013;16(2):231–50.
 113. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford University Press; 2006. 237 p.
 114. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Banco de Preços em Saúde. 2023.
 115. Lopes LF, Bacchi CE. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement in non-small-cell lung cancer in a Brazilian population. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(7):845-7.
 116. Noripurum® (sacarato hidróxido férrico) [Bula]Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
 117. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, NA K, Wolf M, et al. Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside- a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(5):2256–73.
 118. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone*. 2022 Jan 1;154:116202.
 119. Vicente AB, Decimoni T, Quero AA. 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. *J bras econ saúde [Internet]*. 2015 [cited 2023 Aug 21]; Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/2175-2095/2015/v7n1/a4753.pdf>

120. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário. BVS. 2012. p. 1–74.
121. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Tábua completa de mortalidade para o Brasil. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3097/tcmb_2018.pdf. 2018.
122. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, et al. Tolerability of different oral iron supplements: A systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013 Apr;29(4):291–303.

ANEXO 1. Estratégias de busca realizada nas bases de dados

O Quadro 45 apresenta os resultados das estratégias de busca empregadas para a localização de ECRs relativos à pergunta PICOS do presente PTC.

Quadro 45. Estratégias de busca para atender à PICOS.

Bases de dados (data da busca)	Estratégia de busca realizada em 10 março de 2023	Número de referências
MEDLINE (via Pubmed)	((("Anemia, Iron-Deficiency"[Mesh]) OR (Anemia, Iron-Deficiency OR Anemia, Iron Deficiency OR Iron-Deficiency Anemia OR Iron Deficiency Anemia OR Anemias, Iron-Deficiency OR Anemias, Iron Deficiency OR Iron-Deficiency Anemias OR Iron Deficiency Anemias)) AND (((("Ferric Oxide, Saccharated"[Mesh]) OR (Ferric Oxide, Saccharated OR Saccharated Ferric Oxide OR Ferric Saccharate OR D-Glucaric acid, iron(2+) salt (1:1) OR Iron Sucrose OR Iron-Saccharate OR Iron Saccharate OR Ferri-Saccharate OR Ferri Saccharate OR Iron Oxide (Saccharated) OR Iron(III)-Hydroxide Sucrose Complex OR Venofer OR Hippiron)) OR (("ferric derisomaltose" [Supplementary Concept]) OR (ferric derisomaltose OR monoferric OR monofer))) OR (("ferric carboxymaltose" [Supplementary Concept]) OR (ferric carboxymaltose OR iron carboxymaltose OR iron dextrin-maltose OR polynuclear iron (III)-hydroxide 4(R)-(poly-(1->4)-o-alpha-D-glucopyranosyl)-oxy-2(R),3(S),5(R), 6-tetrahydroxy-hexanoate OR Ferinject OR VIT-45 OR VIT 45 OR injectafer)))	926
EMBASE (via Elsevier)	('iron deficiency anemia'/exp OR 'anaemia, hypochromic' OR 'anaemia, iron deficiency' OR 'anaemia, iron-deficiency' OR 'anaemia, microcytic hypochromic' OR 'anemia, hypochromic' OR 'anemia, iron deficiency' OR 'anemia, iron-deficiency' OR 'anemia, microcytic hypochromic' OR 'siderotic anaemia' OR 'siderotic anemia' OR 'ferriprive anaemia' OR 'ferriprive anemia' OR 'hypochrome anaemia' OR 'hypochrome anemia' OR 'hypochromic anaemia' OR 'hypochromic anemia' OR 'hypochromic iron deficiency anaemia' OR 'hypochromic iron deficiency anemia' OR 'hypochromic microcytic anaemia' OR 'hypochromic microcytic anemia' OR 'hypoferrous anaemia' OR 'hypoferrous anemia' OR 'iron deficiency anaemia' OR 'iron deficiency anemia' OR 'iron deficient anaemia' OR 'iron deficient anemia' OR 'iron refractory anaemia' OR 'iron refractory anemia' OR 'iron-deficiency anaemia' OR 'iron-deficiency anemia' OR 'microcytic hypochromic anaemia' OR 'microcytic hypochromic anemia' OR 'sideropenic anaemia' OR 'sideropenic anemia') AND ('iron isomaltose'/exp OR '(1-6) alpha dextro glucopyranan (1-6) dextro glucitol iron (iii) complex' OR 'diafer' OR 'ferric derisomaltose' OR 'iron isomaltose' OR 'iron isomaltoside 1000' OR 'isofer' OR 'isomaltose iron' OR 'isomaltose, ferric complex' OR 'jilazo' OR 'monofer' OR 'monoferric' OR 'monoferro' OR 'monover' OR 'ns 32' OR 'ns32' OR 'ferric carboxymaltose'/exp OR 'eiseninject' OR 'ferinject' OR 'ferric carboxymaltose' OR 'injectafer' OR 'iroprem' OR 'poly [dextro glucopyranosyl (1-4)] dextro gluconic acid complex of hydrated iron oxide' OR 'renegy' OR 'z 213' OR 'z213' OR 'iron saccharate'/exp OR 'alvofer' OR 'colliron' OR 'faremio' OR 'fer (iron saccharate)' OR 'ferion' OR 'feriv' OR 'fermed' OR 'ferri saccharate' OR 'ferric hydroxide sucrose' OR 'ferric hydroxide sucrose complex' OR 'ferric oxide saccharate' OR 'ferric oxide, saccharated' OR 'ferric saccharate' OR 'ferrinemia' OR 'ferrisaccharate' OR 'ferrivenin' OR 'ferrologic' OR 'ferroprol' OR 'ferrous saccharate' OR 'ferrovin' OR 'fesin' OR 'hemafer s' OR 'hemafer-s' OR 'idafer' OR 'iron (iii) hydroxide sucrose complex' OR 'iron saccharate' OR 'iron sucrose' OR 'ironcrose' OR 'iviron' OR 'nefro-fer' OR 'nefrofer' OR 'neo ferrum' OR 'nephroferol' OR 'proferrin' OR 'referen' OR 'reoxyl' OR 'saccharate ferric' OR 'saccharate iron' OR 'saccharated ferric oxide' OR 'saccharated iron oxide' OR 'sucro fer' OR 'sucrofer' OR 'sucroven' OR 'veniron' OR 'venofer' OR 'venotrix' OR 'xi 921' OR 'xi921')	1.928
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Anemia, Iron-Deficiency] explode all trees	15

	#2 "Iron-Deficiency Anemia" OR "Anemia, Iron Deficiency" OR "Iron-Deficiency Anemias" OR "Iron Deficiency Anemia" OR "Iron Deficiency Anemias" OR "Anemias, Iron-Deficiency" OR "Anemias, Iron Deficiency" #3 #1 OR #2 #4 "ferric carboxymaltose" OR "iron carboxymaltose" OR "iron dextrin-maltose" OR "polynuclear iron (III)-hydroxide 4(R)-(poly-(1->4)-o-alpha-D-glucopyranosyl)-oxy-2(R),3(S),5(R), 6-tetrahydroxy-hexanoate" OR "Ferinject" OR "VIT-45" OR "VIT 45" OR "injectafer" #5 "ferric derisomaltose" OR "monoferric" OR "monofer" #6 MeSH descriptor: [Ferric Oxide, Saccharated] explode all trees #7 "D-Glucaric acid, iron(2+) salt (1:1)" OR "Iron Saccharate" OR "Ferri Saccharate" OR "Iron-Saccharate" OR "Ferric Saccharate" OR "Saccharated Ferric Oxide" OR "Ferri-Saccharate" OR "Iron Oxide (Saccharated)" OR "Iron Sucrose" OR "Iron(III)-Hydroxide Sucrose Complex" OR "Venofer" OR "Hippiron" #8 #4 OR #5 OR #6 OR #7	
Total		2.869

ANEXO 2. Estudos excluídos

Quadro 46. Estudos excluídos e motivos da exclusão.

Autor	Título	Motivo de exclusão
Evstatiev <i>et al.</i>, (2011) (1)	A Randomized Controlled Trial on Ferric Carboxymaltose for Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Moore <i>et al.</i>, (2011) (2)	Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data	Desenho de estudo. Revisão sistemática que inclui estudos de pacientes que não contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Hussain <i>et al.</i>, (2013) (3)	Direct Comparison of the Safety and Efficacy of Ferric Carboxymaltose versus Iron Dextran in Patients with Iron Deficiency Anemia	Comparador. Não compara com um dos três medicamentos de interesse
Lin <i>et al.</i>, (2013) (4)	Efficacy and Safety of Erythropoietin and Intravenous Iron in Perioperative Blood Management: A Systematic Review	Desenho de estudo. Revisão sistemática que inclui estudos de pacientes que não contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Gurusamy <i>et al.</i>, (2014) (5)	Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease	Desenho de estudo. Revisão sistemática que inclui estudos de pacientes que não contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Hetzel <i>et al.</i>, (2014) (6)	A Phase III, randomized, open-label trial of ferumoxytol compared with iron sucrose for the treatment of iron deficiency anemia in patients with a history of unsatisfactory oral iron therapy	Comparador. Não compara com um dos três medicamentos de interesse
Garg <i>et al.</i>, (2015) (7)	A Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Dose Intravenous Iron Carboxymaltose vs Multidose Iron Sucrose in Postpartum Cases of Severe Iron Deficiency Anemia	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Hol <i>et al.</i>, (2015) (8)	Comparative study of intravenous iron sucrose versus ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia in postpartum patients	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Rathod <i>et al.</i>, (2015) (9)	Ferric carboxymaltose: A revolution in the treatment of postpartum anemia in Indian women	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Tariq <i>et al.</i>, (2015) (10)	Parenteral iron therapy in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy: a randomized controlled trial	Comparador. Não compara com um dos três medicamentos de interesse
Joshi <i>et al.</i>, (2016) (11)	Comparative study of efficacy and safety of intravenous ferric carboxy maltose versus iron sucrose in treatment of postpartum iron deficiency anemia	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Mahey <i>et al.</i>, (2016) (12)	Randomized controlled trial comparing ferric carboxymaltose and iron sucrose for treatment of iron deficiency anemia due to abnormal uterine bleeding	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Aksan <i>et al.</i>, (2017) (13)	Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability	Desenho de estudo. Revisão sistemática que inclui

	of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease	estudos de pacientes que não contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Sharma <i>et al.</i>, (2017) (14)	Comparative Study of Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose Versus Iron Sucrose in Post-partum Anaemia	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Sumathy <i>et al.</i>, (2017) (15)	Comparative study of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose in the management of postnatal iron deficiency anaemia.	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Adkinson <i>et al.</i>, (2018) (16)	Comparative safety of intravenous ferumoxytol versus ferric carboxymaltose in iron deficiency anemia: A randomized trial.	Comparador. Não compara com um dos três medicamentos de interesse
Anker <i>et al.</i>, (2018) (17)	Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis	Desenho de estudo. Revisão sistemática que inclui estudos de pacientes que não contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Hofman <i>et al.</i>, (2018) (18)	Switching iron sucrose to ferric carboxymaltose associates to better control of iron status in hemodialysis patients	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Naqash <i>et al.</i>, (2018) (19)	Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Qassim <i>et al.</i>, (2018) (20)	Safety and efficacy of intravenous iron polymaltose, iron sucrose and ferric carboxymaltose in pregnancy: A systematic review	Desenho de estudo. Revisão sistemática que inclui estudos de pacientes que não contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Wolf <i>et al.</i>, (2018) (21)	Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia	Comparador. Não compara com um dos três medicamentos de interesse
Detlie <i>et al.</i>, (2019) (22)	Incidence of hypophosphatemia in patients with inflammatory bowel disease treated with ferric carboxymaltose or iron isomaltoside.	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Ikuta <i>et al.</i>, (2019) (23)	Comparison of efficacy and safety between intravenous ferric carboxymaltose and saccharated ferric oxide in Japanese patients with iron-deficiency anemia due to hypermenorrhea: a multi-center, randomized, open-label noninferiority study	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Jose <i>et al.</i>, (2019) (24)	Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy- randomised controlled trial	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Lee <i>et al.</i>, (2019) (25)	Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for the treatment of preoperative anemia in patients with menorrhagia: An open-label, multicenter, randomized study	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Mulder <i>et al.</i>, (2019) (26)	Comparison of hypersensitivity reactions of intravenous iron: iron isomaltoside-1000	População. Não é específico para pacientes

	(Monofer) versus ferric carboxy-maltose (Ferinject). A single center, cohort study	contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Achebe et al., (2020) (27)	Clinical data for intravenous iron – debunking the hype around hypersensitivity	Desenho de estudo. Revisão sistemática que inclui estudos de pacientes que não contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Bellos et al., (2020) (28)	Comparative Risk of Hypophosphatemia Following the Administration of Intravenous Iron Formulations: A Network Meta-Analysis	Desenho de estudo. Revisão sistemática que inclui estudos de pacientes que não contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Cotter et al., (2020) (29)	Diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia in gastrointestinal bleeding: A systematic review	Desenho de estudo. Revisão sistemática que inclui estudos de pacientes que não contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Glaspy et al., (2020) (30)	Hypophosphatemia Associated with Intravenous Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Literature Review	Desenho de estudo. Revisão sistemática que inclui estudos de pacientes que não contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Ambrosy et al., (2021) (31)	Safety and Efficacy of Intravenous Ferric Derisomaltose Compared to Iron Sucrose for Iron Deficiency Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease With and Without Heart Failure	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Bhandari et al., (2021) (32)	Safety and efficacy of iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose versus iron sucrose in patients with chronic kidney disease: The FERWON-NEPHRO randomized, open-label, comparative trial	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Bielez et al., (2021) (33)	Comparison of Iron Dosing Strategies in Patients Undergoing Long-Term Hemodialysis.	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Detlie et al., (2021) (34)	Hypophosphatemia after high-dose intravenous iron treatment in patients with inflammatory bowel disease: Mechanisms and possible clinical impact	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Gordon Detlie et al., (2021) (35)	Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease	Desenho de estudo. Revisão sistemática que inclui estudos de pacientes que não contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Rogozińska et al., (2021) (36)	Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease	Desenho de estudo. Revisão sistemática que inclui estudos de pacientes que não contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Schaefer et al., (2021) (37)	Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside-a systematic review and meta-analysis	Desenho de estudo. Revisão sistemática que inclui estudos de pacientes que não contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Shin et al., (2021) (38)	Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for iron deficiency anemia in obstetric and gynecologic patients	Desenho de estudo. Revisão sistemática que inclui estudos de pacientes que

		não contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Wajid <i>et al.</i>, (2021) (39)	Comparison of Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose Injection with IV Iron Sucrose Complex for Correction of Postpartum Iron Deficiency Anemia	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Auerbach <i>et al.</i>, (2022) (40)	Efficacy and safety of ferric derisomaltose (FDI) compared with iron sucrose (IS) in patients with iron deficiency anemia after bariatric surgery	Desenho de estudo. Análise post-hoc
Bandil <i>et al.</i>, (2022) (41)	A Comparative Study of Injection Ferric Carboxy Maltose and Injection Iron Sucrose for Treatment of Iron Deficiency Anaemia in Pregnancy at Kamla Raja Hospital, Gwalior	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Laso-Morelas <i>et al.</i>, (2022) (42)	Single-dose intravenous ferric carboxymaltose infusion versus multiple fractionated doses of intravenous iron sucrose in the treatment of post-operative anaemia in colorectal cancer patients: a randomised controlled trial	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Pollock <i>et al.</i>, (2022) (43)	A Systematic Review, Meta-Analysis, and Indirect Comparison of Blindly Adjudicated Cardiovascular Event Incidence with Ferric Derisomaltose, Ferric Carboxymaltose, and Iron Sucrose	Desenho de estudo. Revisão sistemática que inclui estudos de pacientes que não contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Schaefer <i>et al.</i>, (2022) (44)	Risk Factors for and Effects of Persistent and Severe Hypophosphatemia Following Ferric Carboxymaltose	Desenho de estudo. Análise secundária
Kennedy <i>et al.</i>, (2023) (45)	A systematic literature review and meta-analysis of the incidence of serious or severe hypersensitivity reactions after administration of ferric derisomaltose or ferric carboxymaltose	Desenho de estudo. Revisão sistemática que inclui estudos de pacientes que não contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Ranjan <i>et al.</i>, (2023) (46)	A Comparative Study of Effectiveness and Safety of Ferric Carboxymaltose and Iron Sucrose in Treating Iron Deficiency Anemia in Pregnant Women	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Saroj <i>et al.</i>, (2023) (47)	Comparative evaluation of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose versus iron sucrose complex for the treatment of moderate grade anemia in post caesarean section women: a randomized and prospective study	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Saxena <i>et al.</i>, (2023) (48)	Comparison of Effectiveness between Intravenous Ferric-Carboxy Maltose and Iron Sucrose in Treatment of Anemia Complicating Pregnancy	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral
Siqueira <i>et al.</i>, (2023) (49)	Ferric carboxymaltose for anemia in Crohn's disease patients at a tertiary center: A retrospective observational cohort study	População. Não é específico para pacientes contraindicados ou intolerantes ao ferro oral.

Referências – Estudos excluídos

1. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGlor, a Randomized Controlled Trial on Ferric Carboxymaltose for Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2011 Sep;141(3):846-853.e2.
2. 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 Disord*. 2011 Dec;11(1):4.
3. Hussain I, Bhoyroo J, Butcher A, Koch TA, He A, Bregman DB. Direct Comparison of the Safety and Efficacy of Ferric Carboxymaltose versus Iron Dextran in Patients with Iron Deficiency Anemia. *Anemia*. 2013;2013:1–10.
4. Lin DM, Lin ES, Tran M-H. Efficacy and Safety of Erythropoietin and Intravenous Iron in Perioperative Blood Management: A Systematic Review. *Transfus Med Rev*. 2013 Oct;27(4):221–34.
5. Gurusamy KS, Nagendran M, Broadhurst JF, Anker SD, Richards T. Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec;(12):CD010640.
6. Hetzel D, Strauss W, Bernard K, Li Z, Urboniene A, Allen LF. A Phase III, randomized, open-label trial of ferumoxytol compared with iron sucrose for the treatment of iron deficiency anemia in patients with a history of unsatisfactory oral iron therapy. *Am J Hematol*. 2014 Jun;89(6):646–50.
7. Garg R, Rajvanshi R. A Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Dose Intravenous Iron Carboxymaltose vs Multidose Iron Sucrose in Postpartum Cases of Severe Iron Deficiency Anemia. *J South Asian Fed Obstet Gynaecol*. 2015 Apr;7(1):18–21.
8. Hol K, Damle H, Shekhawat G, Hol A. Comparative study of intravenous iron sucrose versus ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia in postpartum patients. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol*. 2015;669–73.
9. Rathod S, Samal S, Mahapatra P, Samal S. Ferric carboxymaltose: A revolution in the treatment of postpartum anemia in Indian women. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015;5(1):25.
10. Tariq N, Ayub R, Khan WU, Ijaz S, Alam AY. Parenteral iron therapy in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy: a randomized controlled trial. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Mar;25(3):193–7.
11. Joshi S, Chikkagowdra S, CM V. Comparative study of efficacy and safety of intravenous ferric carboxy maltose versus iron sucrose in treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol*. 2016;2566–70.
12. Mahey R, Kriplani A, Mogili KD, Bhatla N, Kachhawa G, Saxena R. Randomized controlled trial comparing ferric carboxymaltose and iron sucrose for treatment of iron deficiency anemia due to abnormal uterine bleeding. *Int J Gynecol Obstet*. 2016 Apr;133(1):43–8.
13. Aksan A, Işık H, Radeke HH, Dignass A, Stein J. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(10):1303–18.
14. Sharma N, Thiek JL, Natung T, Ahanthem SS. Comparative Study of Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose Versus Iron Sucrose in Post-partum Anaemia. *J Obstet Gynecol India*. 2017 Aug;67(4):253–7.
15. Sumathy C, Arulmozhi V. Comparative study of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose in the management of postnatal iron deficiency anaemia. *Paripex - Indian J Res*. 2017;6(4):91–4.
16. Adkinson NF, Strauss WE, Macdougall IC, Bernard KE, Auerbach M, Kaper RF, et al. Comparative safety of intravenous ferumoxytol versus ferric carboxymaltose in iron deficiency anemia: A randomized trial. *Am J Hematol*. 2018 May;93(5):683–90.

17. Anker SD, Kirwan B-A, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jan;20(1):125–33.
18. Hofman JMG, Eisenga MF, Diepenbroek A, Nolte IM, van Dam B, Westerhuis R, et al. Switching iron sucrose to ferric carboxymaltose associates to better control of iron status in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2018 Dec;19(1):242.
19. Naqash A, Ara R, Bader GN. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials. *BMC Womens Health*. 2018 Dec;18(1):6.
20. 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. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2018 Feb;58(1):22–39.
21. Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, Strauss W. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight*. 2018 Dec;3(23):124486.
22. Detlie TE, Lindstrøm JC, Jahnsen ME, Finnes E, Zoller H, Moum B, et al. Incidence of hypophosphatemia in patients with inflammatory bowel disease treated with ferric carboxymaltose or iron isomaltoside. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Aug;50(4):397–406.
23. Ikuta K, Hanashi H, Hirai K, Ota Y, Matsuyama Y, Shimura A, et al. Comparison of efficacy and safety between intravenous ferric carboxymaltose and saccharated ferric oxide in Japanese patients with iron-deficiency anemia due to hypermenorrhea: a multi-center, randomized, open-label noninferiority study. *Int J Hematol*. 2019 Jan;109(1):41–9.
24. 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 Childbirth*. 2019 Dec;19(1):54.
25. Lee S, Ryu K, Lee ES, Lee KH, Lee JJ, Kim T. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for the treatment of preoperative anemia in patients with menorrhagia: An open-label, multicenter, randomized study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Apr;45(4):858–64.
26. Mulder MB, Hoek HL, Birnie E, Tilburg AJP, Westerman EM. Comparison of hypersensitivity reactions of intravenous iron: iron isomaltoside-1000 (Monofer[®]) versus ferric carboxy-maltose (Ferinject[®]). A single center, cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Feb;85(2):385–92.
27. Achebe M, DeLoughery TG. Clinical data for intravenous iron – debunking the hype around hypersensitivity. *Transfusion*. 2020;60(6):1154–9.
28. Bellos I, Frountzas M, Pergialiotis V. Comparative Risk of Hypophosphatemia Following the Administration of Intravenous Iron Formulations: A Network Meta-Analysis. *Transfus Med Rev*. 2020 Jul;34(3):188–94.
29. Cotter J, Baldaia C, Ferreira M, Macedo G, Pedroto I. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia in gastrointestinal bleeding: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020 Dec;26(45):7242–57.
30. Glaspy JA, Lim-Watson MZ, Libre MA, Karkare SS, Hadker N, Bajic-Lucas A, et al. Hypophosphatemia Associated with Intravenous Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Literature Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Apr;Volume 16:245–59.
31. AP A, S von H, PR K, Court E, Bhandari S, McDonagh T, et al. Safety and Efficacy of Intravenous Ferric Derisomaltose Compared to Iron Sucrose for Iron Deficiency Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease With and Without Heart Failure. Vol. 152, *The American journal of cardiology*. United States; 2021. p. 138–45.

32. Bhandari S, Kalra PA, Berkowitz M, Belo D, Thomsen LL, Wolf M. Safety and efficacy of iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose versus iron sucrose in patients with chronic kidney disease: The FERWON-NEPHRO randomized, open-label, comparative trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(1):111–20.
33. Bielez B, Lorenz M, Monteforte R, Prikoszovich T, Gabriel M, Wolzt M, et al. Comparison of Iron Dosing Strategies in Patients Undergoing Long-Term Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Oct;16(10):1512–21.
34. TE D, JC L, ME J, Finnes E, Zoller H, Moum B, et al. Hypophosphatemia after high-dose intravenous iron treatment in patients with inflammatory bowel disease: Mechanisms and possible clinical impact. *World J Gastroenterol*. 2021;27(17):2039–53.
35. Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, Iqbal T, Allen P, Hoque S, et al. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(1).
36. Rogozińska E, Daru J, Nicolaides M, Amezcua-Prieto C, Robinson S, Wang R, et al. Iron preparations for women of reproductive age with iron deficiency anaemia in pregnancy (FRIDA): a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2021 Jul;8(7):e503–12.
37. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, NA K, Wolf M, et al. Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside-a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(5):2256–73.
38. Shin HW, Go DY, Lee SW, Choi YJ, Ko EJ, You HS, et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for iron deficiency anemia in obstetric and gynecologic patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May;100(20):e24571.
39. Wajid R, Gondal M, Tahira T, Maqbool S, Kausar R, Khalil N. Comparison of Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose Injection with IV Iron Sucrose Complex for Correction of Postpartum Iron Deficiency Anemia. *P J M H S*. 2021;15(4):826–9.
40. Auerbach M, MM A, LL T, RJ D. Efficacy and safety of ferric derisomaltose (FDI) compared with iron sucrose (IS) in patients with iron deficiency anemia after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2022;32(3):810–8.
41. Bandil M, Jain R, Gaur Y, Joshi V. A Comparative Study of Injection Ferric Carboxy Maltose and Injection Iron Sucrose for Treatment of Iron Deficiency Anaemia in Pregnancy at Kamla Raja Hospital, Gwalior. 2022;14(11):445–51.
42. Laso-Morales MJ, Vives R, Bisbe E, Garcia-Erce JA, Munoz M, Martinez-Lopez F, et al. Single-dose intravenous ferric carboxymaltose infusion versus multiple fractionated doses of intravenous iron sucrose in the treatment of post-operative anaemia in colorectal cancer patients: a randomised controlled trial. *Blood Transfus*. 2022;20(4):310–8.
43. Pollock RF, Kalra PA, Kalra PR, Ahmed FZ. A Systematic Review, Meta-Analysis, and Indirect Comparison of Blindly Adjudicated Cardiovascular Event Incidence with Ferric Derisomaltose, Ferric Carboxymaltose, and Iron Sucrose. *Adv Ther*. 2022;39(10):4678–91.
44. Schaefer B, Zoller H, Wolf M. Risk Factors for and Effects of Persistent and Severe Hypophosphatemia Following Ferric Carboxymaltose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(4):1009–19.
45. NA K, MM A, Biggar P, Pöhlmann J, RF P. A systematic literature review and meta-analysis of the incidence of serious or severe hypersensitivity reactions after administration of ferric derisomaltose or ferric carboxymaltose. *Int J Clin Pharm*. 2023;
46. Ranjan R. A Comparative Study of Effectiveness and Safety of Ferric Carboxymaltose and Iron Sucrose in Treating Iron Deficiency Anemia in Pregnant Women. *Int J Pharm Clin Res*. 2023;15(3):621–8.
47. SAROJ K, SHIRALEE R. COMPARATIVE EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS FERRIC CARBOXYMALTOSIDE VERSUS IRON SUCROSE COMPLEX FOR THE TREATMENT OF MODERATE

GRADE ANEMIA IN POST CAESAREAN SECTION WOMEN: A RANDOMIZED AND PROSPECTIVE STUDY. Asian J Pharm Clin Res. 2023 Apr;128–32.

48. Saxena P, Saxena S. Comparison of Effectiveness between Intravenous Ferric-Carboxy Maltose and Iron Sucrose in Treatment of Anemia Complicating Pregnancy. Int J Pharm Clin Res. 2023;15(2):129–34.
49. Siqueira NSN, Pascoal LB, Rodrigues BL, de Castro MM, Martins ASC, Araújo DOS, et al. Ferric carboxymaltose for anemia in Crohn's disease patients at a tertiary center: A retrospective observational cohort study. World J Clin Cases. 2023 Apr;11(12):2740–52.

ANEXO 3. Distribuições empregadas nos modelos de efeitos aleatórios

O Quadro 47 sumariza as distribuições *a priori* de τ^2 utilizadas no presente PTC.

Quadro 47. Distribuições a priori para heterogeneidade empregadas nos modelos de efeitos aleatórios.

Desfechos	Desfechos*	Distribuição (média, variância)
Hemoglobina	Contínuo	$\tau \sim$ Uniforme (0,100)
Ferritina	Contínuo	$\tau \sim$ Uniforme (0,200)
Hipofosfatemia	Binário (subjetivo)	$\tau^2 \sim$ Log-normal (-2,34; 2,62)
Eventos adversos emergentes do tratamento	Binário (subjetivo)	$\tau^2 \sim$ Log-normal (-2,34; 2,62)
Eventos adversos que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões	Binário (subjetivo)	$\tau^2 \sim$ Log-normal (-2,34; 2,62)
Eventos adversos graves	Binário (subjetivo)	$\tau^2 \sim$ Log-normal (-2,34; 2,62)

ANEXO 4. Distribuições de referência usadas na network meta-analysis

O Quadro 48 e o Quadro 49 apresentam as fontes e as características de cada distribuição de referência por desfecho.

Quadro 48. Distribuições de referência empregadas para o sacarato de hidróxido de ferro em populações intolerantes ou com resposta inadequada aos sais de ferro (desfechos contínuos).

Desfecho	Unidade	Desvio-padrão populacional*	Mudança em relação à linha de base**	Tempo de tratamento	Fonte/explicação
Hemoglobina	g/dL	1,4	Normal (3,67; 0;116)	5-6 semanas	As estimativas foram obtidas em dois estudos conduzidos no Brasil (34,65), em populações semelhantes àquelas atendidas pelo SUS (n = 136 participantes). Todos os participantes possuíam o diagnóstico de anemia ferropriva e apresentaram intolerância ao ferro oral ou tiveram uma resposta insatisfatória ao tratamento com ferro oral (34,65).
Ferritina	ng/mL	77,5	Normal (91,4; 6,63)		

* Variabilidade dentro de cada população

** apresentada como média e desvio-padrão. Esse parâmetro representa a verdadeira média da mudança nos níveis de hemoglobina/ferritina com o tratamento com sacarato de hidróxido de ferro – ao longo das populações.

Quadro 49. Distribuições de referência empregadas para o sacarato de hidróxido de ferro em populações intolerantes ou com resposta inadequada aos sais de ferro (desfechos binários).

Desfecho (risco)	Distribuição	Percentis 50 (2,5 até 97,5)	Tempo de tratamento	Fonte/explicação
Hipofosfatemia	Beta (11, 905)	0,012 (0,0006; 0,02)	5-8 semanas	Parâmetros estimados nos ensaios clínicos disponíveis (67,68,71,73)
Eventos adversos emergentes do tratamento	Beta (157, 905)	0,148 (0,127; 0,170)		
Eventos adversos que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões	Beta (129, 916)	0,123 (0,104; 0,144)		
Eventos adversos graves	Beta (16, 905)	0,017 (0,01; 0,0267)		

* Variabilidade dentro de cada população ** apresentada como média e desvio-padrão para a distribuição normal. Esse parâmetro representa a verdadeira média populacional da mudança nos níveis de hemoglobina/ferritina com o tratamento com sacarato de hidróxido de ferro ao longo das populações.

ANEXO 5. Fluxograma de seleção dos estudos

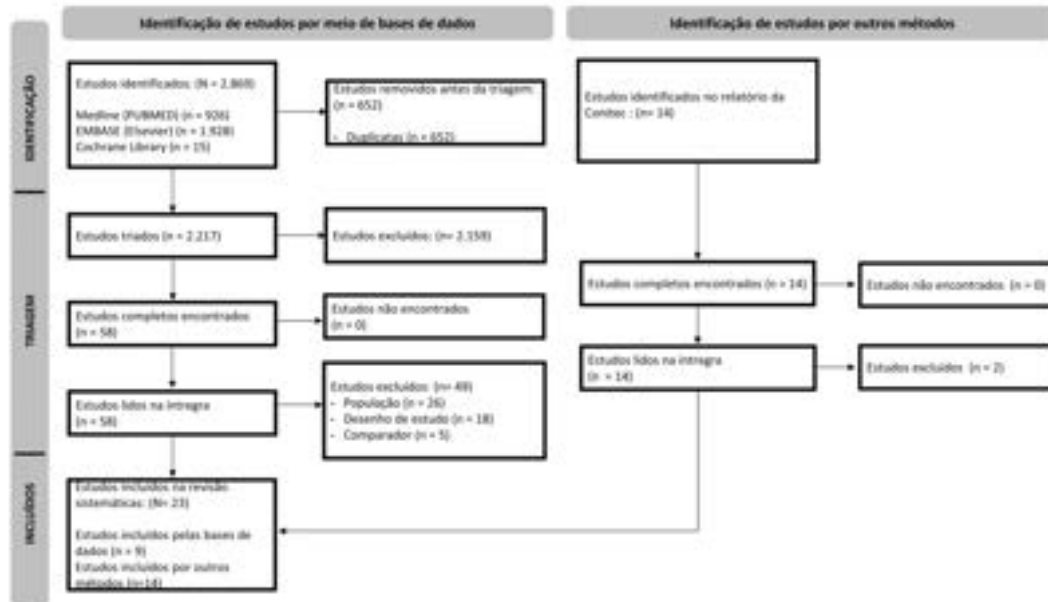


Figura 27. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos no Parecer Técnico Científico.

ANEXO 6. Estudos incluídos na análise de sensibilidade da *network meta-analysis*

Quadro 50. Características dos estudos incluídos na análise de sensibilidade na *network meta-analysis*.

Autor	Desenho	Local	População	Características dos participantes	Participantes randomizados		Seguimento (semanas)
Evstatiev <i>et al.</i> , (2011) (76)	ECR	14 países europeus	Pacientes com anemia por doença inflamatória intestinal		Carboximaltose férrica	Sacarato hidróxido férrico IV	12
				N	244	239	
				Idade – mediana (amplitude)	39,5 (18,0 a 81,0)	38,0 (18,0 a 78,0)	
				Sexo – N (%) mulheres	146 (59,8)	138 (57,7)	
Garg <i>et al.</i> , (2015) (77)	ECR	Índia	Mulheres com anemia pós-parto		Carboximaltose férrica	Sacarato hidróxido férrico IV	12
				N	50	50	
				Idade – média (DP)	25,50	25,56	
				Sexo – N (%) mulheres	50 (100)	50 (100)	
Hol <i>et al.</i> , (2015) (78)	ECR	Índia	Mulheres com anemia pós-parto		Carboximaltose férrica	Sacarato hidróxido férrico IV	6
				N	50	50	
				Idade – média (DP)	NR	NR	
				Sexo – N (%) mulheres	50 (100)	50 (100)	
Rathod <i>et al.</i> , (2015) (79)	ECR	Índia	Mulheres com anemia pós-parto		Carboximaltose férrica	Sacarato hidróxido férrico IV	6
				N	100	100	
				Idade – média (DP)	25,9 (3,57)	26,0 (3,66)	
				Sexo – N (%) mulheres	100 (100)	100 (100)	
Joshi <i>et al.</i> , (2016) (80)	ECR	Índia	Mulheres com anemia pós-parto		Carboximaltose férrica	Sacarato hidróxido férrico IV	4
				N	90	83	
				Idade – média (DP)	24,02 (3,64)	23,66 (4,12)	
				Sexo – N (%) mulheres	90 (100)	83 (100)	
Mahey <i>et al.</i> , (2016) (81)	ECR	Índia	Mulheres com sangramento uterino anormal		Carboximaltose férrica	Sacarato hidróxido férrico IV	12
				N	30	30	
				Idade – média (DP)	36,3 (9,0)	35,2 (7,5)	
				Sexo – N (%) mulheres	30 (100)	30 (100)	
Sumathy <i>et al.</i> , (2017) (82,83)	ECR	Índia	Mulheres com anemia pós-parto		Carboximaltose férrica	Sacarato hidróxido férrico IV	4
				N	50	50	
				Idade – média (DP)	NR	NR	

				Sexo – N (%) mulheres	50 (100)	50 (100)	
Naqash et al., (2018) (84)	ECR	Índia	Mulheres com anemia pós-parto		Carboximaltose férrica	Sacarato hidróxido férrico IV	4
				N	100	100	
				Idade – média (DP)	30,41 (7,99)	27,32 (4,15)	
				Sexo – N (%) mulheres	100 (100)	100 (100)	
Ikuta et al., (2019) (85)	ECR	Japão	Mulheres com sangramento uterino anormal		Carboximaltose férrica	Sacarato hidróxido férrico IV	12
				N	119	119	
				Idade – média (DP)	41,3 (6,2)	41,4 (6,1)	
				Sexo – N (%) mulheres	119 (100)	119 (100)	
Jose et al., (2019) (86)	ECR aberto	Índia	Gestantes com anemia		Carboximaltose férrica	Sacarato hidróxido férrico IV	12
				N	50	50	
				Idade – média (DP)	27,5 (3,9)	26,2 (3,6)	
				Sexo – N (%) mulheres	50 (100)	50 (100)	
Lee et al., (2019) (87)	ECR aberto	Coreia do Sul	Mulheres com sangramento uterino anormal		Carboximaltose férrica	Sacarato hidróxido férrico IV	2
				N	52	49	
				Idade – média (DP)	44,0 (5,7)	43,4 (5,0)	
				Sexo – N (%) mulheres	52 (100)	49 (100)	
Wajid et al., (2021) (88)	ECR	Paquistão	Mulheres com anemia pós-parto		Carboximaltose férrica	Sacarato hidróxido férrico IV	3
				N	80	80	
				Idade – média (DP)	26,86 (4,32)	23,16 (5,17)	
				Sexo – N (%) mulheres	80 (100)	80 (100)	
Laso-Morales et al., (2022) (89)	ECR aberto	Espanha	Pacientes adultos com câncer colorretal eletiva		Carboximaltose férrica	Sacarato hidróxido férrico IV	4
				N	50	51	
				Idade – média (DP)	73 (10)	71 (12)	
				Sexo – N (%) mulheres	31 (62,0)	26 (51)	

DP significa desvio padrão; ECR significa nensaio clínico randomizado.

ANEXO 7. Avaliação de qualidade da evidência pela ferramenta GRADE

Quadro 51. Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE para a comparação carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro, derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro e derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica.

Desfecho (importância)	Tratamentos (intervenção vs. comparador) (Nº de estudos)	Efeito do tratamento (ICr95%)	Efeitos absolutos antecipados (ICr95%) por 1000 pacientes				Qualidade da evidência	Detalhes do julgamento
			Definição	Intervenção	Comparador	Diferença em número de pacientes		
Hemoglobina (crítico)	Carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro (2)	DM: +0,67 g/dL (-0,58 até 1,91)	Número de participantes com aumento >2 d/dL	953 (774 até 995)	884 (843 até 918)	67 a mais (107 a menos, 122 a mais)	 Baixa	- Risco de viés: Com limitações graves (-1 ponto) - Imprecisão grave (-1 ponto)
	Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro (2)	DM: +0,42 g/dL (-0,83 até 1,67)		933 (724 até 993)	884 (843 até 918)	48 a mais (155 a menos, 115 a mais)	 Moderada	Imprecisão grave (-1 ponto)
	Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica (1)	DM: -0,24 g/dL (-1,69 até 1,21)		933 (724 até 993)	953 (774 até 995)	18 a menos (-176 a menos, 116 a mais)	 Moderada	Imprecisão grave (-1 ponto)
Ferritina (importante)	Carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro (2)	DM: +51,3 ng/mL (-52,7 até 155,3)	Número de participantes com aumento >30 ng/mL	927 (489 até 997)	786 (727 até 838)	138 a mais (293 a menos, 234 a mais)	 Muito baixa	- Risco de viés: Com limitações graves (-1 ponto) - Inconsistência grave (-1 ponto) - Imprecisão grave (-1 ponto)
	Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro (2)	DM: +45,9 ng/mL (-58 até 149,7)		917 (467 até 996)	786 (727 até 838)	128 a mais (315 a menos, 231a mais)	 Baixa	- Inconsistência grave (-1 ponto) - Imprecisão grave (-1 ponto)
	Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica (1)	DM: -5,4 ng/mL (-132,9 até 122,2)		917 (467 até 996)	927 (489 até 997)	7 a menos (385 a menos, 354 a mais)	 Baixa	- Inconsistência grave (-1 ponto) - Imprecisão grave (-1 ponto)

Desfecho (importância)	Tratamentos (intervenção vs. comparador) (Nº de estudos)	Efeito do tratamento (ICr95%)	Efeitos absolutos antecipados (ICr95%) por 1000 pacientes				Qualidade da evidência	Detalhes do julgamento
			Definição	Intervenção	Comparador	Diferença em número de pacientes		
Hipofosfatemia (Importante)	Carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro (1)	RR: 26,6 (5,47 até 129,6)	Número de pacientes com hipofosfatemia	237 (52 até 620)	12 (6 até 20)	224 a mais (43 a mais, 606 a mais)	 Alta	- A evidência não foi rebaixada por risco de viés - Vieses presentes nos estudos reduziram a magnitude das associações (a favor da carboximaltose férrica), o que aumenta a nossa confiança nos resultados - A evidência não foi rebaixada por imprecisão, pois o intervalo de credibilidade inferior engloba efeitos grandes e importante
	Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro (2)	RR: 1,85 (0,72 até 4,76)		21 (7 até 61)	12 (6 até 20)	9 a mais (3 a menos, 46 a mais)	 Moderada	Imprecisão grave (-1 ponto)
	Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica (1)	RR: 0,07 (0,02 até 0,30)		21 (7 até 61)	237 (52 até 620)	212 a menos (583 a menos, 37a menos)	 Moderada	Viés de publicação: (-1 ponto). Apesar de não necessariamente ser definido como viés de publicação, a estimativa foi majoritariamente derivada da evidência direta de um estudo que consistiu na combinação de dois ensaios realizados para apoiar a submissão ao <i>Food and Drug Administration</i>
Eventos adversos emergentes do tratamento para populações mistas (importante)	Carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro (1)	RR: 1,59 (0,65 até 3,88)	Número de pacientes com qualquer evento adverso	235 (86 até 518)	148 (127 até 170)	87 a mais (61 a menos, 367 a mais)	 Baixa	- Risco de viés: Com limitações graves (-1 ponto) - Imprecisão grave (-1 ponto)
	Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro (2)	RR: 0,86 (0,37 até 2,01)		128 (51 até 281)	148 (127 até 170)	20 a menos (97 a menos, 131 a mais)	 Moderada	Imprecisão grave (-1 ponto)
	Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica (1)	RR: 0,55 (0,21 até 1,43)		128 (51 até 281)	235 (86 até 518)	103 a menos (348 a menos, 52 a mais)	 Moderada	Imprecisão grave (-1 ponto)

Desfecho (importância)	Tratamentos (intervenção vs. comparador) (Nº de estudos)	Efeito do tratamento (ICr95%)	Efeitos absolutos antecipados (ICr95%) por 1000 pacientes				Qualidade da evidência	Detalhes do julgamento
			Definição	Intervenção	Comparador	Diferença em número de pacientes		
Eventos adversos que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões (importante)	Carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro (1)	RR: 0,99 (0,56 até 1,77)	Número de pacientes que abandonaram o estudo ou foram excluídos por qualquer motivo.	122 (64 até 214)	123 (104 até 144)	1 a menos (57 a menos, 87 a mais)	 Baixa	- Risco de viés: Com limitações graves (-1 ponto) - Imprecisão grave (-1 ponto)
	Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro (2)	RR: 0,89 (0,56 até 1,42)		109 (65 até 174)	123 (104 até 144)	14 a menos (57 a menos, 47 a mais)	 Moderada	Imprecisão grave (-1 ponto)
	Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica (1)	RR: 0,89 (0,46 até 1,72)		109 (65 até 174)	122 (64 até 214)	13 a menos (100 a menos, 59 a mais)	 Moderada	Imprecisão grave (-1 ponto)
Eventos adversos graves (crítico)	Carboximaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro (1)	RR: 1,03 (0,36 até 2,92)	Número de pacientes com qualquer evento adverso grave	17 (5 até 54)	17 (10 até 27)	Sem pacientes adicionais (11 a menos, 33 a mais)	 Baixa	- Risco de viés: Com limitações graves (-1 ponto) - Imprecisão grave (-1 ponto)
	Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro (2)	RR: 0,89 (0,21 até 3,83)		15 (3 até 72)	17 (10 até 27)	2 a menos (15 a menos, 52 a mais)	 Moderada	Imprecisão grave (-1 ponto)
	Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica (1)	RR: 0,88 (0,17 até 4,56)		15 (3 até 72)	17 (5 até 54)	2 a menos (33 a menos, 48 a mais)	 Moderada	Imprecisão grave (-1 ponto)

Legenda: **Alta** significa que existe confiança de que o efeito de tratamento verdadeiro está próximo ao da estimativa obtida; **Moderada** significa que existe uma confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito real esteja próximo à estimativa obtida, 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 observada; **Muito baixa:** Existe pouquíssima confiança no efeito de tratamento; é provável que o efeito real seja substancialmente diferente da estimativa observada.

ANEXO 8. Obtenção das probabilidades de resposta terapêutica

As probabilidades de resposta terapêutica em nível de participantes (p.e., probabilidade de aumento nos níveis de Hb >2 g/dL) foram obtidas por meio das distribuições posteriores bayesianas (oriundas da NMA). Para realizar esses cálculos, foram utilizadas também evidência externa sobre os DPs da Hb e da ferritina. Esses parâmetros foram obtidos a partir de dois estudos conduzidos no Brasil, em populações semelhantes àquelas atendidas pelo SUS (n = 136 participantes) (65,66). Nesses estudos, todos os participantes possuíam o diagnóstico de anemia ferropriva e apresentaram intolerância ao ferro oral ou tiveram uma resposta insatisfatória ao tratamento com ferro oral (65,66).

Considerando a estrutura hierárquica do modelo de NMA, assumiu-se que o valor dos biomarcadores (Hb ou ferritina) no indivíduo j na população i , μ_{ji} , depende de μ_i , a média verdadeira da população i . Denotando δ como o ponto de corte que define a resposta terapêutica ($\delta = 2$ para a Hb e $\delta = 30$ para a ferritina), estabeleceu-se que:

$$Pr(\mu_{ji} > \delta | N) = E[Pr(\mu_{ji} > \delta | \mu_i) | N]$$

Equação 1. *Cutoff* clínico adotado para hemoglobina e ferritina utilizada para obtenção das probabilidades.

Legenda: N representa o tamanho da amostra.

Assumindo uma distribuição aproximadamente normal, tem-se que:

$$Pr(\mu_{ji} > \delta | \mu_i) = 1 - \Phi\left(\frac{\delta - \mu_i}{\sigma}\right)$$

Equação 2. Distribuição cumulativa normal utilizada para obtenção das probabilidades.

Onde Φ é a distribuição cumulativa normal padrão e σ é o DP – considerado o mesmo para todas as populações ($\sigma = 1,4$ para a hb e $\sigma = 77,5$ para a ferritina) (65,66). Assim a probabilidade de resposta terapêutica pode ser calculada como:

$$Pr(\mu_{ji} > \delta | N) = 1 - E\left[\Phi\left(\frac{\delta - \mu_i}{\sigma}\right)\right]$$

Equação 3. Aproximação média da distribuição posterior (n = 500.000 simulações).

Na equação (3), $E\left[\Phi\left(\frac{\delta - \mu_i}{\sigma}\right)\right]$ foi aproximada pela média da distribuição posterior, sendo considerando todas as 500.000 simulações do modelo da NMA ($i = 1, \dots, 500.000$).

ANEXO 9. Macrocusteio

Quadro 52. Recursos e custos relacionados ao acompanhamento dos pacientes com anemia por deficiência de ferro.

Parâmetro	Quantidade	Valor unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 08/2023	03.01.01.007-2 (114)
Hemograma completo	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 08/2023	02.02.02.038-0 (114)
Dosagem de ferritina	2	R\$ 15,59	R\$ 31,18	SIGTAP 08/2023	02.02.01.038-4 (114)
Custo total			R\$ 59,40		

Quadro 53. Recursos e custos relacionados à correção do fósforo devido à hipofosfatemia (aplicado a 90% dos casos de hipofosfatemia).

Item	% em uso	Quantidade	Valor unitário	Custo total	Fonte	Código
Dosagem de fósforo	100%	5	R\$ 1,85	R\$ 9,25	SIGTAP 08/2023	02.02.01.043-0 (114)
Consulta especialista	100%	5	R\$ 10,00	R\$ 50,00	SIGTAP 08/2023	03.01.01.007-2 (114)
Custo total				R\$ 59,25		

ANEXO 10. Revisão rápida dos dados epidemiológicos para a análise de impacto orçamentário

Anemia por deficiência de ferro

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos epidemiológicos de ADF, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 54. Qual a prevalência e a incidência da anemia por deficiência de ferro?

Quadro 54. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a epidemiologia da anemia por deficiência de ferro.

P – População	Pacientes com anemia por deficiência de ferro
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> • Incidência • Prevalência
Desenho de estudo (<i>study</i>)	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal)

Fontes de informação e estratégia de busca

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 26 de agosto de 2023 exclusivamente no MEDLINE (via PubMed). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no

Quadro 55. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. Vale salientar que nos casos em que os estudos de revisão sistemática não respondiam à pergunta de pesquisa, os estudos primários incluídos nos estudos de revisão sistemática da fase 3 foram usados.

Quadro 55. Estratégia de busca na base de dados consultada para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da anemia por deficiência de ferro.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 26 de agosto de 2023	Resultados
MEDLINE (PUBMED)	#1: População (((((((Anemia, Iron-Deficiency [MeSH Terms]) OR (Anemia, Iron-Deficiency)) OR (Anemia, Iron Deficiency)) OR (Iron-Deficiency Anemia)) OR (Iron Deficiency Anemia)) OR (Anemias, Iron-Deficiency)) OR (Anemias, Iron Deficiency)) OR (Iron-Deficiency Anemias)) OR (Iron Deficiency Anemias)	23.556
	#2: Desfechos ("Incidence"[MeSH Terms] OR "Incidence"[Text Word] OR "Incidences"[Text Word] OR "secondary attack rate"[Text Word] OR "attack rate secondary"[Text Word] OR ("j rehabil assist technol eng"[Journal] OR "Rate"[All Fields]) AND "secondary attack"[Text Word]) OR "secondary attack rates"[Text Word] OR "incidence proportion"[Text Word] OR "incidence proportions"[Text Word] OR "proportion incidence"[Text Word] OR "attack rate"[Text Word] OR "attack rates"[Text Word] OR "rate attack"[Text Word] OR "cumulative incidence"[Text Word] OR "cumulative incidences"[Text Word] OR "incidence cumulative"[Text Word] OR "incidence rate"[Text Word] OR "incidence rates"[Text Word] OR "rate incidence"[Text Word] OR "person time rate"[Text Word] OR "person time rate"[Text Word] OR "person time rates"[Text Word] OR ("j rehabil assist technol eng"[Journal] OR "Rate"[All Fields]) AND "Person-time"[Text Word])) AND ("Prevalence"[MeSH Terms] OR "period prevalence"[Text Word] OR "period prevalences"[Text Word] OR "prevalence period"[Text Word] OR "point prevalence"[Text Word] OR "point prevalences"[Text Word] OR "prevalence point"[Text Word])	1.359.834
	((((((Prevalences[MeSH Terms]) OR (Period Prevalence[Text Word])) OR (Period Prevalences[Text Word])) OR (Prevalence, Period[Text Word])) OR (Point Prevalence[Text Word])) OR (Point Prevalences[Text Word])) OR (Prevalence, Point[Text Word])	348.884
	#3: Desenho de estudo "systematic review"[Publication Type] OR "systematic review"[Publication Type] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields] OR "systematic review"[Publication Type] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "review systematic"[All Fields] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[All Fields]	448.242
	#1 AND #2 AND #3	95

Resultados

Foram recuperados 95 registros na única base de dado consultada. Durante a triagem inicial, 89 registros foram excluídos. Na etapa seguinte, 6 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade. Ao final do processo, 6 registros foram excluídos. Ao consultar as referências dos estudos lidos na íntegra, foi incluído um estudo transversal brasileiro publicado por Machado *et al.*, (2019) (19), que avaliou a prevalência da ADF em pessoas adultas a partir da avaliação de amostra de sangue em pacientes incluídos na Pesquisa Nacional de Saúde de 2013. Os estudos excluídos e as justificativas estão mostrados no Quadro 56.

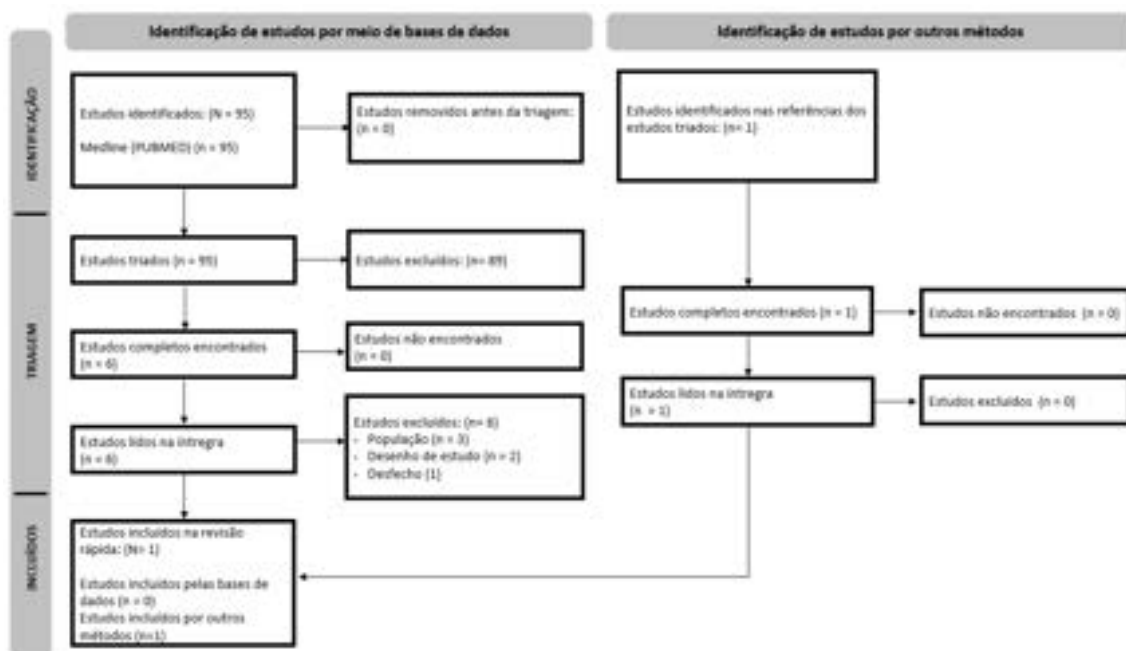


Figura 28. Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos da prevalência e incidência da ADF usada na elaboração da análise de impacto orçamentário

Quadro 56. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a prevalência da anemia por deficiência de ferro em pessoas adultas.

Autor	Título	Motivo de exclusão
Stoltzfus <i>et al.</i>, (2003) (1)	Iron deficiency: Global prevalence and consequences	Desenho de estudo: descrição narrativa de dados internacionais sobre a prevalência da anemia no mundo
Cancelo-Hidalgo <i>et al.</i>, (2013) (2)	Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review	Desfecho: avaliou a intolerância ao ferro oral em pacientes com ADF
Kassebaum <i>et al.</i>, (2014) (3)	A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010	Desenho de estudo: descrição narrativa de dados internacionais sobre a prevalência da anemia no mundo
Turawa <i>et al.</i>, (2021) (4)	Prevalence of Anaemia, Iron Deficiency, and Iron Deficiency Anaemia in Women of Reproductive Age and Children under 5 Years of Age in South Africa (1997–2021): A Systematic Review	População. Incluiu apenas mulheres em idade fértil e crianças
Cane <i>et al.</i>, (2022) (5)	Anemia in Pregnant Women and Children Aged 6 to 59 Months Living in Mozambique and Portugal: An Overview of Systematic Reviews	População. Incluiu apenas mulheres gestantes e bebês
Macena <i>et al.</i>, (2022) (6)	Prevalence of iron deficiency anemia in Brazilian women of childbearing age: a systematic review with meta-analysis	População. Incluiu apenas mulheres em idade fértil e crianças

Referência – estudos excluídos da revisão rápida

1. Stoltzfus RJ. Iron deficiency: Global prevalence and consequences. *Food and Nutrition Bulletin* 2003; 24(4):S99-S104.
2. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Recasens MC et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Current Medical Research & Opinion* 2013;29(4):291–303.
3. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123(5):615-624.
4. Turawa E, Awotiwon O, Dhansay MA, Cois A, Labadarios D, Bradshaw et al. Prevalence of Anaemia, Iron Deficiency, and Iron Deficiency Anaemia in Women of Reproductive Age and Children under 5 Years of Age in South Africa (1997–2021): A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021;18: 12799.
5. Cane RM, Chidassica JB, Varandas L, Craveiro I. Anemia in Pregnant Women and Children Aged 6 to 59 Months Living in Mozambique and Portugal: An Overview of Systematic Reviews. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022;19:4685.
6. Macena M, Praxedes D, De Oliveira AD, Paula D, Barros M, Silva Júnior A. Prevalence of iron deficiency anemia in Brazilian women of childbearing age: a systematic review with meta-analysis. *PeerJ* 2022;10:e12959.

Intolerância ao ferro de uso oral em pacientes com ADF

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos epidemiológicos da incidência da intolerância ao ferro de uso oral em pacientes com ADF, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 54. Qual a prevalência e a incidência da intolerância ao ferro de uso oral em pacientes com ADF?

Quadro 57. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para a anemia por deficiência de ferro.

P – População	Pacientes com anemia por deficiência de ferro intolerantes ao ferro de uso oral
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> • Incidência • Prevalência
Desenho de estudo (<i>study</i>)	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; estudo transversal) Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal)

Fontes de informação e estratégia de busca

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 26 de agosto de 2023 exclusivamente no MEDLINE (via PubMed). A estratégia de busca foi a mesma daquela adotada para a análise da prevalência e incidência da ADF e mostrada no Quadro 55. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. Vale salientar que nos casos em que os estudos de revisão sistemática não respondiam à pergunta de pesquisa, os estudos primários incluídos nos estudos de revisão sistemática da fase 3 foram usados.

Resultados

Foram recuperados 95 registros na única base de dado consultada. Durante a triagem inicial, 89 registros foram excluídos. Na etapa seguinte, 6 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade. Ao final do processo, 5 registros foram excluídos. Foi incluída uma revisão sistemática conduzida por Cancelo-Hidalgo *et al.*, (2013) (122) que avaliou a intolerância às diferentes apresentações de ferro para uso oral no tratamento da ADF, a partir da estudos publicados até janeiro de 2009. A partir de 111 estudos incluídos envolvendo 10.695 participantes com ADF, os resultados do citado estudo apontaram que 32,3% (OR: 11,15; IC95%: 5,29–23,54) dos pacientes apresentaram intolerância aos sais de ferro, medicamento incorporado no SUS. Os estudos excluídos e as justificativas estão mostrados no Quadro 58.

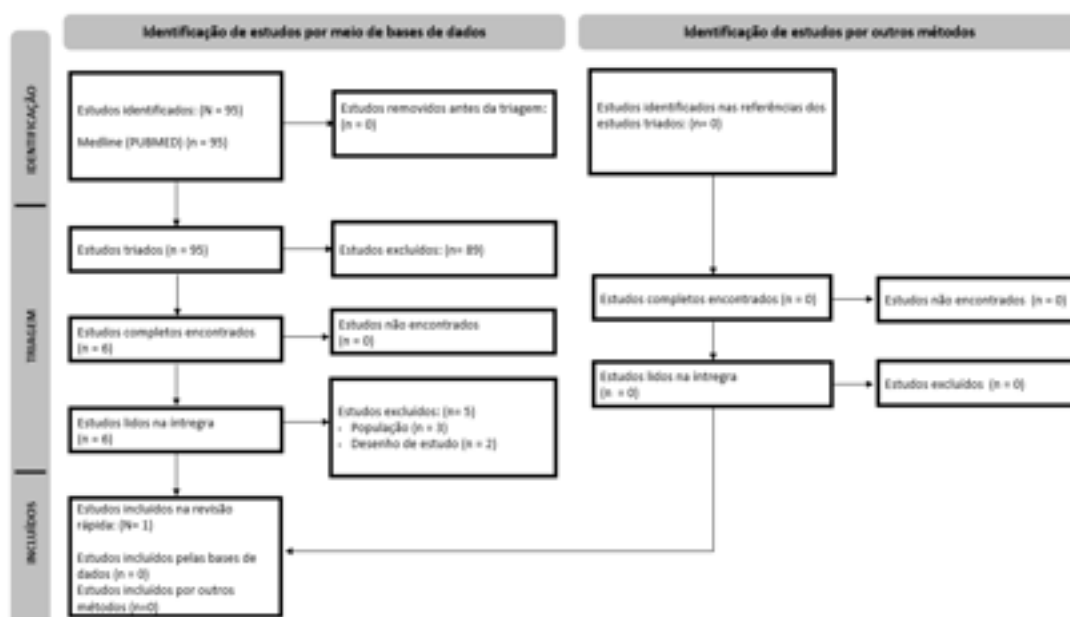


Figura 29. Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos da prevalência e incidência da intolerância ao ferro de uso oral em pacientes com ADF para a elaboração da análise de impacto orçamentário

Quadro 58. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a prevalência da anemia por deficiência de ferro em pessoas adultas.

Autor	Título	Motivo de exclusão
Stoltzfus <i>et al.</i>, (2003) (1)	Iron deficiency: Global prevalence and consequences	Desenho de estudo: descrição narrativa de dados internacionais sobre a prevalência da anemia no mundo
Kassebaum <i>et al.</i>, (2014) (2)	A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010	Desenho de estudo: descrição narrativa de dados internacionais sobre a prevalência da anemia no mundo
Turawa <i>et al.</i>, (2021) (3)	Prevalence of Anaemia, Iron Deficiency, and Iron Deficiency Anaemia in Women of Reproductive Age and Children under 5 Years of Age in South Africa (1997–2021): A Systematic Review	População. Incluiu apenas mulheres em idade fértil e crianças
Cane <i>et al.</i>, (2022) (4)	Anemia in Pregnant Women and Children Aged 6 to 59 Months Living in Mozambique and Portugal: An Overview of Systematic Reviews	População. Incluiu apenas mulheres gestantes e bebês
Macena <i>et al.</i>, (2022) (5)	Prevalence of iron deficiency anemia in Brazilian women of childbearing age: a systematic review with meta-analysis	População. Incluiu apenas mulheres em idade fértil e crianças

Referência – estudos excluídos da revisão rápida

1. Stoltzfus RJ. Iron deficiency: Global prevalence and consequences. *Food and Nutrition Bulletin* 2003; 24(4):S99-S104.
2. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123(5):615-624.
3. Turawa E, Awotiwon O, Dhansay MA, Cois A, Labadarios D, Bradshaw et al. Prevalence of Anaemia, Iron Deficiency, and Iron Deficiency Anaemia in Women of Reproductive Age and Children under 5 Years of Age in South Africa (1997–2021): A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021;18: 12799.
4. Cane RM, Chidassica JB, Varandas L, Craveiro I. Anemia in Pregnant Women and Children Aged 6 to 59 Months Living in Mozambique and Portugal: An Overview of Systematic Reviews. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022;19:4685.
5. Macena M, Praxedes D, De Oliveira AD, Paula D, Barros M, Silva Júnior A. Prevalence of iron deficiency anemia in Brazilian women of childbearing age: a systematic review with meta-analysis. *PeerJ* 2022;10:e12959.